

FOCUS MUL



ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



Thema „Medizintechnik“



Wir begleiten Sie

Steigende Forderungen nach Kosteneffizienz und Behandlungsqualität im Gesundheitswesen stellen Klinikpersonal und Krankenhaus-Management vor neue Herausforderungen. Im Mittelpunkt Ihres Interesses stehen transparente Prozesse, integrierte Lösungen, Qualität und Wirtschaftlichkeit. Wir kalkulieren dabei alle Bereiche der Patientenprozesskette mit ein: vom Notfall über die Anästhesie, den OP und die Intensivmedizin bis zum Home-Care-Bereich.

Unser Wissen und unsere Erfahrung sind das Ergebnis von über 100 Jahren Zusammenarbeit - mit Partnern wie Ihnen auf der ganzen Welt. Darum bieten wir Ihnen individuelle Lösungen, vom Einzelgerät bis zu integrierten Systemlösungen mit Patienten-Daten-Management. Plus technischer Dienstleistungen, Prozessmanagement, Training, Personalentwicklung und Versorgungsmanagement. Das bedeutet für Sie: prozessorientierte Lösungen aus einer Hand.

Dräger
M E D I C A L

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck

20. Jahrgang – Heft 1 – März 2003

Themenheft „Medizintechnik“

Inhalt

Editorial

Medizintechnik P. Schmucker	4
--------------------------------	---

Einführung

Die Medizintechnik im Raum Lübeck, die Sicherheit in der Anästhesie und Ewald Konecny P. Schmucker	6
---	---

Originalarbeiten

Auf dem Weg zu einer automatischen Auswertung akustisch evozierter Potentiale im Narkosemonitoring W. Nahm, G. Stockmanns, J. Abke, E. Kochs	16
Modell der Thermoregulation Frühgeborener – Simulation der thermoregulatorischen Reife O. Bussmann	33
Modell zur Simulation der Wärmeabgabe von Frühgeborenen R. T. Frankenberger	39
Der Einsatz von CO ₂ -Gasentladungslampen für die nichtinvasive Diagnose von <i>Helicobacter pylori</i> Z.-E. Hussein, M. Kelling und E. Konecny	51
The Pulse Oximeter Calibrator Project – Das Pulsoximeter-Kalibrator Projekt C. Hornberger, E. Konecny, Ph. Knoop, H. Matz, W. Nahm, F. Dörries, H. Gehring, J. Otten, H. Frankenberger, R. Bonk, P. Wouters, G. Meyfroidt, J. A. Gil-Rodriguez, L. Ponz, J. Avgerinos, K. Benekos, J. Valais, A. Karoutis, A. Ikiades, S. Weiniger	57
Simplified Path Length Model of Pulse Oximetry – Vereinfachtes Weg-Längen-Modell der Pulsoximetrie P. Mannheimer	65

Übersichten

The European Operating Room of the Future – Der Europäische Operationssaal der Zukunft J. A. Gil-Rodriguez	73
Medizintechnik und Chirurgie – Von grenzenloser Perspektive zur Ökonomie J. Nolde, S. Farke und H. P. Bruch	77
Die Medizintechnik aus der Sicht der Patientenbetreuung am Beispiel der Labordiagnostik M. Seyfarth	80
Two Revolutions in Critical Care Medicine: Blood Gas and Oximetry – Zwei Revolutionen bei der Behandlung kritisch kranker Patienten: Die Blutgasanalyse und die Oximetrie J. Severinghaus	85
Jahresinhaltsverzeichnis Focus MUL, 19. Jahrgang (2002)	I

Die Abbildung auf dem Titelblatt zeigt das Pulsoximeter-Labor mit einer Probandin zur Generierung von Referenz-Spektren für den Pulsoximeter-Kalibrator (Seite 57 ff. C. Hornberger et al.)

Medizintechnik

Die für das industrielle und wirtschaftliche Umfeld der Region Lübeck so wichtige Medizintechnik basiert im wesentlichen auf vier Säulen:

- Der Fertigung hochqualifizierter, international konkurrenzfähiger Produkte durch die Industrie,
- der intensiven Verknüpfung von Forschung, Entwicklung und patientenbezogener Anwendung durch die Universität zu Lübeck, die FHL und das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
- der strukturellen Erweiterung der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Lübeck durch informationswissenschaftliche Institute und schließlich
- der Ausbildung durch die Universität zu Lübeck und die Fachhochschule Lübeck in gemeinsamen Studiengängen.

Im industriellen Bereich der Gesundheitswirtschaft im Land Schleswig-Holstein werden mit ca. 8 Mrd. Euro rund 32 % des Jahresumsatzes des gesamten produzierenden Gewerbes erwirtschaftet (Stand 10/2000). Dies unterstreicht die für das Land Schleswig-Holstein überdurchschnittlich hohe Bedeutung der Gesundheitswirtschaft im Vergleich zum Durchschnitt anderer Bundesländer (hier ca. 13,6 %).

Vom Land Schleswig-Holstein wird diesem Schwerpunkt im Raum Lübeck durch den Aufbau des Hochschulstadtteils mit Multifunktionszentrum, dem Neubau eines gemeinsamen Institutsgebäudes für Informatik und Medizintechnik der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck sowie die exzellente Verkehrsanbindung durch die A1 und die A20, den neuetablierten Bahnhof St. Jürgen und den aufstrebenden Flughafen Blankensee Rechnung getragen.

Die Vernetzung von Industrie, Universität und Fachhochschule hat eine Reihe von weiteren interdisziplinären Organisationen ins Leben gerufen, von denen nur einige beispielhaft erwähnt seien:

- Die Technologiestiftung Schleswig-Holstein (TSH) koordiniert mit der Technologie-Transfer-Zentrale Schleswig-Holstein (ttzsh) die Beratung und Förderung junger Unternehmen, die sich im Lande niederlassen möchten.
- Die AGMT ist eine Vereinigung von derzeit mehr als 60 Unternehmen aus Schleswig-Holstein und den

angrenzenden Bundesländern Hamburg und Mecklenburg-Vorpommern sowie den Medizintechnik-relevanten Hochschulinstituten und Forschungseinrichtungen des Landes in Verbindung mit dem Universitätsklinikum.

- Das Forum für Medizintechnik, ein Initiative der Universität zu Lübeck, der Fachhochschule Lübeck und der Fa. Dräger Medical AG Lübeck hat zum Ziel, einerseits den auf dem Gebiet der Medizintechnik bestehenden Aus- und Weiterbildungsbedarf zu befriedigen und andererseits eine Plattform für den zukunftsorientierten Gedankenaustausch von Anwendern, Wissenschaftlern und Herstellern zu bilden. Gearbeitet wird in Form von Seminaren mit hohem Trainingsanteil, Vortragsveranstaltungen, Symposien und Podiumsdiskussionen, die vom Zentrum für Fernstudium und Weiterbildung der Universität zu Lübeck organisiert werden.

Universität und Fachhochschule haben der Bedeutung der Medizintechnik für den norddeutschen und baltischen Raum Rechnung getragen und einen fachübergreifenden englischsprachigen Studiengang eingerichtet. Er wird von beiden Hochschulen als ein gemeinsamer Studiengang angeboten, richtet sich an Bewerber mit einem technischen Ingenieur- oder Bachelor-Abschluss und schließt mit dem Master of Science (M. Sc.) in Medical Technology ab. Die Lehrveranstaltungen der Fachhochschule werden vom Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften durchgeführt und die der Universität werden von den Instituten für Signalverarbeitung und Prozessrechenstechnik, für Medizintechnik, für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, für Anatomie und für Physiologie angeboten. Die Lehrveranstaltungen werden in englischer Sprache durchgeführt, was die internationale Ausrichtung dieses Studiums unterstreicht.

Das Bild der Medizintechnik im norddeutschen Raum wird seit nahezu 30 Jahren entscheidend durch die Arbeit von Prof. Dr. rer. nat. Ewald Konecny gezeichnet. Er wechselte 1975 zum Aufbau der Grundlagenentwicklung der Fa. Dräger Medical nach Lübeck und war dort seit 1981 bis 1992 als Direktor für Forschung, Entwicklung und Konstruktion zuständig. Seit 1992 leitet er das Institut für Medizintechnik der Lübecker Universität.

Er nahm als Experte für Medizintechnik im Herbst 2000 an einer Fernostreise der Ministerpräsidentin des Landes Schleswig-Holstein und der Ministerin für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Kultur nach Japan und China teil und bahnte einen regen Austausch zwischen der Universität zu Lübeck und Universitäten beider Länder an, und er eröffnete Möglichkeiten für medizintechnische Unternehmen aus dem norddeutschen Raum, sich dort niederzulassen.

Durch sein Wirken im Bereich der Grundlagenforschung, Entwicklung und Konstruktion schuf Professor Konecny die Basis der Fa. Dräger Medical AG, die sie heute zum erfolgreichen und international bedeutsamen Hersteller für Beatmungsgeräte im Bereich der Anästhesie und Intensivmedizin macht. Große, multizentrisch und europaweit angelegte Projekte wie die Messung der Narkosetiefe mit evozierten Potentialen (die Arbeit von Nahm et al. in diesem Heft), die technische Entwicklung eines Kalibrators für Pulsoximeter (die Arbeit von Hornberger et al. in diesem Heft) die Zusammenarbeit mit weltweit führenden Unternehmen (die Arbeit von Mannheimer et al. in diesem Heft) und die enge Kooperation mit der Amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und dem Komitee für internationale Standards (ISO) bilden das Fundament für seine wissenschaftliche Arbeit. Die Idee, das Bakterium *Helicobacter pylori* als Ursache schwerer gastrointestinaler Erkrankungen nicht-invasiv durch ein neues Atemtest-Gerät direkt am Patienten und innerhalb von 20 Minuten zu diagnostizieren (die Arbeit von Hussein et al. in diesem Heft), wobei der Nachweis von ^{13}C aus dem

Stoffwechselabbau von Harnstoff in der Ausatemluft geführt wird, macht dieses Verfahren schmerzfrei und kostengünstig im Gegensatz zu den schmerzhaften, teuren und aufwendigen endoskopischen Untersuchungen.

In der vorliegenden Ausgabe von FOCUS MUL wird das breite Spektrum der medizintechnischen Aktivitäten von Prof. Konecny dargestellt. Die wissenschaftlichen Arbeiten demonstrieren, welche Vielfalt von Innovationen sich aus diesem Bereich heraus für die Universität, die Fachhochschule und für die Medizintechnik im Raum Lübeck insgesamt ergeben. Die Übersichtsarbeiten skizzieren zukünftige Strategien, die sich durch den Wandel im Umfeld der Universität und des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein ergeben. Weltweit führende Unternehmen aus dem Bereich Patientenmonitoring und Medizintechnik haben sich spontan bereit erklärt, diese Ausgabe „Medizintechnik“ von FOCUS MUL zu unterstützen. Ihnen allen sei hiermit gedankt.

Besonders herzlich gedankt sei Herrn Prof. Dr. med. H. Gehring für seine umfassende Planung und die redaktionelle Bearbeitung der Beiträge.

P. Schmucker*

* Prof. Dr. med. Peter Schmucker, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Prorektor der Universität zu Lübeck, ist Gast-Editor dieser Themenausgabe des Focus MUL zur Medizintechnik.

Was wir für Sie tun, hat ...



...Hand und Fuß

- ◆ Orthopädie-Technik
- ◆ Rehabilitations-Technik
- ◆ Sanitätshaus
- ◆ Care-Center



Schütt & Grundei

Sanitätshaus am Klinikum®

Osterweide 2c

☎ 04 51 / 89 07 - 133

direkt
gegenüber der
UKL

Aus der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schmucker)

Die Medizintechnik im Raum Lübeck, die Sicherheit in der Anästhesie und Ewald Konecny

P. Schmucker

Zusammenfassung

Die Region Lübeck ist seit dem Ausgang des 19. Jahrhunderts weltweit ein Zentrum der Entwicklung und Produktion von medizintechnischen Geräten für die in der Mitte des 19. Jahrhunderts ins Leben getretene Anästhesie. Mit der Bereitstellung von Narkosebeatmungsgeräten, komplexen Systemen (Monitoring) zur Überwachung lebenswichtiger Organfunktionen und ganzen Arbeitsplätzen für die Anästhesie und Intensivtherapie wird ein wesentlicher Beitrag für die Sicherheit des Patienten während der Narkose und der Betreuung auf der Intensivstation geleistet. Die Bedeutung der Kapnometrie und Pulsoximetrie in diesem Zusammenhang ist besonders hervorzuheben. Aktuelle Untersuchungen an großen Patientenkollektiven zeigen einen deutlichen Rückgang des Anästhesierisikos trotz der Ausweitung der operativen Medizin auf Patienten extremer Alters- und Risikoklassen in den letzten Jahrzehnten und betonen die Bedeutung der modernen Überwachungsverfahren. In der Interaktion von Fachhochschule Lübeck, verschiedenen Industrieunternehmen im gleichen geographischen Raum und Universität Lübeck ergeben sich optimale Voraussetzungen für medizinische und medizintechnische Weiterentwicklungen. Die Bedeutung der auf diesem Gebiet tätigen Institutionen und insbesondere des durch Prof. Konecny geleiteten Institut für Medizintechnik der Universität Lübeck wird hervorgehoben.

Summary

Since the end of the 19th century the Luebeck area has represented a leading global centre for the development and production of medical-technological devices for anaesthesia, a discipline which first came to life in the mid-19th century. Major strides have been made for patient safety during anaesthesia or patient care in the intensive care unit with the establishment of mechanical ventilators for anaesthesia and complex systems (monitoring) for supervising vital organ functions and entire work places for anaesthesia or intensive therapy. The importance of capnometry and pulse oximetry in this regard is worthy of special mention. Current stu-

dies on large patient collectives have shown a clear reduction in anaesthesia risk despite trends towards applying operative medicine to more extreme age and risk groups over the last decades, and have stressed the importance of modern monitoring procedures. With the collaboration of the University of Applied Science, various industrial manufacturers in the Luebeck area and the University of Luebeck, optimal conditions have arisen for medical-technological and clinical developments. The importance of the institutions active in this area and especially that of the Institute of Medical Technology at the Medical University of Luebeck under the directorship of Prof. Konecny is stressed in this article.

1. Von Lübeck in die Welt: Anästhesietechnik

Die Anästhesie kann auf eine nun etwas mehr als 150jährige Geschichte zurückblicken. Ihre Entwicklung über diesen Zeitraum hinweg ist geprägt von einer Reihe von Meilensteinen (2).

Die ersten 50 Jahre waren charakterisiert durch die vorwiegende Anwendung der Allgemeinanästhesie beim am offenen System spontanatmenden Patienten. Zwar gab es Ende des 19. Jahrhunderts bereits wesentliche Fortschritte vor allem in der Regionalanästhesie, von denen nur einige erwähnt seien.

So wurde Kokain nach der Extraktion durch Albert Niemann bereits 1862 von der Firma Merck als industrielles Produkt angeboten und von den Ophthalmologen Carl Koller 1880 in die Schleimhutanästhesie bei ophthalmologischen Eingriffen sowie 1888 durch Maximilian Oberst mit der Beschreibung des gleichnamigen Verfahrens als erste Form der peripheren Leitungsanästhesie in das therapeutische Spektrum der kleinen Chirurgie eingeführt (2). Am 15. August 1898 führte schließlich August Bier aus Kiel die erste Spinalanästhesie im Selbstversuch durch und wurde damit bahnbrechend für die weitere Entwicklung der Regionalanästhesie (2).

Doch nur wenige Jahre nach diesem vorläufigen Höhepunkt in der Entwicklung der Regionalanästhesie kam

es auch zu einem bahnbrechenden Fortschritt in der Allgemeinanästhesie.

So sahen die ersten Narkose-Apparate aus

Bereits kurz nach der ersten chirurgischen Anästhesie am 16. Oktober 1846 hatten Versuche eingesetzt, die Dosierung des Inhalationsanästhetikums durch apparative Vorrichtungen genauer zu regulieren. Das Resultat waren unterschiedliche, meist nur relativ kurzlebige Apparate, alle nach wie vor basierend auf der Applikation des Anästhetikums im offenen System am spontanatmenden Patienten. Entscheidend für die weitere Entwicklung sollte der „Roth-Dräger-Narkoseapparat“ sein, nach der Patentschrift 154339 vom 26. August 1902 eine „Vorrichtung zur Regelung der zu zerstäubenden Flüssigkeitsmenge bei Inhalationsapparaten“ (6). Grundlage dieses Apparates war ein von der Firma Dräger und Gerling in Lübeck entwickeltes Reduzierventil für unter Überdruck stehende Gase. Zwar hatte es schon seit der Mitte des 19. Jahrhunderts vor allem in England hergestellte Reduzierventile gegeben, doch waren diese technisch relativ unausgereift und vor allem schwer und unhandlich. Das Drägersche Reduzierventil, das ursprünglich für den „patentierten selbstthätigen Bierdruck-Apparat „Lubeca“ zum Ausschank von Bier mittelst flüssiger Kohlensäure“ entwickelt worden war, zeigte dem gegenüber kleinere Abmessungen und ein wesentlich geringeres Gewicht (5). Nun stand seit 1895 durch das von Carl von Linde an der Technischen Universität München entwickelte Verfahren zur Luftverflüssigung ausreichend Sauerstoff in Überdruckbehältern zur Verfügung (12). Dies gab den Ingenieuren Heinrich und Bernhard Dräger die Möglichkeit, die Technik des Druckreduzierventiles auf Sauerstoffdruckbehälter zu übertragen und somit die Grundlage des „Roth-Dräger-Narkoseapparates“ zu schaffen (Abb. 1). Kernstück dieses Apparates war eine metallene Gesichtsmaske mit In- und Expirationsventil zur Raumluft, in welche der Sauerstoff nach Passieren der Druckreduzierung und eines zusätzlichen Feindosierventils sowie Anreicherung mit Chloroform in einem Feintropfglas eingeleitet wurde (6, 9, 15).

Warum im Norden Chloroform bevorzugt wurde

Der Bedarf für ein solches Gerät wurde durch die Notwendigkeit zur besonders exakten Dosierung des Narkosegases vor allem bei der Verwendung von Chloroform begründet (9). Es wurde angeführt, dass vor allem im „rauen Hamburger Klima“ nach der Verwendung von Äther im Gegensatz zum Chloroform besonders häufig pulmonale Infekte auftraten, die einen erheblichen Beitrag zur insgesamt hohen Narkosesterblichkeit (ein Todesfall auf 1.680 Anästhesien) leisteten (9). Neben der postoperativen bronchopulmonalen Infektion sollte der Apparat aber auch der Vermeidung von intra-

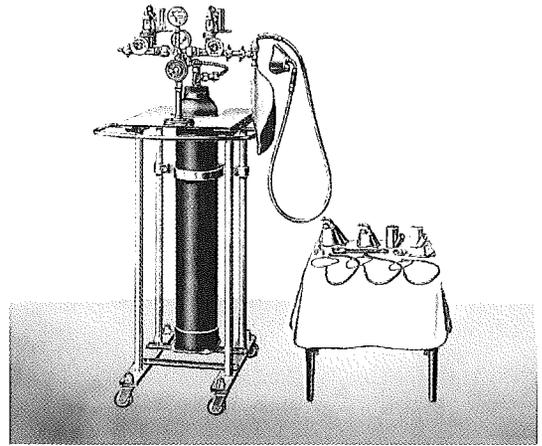


Abb. 1: Roth-Dräger-Narkoseapparat, Dräger Medical AG, Lübeck (Mit freundlicher Genehmigung)

operativem Sauerstoffmangel dienen: „Dieser Apparat sollte die Forderungen erfüllen, einmal eine gleichmäßige Zuführung genau bekannter Chloroformmengen zu ermöglichen und zweitens eine Überladung des Blutes mit Kohlendioxid durch Einverleibung ebenfalls bekannter Mengen von Sauerstoff zu begegnen“ (9, 15).

Ventilbewegung erlaubte respiratorisches Monitoring

Als weiterer Vorteil des Gerätes wird hervorgehoben, dass die Bewegungen des Expirationsventiles gut hörbar waren und damit zur Überwachung einer ausreichenden Atemfrequenz des Patienten herangezogen werden konnten (9). Zieht man in Betracht, dass die pathophysiologische Trennung zwischen Hyperkapnie und Hypoxie erst durch die Arbeiten von Astrup etwa 50 Jahre später klar wurden, so erhellt, dass durch das Roth-Dräger-Narkosegerät folgende Ziele erreicht werden sollten:

1. Eine genaue Dosierung des Narkosemittels in erster Linie aus medizinischen, in zweiter aber auch aus ökonomischen Gründen,
2. die Vermeidung von Hypoxie durch gezielte Zufuhr von Sauerstoff und
3. ein respiratorisches Monitoring auf Grundlage der Ventilbewegungen.

So begann die Sauerstoff-Therapie

Ganz abgesehen davon, dass die Patentierung des Roth-Dräger-Apparates der Nachweis des Beginnes der Sauerstofftherapie in der Medizin ist (17, 18), einer Therapie also, die heute zu den allgemeinsten und am wenigsten bestrittenen therapeutischen Prinzipien überhaupt gehört, wird vor allem klar, dass dieses Nar-

kosegerät bereits vor hundert Jahren ebenso wie heute den Zweck verfolgte, die perioperative Gesamtsterblichkeit ebenso abzusenken wie die Inzidenz spezifischer anästhesiebedingter und damit damals wie heute vor allem respiratorischer Zwischenfälle (11, 13). Obgleich die technischen Voraussetzungen für ein Monitoring von Sauerstoffzufuhr und -transport während der Narkose damals noch nicht gegeben waren, wurde einerseits die Bedeutung des Sauerstoffs für den Organismus bereits erkannt und wurden andererseits Therapieoptionen eröffnet, die auch vom Standpunkt der heutigen pathophysiologischen Betrachtung durchaus ihren Sinn haben.

CO₂-Absorber ermöglichen Narkosekreissystem

Mit der Einführung von CO₂-Absorbern auf der Basis von Calcium-Natriumhydroxyd war die Grundlage für die Etablierung von Narkosekreissystemen geschaffen. Das weltweit erste in Serie hergestellte Narkosegerät mit Kreissystem war das 1925 auf den Markt gebrachte „Narcylen-Narkosegerät“ nach Gauss und Wieland der Firma Dräger (2). Dieses Gerät wies ebenso wie bereits der Roth-Dräger-Apparat einen Reservoirbeutel auf, was grundsätzlich eine Überdruckbeatmung ermöglichte, die jedoch erst in Zusammenhang mit der Etablierung der intratrachealen Intubation und des Gebrauches von Muskelrelaxantien breite Anwendung fand (2).

Derzeitiger Höhepunkt der Entwicklung: Cicero und Zeus

Die weitere technologische Entwicklung der Narkoseapparate war zumindest im deutschsprachigen Raum weiterhin durch die Aktivitäten der Firma Dräger dominiert. Als Beispiele sollen lediglich die verschiedenen Versionen des „Sulla“ als reines Narkosebeatmungsgerät erwähnt werden, ebenso wie der durch Narkosebeatmungsgerät und zusätzliches Monitorteil charakterisierte Narkosearbeitsplatz „Cicero“ sowie der jüngst vorgestellte „Zeus“ als umfassender Narkosearbeitsplatz mit Beatmungsgerät und Monitoringteil sowie mit differenzierter Messung der in- und expiratorischen Narkose- und Atemgaskonzentrationen und damit der Möglichkeit zur bedarfsgerechten Anästhesie im geschlossenen Kreissystem (Abb. 2).

Medizin-Technik in Lübeck seit über 100 Jahren

Die an der Firma Dräger exemplarisch und stellvertretend für eine Vielzahl von hier nicht genannten Industrieunternehmen im gleichen geographischen Raum gezeigte kontinuierliche innovative Entwicklung medizintechnischer Geräte über nun mehr als 100 Jahre hinweg hat das industrielle Umfeld der Hansestadt Lübeck entscheidend mitgeprägt. Etwa 30% des gesamten Steueraufkommens des Landes Schleswig-Holstein



Abb. 2: Narkosearbeitsplatz „ZEUS“, Dräger Medical AG, Lübeck (Mit freundlicher Genehmigung)

wird durch Unternehmen aus dem Umfeld der Medizintechnik erbracht. Im südlichen Schleswig-Holstein und insbesondere im Raum Lübeck ist es zu einer beachtlichen Konzentration von solchen Unternehmen gekommen. Von besonderer Attraktion ist dabei die Möglichkeit der Kooperation in der technischen und wissenschaftlichen Entwicklung im Dreieck von Fachhochschule Lübeck, Industrieunternehmen und Universität Lübeck. Die Bedeutung der Medizintechnik wird u.a. durch einen neuetablierten Master-Studiengang „Medical Technology“ in englischer Sprache in Kooperation zwischen der Fachhochschule Lübeck und der Universität Lübeck unterstrichen. Die Bedeutung von Professuren für Medizintechnik an der Fachhochschule und an der Universität soll an dieser Stelle erst einmal nur erwähnt werden.

2. Die Anästhesie als Beispiel für die erfolgreiche Einführung von Sicherheitsstandards in der operativen Medizin

Mit der 1846 neuetablierten Methode der Anästhesie erhielt nicht nur die operative Medizin einen entschei-

denden Impuls, sondern es trat auch eine bis dahin unbekannt pathophysiologische Entität ins Leben: der Narkosezwischenfall.

Die Operation wird zur Routine

Während vor 1846 nur in seltenen Fällen als lebensrettende ultima ratio operiert worden war, konnten chirurgische Eingriffe nunmehr unter Anästhesie in für den Patienten tolerabler Weise durchgeführt werden und nahmen infolgedessen enorm zu. Damit verbunden war naturgemäß eine Zunahme von Komplikationen und Todesfällen sowohl als Folge der Anästhesie allein als auch des gesamten Verfahrens. Im letzteren Fall spricht man von perioperativer Gesamtsterblichkeit. Sie ergibt sich aufgrund von Komplikationen als Folge des operativen Eingriffes, der Anästhesie und von Begleiterkrankungen des Patienten oder aus der Kombination dieser drei Punkte. Die perioperative Gesamtsterblichkeit liegt heute z. B. für eine aortokoronare Bypass-Operation zwischen 2% und 3 %. Sie wird gesenkt durch eine verbesserte Voruntersuchung und Vorbehandlung der Patienten und eine genauere Indikationsstellung, durch Innovationen der chirurgischen Technik, wofür etwa die endoskopische Chirurgie bei Eingriffen an der Gallenblase ein gutes Beispiel darstellt, sowie durch eine intensive intra- und postoperative Überwachung und zügige Therapie bei bedrohlichen Veränderungen (13). Von dieser perioperativen Gesamtsterblichkeit abzugrenzen ist die eigentliche Narkosesterblichkeit bzw. das Narkoserisiko im engeren Sinne, das sich allein aus der Anwendung der Anästhesie ergibt. Während dem Anästhesisten die intensive intraoperative und ggfls. postoperative Überwachung und Therapie zum Zweck der Senkung der perioperativen Gesamtsterblichkeit ganz allgemein aufgrund seiner Arbeitsteilung mit dem operativen Partner obliegt, gehört es naturgemäß zu seinem genuinen Auftrag, unerwünschte Auswirkungen des eigenen Handelns zu verhindern und damit besonders das Anästhesierisiko im eigentlichen Sinne zu reduzieren (13, 16, 21).

So ist das Anästhesie-Risiko definiert

Nun besteht ein gewisses Problem darin, das Anästhesierisiko im engeren Sinne zu bestimmen, da Anästhesien ohne Operationen und bei vollkommen gesunden Patienten naturgemäß höchstens sehr selten durchgeführt werden. Allein aufgrund der Definition muss das Narkoserisiko im engeren Sinne erheblich unter dem perioperativen Gesamtrisiko liegen. Dennoch ist es nicht vernachlässigbar. So begleiten Berichte die Beschreibung von Anästhesiezwischenfällen, von Versuchen, das Anästhesierisiko zu bestimmen und die Auswirkungen veränderter Methoden auf dieses zu quantifizieren, die gesamte Geschichte der Anästhesie wäh-

rend der vergangenen 150 Jahre. Dabei ist es klar, dass Verbesserungen um so schwerer zu quantifizieren sind, je besser die Ergebnisse bereits am Ausgangspunkt vor der Einführung der jeweiligen Verbesserung waren (4, 11). Während im 19. Jahrhundert die Literatur von Kasuistiken und Betrachtungen über allenfalls wenige 100 Patienten dominiert ist (2, 9), sind heute Betrachtungen großer Kollektive von mehreren tausend Patienten und zusammenfassende Metaanalysen von mehreren dieser Untersuchungen erforderlich, um überhaupt noch eine quantitative Aussage über das eigentliche Anästhesierisiko und seine Reduktion durch bestimmte Verfahren treffen zu können (10, 11).

1848: Der erste Narkose-Zwischenfall

Der erste beschriebene Todesfall im Zusammenhang mit der Anästhesie ereignete sich bereits im Januar 1848 bei einer 15jährigen Patientin, die zwecks Entfernung von eingewachsenen Zehnägeln in Chloroform-Anästhesie versetzt worden war und noch vor dem Beginn des Eingriffes (2). Es handelte sich damit klar um einen Anästhesie-Todesfall im engeren Sinn. Mit der genaueren Untersuchung und Beschreibung der Gefährlichkeit des Chloroforms konzentrierten sich die Bemühungen des 19. und der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts vor allem auf eine Verbesserung des Anästhesieverfahrens u. a. durch Einführung von nach Möglichkeit immer besser verträglichen Pharmaka und die Entwicklung von Vorrichtungen zu deren exakter Dosierung wie den bereits oben erwähnten Narkosegeräten (9). Die Grundlagen dafür waren durch die stürmische Entwicklung der synthetischen Chemie und der Ingenieurwissenschaften in der zweiten Hälfte des 19. und der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gegeben. Durch die Etablierung und Entwicklung der Physiologie vor allem im 20. Jahrhundert wurden nun jedoch auch die Voraussetzungen geschaffen für ein besseres Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge auch während Narkose und Operation und damit für die Etablierung eines Systems zur Überwachung von Vitalparametern während der Anästhesie als Grundlage für die therapeutische Intervention bei bedrohlichen Veränderungen dieser Parameter.

1976: EKG-Monitoring wird zur Pflicht

Erste Empfehlungen für den routinemäßigen Einsatz solcher Überwachungssysteme gab es in Deutschland interessanterweise erst in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts mit der Empfehlung einer generellen Anwendung der EKG-Überwachung während der Anästhesie (14). Zusammen mit der engmaschig wiederholten oder bei größeren Eingriffen wie in der Herzchirurgie kontinuierlich fortlaufenden Messung des arteriellen Blutdrucks ist dies vor allem zur Beeinflussung des perioperativen Gesamtrisikos geeignet. Bei der Be-

trachtung des Anästhesierisikos im engeren Sinne ergeben sich jedoch Erkenntnisse, die in den USA bereits in den achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts zu weitergehenden generellen Empfehlungen führten.

Während für das perioperative Gesamtrisiko kardiovaskuläre Ereignisse an erster Stelle stehen, spielen für die anästhesiebedingten Komplikationen respiratorische Zwischenfälle die führende Rolle (20). So stellen Schädigungen von Patienten aufgrund von respiratorisch bedingten Zwischenfällen die größte Gruppe der im Rahmen der closed claims study (Untersuchung abgeschlossener Versicherungsfälle) der American Society of Anesthesiologists untersuchten Schadensfälle dar (3). Im Vordergrund standen hierbei inadäquate Ventilationen und Intubationen in den Ösophagus. Bei einer weiteren Begutachtung von mehr als 1.000 zwischen 1974 und 1988 aufgetretenen Schadensfällen, welche zu Gerichtsverfahren gegen die Anästhesisten führten, wurden 31,5% der Fälle für vermeidbar gehalten (19). Insbesondere wurde festgestellt, dass bei 93% dieser vermeidbaren Schadensfälle durch den Einsatz von Kapnometrie und Pulsoximetrie der aufgetretene Zwischenfall erkannt und Schäden vermieden worden wären (19).

Segensreiche Entwicklungen: Pulsoximetrie und Kapnometrie

Die besondere Bedeutung respiratorischer Komplikationen wird durch eine Untersuchung über perioperative Mortalität und Morbidität an mehr als 75.000 Patienten der ASA-Gruppen I und II unterstrichen (21). Auf der Basis dieser Erkenntnis wurde 1986 die sog. „Harvard-Standards“ publiziert (8). In diesen Standards wird u. a. der routinemäßige Einsatz von Pulsoximetrie und Kapnometrie während der Anästhesie nachdrücklich empfohlen. Dies entspricht dem in den USA seit Mitte der achtziger Jahre in weiten Bereichen durchgehend angewandten praktischen Vorgehen, das durch im Oktober 1986 beschlossenen Standards der American Society of Anesthesiologists bestätigt wurde. Der Nutzen dieses Monitorings ist inzwischen zumindest durch zwei große, wenn auch retrospektive Studien belegt (3, 7). Aufgrund dieser Datenlage wurden die „Harvard-Standards“ durch die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Bundes Deutscher Anästhesisten zur Qualitätssicherung in der Anästhesiologie vom September 1995 für die Bundesrepublik Deutschland übernommen (16). Es ist klar und soll hier nur beiläufig erwähnt werden, dass durch die Überwachung der expiratorischen CO₂-Konzentration mit Hilfe der Kapnometrie eine Störung der äußeren Atmung sofort erkannt und beispielsweise die fehlerhafte Intubation in den Ösophagus zu Beginn der Narkose oder das Auftreten einer Leckage am Gerät während ihrer Fortführung sofort

erkannt, korrigiert und ein Schaden für den Patienten somit zuverlässig verhindert werden kann. Die zusätzliche Überwachung durch die Pulsoximetrie kann auch dann, wenn die Kapnometrie eine adäquate äußere Atmung anzeigt, Störungen des Gasaustausches aufgrund der Kontinuität des Verfahrens frühzeitig evident machen, wobei dem Einsatz beider Methoden aufgrund ihrer Nichtinvasivität und damit eines praktisch völlig ausgeschlossenen eigenen Risikos der Verfahren nichts im Wege steht.

Aufgrund der genannten Empfehlungen wurde für jeden Narkosearbeitsplatz die Anschaffung des kombinierten Monitorings Kapnometrie-Pulsoximetrie erforderlich und naturgemäß damit ein großer Markt eröffnet.

Messtechnische Probleme der Pulsoximetrie

Ebenfalls nur beiläufig sei hier erwähnt, dass die Messverfahren sowohl der Kapnometrie als auch insbesondere der Pulsoximetrie keineswegs trivial sind und eine Reihe von Problemen durch entsprechende Algorithmen bereinigt werden muss. Aufgrund der Anwendung unterschiedlicher, von den jeweiligen Herstellern i.d.R. nicht offen gelegter Algorithmen in der Signalverarbeitung der Pulsoximetrie können sich zwischen den tatsächlichen Sättigungswerten und den von den Geräten verschiedener Hersteller erhobenen Werten Unterschiede ergeben. Diese Unterschiede sind i.d.R. gering, können aber in kritischen Situationen durchaus von Relevanz sein. Aufgrund von interindividuellen Unterschieden zwischen verschiedenen Patienten wäre bei der Etablierung und klinischen Einführung jedes einzelnen Gerätes grundsätzlich ein Vergleich mit der arteriellen Blutgasanalyse als dem Goldstandard des Verfahrens an einem größeren Patientenkollektiv und damit ein enormer Aufwand an klinischen Untersuchungen erforderlich.

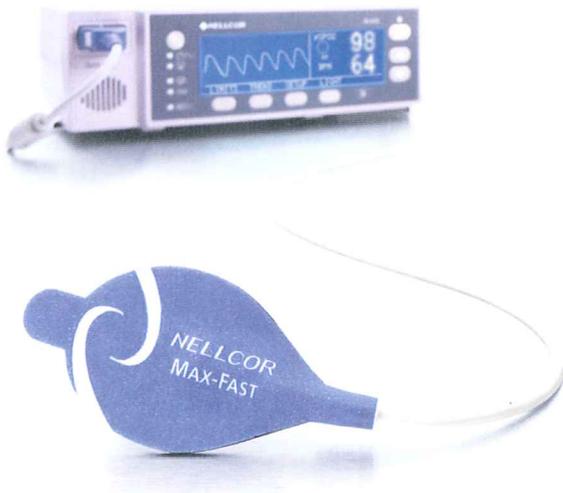
Was leistet der Pulsoximeter-Kalibrator?

Aufgrund dieser Problemlage wurde von dem Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck unter der Leitung von Prof. Dr. Ewald Konecny der in diesem Heft ebenfalls ausführlich dargestellte Pulsoximeter-Kalibrator geschaffen. Er stellt aufgrund einer Analyse eines großen Probandenkollektivs über einen breiten Bereich von Sauerstoffsättigungen ein Gerät zur Verfügung, das den Herstellern von Pulsoximetern den Vergleich des eigenen Gerätes mit den gesicherten Werten des Pulsoximeter-Kalibrators unter Umgehung von Untersuchungen wenigsten an großen Kollektiven erlaubt. Es ist nicht übertrieben, festzustellen, dass Prof. Konecny damit einen erheblichen Beitrag zur Prüfung von entscheidenden Monitorsystemen und damit zur Sicherheit in der Anästhesie ganz allgemein geleistet hat. Es soll aber auch darauf verwiesen werden, dass

GET A HEAD START WITH THE

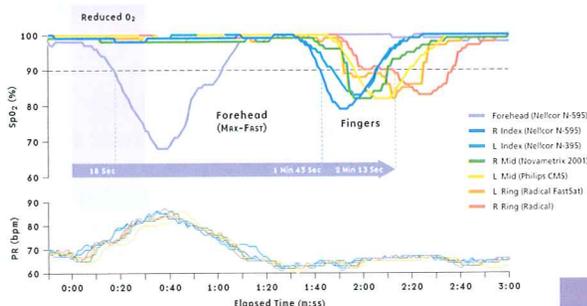
MAX-FAST™ ADHESIVE FOREHEAD SENSOR.

NOW
AVAILABLE FOR
PEDIATRIC
PATIENTS ≥10 KG



This graph compares the *MAX-FAST* Adhesive Forehead Sensor to various finger sensors using pulse oximeters from several manufacturers. FiO_2 is lowered briefly in a healthy adult volunteer with peripheral vasoconstriction caused by a cold environment. The *MAX-FAST* sensor crossed the 90% SpO_2 alarm threshold 18 seconds after FiO_2 was reduced, while the finger sensors took up to 2 minutes 13 seconds. Pulse rates recorded by all monitors corresponded to the dip in SpO_2 tracked by the *MAX-FAST* sensor.

Response Time of Max-FAST vs. Finger Sensors



THE SENSOR IS A CRITICAL ELEMENT OF PULSE OXIMETRY PERFORMANCE, and when you see the Nellcor® *MAX-FAST*™ Adhesive Forehead Sensor perform, you'll have no doubt about the vital role it plays.



When faced with the challenge of monitoring weak pulses, no other sensor responds as quickly and accurately to changes in a patient's SaO_2 . The *MAX-FAST* sensor works with the revolutionary Nellcor *OxiMax*™ Pulse Oximetry System, and offers a significant advancement in patient safety monitoring. For more information on the *MAX-FAST* Adhesive Forehead Sensor and *OxiMax* system, call 1-800-NELLCOR or visit us at www.oximax.com.

tyco
Healthcare

© 2002 Nellcor Puritan Bennett Inc. All rights reserved.

NELLCOR
Be Certain.

dies nur einen Teil der Beiträge von Prof. Konecny für die Anästhesie darstellt; einige andere Aspekte werden in diesem Heft ebenfalls ausführlich dargestellt.



Abb. 3: Prof. Dr. rer. nat. Ewald Konecny

3. Prof. Dr. rer.nat. Ewald Konecny: Ein langer und erfolgreicher Weg aus Troppau über Nürnberg und München nach Lübeck

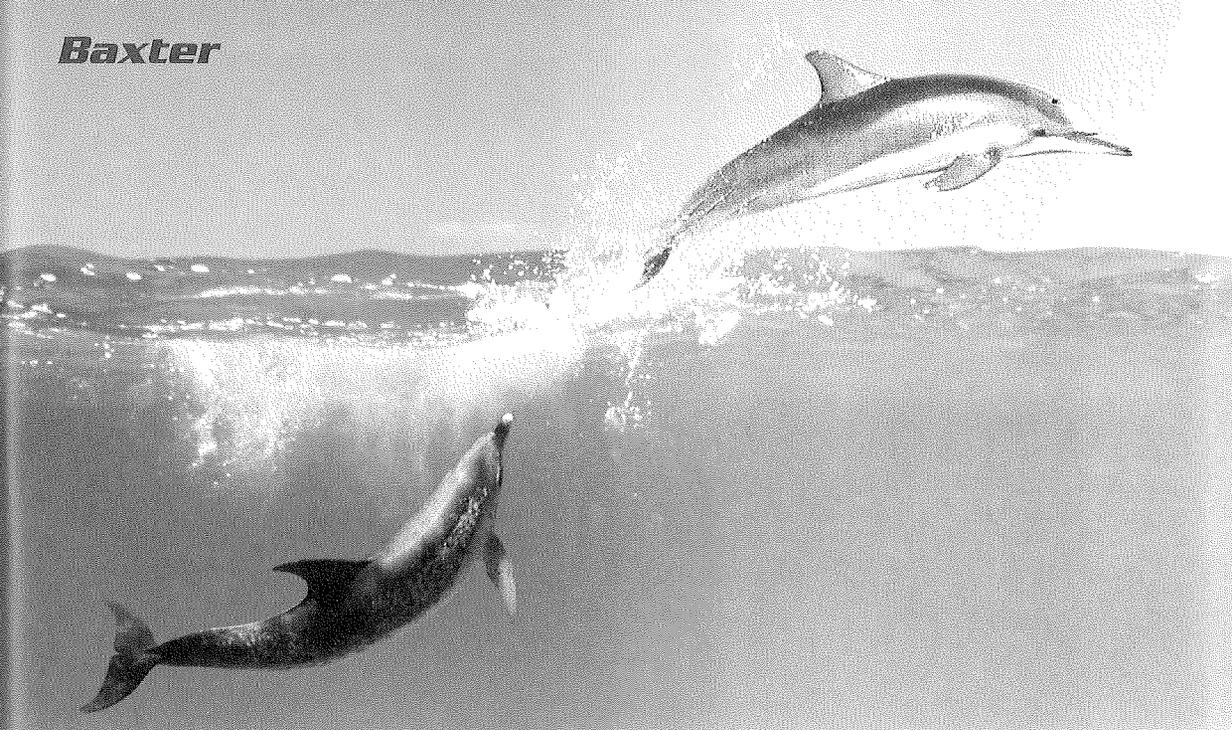
Prof. Dr. rer. nat. Ewald Konecny (Abb. 3) wurde 1935 in Troppau in Tschechien (Sudetenland) geboren und studierte nach dem 1954 in Nürnberg glänzend bestandenem Abitur an der Technischen Hochschule München Physik mit dem Abschluss als Diplomphysiker 1959. 1963 promovierte Herr Prof. Konecny zum Dr. rer. nat. über die massenspektrometrische Trennung von Kernspaltungsfragmenten. Nach einem Forschungsaufenthalt am Oak Ridge National Lab. in den USA 1965/66 folgte 1967 die Habilitation für Physik an der Universität Gießen über die symmetrische und asymmetrische Spaltung von Radium-Kernen. 1969 wechselte Herr Prof. Konecny zurück an die Technische Universität München als Forscher am neu errichteten Beschleunigerlaboratorium und als Lehrer für Kernphysik, unterbrochen durch einen weiteren Forschungsaufenthalt 1974 am Los Alamos Scientific Lab. USA.

1975 wechselte Herr Prof. Konecny an die Firma Dräger nach Lübeck mit der Aufgabe, für die Grundlagenentwicklung ein Labor für Angewandte Forschung aufzubauen und zu leiten. Wie souverän er dies meisterte, zeigt seine weitere Laufbahn: Ab 1981 war er Direktor der gesamten Forschung, Entwicklung und Konstruktion bei Dräger.

1992 nahm Herr Prof. Konecny einen Ruf an die Medizinische Universität zu Lübeck als Professor und Direktor des neu geschaffenen Instituts für Medizintechnik an. Ohne Übertreibung darf die Besetzung dieser Position durch Prof. Konecny schlechthin als ideal gelten. Im Laufe seiner über zehnjährigen erfolgreichen Leitung dieses Institutes hat Herr Prof. Konecny Brücken geschaffen zwischen der Medizin, der Naturwissenschaft und der Technik, Brücken zwischen der Universität Lübeck und der Fachhochschule, Brücken zwischen den Hochschulen und eine Vielzahl von Industrieunternehmen unter besonderer Berücksichtigung der Firma Dräger und Brücken zwischen vielen Menschen, die wie der Autor dieses Artikels freundschaftlich mit ihm verbunden sind. Es war zweifellos ein herausragender Glücksfall, dass die Medizinische Universität zu Lübeck Herrn Prof. Konecny als Leiter des Instituts für Medizintechnik gewinnen konnte.

Literaturverzeichnis

1. Ahnefeld FW, Weißbauer W (1995) Qualitätssicherung in der Anästhesiologie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 36: 249-254
2. Brandt L (1997) *Illustrierte Geschichte der Anästhesie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
3. Caplan RA et al (1990) Adverse respiratory events in anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 72: 828
4. Cooper JB, Gaba D (2002) No Myth: Anesthesia is a Model for Addressing Patient Safety. *Anesthesiology* 97: 1335-1337
5. Dräger H (Erstdruck 1914) *Lebenserinnerungen von Heinrich Dräger*. Hamburg: Alfred Jansen
6. Dräger H, Dräger B (1902) Vorrichtung zur Regelung der zu zerstäubenden Flüssigkeitsmenge bei Inhalationsapparaten. Kaiserliches Patentamt: Patentschrift Nr. 154339 (angenommen 1902, ausgegeben am 24. September 1904, gültig ab 26. August 1902)
7. Eichhorn JH et al (1989) Prevention of intraoperative anesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring. *Anesthesiology* 70: 572
8. Eichhorn JH et al (1986) Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. *JAMA* 256: 1017
9. Engelmann F (1902) Über Erfahrungen mit dem Roth-Dräger'schen Sauerstoffnarkoseapparat. *Centralblatt für Chirurgie* 29: 961-967
10. Keenen RL et al (1990) Decreasing incidence of anesthetic cardiac arrest. *Anesthesiology* 73: A 1022
11. Lagasse RS (2002) Anesthesia Safety: Model or Myth? A Review of the Published Literature and Analysis of Current Original Data. *Anesthesiology* 97: 1609-1617



Tief eintauchen, schnell auftauchen – perfekt kontrolliert

- ✓ schnelle und präzise Veränderungen der Narkosetiefe
- ✓ sofortige Kontrolle hämodynamischer Veränderungen
- ✓ mehr Sicherheit durch minimale Metabolisierung
- ✓ ideal für Low- und Minimal-Flow-Technik

Zusammensetzung: 1 Flasche mit 240 ml Flüssigkeit enthält 240 ml Desfluran. **Anwendungsgebiete:** Inhalationsnarkose. Desfluran ist zur Narkoseeinleitung in der Pädiatrie nicht geeignet. **Gegenanzeigen:** Desfluran darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber halogenierten Substanzen und bei Patienten mit bekannter Neigung zu maligner Hyperthermie bzw. entsprechender erblicher Disposition. Bei Patienten mit vorgeschädigten Koronargefäßen und Patienten, bei denen eine Erhöhung der Herzfrequenz oder eine Steigerung des Blutdrucks ein besonderes Risiko darstellen würde, ist besondere Vorsicht bei der Anwendung von Desfluran erforderlich. Desfluran sollte in diesen Fällen nicht als alleiniges Mittel zur Narkoseeinleitung verwendet werden. Eine Kombination mit weiteren Medikamenten, vorzugsweise intravenöse Opiode und Hypnotika, sollte hierbei eingesetzt werden. Desfluran soll nicht eingesetzt werden bei Patienten, in deren Vorgeschichte es nach einer Inhalationsnarkose mit halogenierten Anästhetika zu Leberfunktionsstörungen, unklaren Fieberzuständen bzw. Leukozytose gekommen ist. **Nebenwirkungen:** Desfluran kann dosisabhängig zu einer Erniedrigung des Blutdrucks führen. In seltenen Fällen wurde eine dosisabhängige Unterdrückung der Spontanatmung mit Bronchospasmen beobachtet. **Dosisabhängige Nebenwirkungen:** Abnahme des arteriellen Blutdrucks, Dämpfung der Spontanatmung, Zunahme der Hirndurchblutung mit nachfolgendem Anstieg des Hirndrucks, Herzrhythmusstörungen (Tachykardie), Myocardischämie. **Dosisunabhängige Nebenwirkungen:** Atemanhalten, Apnoe, erhöhter Speichelfluss, besonders bei Kindern, Husten, Laryngo- und Bronchospasmus, Übelkeit und/oder Erbrechen, vorübergehende Leukozytose, immunvermittelte Hepatitis. Verschreibungspflichtig.

Stand der Information: Dezember 1999

Suprane®
Desfluran

Volle Narkosekontrolle

12. Linde AG (Gesellschaft für Linde's Eismaschinen Aktiengesellschaft) (1952) 50 Jahre Sauerstoffanlagen. Festschrift, Höllriegelskreuth
13. List WF, Osswald PM (Hrsg.) (1990) Komplikationen in der Anästhesie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage
14. Qualitätssicherung in der Anästhesie (1989) Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten. Anästhesiologie und Intensivmedizin 30: 307-314
15. Roth F (1902) Zur Sauerstoff-Chloroform-Narkose. Centralblatt für Chirurgie 46: 1188-1191
16. Schmucker P (1995) Qualitätssicherung in der Anästhesiologie. Fortschreibung der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten. Anästhesiologie und Intensivmedizin 36: 250-254
17. Strätling M, Schmucker P (2003) 100 Jahre Sauerstofftherapie (1902-2002) – Eine medizinhistorische Neubewertung, Teil I: Der lange Weg von der Entdeckung des Sauerstoffs bis zu seinem Durchbruch bei der therapeutischen Anwendung in der Anästhesiologie und Rettungsmedizin. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38: 4-13
18. Strätling M, Schmucker P (2002) 100 Jahre Sauerstofftherapie (1902 - 2002) – Eine medizinhistorische Neubewertung, Teil II: Die Bedeutung des Roth-Dräger-Narkoseapparates (1902) und weitere Entwicklungen aus 100 Jahren Dräger-Medizin- und Anästhesietechnik für die Etablierung der Sauerstoffanwendung im therapeutischen Methodenspektrum. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 37: 712-720
19. Tinker JH et al (1989) Role of monitoring devices in prevention of anesthetic mishaps: a closed claims analysis. Anesthesiology 71: 541.
20. Trittenwein G (1990) Respirationstrakt. In: List WF, Osswald PM (Hrsg.): Komplikationen in der Anästhesie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage
21. Warner MA et al (1988) Perioperative mortality and major morbidity in ASA physical status I and II patients undergoing nonemergent procedures: 1985-87. Anesthesiology 69: A 721

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck

Herausgeber: Das Rektorat der Universität zu Lübeck

Schriftleitung: H.-P. Bruch, W. Kühnel, Th. Martinetz, H.H. Wolff

Gast-Editoren: H. Gehring, P. Schmucker

Wissenschaftlicher Beirat: T. Aach, H. Arnold, R. Birngruber, S. Bulfone-Paus, K. Diedrich, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, D. v. Engelhardt, H. L. Fehm, A. Ch. Feller, W. Gross, E. Hartmann, M. Herczeg, F. Hohagen, W. Jelkmann, D. Jocham, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, D. Kömpf, E. Konecny, H. Laqua, V. Linnemann, E. Maehle, P. Müller, D. O. Nutzing, M. Oehmichen, Th. Peters, S. Pöppel, J. Prestin, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E. Richter, E.-Th. Rietschel, F. Schmielau, E. Schwinger, G. Sczakiel, H. H. Sievers, W. Solbach, A.X. Trautwein, H. Weerda, H. D. Weiss, J. Westermann, H. H. Wolff, P. Zabel (alle Universität zu Lübeck)

Review: O. Dössel, B. Fischer, K.-F. Klotz, J.-U. Meyer

Redaktion: R. Labahn, Telefon (04 51) 5 00 30 04

Anschrift: Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23562 Lübeck

Auflage: 5.000 Exemplare

Verlag: Hansisches Verlagkontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-01

Anzeigen: Hansisches Verlagkontor H. Scheffler, Christiane Kernel

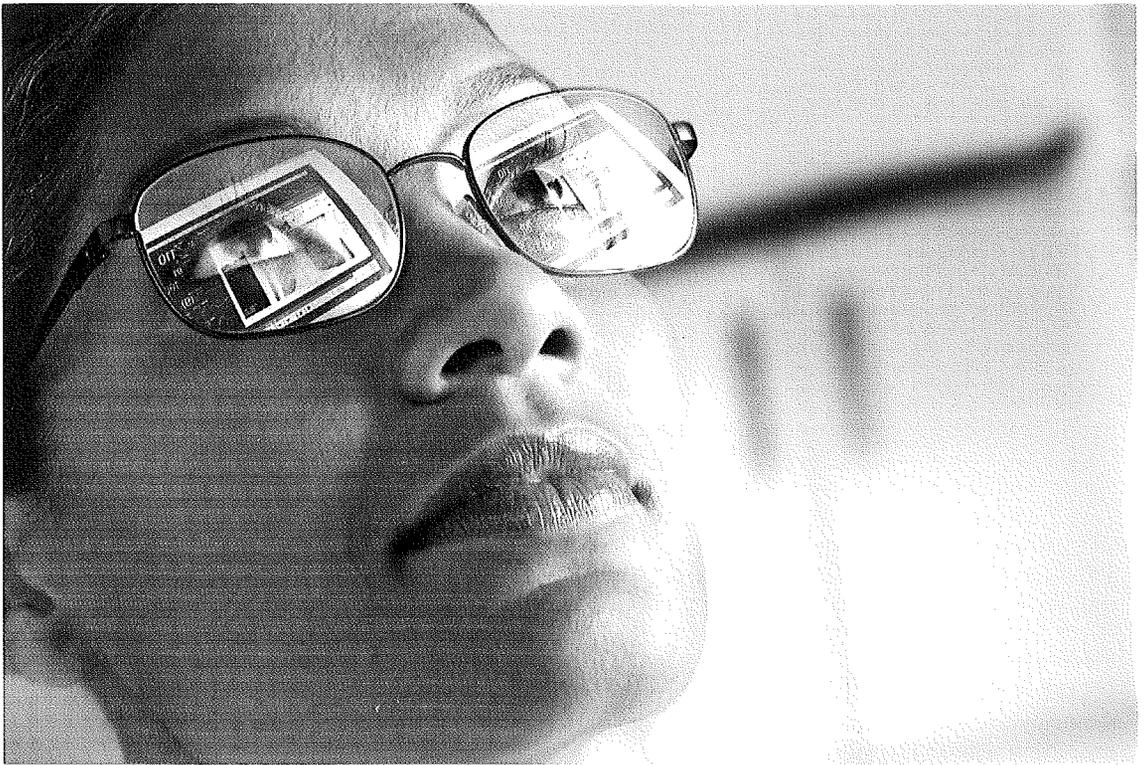
Druck: Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-01

Erscheinen: FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

Redaktionsschluß: 6 Wochen vorher

Bezugspreis: Einzelheft € 9,20, Jahresabonnement € 36,- zuzügl. Versandkosten. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998



Sie sieht nicht nur einen Monitor.

Sie sieht auch bessere Möglichkeiten zur Patientenversorgung.

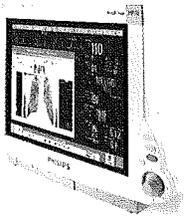
Das neue Patientenüberwachungssystem IntelliVue von Philips mit Portaltechnologie. Auf einem einzigen Bildschirm erhält das Klinikteam unmittelbaren Zugang zu allen Patienteninformationen, die für die klinische Entscheidungsfindung erforderlich sind. Das Ergebnis: Keine zeitaufwendige Suche mehr nach Röntgenbildern, Laborbefunden und Patientenakten und dadurch mehr Zeit für den Patienten. Weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.medical.philips.com/intellivue

IntelliVue™

Präzise Messwerte für höchste Sicherheit.

Frühzeitigere Interventionen mit Hilfe der Portaltechnologie.

Konfigurierbare Anzeigen für einen reibungslosen Arbeitsablauf.



PHILIPS

Let's make things better.

Aus dem ¹Institut für Medizintechnik, Universität zu Lübeck, ²Institut für Informationstechnik, Universität Duisburg-Essen, und der ³Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Auf dem Weg zu einer automatischen Auswertung akustisch evozierter Potentiale im Narkosemonitoring

W. Nahm¹, G. Stockmanns², J. Abke¹, E. Kochs³

Zusammenfassung

Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) sind als Maß der Sedierungstiefe in hohem Maße von der Signalqualität und der verwendeten Analysetechnik abhängig. Die manuelle Markierung der charakteristischen Peaks des Signals ist zudem von dem jeweiligen Beobachter beeinflusst. In dieser Studie wird untersucht, ob wavelet-basierte Algorithmen in einem automatischen Monitoringsystem eingesetzt werden können.

MLAEP-Signale einer früheren Studie wurden zur Konfiguration eines automatischen Validierungsprozesses verwandt. 13 Freiwillige und 40 Patienten wurden in eine Sedierungsstudie einbezogen. In den aufeinanderfolgenden Wach- und Sedierungsphasen wurden MLAEP-Signale für die weitere Off-line-Verarbeitung aufgezeichnet. Zur Extraktion relevanter MLAEP-Information wurde die Wavelet-Transformation in Kombination mit Fuzzy-Entscheidungsbäumen und Kohonen-Karten eingesetzt.

Sowohl für die Signalvalidierung als auch Signalanalyse konnten relevante Wavelet-Koeffizientensätze gefunden werden. Es war möglich, die Expertenmeinung über die Signalqualität in 85% der Fälle richtig zu reproduzieren. Aus dem MLAEP-Signal konnte eine sedierungsspezifische Signalkomponente extrahiert werden. Eine korrekte Reklassifikation der Signale der Wach- und Sedierungsphasen erfolgte in 88% der Fälle.

Es konnte gezeigt werden, dass die Wavelettransformation eine geeignete Methode zur Extraktion relevanter Informationen aus dem MLAEP-Signal sowohl für die Signalqualität als auch für die Sedierungstiefe darstellt. Die Wavelettransformation erweist sich somit als vielversprechender Ansatz zur Entwicklung eines automatischen Monitoringsystems für die Narkoseüberwachung.

Summary

As a measure of sedation depth, acoustically evoked potentials of middle latency (MLAER) greatly depend on the signal quality as well as the analytical

technique employed. The manual marking of the characteristic peaks of the signal is also subjectively influenced by the observer involved. Here it was investigated whether wavelet-based algorithms could be used in an automatic monitoring system.

MLAER-signals from an earlier study were used to configure an automatic validation process. 13 volunteers and 40 patients were included in a sedation study. MLAER-signals were recorded during consecutive waking and sedation phases for further off-line processing. Wavelet transformation was employed in combination with fuzzy decision trees and Kohonen maps for extracting the appropriate MLAER-information.

Relevant sets of wavelet coefficient could be found for both the signal validation and the signal analysis. With this method the correct reproduction of expert opinion regarding signal quality was possible in about 85% of all cases. A sedation-specific signal component could be extracted from the MLAER-signal. A correct reclassification of the signals of the awake and sedation phases occurred in 88% of the cases.

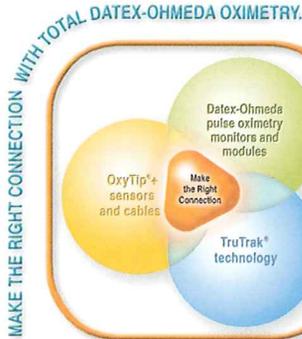
It could be shown that the wavelet transformation represents a suitable means for extracting relevant information from the MLAER-signal, regarding both signal quality and sedation depth. The wavelet transformation has therefore proven itself to be a promising approach to allow the development of an automatic system for monitoring anaesthesia.

1. Einleitung

Die vorliegenden Studien und Methoden über die Auswertung akustisch evozierter Potentiale (AEP) wurden im Rahmen des EU-BIOMED-Projekts mit dem Titel „Assessment of adequacy of anaesthesia by spontaneous and evoked brain electrical activity“ entwickelt, durchgeführt und angewandt. Dieses Projekt wurde in Kooperation der Anästhesieabteilungen von 5 europäischen Universitätskliniken (Amsterdam, Hamburg, London, Lübeck und München), dem Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck und dem Institut für Informationstechnik an der Universität Duisburg-



05-0087-A ©2002 Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp.



Total Datex-Ohmeda Oximetry. Total Confidence.

For nearly two decades, Datex-Ohmeda has provided clinicians worldwide with total oximetry solutions.

When used together, our advanced pulse oximetry technology, intuitive monitors and modules, and versatile OxyTip®+ sensors and cables ensure your total confidence for making critical, patient-care decisions.

To learn more about **Total Datex-Ohmeda Oximetry** solutions, including Relative Perfusion Index™ and TruTrak® technology, visit our website at www.datex-ohmeda.com, or call us at +1 608 221 1551, extension 4907.



 **Datex-Ohmeda**
Devoted to caring for life

www.datex-ohmeda.com

Essen durchgeführt. Die enge Zusammenarbeit der an diesem Projekt beteiligten Institute und Mitarbeiter erlaubte eine gezielte Aufgabenverteilung und eine umfassende Untersuchung der durch den Projekttitel beschriebenen Thematik.

Die hier beschriebenen Studien und Methoden, als auch die hier abgeleiteten Ergebnisse stellen eine Zusammenfassung von an verschiedenen Stellen bereits veröffentlichten Arbeiten aus dem gesamten Projekt dar. Detaillierte Beschreibungen zur Methodik der Wavelettransformation und der verwendeten wissensbasierten Systeme sind Teil einer im Rahmen des Projektes entstandenen Dissertation (1). Eine Diskussion der Ergebnisse aus klinischer Sicht findet sich bei Kochs et al. (2).

Im Folgenden werden diese Ergebnisse unter der übergeordneten Fragestellung der Realisierbarkeit eines automatischen AEP-Monitoringsystems zur Anästhesieüberwachung betrachtet.

2. Zielsetzung

Die objektive Bestimmung der Narkosetiefe während einer Operation ist eine bislang nicht zufriedenstellend gelöste Herausforderung für die klinische Anästhesie und darauf aufbauend der Biosignalverarbeitung. Ein wesentlicher Teil der aktuellen Forschung auf diesem Gebiet stützt sich auf die Hypothese, dass eine kontinuierliche Überwachung der elektrischen Aktivität des Gehirns, dem primären Zielorgan der Anästhesie, wesentliche Aussagen über Qualität und Quantität des aktuellen Narkosezustandes ermöglicht.

Neben der Auswertung des spontanen Elektroenzephalogramms (EEG), hat sich die Beobachtung von typischen Veränderungen in den akustischen Potentialen mittlerer Latenz (MLAEP) zur Erkennung von Zuständen inadäquater Anästhesietiefe bewährt. Es ist bekannt, dass die Amplituden und Latenzen dominanter Peaks im Signalverlauf der ersten 100 ms nach dem akustischen Reiz mit der Anästhesietiefe korrelieren. Thornton (3) konnte zeigen, dass das Vorliegen eines dreiwelligigen Signalverlaufs innerhalb der ersten 100 ms bzw. eine kurze Nb-Latenz einen Hinweis auf intraoperative Wachheit liefert.

Die MLAEP werden von den meisten Anästhetika dosisabhängig unterdrückt bzw. zu längeren Latenzen hin verzögert (4). Aufgrund dieser Beobachtungen ist man bestrebt, aus einem vorliegenden MLAEP direkt die Narkosetiefe ableiten zu können. Bisher ist man jedoch in den meisten Fällen auf die visuelle Beurteilung und Interpretation des Signalverlaufs und auf eine manuelle Markierung der charakteristischen Peaks angewiesen. Eine automatische Beurteilung und Auswertung wäre hingegen eine Ausgangsbasis für die Entwicklung von Narkosemonitoren. Es wurden bereits einige Me-

thoden zur Online-Extraktion von MLAEP-Indizes vorgeschlagen. Diese Methoden beruhen auf der direkten Auswertung des Signalverlaufs (5), auf dem Einsatz autoregressiver Modelle (6) bzw. der Fourieranalyse zur Extraktion relevanter Frequenzkomponenten. Ein Nachteil der Fourieranalyse liegt jedoch darin, dass die Information über die zeitliche Lokalisation von Strukturen im Signalverlauf verloren geht. Die Waveletanalyse hingegen erlaubt eine Frequenzanalyse unter Erhaltung von Zeitinformation. Daher wurde diese Methode im Rahmen des Projektes als Auswertungsverfahren eingesetzt und auf ihre Tauglichkeit hinsichtlich einer automatischen Parameterextraktion untersucht.

3. Methoden

3.1. Datenerfassung

Das einkanalige EEG wurde vom Vertex gegen einen Mastoid unter Verwendung einer eigens für das Projekt angefertigten Verstärkereinrichtung (8) abgeleitet und für die weitere Off-line-Verarbeitung auf einem PC gespeichert. Die Bezugs Elektrode wurde auf dem kontralateralen Mastoiden platziert. Über eine automatische Impedanzprüfung konnte eine Impedanz kleiner 5 kOhm sichergestellt werden. Die Abtastrate lag bei 1 kHz, und es wurde während der Datenerfassung keine automatische Artefaktunterdrückung eingesetzt. Die Extraktion der akustisch evozierten Potentiale erfolgte mittels einer reizesynchronen Mittelung über 100-120 ms. Die Anzahl der für die Mittelung verwandten Sweeps (akustische Einzelsignale) war, wenn im Folgenden nicht anders vermerkt, auf 1024 festgelegt. Ein unter diesen Aufnahmebedingungen typischer Signalverlauf ist in Abb. 1 dargestellt.

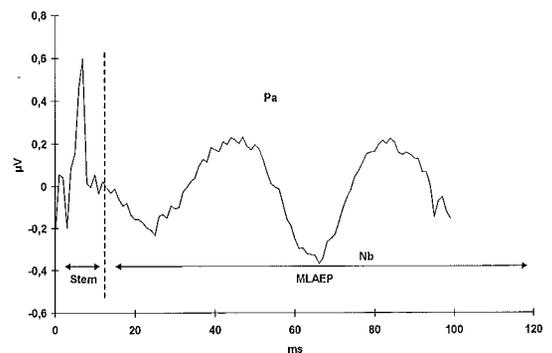


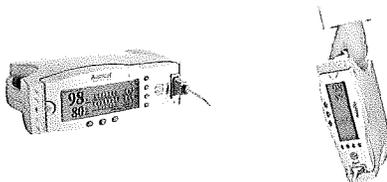
Abb. 1: Typischer Signalverlauf eines akustisch evozierten Potentials (1024 Mittelungen). Die Reizantwort des Hirnstamms (Stem) erfolgt innerhalb der ersten 10 ms und erweist sich als unveränderlich unter Anästhesiebedingungen. Die Amplituden und Latenzen der folgenden Potentiale mittlerer Latenz (Pa, Nb) zeigen hingegen deutliche Veränderungen (7).

New!
Radical™
 signal extraction™

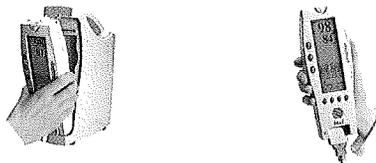
pulse oximeter

**breakthrough solutions
 through radical thinking**

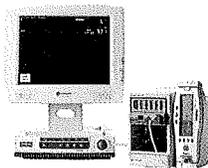
radical as a standalone pulse oximeter



radical as a handheld pulse oximeter



**radical with
 SatShare™ as
 an upgrade to
 your existing
 validated monitor¹**



MASIMO SET.
 pulse oximetry

The Standard To Be Measured By™

France, Spain, Italy
 tel +33 478 33 59 30 or e-mail oberthon@masimo.com

Germany, Austria, Switzerland
 tel +49 (0)21 02 39 58 92 or e-mail phahne@masimo.com

UK, Scandinavia
 tel +44 13 27 26 41 77 or e-mail jwhitmore@masimo.com

- Masimo SET - the only pulse oximetry technology clinically proven accurate during motion and low perfusion
- Virtually eliminates false alarms
- More reliable in detecting true alarms

Instruments and sensors containing Masimo SET technology are identified with the Masimo SET logo. Look for the Masimo SET designation on both the sensors and monitors to ensure accurate pulse oximetry when needed most. 

¹ Contact Masimo for a list of the latest SatShare validated multiparameter monitors which include Datascope, Datex-Ohmeda, GE Medical Systems, Hewlett-Packard/Agilent/Philips, Siemens Medical Systems and Spacelabs Medical.

© 2001 Masimo Corporation. Masimo, SET and  are federally registered trademarks of Masimo Corporation. Radical and SatShare are trademarks of Masimo Corporation. Agilent Viridia, Agilent CMS, Nellcor N-395 and Novamatrix MARS are trademarks of their respective entities.

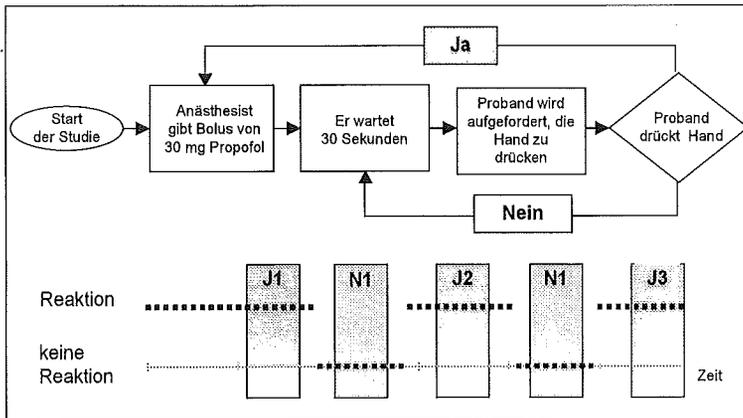


Abb. 2: Schematische Darstellung des Protokolls der repetitiven Sedierungsstudie (Design 2a, Gruppe 1 und 2) (1, 2)

3.2. Studiendesign

Da die MLAEP unter einer hohen Dosierung, d. h. in tiefer Narkose meist vollständig unterdrückt werden, kommt dem evozierten Potential vor allem bei niedriger Dosierung eine besondere Bedeutung zu. Daher fokussierten sich die hier untersuchten Fragestellungen auf eine mögliche Vermeidung intraoperativer Wachheit bzw. auf die Erkennung zu flacher Narkose.

3.2.1. Design 1

Die nach dem Studiendesign 1 erhobenen Daten wurden im Rahmen der hier erörterten Fragestellung ausschließlich zur Untersuchung der Signalqualität unter realen Anästhesiebedingungen eingesetzt. Sie stammen ursprünglich aus einer speziellen multizentrischen Sub-Studie im BIOMED Projekt, die sich mit der Vorhersagbarkeit der Reaktion des Patienten auf den ersten Hautschnitt befasste (9).

3.2.2. Design 2

Die Datenerfassung zum Design 2 erfolgte am Northwick Park Hospital Harrow in London nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission. Der Datenpool wurde sowohl durch Messungen an 13 männlichen Probanden (Design 2a), als auch durch Messungen an 40 Patienten, die vor einem chirurgischen Eingriff standen (Design 2b), gefüllt.

Design 2a:

Den gesunden Probanden wurde solange alle 30 Sekunden ein Bolus (30 mg) Propofol verabreicht, bis sie auf ein verbales Kommando „Drücken Sie meine Hand!“ eindeutig nicht mehr reagieren konnten. Dieser Zustand der Patienten wurde als „unresponsive“ = „sediert“ klassifiziert. Die Gabe von Propofol wurde daraufhin solange ausgesetzt, bis auf eine der Aufforderungen, die weiterhin alle 30 Sekunden erfolgten, eine erneute Reaktion auftrat. Dieser Zustand wurde

als „awake“ = „wach“ klassifiziert. Im Design 2a wurden die Probanden zweimal in den Zustand der Sedierung überführt, bevor sie anschließend wieder endgültig erwachen konnten. Ein Ablaufschema der Studie zeigt Abb. 2. Bei jedem Probanden und für jeden Zustand wurden – wenn möglich – 3 aufeinanderfolgende AEP-Signale (380 Sweeps) aufgenommen, die jeweils einem Zeitraum von einer Minute entsprechen.

Die Datenerhebung zum Design 2a erfolgte in 2 getrennten Gruppen:

Gruppe 1: 7 Probanden. Daten dienten zur Auswahl geeigneter Waveletkoeffizienten.

Gruppe 2: 6 Probanden. Diese Daten wurden einige Monate später erhoben und dienten zur weiteren Optimierung der Wahl der Waveletkoeffizienten.

Design 2b:

In den weiteren Teilstudien wurden 40 Patienten vor ihrem geplanten chirurgischen Eingriff mit Propofol in einer target-controlled Infusion bis zum gleichen klinischen Endpunkt „sediert“ titriert. Der Propofol-Targetwert wurde auf $8\mu\text{g/ml}$ festgelegt. Um den Einfluss der Prämedikation zu extrahieren, wurde auch im Design 2b in 2 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 3: Drei Minuten, bevor die Infusion mit Propofol gestartet wurde, erhielten 20 Patienten eine intravenöse Injektion mit 0.1mg/kg Midazolam.

Gruppe 4: 20 Patienten erhielten eine äquivalente Dosis physiologischer Kochsalzlösung.

Vor der Injektion mit Midazolam bzw. mit der Kochsalzlösung und nach dem Verlust der Fähigkeit, auf das verbale Kommando zu reagieren, wurden bei den Patienten 3 aufeinanderfolgende AEP-Messungen aufgenommen. Die Datenaufnahme erfolgte vor dem Beginn des chirurgischen Eingriffs. Zur Extraktion der MLAEP-Signale wurde eine Mittelung des Rohsignals über 380 Sweeps vorgenommen. Für jeden Zustand wurden je drei MLAEP-Signale bestimmt, die einer Datenaufzeichnung von ca. 3 Minuten entsprechen.

3.2.3. Data Pooling

Zur Entwicklung eines von den jeweiligen Studienprotokollen unabhängigen Indikators wurden die Daten aller Gruppen 1-4 ($n = 53$) zu einer Analyse zusammengefasst.

Um eine Reduktion der Variabilität bedingt durch Artefaktkontamination oder Observer-Bias zu erzielen, wurden die AEP-Variablen innerhalb eines Wach- oder

Die Critical Care Workstation bringt zusammen, was zusammengehört:

Alle klinischen Daten auf einem Bildschirm

Alle Röntgenaufnahmen und Vitalparameter unmittelbar ans Patientenbett

Den kompletten Krankheitsverlauf auf Knopfdruck

... und Oma Rosa zurück zu ihren Enkel

www.SiemensMedical.com

*Die Infinity Explorer Critical Care Workstation ist in den USA noch nicht kommerziell erhältlich (© 10/19) (Abbildung in Vorbereitung)

*Die Infinity Explorer Critical Care Workstation ist noch nicht gemäß der kanadischen Medical Device Regulations freigegeben

A91100-M-Z708-04

Mit dem INFINITY EXPLORER™*, einem intensivmedizinischen Arbeitsplatz, sind Krankheitsverlauf, Vitalparameter, Laborergebnisse, Röntgenaufnahmen, Medikamente und sogar Informationen aus dem Kliniknetzwerk an einem zentralen Ort verfügbar – dem Patientenbett. Dies optimiert den Entscheidungsprozess bei gleichzeitiger Straffung des klinischen Workflows. Und das nennen wir: Best Practice Integration.

Siemens Medical Solutions that help

SIEMENS
medical

Sediert-Zustandes gemittelt. In der Gruppe 1 und 2 wurden drei verschiedene Perioden mit Wachzuständen und 2 verschiedene Perioden mit Sedierung berücksichtigt. Da innerhalb der Perioden, die einen gemeinsamen Zustand repräsentieren, keine signifikanten Unterschiede auftraten, wurden die drei Datensätze eines Zustandes zusammengefasst. Analog wurden die Daten für die Gruppen 3 und 4 für die weiteren Auswertungen zusammengefasst.

3.3. Datenanalyse

3.3.1. Visuelle Signalauswertung

Da eine Vielzahl der Untersuchungen auf einer visuellen Bestimmung und Extraktion spezifischer, die Signalform des MLAEP beschreibender Parameter (Amplituden, Latenzen, Anzahl der Wellen in einem Latenzintervall) beruhen, muss der intrinsische Faktor, der durch die subjektive Auswertung eines einzelnen Auswerters mit in die Bestimmung einfließt, im besonderen Maße bei dem Vergleich berücksichtigt werden.

In der hier betrachteten Untersuchung sollte von fünf in der Auswertung von evozierten Potentialen erfahrenen Experten mittels eines interaktiven, halbautomatischen Computerprogramms, die Bestimmung der Latenzen und Amplituden der spezifischen Peaks von 180 MLAEP-Signalformen aus der in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Studie vorgenommen werden (11).

Die Subjektivität der expertengestützten Auswertung macht sich in zweifacher Weise bemerkbar:

Validität: Die Entscheidung, ob ein vorliegendes Signal überhaupt zu einer weiteren Auswertung herangezogen werden soll.

Labeling: Die Entscheidung, an welcher Stelle im Signalverlauf die Extremwerte der relevanten Peaks lokalisiert werden sollen.

Validität:

Da eine Bestimmung der Latenzen und Amplituden nur dann sinnvoll ist, wenn das zu analysierende Signal in einer ausreichenden Signalqualität vorliegt, wurde zunächst eine Qualitätsbeurteilung nach folgenden Kriterien vorgenommen:

- Vorhandensein der Hirnstamm-Komponente.
- Vorhandensein der Komponenten mittlerer Latenzen.
- Beeinträchtigung des Signals durch HF-Rauschen.

- Möglichkeit der Bestimmung der AEP-Parameter in Form der Latenzen und Amplituden der Peaks des MLAEP-Signals.

Das Schema der Qualitätsbeurteilung zeigt Abb. 3. Für die statistische Auswertung wurde den einzelnen Signalformen ein dreiwertiger Qualitätsindex Q mit folgenden möglichen Werten zugewiesen:

0 = schlecht, d. h. ein Bestimmen der Peaks ist nicht möglich,

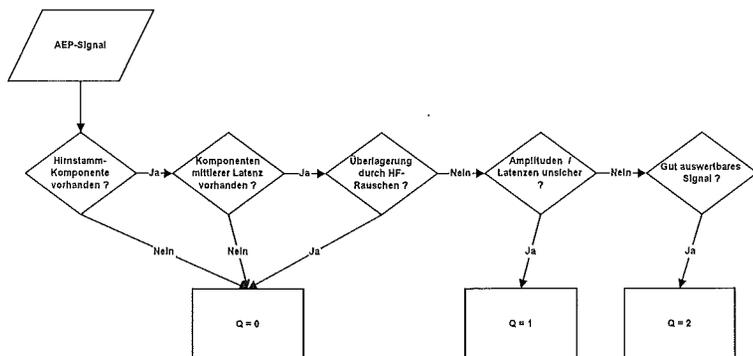


Abb. 3: Beurteilungsschema für die Signalqualität der MLAEP-Signale durch 5 Experten (6).

1 = unsicher, d. h. ein Bestimmen der Peaks ist nur vage, wird jedoch durchgeführt

2 = gut

Labeling

In einem zweiten Schritt haben die Experten die AEP-Parameter der Signale bestimmt, bei denen nach ihrer Einschätzung eine Auswertung möglich ist. Dazu wurde ebenfalls das halbautomatische Computerprogramm verwandt, mit dem die Experten über die Bestimmung der jeweiligen Cursor-Position für spezielle Peaks des AEP-Signals (V-, Na-, Pa-, Nb- und Pb-Peak) die entsprechenden Amplituden und Latenzen festlegen konnten. Zur weiteren Auswertung wurden die AEP's herangezogen, deren Qualitätsindex Q größer als 1 ist (n=77).

3.3.2. Methoden zur Signalauswertung

3.3.2.1. Wavelet-Transformation

Bei der bekannten Fouriertransformation wird eine Signalform in kontinuierliche Sinusfunktionen und deren Harmonischen zerlegt. Ein Nachteil der Fourieranalyse liegt jedoch darin, dass die Zeitinformation verloren geht und eine zeitliche Lokalisation von Strukturen im Signalverlauf nicht mehr möglich ist.

Die Waveletanalyse hingegen erlaubt eine Frequenzanalyse unter Erhaltung von Zeitinformation. Anstelle der einfachen Sinusfunktionen unendlicher Länge bildet hier das sog. Mutterwavelet, das nur lokal definiert ist, die fundamentale Einheit der Zerlegung. Durch

Stauchung und zeitliche Verschiebung des Mutter-wavelets werden die einzelnen Basisfunktionen für die Zerlegung gebildet. Für jeden Anwendungsbereich muss das entsprechende Mutterwavelet gemäß dem zu analysierenden Signaltyp ausgewählt werden. Die Zerlegung einer Signalform bezogen auf eine Basis führt zu einer Menge von Transformationskoeffizienten, den sogenannten Waveletkoeffizienten.

Die Wahl spezieller Basen (z. B. orthogonaler Basen) ermöglicht eine eindeutige Rekonstruktion des Signals aus diesen Koeffizienten. Die Multi-Skalen-Analyse erlaubt die Konstruktion solcher Basen und die Aufspaltung eines Signals in seine hoch- und niederfrequenten Anteile (Detail und Approximation), wobei die jeweils nachfolgende Aufspaltung auf die niederfrequenten Anteile des vorherigen Levels angewandt wird (Abb. 4). Die Koeffizienten eines Detail-Levels repräsentieren das Transformationsergebnis. Je niedriger das Detail-Level ist, um so höher ist die Anzahl der resultierenden Waveletkoeffizienten und die entsprechende zeitliche Auflösung und umgekehrt. Die separate Rücktransformation der Koeffizienten einzelner Level führt zu einer Darstellung des ursprünglichen Signals, in der die zeitliche Charakteristik der verschiedenen Frequenzkomponenten deutlich wird.

Die extrahierten AEP-Signale wurden auf der Basis verschiedener Mutterwavelets (Daubechies-Wavelets der Ordnung 1 bis 5 und 15 verschiedene Konfigurationen der Paare biorthogonaler Spline-Wavelets) der Multi-Skalen-Analyse bis zur Zerlegungs-Stufe 6 (Wavelet-Toolbox MATLAB® Math Works Inc. 1992) unterzogen. Die Bezeichnung der Ordnung wurde gemäß der Benennung in der Toolbox vorgenommen.

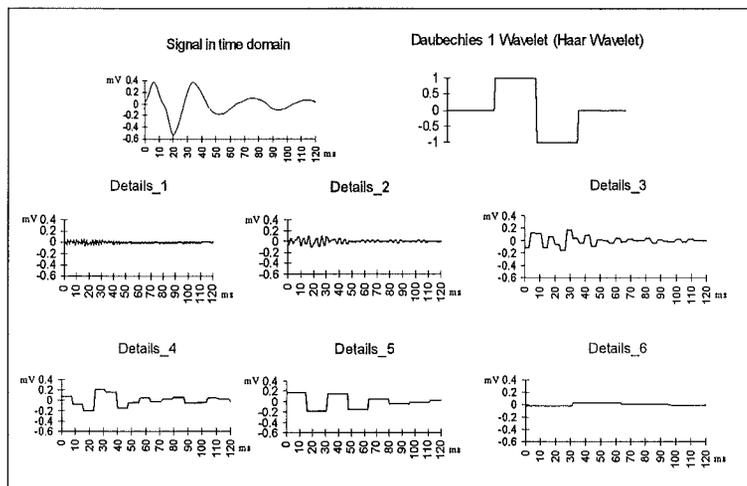


Abb. 4: Detailzerlegung eines MLAEP-Signals durch eine Wavelettransformation auf der Basis des Haar-Mutterwavelets (Baubechies Wavelet der Ordnung 1) (10).

3.3.2.2. Kohonen-Karten

Kohonen-Karten stellen eine spezielle Art neuronaler Netze dar. In einem selbstorganisierenden Prozess (Training) wird meist eine zweidimensionale Neuronenschicht zu einer topographische Merkmalskarte (Kohonen-Karte) ausgebildet. Führt man an eine solche Kohonen-Karte einen Eingabevektor heran, so reagiert eines der Neuronen am stärksten. Man sagt, dass das Neuron diesen Eingabevektor repräsentiert. Nach dem Training sind die Merkmalskarten so ausgebildet, dass ähnliche Eingabevektoren durch gleiche oder benachbarte Neuronen repräsentiert werden. Kohonen-Karten liefern nicht nur Aussagen über die Struktur der Anwendungsdomäne, sondern können auch zur Klassifikation verwandt werden. Dazu werden die Neuronen entsprechend der Klassenzugehörigkeit ihrer korrespondierenden Eingabevektoren markiert (gelabelt). In den hier beschriebenen Anwendungen erfolgte das Training – nach Bereitstellung entsprechender Datensätzen mit unterschiedlichen Konfigurationen des Netzes (z. B. 5x5) auf der Basis des frei verfügbaren Softwarepakets SOM_PAK (Copyright © 1992, Teuvo Kohonen, Jaro Kangas, Jorma Laaksonen).

Um den dreistufigen Entscheidungsprozess nach Abb. 3 auf ein automatisches Entscheidungssystem abzubilden, wurde ein System von Kohonen-Karten aufgebaut. Als Eingangsparameter für dieses System wurden verschiedene Waveletkoeffizienten ausgewählt, die aus Wavelettransformationen der MLAEP-Signale mit Daubechies-Wavelets der Ordnung 1 bis 5 resultierten.

3.3.2.3. Fuzzy-Entscheidungsbäume

Ein automatisches Verfahren zur Koeffizientenselektion beruht auf der Bildung von Fuzzy-Entscheidungsbäumen, deren Knoten aus Entscheidungen auf der Basis von automatisch generierten, sogenannten fuzzy-linguistischen Variablen bestehen (12). Diese Variablen werden aus den Waveletkoeffizienten berechnet.

Eine Zuordnung kann über eine Folge einzelner Entscheidungen auf dem Weg von der Wurzel bis zu einem Blatt des entsprechenden Entscheidungsbaumes erfolgen. Durch eine statistische Auswertung über alle Patienten und Entscheidungsbäume wird nun ermittelt, wie häufig eine fuzzy-linguistische Variable bei den Entscheidungskriterien zur Zuordnung

aufgetreten ist. Diese Auswertung führt zu Sätzen relevanter Koeffizienten.

3.3.2.4. Kombination von Fuzzy-Entscheidungsbäumen und Kohonen-Karten

Die Koeffizientenselektion liefert nur eine Auswahl möglicher Unterscheidungsparameter, erlaubt aber per se noch keine Aussage über die Klassifikationsleistung eines extrahierten Wavelet-Parametersatzes. Diese Aussage kann jedoch über das Labeling von Kohonen-Karten getroffen werden. Daher bietet sich eine Kombination der beiden Methoden an, um in einem Auswahl- und Klassifikationsprozess zu einem „optimalen“ Wavelet-Parametersatz zu gelangen.

Eine schematische Darstellung des Datenanalyseprozesses zeigt Abb. 5, bei der nicht explizit auf die für die Narkosetiefenbestimmung relevanten Messgrößen, Diagnoseparameter und Vorverarbeitungsmethoden eingegangen wird, sondern die prinzipiellen Größen und Teilschritte benannt werden. Ein wesentliches Merkmal dieses Auswahlprozesses ist, dass er ohne explizites a priori über die Struktur der evozierten Potentiale oder die Lage der anästhesierelevanten MLAEP-Komponenten auskommt.

Die Grundlage für die Datenanalyse nach Abb. 5 bildet eine Matrix aus Beispieldaten, die jeweils einen definierten Prozesszustand (hier: wach/sediert) repräsentieren und aus den messbaren Größen des Prozesses (hier: Waveletkoeffizienten) bestehen. Die Bildung

von Fuzzy-Entscheidungsbäumen aus einer solchen Matrix und deren statistische Auswertung liefern in Abhängigkeit von der Konfiguration des Selektionsalgorithmus als Ergebnis Sätze möglicherweise relevanter Parameter (hier: bestehend aus Waveletkoeffizienten). Auf der Basis dieser Parametersätze werden Datensätze für die Kohonen-Karte gebildet. Für einen Reklassifikationstest wird zunächst aus dem gesamten Datenmaterial ein Trainingsdatensatz zum Training des neuronalen Netzes gebildet und anschließend der gesamte Datensatz reklassifiziert.

3.3.2.5. Statistische Methoden

Signifikanztest von MLAEP-Parametern

Um aus der Vielzahl der Waveletkoeffizienten solche auszuwählen, die eine Unterscheidung zwischen den Zuständen „wach“ und „sediert“ ermöglichen, wurde ein U-Test nach Mann-Whitney (SPSS) durchgeführt. Dieser Test diente ebenfalls dazu, die automatisch generierten Koeffizienten mit den visuell ermittelten Standard-Parametern zu vergleichen. Drei aufeinanderfolgende Waveletkoeffizienten zeigten sich als signifikant. Diese repräsentieren einen Signalanteil, der im mittleren Latenzbereich (20-60 ms) liegt.

Bestimmung der Vorhersagewahrscheinlichkeit

Ein Verfahren, das eine vergleichende Beurteilung von Narkose-Indizes erlaubt, stellen Smith et al. (13) vor. Der entscheidende Vorteil der „prediction probability“ (Pk) besteht darin, dass nur die Rangordnung der beob-

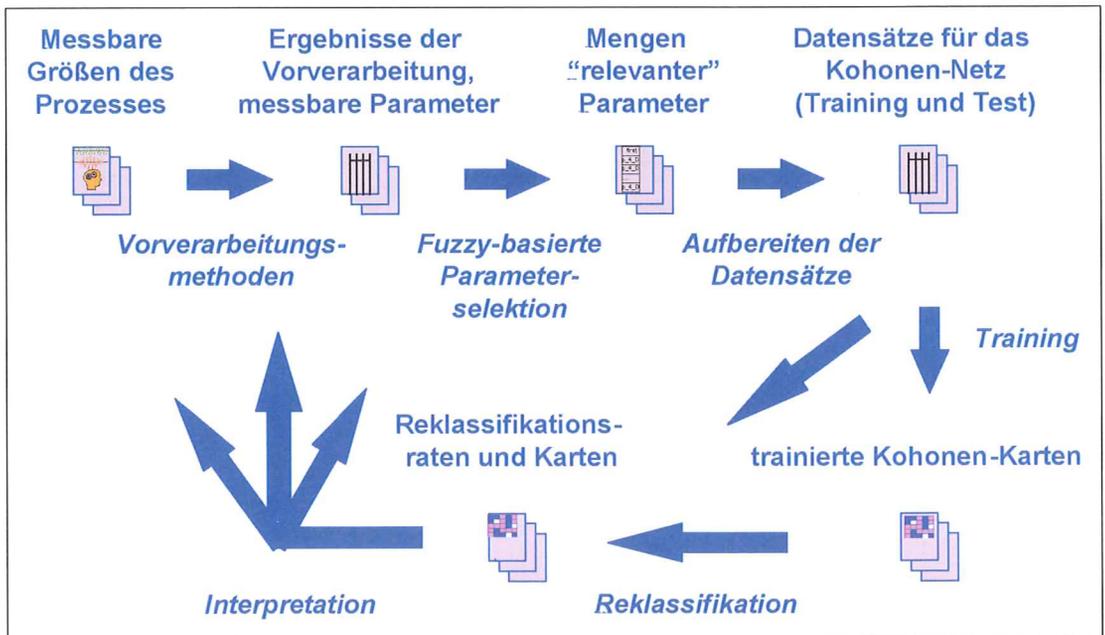


Abb. 5: Datenanalyseprozess unter Verwendung der Fuzzy-Entscheidungsbäume zur Selektion relevanter Parametersätze und deren Beurteilung über die Reklassifikationsraten von Kohonen-Karten (nach 1).

achteten Klassenzugehörigkeiten und der Werte des Index berücksichtigt wird. Diese Vorgehensweise beruht auf der Annahme, dass bei einem optimalen Index eine gleichgerichtete Beziehung zwischen der beobachteten Klassenzugehörigkeit und dem Wert des Index besteht.

Logistische Regressionsanalyse

Auf die Daten aller Gruppen (1-4) wurde eine logistische Regression (vgl. Gl. 1) angewandt, um die ausgewählten 3 Waveletkoeffizienten zu einem einzigen Index (D4 = Daubechies-Wavelet der Ordnung 3, Detail-Level 4) zusammenzufassen. Durch dieses Verfahren wurde ein optimierter Index zur Diskriminierung zwischen den Gruppen definiert (Gl. 1).

Für die anderen AEP-Parameter (Pa-, Nb-, Pa/Nb-Latenzen) wurden Indices in analoger Form bestimmt (Gl. 2).

Die Linearkoeffizienten $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$ repräsentieren den Beitrag (Gewicht und Vorzeichen) der jeweils betrachteten Parameter.

4. Ergebnisse

4.4. Variabilität der expertengestützten Auswertung

4.4.1. Variabilität in der Qualitätsbeurteilung

Die Auswertung der Daten aus den Untersuchungen nach 3.3.1. sind in Tab. 1 zusammengefasst. Wie sich herausstellte, waren von den vorgelegten 180 MLAEP-Signalen nach einer künstlich erzeugten Mehrheitsentscheidung unter den 5 Experten nur 43% als auswertbar (Q = 1 oder 2) eingestuft worden. Dies deutet auf das grundsätzliche Problem der Aufzeichnung störungsfreier akustisch evozierter Potentiale unter den Bedingungen im Operationssaal hin.

Auffälliger als die Qualitätsmängel der MLAEP-Signale erweist sich die Uneinigkeit der Experten untereinander. Im rechten Teil der Tab. 1 ist aufgetragen, in

Q		IOV _Q	
0	57 %	0	6 %
1	39 %	1	62 %
2	4 %	2	32 %

Tab. 1: Einschätzung der Signalqualität durch 5 Experten in 3 Qualitätskategorien (Q) und die Häufigkeit der unterschiedlichen Einschätzung IOV_Q (11).

wieviel Prozent der Fälle ein vorgegebenes Signal unterschiedlich beurteilt wurde. Nur 6% der Signale wurden von allen 5 Experten einstimmig in eine der 3 Qualitätskategorien eingestuft. In 62% der Fälle ergaben sich um eine Kategorie abweichende Beurteilungen. In 32% der Fälle jedoch wurde dasselbe Signal von einigen der Experten als „gut“ beurteilt, während es andere als „nicht auswertbar“ ansahen. Dieses Ergebnis zeigt deutlich, wie stark die Beurteilung der MLAEP zur Narkosetiefenbestimmung von der subjektiven Einschätzung durch den jeweiligen Beobachter abhängt.

4.1.2. Variabilität in der Parametrisierung

Die Interobserver-Variabilität hinsichtlich der Auswertung von Latenzen und Amplituden wurde berechnet, indem in einem ersten Schritt die Intervallbreite Δ_p (maximaler Wert – minimaler Wert) für jeden Parameter p (Latenzen und Amplituden von Peak V, Na, Pa, Nb, Pb) bestimmt wurde. Weiterhin wurde der über alle Experten gemittelte Parameterwert μ_p bestimmt. Aus beiden Größen wurde eine relative Intervallbreite δ_p berechnet (Gl. 3).

Die Werte für δ_p eines bestimmten AEP-Parameters folgten einer Häufigkeitsverteilung, deren 50% Perzentile als Maß für die Interobserver-Variabilität IOV_p definiert wurde (Gl. 4).

Die Werte für die nach Gl. 4 definierte IOV_p sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Gleichungen

$$\text{Gl. 1: } Db3d4 := \gamma_{Db3d4} = \text{const}_{Db3d4} + \kappa_1_{Db3d4} d4_3 + \kappa_2_{Db3d4} d4_4 + \kappa_3_{Db3d4} d4_5$$

$$\text{Gl. 2: } Pa := \gamma_{Pa} = \text{const}_{Pa} + \kappa_1_{Pa} Pa - \text{latency}$$

$$Nb := \gamma_{Nb} = \text{const}_{Nb} + \kappa_1_{Nb} Nb - \text{latency}$$

$$Pa / Nb := \gamma_{Pa/Nb} = \text{const}_{Pa/Nb} + \kappa_1_{Pa/Nb} Nb - \text{latency}$$

$$\text{Gl. 3: } \delta_p = \frac{\Delta_p}{\mu_p}$$

$$\text{Gl. 4: } IOV_p [\%] = \delta_p^{50} \times 100$$

AEP-Komp.	Latenzen (ms)				Amplituden (μV)			
	Min	Max	VEp	VEp (%)	Min	Max	VEp	VEp (%)
V	5.3	7.8	0.5	8	0	1.3	0.15	23
Na	18	30	4.5	19	-2	0.1	0.12	65
Pa	29.1	54.7	3	7	0.1	1.2	0.05	20
Mp	41	80	3.5	6	-0.6	0	0.07	23
Pb	50.6	97.3	6	8	0	0.5	0.09	73

Tab. 2: Interobserver-Variabilität bei der Auswertung von Latenzen und Amplituden der Hirnstammkomponente V und der AEP-Komponenten mittlerer Latenz (11).

Aus der Tab. 2 ist ersichtlich, dass über die Latenzen generell größere Einigkeit herrschte als bezüglich der Amplituden. Mit Ausnahme der Na-Latenz lag die Variabilität der Expertenauswertung im Mittel bei ca. 7 %. Die relativ hohe Abweichung bei der Bestimmung des Na-Peaks liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Berücksichtigung eines postauricularen Muskelartefakts, der abhängig von der Positionierung der Mastoid-Elektrode ebenfalls in diesem Latenzbereich registriert werden kann. Die Abweichung bei der Bestimmung der Amplituden lag für die beiden narkose-sensitiven MLAEP-Peaks Pa und Nb im Mittel bei ca. 20 %. Die Na-Amplitude wurde ähnlich wie die zugehörige Latenz sehr unterschiedlich vermessen (Abb. 6). Die starken Abweichungen bei der Bestimmung der Pb-Amplitude lassen sich vermutlich auf die unter Narkosebedingungen ohnehin bereits sehr fortgeschrittene Suppression dieser Signalkomponente zurückführen.

4.2. Resultate der automatischen Signalauswertung

4.2.1. Automatische Bestimmung der Signalqualität

Die 180 MLAEP-Signale, die in 4.1. von den 5 Experten hinsichtlich ihrer Signalqualität beurteilt wurden,

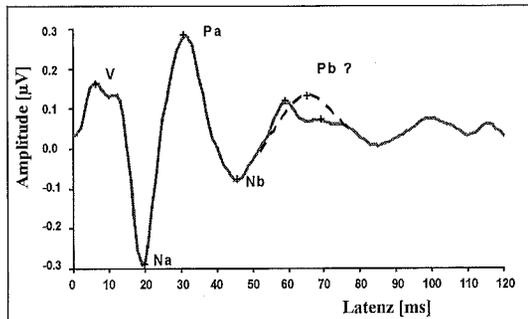


Abb. 6: Beispiel der manuellen Auswertung eines AEP-Signals mit den Cursor-Positionen für die Peak V bis Nb. Die Positionierung des Cursors für den Pb-Peak ist nicht eindeutig und wird durch verschiedene Experten nach unterschiedlichen Strategien entschieden (absolutes Maximum auf der Signalkurve/vermutliches Maximum auf der Signalkurve unter Berücksichtigung einer Störkomponente/extrapoliertes Maximum unter Annahme eines idealen Signalverlaufs).

wurden in einem ersten Schritt wavelet-transformiert. Die resultierenden Detailkoeffizienten wurden hinsichtlich einer signifikanten Unterscheidung zwischen auswertbar ($Q = 1,2$) oder nicht auswertbar ($Q = 0$) getestet. Um den kompaktesten Parametersatz zu ermitteln, wurde eine Faktorenanalyse (SPSS) durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurden zwei verschiedene Entscheidungssysteme initialisiert. Zum einen wurde der resultierende Koeffizientensatz benutzt, um eine Diskriminanzfunktion zu bilden. Weiter wurde ein automatisches System zu Extraktion und Reklassifikation von Waveletkoeffizienten auf der Basis der Kohonen-Karten (KM) eingesetzt.

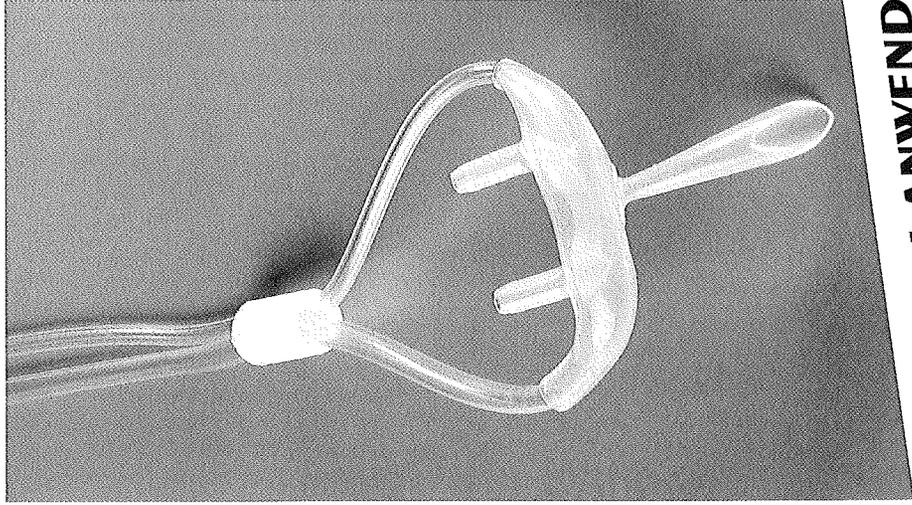
Die Diskriminanzfunktion liefert als Resultat einen Wahrscheinlichkeitswert zwischen 0 und 1, der angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein vorgegebenes MLAEP von der Mehrheit der Experten als auswertbar eingestuft würde. Die Festlegung eines Schwellwertes (Wahrscheinlichkeit > 0.5) erlaubt eine automatische Entscheidung über die Auswertbarkeit. In der relativ willkürlichen Festlegung dieses Schwellwertes liegt der Nachteil dieser Methode.

Daher wurde der automatische Prozess eingesetzt und als alternatives Verfahren getestet.

Die Ergebnisse der beiden Methoden sind in Tab. 3 dargestellt. Im Vergleich mit der Mehrheitsentscheidung der 5 Experten zeigt das Reklassifikationsergebnis der Kohonen-Karte eine deutlich bessere Übereinstim-

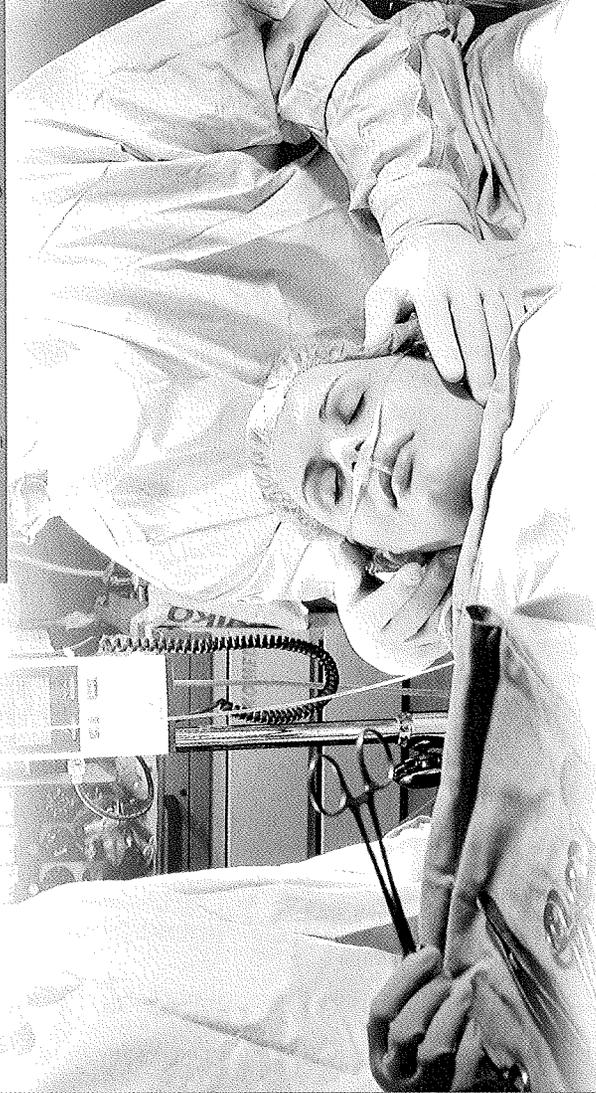
		KM		DA	
Valid		0	1	0	1
Experts	N = 180	82	98	149	31
	0	79	67	12	78
		85%	15%	99%	1%
	1	101	15	86	71
		15%	85%	70%	30%

Tab. 3: Automatische Qualitätsbeurteilung von MLAEP-Signalen. Vergleich der Reklassifikationsraten einer Kohonen-Karte (KM) und einer Diskriminanzfunktion (DA) bezüglich einer Übereinstimmung mit der Mehrheitsentscheidung von 5 Experten (6).



Erfahre die Kraft von

Microstrea
EtCO₂ Monitoring



Nicht-intubierte Kapnographie, die wirklich funktioniert!

ALLE PATIENTEN: vom Neonaten bis zum Erwachsenen

ALLE ANWENDUNGEN: OP, GI und EP Labore,

Ambulante Pflege, Intensive Pflege, Notfallmedizin und mehr....

EINFACH ANWENDEN!

www.oridion.com
capnography@oridion.com



Oridion

mung. Der Schwellwert für die Diskriminanzfunktion konnte zwar hinsichtlich einer Negativauswahl der nicht validen Signalformen optimiert werden, jedoch auf Kosten der richtig positiv (auswertbar) klassifizierten Signale.

4.2.2. Vergleich der Vorhersagewahrscheinlichkeit verschiedener MLAEP Parameter nach Studiendesign 2

Die Standard-MLAEP-Parameter (Pa- und Nb- Latenzen) und die Linearkombination aus Pa- und Nb-Latenz (Pa/Nb) wurden mit dem neuen Wavelet-Parameter D4 hinsichtlich ihrer Vorhersagewahrscheinlichkeit für die beiden Zustände wach und sediert verglichen. Ein vorgezogener statistischer Test ergab eine Signifikanz auf dem Niveau $p < 0,001$ für alle dargestellten Parameter. In Abb. 7 ist der Wavelet-Parameter aus der Logistischen Regression nach Gl. 2 dargestellt. Negative Werte stehen für einen Zustand, in dem keine Reaktion mehr auf ein verbales Kommando erfolgt, positive Werte stehen für den Wachzustand.

Die Werte für die Vorhersagewahrscheinlichkeit P_k in Tab. 4 zeigen, dass der Wavelet-Parameter D4 eine vergleichbar hohe Trefferquote besitzt wie der von 5 Experten ermittelte Wert für die Nb-Latenz.

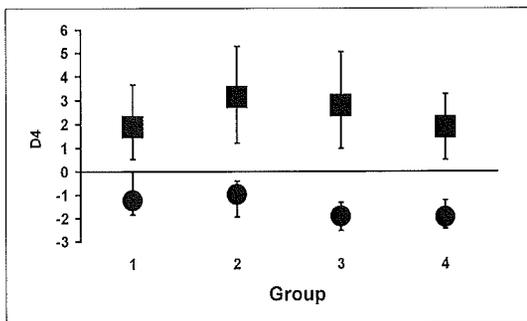


Abb. 7: Grafische Darstellung des Wavelet-Parameters D4 in der Unterscheidung zwischen „wach“ (Index > 0) und „sediert“ (Index < 0). (Gruppen 1-4 nach Studiendesign 2a und 2b) (2).

	Pa-Latenz	Nb-Latenz	Pa-Latenz + Nb-Latenz	D4
Re-Klassifikationsraten für die gesamte Studie	76%	84%	84%	87%
gemittelter P_k -Wert	0,85	0,92	0,92	0,92

Tab. 4: Ergebnis der Auswertung der Studie nach Design 2. Vergleich der „klassischen“ MLAEP-Parameter mit dem Wavelet-Parameter D4 (1, 12)

4.3. Ergebnisse auf der Basis eines automatisch generierten Wavelet-Parameters

Der im vorhergehenden Kapitel beschriebene Wavelet-Parameter D4 wurde auf der Basis von Signifikanztest für einzelne Detailkoeffizienten unter Einbeziehung von Expertenwissen über die relevanten Bereiche im AEP-Signal gebildet. Alternativ zu dieser Vorgehensweise sollte geprüft werden, ob ein Auswahlverfahren, welches ohne dieses a priori auskommt, zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

Hierzu wurde nach der in Kap 3.3.2. beschriebenen Methode mittels der Fuzzy-Entscheidungsbäume aus einer großen Vielzahl von Wavelet-Koeffizienten ein Satz von Koeffizienten generiert, der ebenfalls die für eine Unterscheidung zwischen „wach“ und „sediert“ verantwortlichen Komponenten des MLAEP beinhaltet. Diese Koeffizientensätze wurden mit Kohonen-Karten reklassifiziert. Ein Beispiel für eine gelabelte Karte ist in Abb. 8 dargestellt. Ein erfolgreicher Selbstorganisationsprozess in der neuronalen Netzstruktur liefert als Ergebnis eine Karte mit einer klaren Trennung in zwei zusammenhängende Bereiche.

Für einen Qualitätsvergleich des automatisch generierten Wavelet-Parametersatzes mit den klassischen MLAEP-Latenzen wurden die Standard-Parameter den gleichen Reklassifikationstests unterzogen. In Tab. 5 sind die Ergebnisse des Reklassifikationstests zusammengefasst. Der Wavelet-Parametersatz schneidet im Vergleich zur den manuell bestimmten Standard-Parametern mit ähnlich guten Reklassifikationsraten ab.

4.4. Rekonstruktion der narkoserelevanten Signal-komponenten

Die durch das statistische Verfahren als signifikant erkannten Wavelet-Koeffizienten (3.3.2.5.) wurden bereits daraufhin untersucht, ob sie die Signalanteile mittlerer Latenz repräsentieren. Diese Betrachtungsweise kann auf den durch den kombinierten Datenanalyseprozess bestimmten Wavelet-Parametersatz übertragen werden. Die Darstellung der Retransformation der gemittelten Signale des Zustands der Wachheit und der Sedierung auf der Basis der Parameter des besten Wavelet-Parametersatzes zeigt Abb. 9.

Dargestellt sind die gemittelten Signale „wach“ und „sediert“ sowohl für die Originalsignale, als auch für die aus dem Wavelet-Parametersatz rücktransformierten Signale. In den Originalsignalen wird deutlich, dass sich der Sedierungszustand durch eine Latenzverschiebung und durch eine Amplitudenre-

5. Diskussion

Die Zielsetzung der BIOMED-Kooperation war die Entwicklung eines Monitorkonzeptes zur Überwachung der Narkosetiefe während der Operation. Ein wesentlicher Nutzen eines derartigen Monitors liegt in der Vermeidung inadäquater, das heißt zu flacher Anästhesie und der damit verbundenen erhöhten Wahrscheinlichkeit für Wachheit während der Narkose. Da Bewusstseinsfunktionen wie Erinnerung, Schmerzempfindung oder Ansprechbarkeit (z.B. Reaktion auf verbale Kommandos) primär mit der kortikalen Gehirnaktivität verknüpft sind, besteht die Aufgabe in der Messung und Auswertung der dort generierten elektrischen Gehirnaktivität.

Die nichtinvasive Registrierung der elektrischen Gehirnaktivität kann auf zweierlei Arten erfolgen: mittels Messung der Spontanaktivität (EEG) und mittels Messung der reizkorrelierten Aktivität (Evozierte Potentiale). Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag auf einer zusammenfassenden Untersuchung zur Auswertung der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenzen (MLAEP).

Für die Entwicklung eines automatisch arbeitenden Monitoringsystems ist es von Bedeutung, die gesamte

W(11:0)	W(10:0)	W(8:1)	W(10:0)	W(17:0)
W(10:0)	W(18:0)	W(10:2)	W(19:1)	W(13:0)
W(15:1)	W(12:5)	W(14:4)	W(14:5)	W(11:9)
W(9:0)	W(8:4)	S(15:5)	S(33:2)	S(29:1)
W(7:1)	S(10:6)	S(24:2)	S(18:3)	S(36:2)

↑ Zustand der Wachheit ↑ Zustand der Sedierung ↑ Anzahl der 'Treffer' ↑ Anzahl der 'Fehler'

Abb. 8: Beispiel einer Kohonen-Karte der Konfiguration 5x5. Zum Training dieser Karte wurde der beste Wavelet-Parametersatz verwendet. Der Buchstabe (label) eines Neurons gibt den durch das Neuron repräsentierten Zustand an. W steht für den Zustand der Wachheit und S für den Zustand der Sedierung. Der erste Wert in der Klammer beschreibt die Anzahl der durch dieses Neuron richtig reklassifizierten Eingabevektoren, entsprechend gibt der zweite Wert die Anzahl der falsch reklassifizierten Fälle an (1, 12).

duktion vom Wachzustand unterscheidet. Im Falle der rücktransformierten Signale ist dagegen nur noch eine Signalkomponente im Bereich der mittleren Latenz zu erkennen, die im Wachzustand vorhanden und im Sedierungszustand vollständig unterdrückt ist.

beobachtet:	vorhergesagt n= 435	Wavelet-Parametersatz			vorhergesagt n= 435	Standard-AEP-Parameter		
		Sedierung	Wachheit	Beurteilung in %		Sedierung	Wachheit	Beurteilung in %
Sedierung	n ₁ = 198	165	33	83%	n ₁ = 198	145	53	73%
Wachheit	n ₂ = 237	21	216	91%	n ₂ = 237	17	220	93%

Tab. 5: Reklassifikationstabellen auf der Basis der 5X5 Kohonenkarte für den besten Wavelet-Parametersatz aus den Fuzzy-Entscheidungsbäumen und für den Datensatz bestehend aus den Standard-AEP-Parametern (Pa/Nb-Latenz) (1).

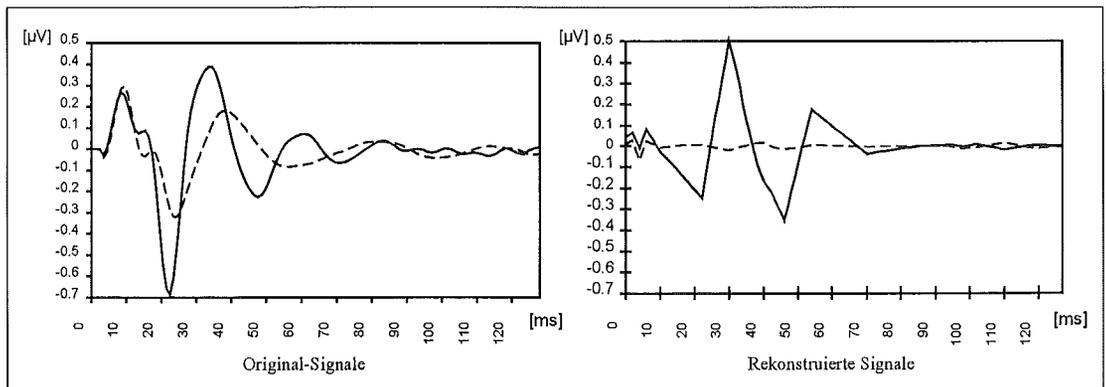


Abb. 9: Rekonstruktion der gemittelten Signale unter Berücksichtigung der 10 relevanten Koeffizienten des besten Wavelet-Parametersatzes (die durchgezogene Linie repräsentiert das gemittelte Signal des Zustands der Wachheit, die gestrichelte Linie repräsentiert das gemittelte Signal des Zustands der Sedierung (1, 12)).

Messkette, von der Signalerfassung über die Signalvalidierung und Plausibilitätsprüfung, der Extraktion relevanter Parameter und deren Interpretation zu betrachten. Dabei ist an vielen Stellen die Implementierung von Expertenwissen erforderlich. Das Monitoringsystem muss somit ein gewisses Maß an "Computational Intelligence" erhalten.

Die reine Registrierung der evozierten Potentiale sollte hier nicht diskutiert werden, da bei diesen Studien nach Möglichkeit der Stand der Technik eingesetzt wurde, wengleich natürlich der Einsatz des Systems im Operationsaal unter normalen Arbeitsbedingungen nur sehr geringen Spielraum hinsichtlich Elektrodenanzahl und -platzierung oder der Einhaltung stabiler und ungestörter Messintervalle zulässt. Dies hat zur Folge, dass die Qualität der Rohsignale nicht mit solchen unter kontrollierten Laborbedingungen vergleichbar ist.

Die Beurteilung von 180 zufällig ausgewählten Narkose-MLAEP durch 5 Experten zeigte in auffällig vielen Fällen eine deutlich unterschiedliche Einschätzung der Signalqualität. Dies deutet auf einen hohen Einfluss subjektiver Faktoren bei der Qualitätsbeurteilung hin. Durch Zusammenfassung der Expertenmeinungen in Form einer Mehrheitsentscheidung gelang jedoch die Konfiguration einer Kohonen-Karte, die diese Mehrheitsentscheidung in 85% der Fälle nachvollziehen konnte. Dies ist um so bemerkenswerter, als sich die Experten untereinander in einem Drittel der Fälle völlig uneins in der Beurteilung waren. Da der Selbstorganisationsprozess der Neuronen in der Kohonen-Karte nicht auf einer Mustererkennung im Originalsignal, sondern auf einer sehr reduzierten Auswahl an Detailkoeffizienten aus der Wavelet-Transformation beruhte, kann davon ausgegangen werden, dass durchaus genügend objektive Faktoren zur Beurteilung der Signalqualität aus den Rohdaten extrahierbar sind.

Nach der Vorauswahl valider und auswertbarer MLAEP-Signale erfolgt im nächsten Schritt eine Parametrisierung anästhesierelevanter Strukturen im Signalverlauf. Bisher konnten die Veränderungen in Latenz und Amplitude dominanter Minima und Maxima im Bereich der mittleren Latenzen in vielen Fällen erfolgreich als Maß für Veränderungen in der Anästhesietiefe herangezogen werden. Doch auch hier zeigten sich beim direkten Vergleich unter den 5 Experten erhebliche Abweichungen bei der Bestimmung dieser Parameter. Da die Signalverläufe nur in den seltensten Fällen dem idealerweise zu erwartenden Muster entsprechen, sondern in der Regel durch Störungen überlagert oder verzerrt sind, bleibt ein großer Spielraum für subjektive Interpretationen. Der einzelne Experte betrachtet die ihm vorliegenden Signale durch die Brille seines individuellen a priori, seiner Erfahrung und seiner subjektiven Vorstellung über den ungestörten

Signalverlauf. In vielen Studien werden Veränderungen der Peakamplituden als Indikator für Veränderungen der Narkosetiefe herangezogen. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse können diese Studien, sofern sie an verschiedenen Zentren entstanden sind, nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden.

Bezeichnenderweise machen sich diese individuellen Unterschiede stärker bei der Auswertung der Amplituden als bei der Festlegung der Latenzen bemerkbar. Offensichtlich wird die Form der einzelnen Minima und Maxima stärker idealisiert als deren zeitliche Abfolge. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass die Experten das AEP-Signal überwiegend als eine zeitliche Abfolge relativ unabhängiger Einzelpeaks ansehen und weniger als eine Überlagerung mehrerer zeitlich über große Bereiche des Signals ausgedehnte, deterministische Muster.

Die Auswertung über die Wavelet-Transformation ergibt ein differenzierteres Bild. Über ein komplexes Verfahren wurden mittels Fuzzy-Entscheidungsbäumen aus der großen Menge verschiedener Wavelet-Zerlegungen die Koeffizienten ausgewählt, die mit der größten Wahrscheinlichkeit die Information zur Unterscheidung des Wach- und des Sedierungszustandes enthalten. Unabhängig von dieser Auswahlmethode, die ohne Vorkenntnisse über die Lage der relevanten Signalkomponenten mittlerer Latenz auskommt, wurde ein Koeffizientenset (DB4) gebildet, indem die Wavelet-Koeffizienten auf der Basis eines semi-empirisch ermittelten Mutterwavelets einzeln auf Signifikanz geprüft wurden. In beiden Fällen ergaben sich übereinstimmende Ergebnisse. Durch Rücktransformation der ausgewählten Koeffizienten konnte eine Signalkomponente extrahiert werden, die sich über den Latenzbereich 20-60 ms erstreckt, mit einem Maximum bei ca. 30 ms. Diese Komponente tritt nur im Wachzustand auf und wird bereits unter den Bedingungen der relativ leichten Propofol-Sedierung vollständig unterdrückt. Über die Erkennung dieser Komponente gelingt eine korrekte Zuordnung der MLAEP zu den Sedierungs- und Wachperioden in 87 % der Fälle. Mittels des über den Fuzzy-Algorithmus ermittelten Koeffizientensatz gelingt diese Zuordnung sogar in über 88 % der Fälle. Damit zeigt sich die Wavelet-Analyse ebenso leistungsfähig, wie die Ergebnisse aus der Standardanalyse über die Bestimmung von P_a und N_b Latenzen durch 5 Experten.

Da die rücktransformierte Komponente, ähnlich wie bei einem Filter, durch eine Auswahl von Koeffizienten entstanden ist, werden Strukturen des evozierten Potentials, die sich beim Übergang zwischen den beiden Zuständen nicht verändern, in dieser Darstellung unterdrückt. Daraus kann die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass die im Originalsignal beobachtete Latenz- und Amplitudenverschiebung primär auf eine



ENVITEC
Way ahead in technology

Ihr zuverlässiger Partner mit
unterstützenden Produkten
und Servicedienstleistungen
in der Diagnostik

ENVITEC-Wismar GmbH • Alter Holzhafen 18 • 23966 Wismar, Germany
Tel. +49 (0) 3841 360-1 • Fax. +49 (0) 3841 360-222 • e-mail: info@envitec.com • <http://www.envitec.com>

Überlagerung von variablen und invarianten Strukturkomponenten im Signal zurückzuführen ist. Die genauere Analyse der Periodendauer in der rücktransformierten Teilkomponente führt zu der Hypothese, dass es sich dabei um eine stimulusgekoppelte, transiente Schwingung mit einer Frequenz im 40 Hz-Bereich handelt.

Unter dem in der Einleitung vorgestellten Aspekt der Realisierbarkeit eines automatischen MLAEP-Narkosemonitors können folgende Aussagen zusammengefasst werden:

- Die Wavelet-Transformation ist eine geeignete Methode zur automatischen Erkennung valider und auswertbarer MLAEP-Signale.
- Die Wavelet-Transformation ist eine geeignete Methode, um anästhesierelevante Signalkomponenten aus dem akustisch-evozierten Potential mittlerer Latenz zu extrahieren.
- Die für die Unterscheidung zwischen Wachheit und Sedierung relevante Signalkomponente kann durch eine Rücktransformation grafisch dargestellt werden.
- Die auf der Basis der Wavelet-Transformation erzeugten MLAEP-Parameter sind ebenso gute Prediktoren für Wachheit wie die über 5 Experten gemittelte Bestimmung der Nb-Latenz.
- Der Einsatz der Wavelet-Transformation erweist sich als vielversprechender Ansatz zur Entwicklung eines automatischen Monitoringsystems für die Narkoseüberwachung.

Beteiligte Kliniken und Institute:

J. Schulte am Esch, P. Bischoff, K. Drögemeier, Universitäts-Kliniken Eppendorf, Abteilung für Anästhesiologie.

D. Newton, C. Jordan, C. Thornton, R. Sharpe, St. Mary's Hospital Medical School London, Academic Department of Anaesthesia.

P. Schmucker, H. Kuppe, H. Gehring, M. Großherr, M. Heinzinger, U. Richter, T. Uhlig, Universität zu Lübeck, Klinik für Anästhesiologie.

E. Kochs, D. Droese, E. Entholzner, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Klinik für Anaesthesiologie.

C. Kalkman, M. Porsius, Academisch ziekenhuis bij de universiteit van amsterdam, academisch medisch centrum, anesthesiologie.

H.-D. Kochs, J. Petersen, G. Stockmanns, Universität - GH- Duisburg, Fachbereich Maschinenbau, Fachgebiet Technische Informatik.

E. Konecny, J. Abke, W. Nahm, Universität zu Lübeck, Institut für Medizintechnik

Widmung:

Besonderer, persönlicher Dank gebührt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Ewald Konecny, sowohl als akademischer Lehrer, als auch als ein menschliches Vorbild. Die Teilnahme am BIOMED-Projekt stellte einen Meilenstein in der jungen Geschichte des Institutes für Medizintechnik der Universität zu Lübeck dar und ermöglichte den Mitarbeitern die unschätzbare Erfahrung einer erfolgreichen Kooperation in einem interdisziplinären und internationalen Team.

Literaturverzeichnis

1. Stockmanns G (2000) Wavelet-Analyse zur Detektion von Zustandsänderungen. Dissertation, Gerhard-Mercator-Universität - GH- Duisburg, Fortschritt-Berichte VDI, Reihe 17, Nr. 202, Düsseldorf, VDI-Verlag
2. Kochs E, Stockmanns G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ (2001) Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. *Anesthesiology* 95:1141-1150
3. Thornton C, Barrowcliffe MP, Koniczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE, Jones JG (1989) The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 63:113-115
4. Thornton C (1991) Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 8:89-107
5. Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K (1994) Midlatency auditory evoked potentials and purposeful movements after thiopentone bolus injection. *Anaesthesia* 49:99-104
6. Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW (1996) Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anaesthesia. *Methods Inf Med* 35:256-260
7. Nahm W, Stockmanns G, Petersen J, Gehring H, Konecny E, Kochs H.-D., Kochs E (1999) Concept for an intelligent anaesthesia EEG monitor. *Medical Informatics* 24:1-9
8. Jordan C, Weller C, Thornton C, Newton DE (1995) Monitoring evoked potentials during surgery to assess the level of anaesthesia. *J Med Eng Technol* 19:77-79
9. Kochs E, Kalkman CJ, Thornton C, Newton D, Bischoff P, Kuppe H, Abke J, Konecny E, Nahm W, Stockmanns G (1999) Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anaesthesia. *Anesth Analg* 88:1412-1417.
10. Stockmanns G, Kochs E, Nahm W, Thornton C, Kalkman CJ (2000) Automatic analysis of auditory evoked potentials by means of wavelet analysis, Memory and Awareness in Anaesthesia. Edited by Jordan C, Vaughan DJA, Newton DEF. Cambridge, Imperial College Press, pp 117-131
11. Nahm W, Stockmanns G, Konecny E, Kalkman CJ, Thornton C, Bischoff P, Kochs E (1998) Interobserver-variability for evaluation of middle latency auditory evoked potentials during anaesthesia (abstract). *Anesthesiology* 89:A942
12. Petersen J, Stockmanns G, Nahm W (1998) EEG analysis for assessment of depth of anaesthesia. In: Fuzzy systems in medicine, P.S. Szczepaniak, P.J. Lisboa, J. Kacprzyk (Hrsg.), Physica
13. Smith WD, Dutton RC, Smith NT (1996) Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 84:38-51

Modell der Thermoregulation Frühgeborener – Simulation der thermoregulatorischen Reife

O. Bussmann

Zusammenfassung

Mathematische Simulationsrechnungen zur Thermoregulation Frühgeborener ermöglichen eine systematische Untersuchung der Auswirkungen möglicher Änderungen von Wärmetherapiegeräten auf den Wärmehaushalt Frühgeborener. Daher wurde am Institut für Medizintechnik unter der Leitung von Prof. E. Konecny und in Zusammenarbeit mit der Fa. Dräger Medical AG Lübeck ein mathematisches Simulationsmodell der Thermoregulation Früh- und Neugeborener entwickelt, das im Gegensatz zu bestehenden Modellen eine Unterscheidung zwischen Rumpf- und Kopftemperaturen und Aussagen über den besonders interessanten Reifeprozess des thermoregulatorischen Systems beim Neugeborenen erlaubt. Die wesentlichen Einflüsse von Gewicht, Schwangerschaftsdauer und Lebensalter auf das Wärmeverhalten Frühgeborener werden durch Vorgabe dieser Parameter berücksichtigt. Die Reife des thermoregulatorischen Systems der Frühgeborenen kann im Modell über den maximalen Umfang der Reaktionen (Steuerung der Hautdurchblutung und Erhöhung der Wärmeproduktion) variiert werden.

Eine entscheidende Eigenschaft Frühgeborener ist die Reifeentwicklung des thermoregulatorischen Systems. Diese Entwicklung macht sich klinisch durch die Möglichkeit der Reduktion der optimalen neutralen Inkubator-temperatur in den ersten Lebensstagen bemerkbar. Eine weitere klinisch relevante Besonderheit ist die ausgeprägte Empfindlichkeit unreifer Frühgeborener gegenüber Änderungen der Umgebungstemperatur. Beide Prozesse sind mit dem Modell zu simulieren und graphisch darstellbar.

Die Wiedergabe wesentlicher Aspekte der Thermoregulation und die leichte Adaptierbarkeit an Frühgeborene unterschiedlicher Größe und Reife macht das Modell zu einem Hilfsmittel bei der weiteren Entwicklung neuer Wärmetherapieformen und Wärmetherapiegeräte für Frühgeborene.

Summary

Mathematical simulations of thermoregulation in preterm infants allow systematic studies on how modifications of warming therapy devices might influence the thermal balance of prematurely born babies. For this reason a mathematical simulation model of the thermoregulation of preterm and newborn infants was develop-

ped at the Institute for Medical Technology under the leadership of Prof. E. Konecny and in collaboration with Dräger Medical Lübeck; this device, unlike other models currently available, allows a distinction to be made between trunk and head temperatures, and provides information about the maturation process of the thermoregulatory system in newborn infants. Influences of weight, pregnancy duration and age on the thermal behaviour of preterm infants can be taken into account by entering these parameters. The maturation of the thermoregulatory system of the preterm infants can be modelled over the entire range of possible reactions (regulation of skin perfusion and increase in heat production).

An important aspect of preterm infants is the ongoing maturation of their thermoregulatory system. Such development manifests itself in the clinic by reductions in optimal neutral incubator temperature over the first days of life. Another clinically relevant feature is the marked sensitivity of immature preterm infants towards changes in ambient temperature. Both processes can be simulated by the model and graphically represented.

Einleitung

Frühgeborene weisen im Vergleich zu Erwachsenen oder reifen Neugeborenen pro Kilogramm Körpergewicht wesentlich höhere Wärmeverluste auf. Gleichzeitig entwickeln sich die Möglichkeiten Frühgeborener, auf ungünstige klimatische Umgebungsbedingungen zu reagieren (Thermoregulation des Körpers) erst in den ersten Lebenswochen vollständig. Daher müssen besonders kleine und unreife Frühgeborene in einer konstanten, warmen und feuchten Umgebung zur Reduzierung der Wasser- und Wärmeverluste durch Verdunstung behandelt werden. Hierbei kommen im Wesentlichen Wärmetherapiegeräte (Inkubatoren) zum Einsatz.

Mathematische Simulationsrechnungen zur Thermoregulation Frühgeborener ermöglichen einen Einblick in das Zusammenwirken der beteiligten Vorgänge und helfen, die Auswirkungen möglicher Änderungen von Wärmetherapiegeräten auf den Wärmehaushalt Frühgeborener abzuschätzen. Weiterhin können mit Modellen gezielt einzelne Größen variiert und auch extreme und kritische Situationen evaluiert werden.

Im Gegensatz zu Erwachsenen, für die eine Vielzahl unterschiedlicher Modelle entwickelt wurden (Übersichtsartikel z. B. (1)), existierten für Frühgeborene nur wenige Modelle. Die existierenden Modelle waren in ihrer Geometrie einfach und erlaubten beispielsweise keine Unterscheidung zwischen Rumpf- und Kopftemperaturen oder Aussagen über den Reifeprozess des thermoregulatorischen Systems beim Neugeborenen.

Im Rahmen eines in den Jahren 1997 bis 2000 durchgeführten und von der Technologiestiftung Schleswig-Holstein geförderten Projektes wurde daher am Institut für Medizintechnik unter der Leitung von Prof. E. Konecny ein erweitertes mathematisches Simulationsmodell der Thermoregulation Früh- und Neugeborener aufgebaut (2). Die Entwicklung des Modells erfolgte hierbei in enger Zusammenarbeit mit der Fa. Dräger Medical AG. Die klinische Validierung des Modells wurde in den Kliniken für Pädiatrie des UK-SH, Campus Lübeck und des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München durchgeführt.

Aufbau des Modells

Das Modell basiert auf existierenden Modellen für Erwachsene (3, 4). Es beschreibt sowohl die „passiven“ Wärmetransportmechanismen, die sich aus der Anatomie des Körpers ergeben, als auch den aktiven Eingriff des Körpers in seinen Wärmehaushalt, die Thermoregulation. Insbesondere wurde das Modell so realisiert, dass der Reifeprozess des thermoregulatorischen Systems Frühgeborener in den ersten Lebenswochen wiedergegeben werden kann.

Das Modell besteht aus sechs Kompartimenten (Kopf, Rumpf, je zwei Arme und Beine), wobei der Kopf durch eine Kugel, die anderen Kompartimente durch Zylinder dargestellt werden. Der Kopf ist in 4 konzentrische Schichten (Kern, Schädel, Fett und Haut) aufgeteilt, die anderen Kompartimente enthalten eine 3-schalige Aufteilung in Kern-, Fett- und in eine Hautschicht (Abb. 1). Innerhalb einer Schicht werden physiologische Parameter wie Blutfluss, Wärmeprodukti-

on und Wärmeleitfähigkeiten als homogen angenommen. In allen Kompartimenten wird eine allein radial gerichtete Wärmeleitung und eine über die Oberfläche homogen verteilte Wärmeabgabe angenommen. Die Temperaturverteilung erhält damit eine rein radiale Abhängigkeit.

Ein Großteil des Wärmeaustausches im Körper findet über den Blutfluss statt. Zur Darstellung dieses Wärmeaustauschvorganges dient ein Blutpool (Herz-Lunge). Die arterielle Bluttemperatur ergibt sich über eine Energiebilanzrechnung aus den „einströmenden“ venösen Blutflüssen. Die Berechnung des Wärmeaustausches zwischen Blut und Gewebe erfolgt ebenfalls über eine Wärmebilanzrechnung, wobei angenommen wird, dass das Gewebe mit arteriellem Blut der Temperatur T_a versorgt wird und dass das Blut, das aus dem Gewebe herausströmt, die Gewebetemperatur angenommen hat. In der Realität tauscht das arterielle Blut bereits in den größeren Gefäßen Wärme aus (vor allem mit den Venen, die oft direkt neben den Arterien verlaufen). Daher nähert sich die Temperatur des arteriellen Blutes während der Zeit, in der es zum Gewebe strömt, schon der Gewebetemperatur an. Dieses wird im Modell durch die Abschätzung des thermisch wirksamen Blutflusses berücksichtigt. Die Effektivitätswerte werden innerhalb einer Schicht als konstant angenommen und über bekannte Werte aus der Literatur für Erwachsene abgeschätzt. Der Wärmeaustausch über Wärmeleitung erfolgt über die Lösung der Wärmeleitungsgleichung für die radialsymmetrische Geometrie.

Geometrie, Wärmeabgabe und physiologische Parameter

Die Geometrie des Modells wird in Abhängigkeit vom Gewicht des zu simulierenden Frühgeborenen aus klinischen Untersuchungen und statistischen Daten über Körperoberfläche, Körperlänge und den Längen und Durchmessern einzelner Gliedmaßen bestimmt. Somit werden auch gewichtsabhängige Unterschiede in der Gestalt von Frühgeborenen und deren Einfluss auf die Wärmeabgabe erfasst.

Die Wärmeabgabe an die Umgebung erfolgt über die Hautschicht durch Konvektion, Wärmestrahlung und Verdunstung. Die Ausnahme bildet die Wärmeabgabe über die Atemwege, deren Berechnung im Modell über den Blutpool erfolgt. Wärmeleitungsverluste über die Haut sind nicht berücksichtigt, da sie im Anwendungsfall des Modells, der Beschreibung der Thermoregulation von Frühgeborenen in Inkubatoren, eine untergeordnete Rolle spielen. Die zur Berechnung notwendigen Wärmeübergangskoeffizienten wurden aus der Literatur entnommen oder für die Geometrie der einzelnen Kompartimente berechnet. Die Wärmeverluste Frühgeborener durch Verdunstung sind im großen Maße von der Reife und damit der Wasserdampfdurch-

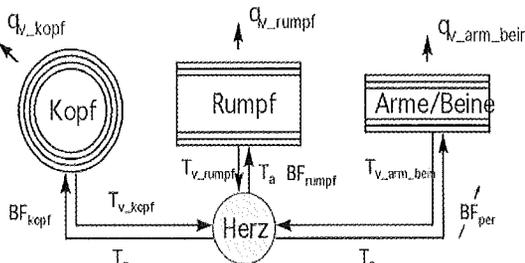


Abb. 1: Aufbau des Modells (mit q_v : Wärmeverluste an die Umgebung, T_v : venöse Bluttemperatur eines Kompartiments, T_a : arterielle Bluttemperatur, BF: Blutfluss der Kompartimente)

lässigkeit der Haut abhängig. Zur Berechnung der Wasserverluste wird deshalb auf klinisch ermittelte Daten zurückgegriffen, die eine Beschreibung der Wasserverluste in Abhängigkeit des Lebensalters und des Gestationsalters (Schwangerschaftsdauer) der Frühgeborenen erlauben.

Die weiteren Parameter des Modells wie Größe und Verteilung des Blutflusses sowie der Wärmeproduktion oder die thermischen Eigenschaften des Gewebes wurden aus vorliegenden physiologischen Daten für Frühgeborene bestimmt oder aus Daten für Erwachsene abgeschätzt. Eine vollständige Liste der verwendeten Parameter ist in (2) zu finden.

Modellierung der Thermoregulation.

Die beiden wesentlichen thermoregulatorischen Mechanismen Frühgeborener sind die vasomotorische Steuerung des Blutflusses sowie die Erhöhung der Wärmeproduktion (Thermogenese) bei zu kalter Umgebung. Die Vasomotorik ist im Modell durch eine Steuerung der Durchblutung der Hautschichten nachgebildet. Die thermoregulatorische Erhöhung der Wärmeproduktion findet bei Frühgeborenen hauptsächlich im braunen Fettgewebe statt. Dieses Fettgewebe ist im wesentlichen im Rumpf der Kinder zu finden, daher wird die Modellierung der Thermogenese durch eine Erhöhung der Wärmeproduktion im Kern des Rumpfes realisiert.

Thermosensitive Rezeptoren sind sowohl in der Haut als auch im Körperkern zu finden. Als Eingangsgrößen für die Regelung von Vasomotorik und Wärmeproduktion dienen im Modell gewichtete Haut- und Kerntemperaturen, wobei sich bei der Wahl der Gewichtsfaktoren an Werten für Erwachsene orientiert wurde, da für Früh- oder Neugeborene keine entsprechenden Daten vorliegen.

Auf diese Weise sind mit dem Simulationsmodell typische thermoregulatorische Reaktionen Frühgeborener mit unterschiedlicher Reife auf verschiedenen Umgebungsbedingungen nachbildbar. Eine vollständige Beschreibung des Modells und der zugehörigen Differentialgleichungen ist in (2) gegeben.

Ergebnisse – thermoneutraler Bereich

Der thermoneutrale Bereich ist der klimatische Bereich, in dem der Körper seine Temperatur alleine über die Vasomotorik (Steuerung der Hautdurchblutung) aufrechterhalten kann und nur geringe Energie zur Körpertemperaturregulation aufgewendet werden muss. Abb. 2 zeigt vergleichend die Ergebnisse des Modells mit den experimentellen Untersuchungen zum thermoneutralen Bereich von Sauer (5) am Beispiel eines Kindes mit 1000 g Körpergewicht und einem Gestationsalter von 30 Wochen. Das Diagramm zeigt die berechne-

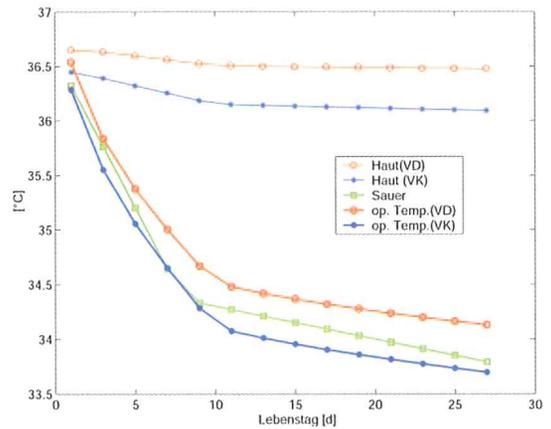


Abb. 2: Berechneter thermoneutraler Bereich für ein Frühgeborenes mit einem Gewicht von 1000 g (Gestationsalter 30 Wochen) in Abhängigkeit vom Lebensstag [d]. Dargestellt sind die Hauttemperaturen bei Vasodilatation (VD) und Vasokonstriktion (VK), die zugehörigen neutralen operativen Temperaturen und die experimentell bestimmte Neutraltemperatur (5). Der berechnete thermoneutrale Bereich ist der Umgebungstemperaturbereich zwischen operativen neutralen Temperaturen bei Vasokonstriktion und Vasodilatation („op. Temp.(VD)“ und „op. Temp.(VK)“).

ten Hauttemperaturen und neutrale operative Temperatur¹ bei Vasokonstriktion (Hautdurchblutung zu null angenommen) und Vasodilatation (Hautdurchblutung um Faktor 10 gegenüber der neutralen Durchblutung erhöht), sowie die experimentellen Werte von Sauer. Man erkennt einen steilen Abfall der operativen Neutraltemperatur in den ersten Lebensstagen und einen weniger starken Abfall nach der ersten Lebenswoche. Bei Vasodilatation liegen sowohl die Hauttemperatur als auch die neutrale operative Temperatur über den entsprechenden Werten bei Vasokonstriktion. Der Bereich zwischen den beiden errechneten operativen Temperaturen ist der thermoneutrale Bereich. In diesem Beispiel liegen die von Sauer in klinischen Studien ermittelten Werte für die Neutraltemperatur innerhalb des mit dem Modell berechneten vasomotorischen Regelbereichs. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch für Kinder mit anderen Gewichten berechnen. Mit dem Modell ist es demnach möglich, den thermoneutralen Bereich Frühgeborener und dessen zeitliche Verschiebung in den ersten Lebensstagen nachzubilden. Diese Verschiebung des thermoneutralen Bereichs mit stei-

¹ Die operative Temperatur in einem Inkubator ist ein Mittelwert aus Luft- und Wandtemperaturen und dient der vereinfachten Beschreibung und Vergleichbarkeit des Umgebungsclimas. Die neutrale operative Temperatur ist die optimale Umgebungstemperatur, bei der ein Körper seine Temperatur ohne thermoregulatorische Eingriffe aufrechterhalten kann.

gendem Lebensalter geht einher mit der wachsenden thermischen Reife der Kinder.

Das Absinken der Neutraltemperatur mit steigendem Lebensalter wird hauptsächlich durch ansteigende Wärmeproduktion sowie verringerte evaporative Wärmeverluste ausgelöst. Beide Effekte sind in den ersten Lebenstagen besonders ausgeprägt (Abb. 3), was den starken Abfall der operativen Temperatur in den ersten Lebenstagen erklärt.

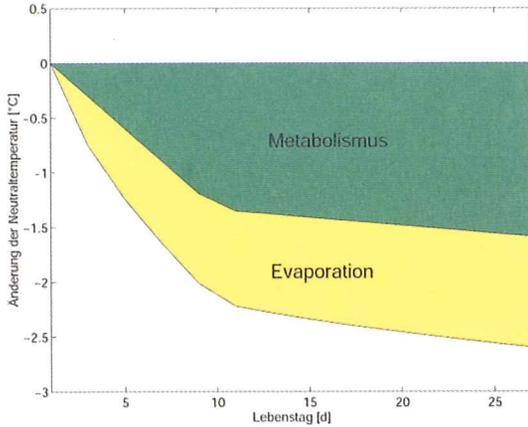


Abb. 3: Berechnete Anteile der sinkenden operativen Temperatur, die mit steigendem Lebensstagen [d] durch eine erhöhte Wärmeproduktion bzw. verringerte evaporative Wärmeverluste verursacht werden (Beispiel Kind von 1000 g, 30. Woche).

Ergebnisse – normothermer Bereich

Der normotherme Bereich (NTB) ist der Umgebungsklimabereich, in dem der Körper in der Lage ist, durch die Thermoregulation seine Körpertemperatur weitgehend aufrechtzuerhalten. Das Modell ermöglicht die Darstellung des normothermen Bereichs verschiedener Kinder unterschiedlicher thermischer Reife. Dies soll hier beispielhaft für ein Frühgeborenes mit einem Gewicht von 1000 g und einem Gestationsalter von 30 Wochen (Abb. 4), sowie einem Kind von 3000 g und einem Gestationsalter von 38 Wochen (Abb. 5) jeweils am ersten Lebenstag gezeigt werden. Im Bereich a) der Abbildungen wurde eine maximale thermoregulatorische Steigerung der Wärmeproduktion von 68% bzw. 78% angenommen. Dies entspricht den klinisch ermittelten Werten für die maximale Wärmeproduktionserhöhung unreifer Kinder (2). Im Bereich b) der Abbildungen wird jeweils das Verhalten eines thermisch reifen Kindes des entsprechenden Körpergewichts dargestellt (max. 170% Erhöhung der Wärmeproduktion). Die Vasomotorik wurde jeweils als voll ausgebildet angenommen. Der obere Abschnitt der Abbildungen zeigt die Temperatur der innersten Kernschicht und die mittlere Hauttemperatur, im unteren Abschnitt ist die be-

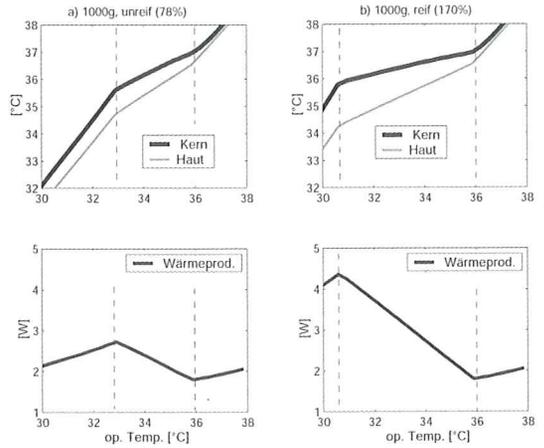


Abb. 4: Berechneter normothermer Bereich eines Kindes von 1000 g (30. Woche) am ersten Lebenstag. a) Begrenzung der thermoregulatorischen Erhöhung der Wärmeproduktion um 78% des Grundumsatzes (unreif), b) maximale Erhöhung 170% (reif). Oben dargestellt sind Kern- und Hauttemperatur des Rumpfes, unten die Wärmeproduktion.

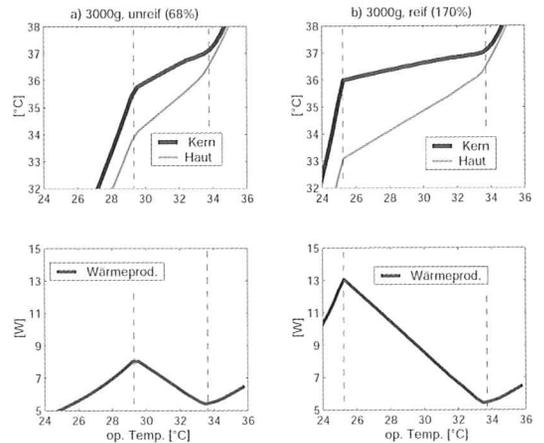


Abb. 5: Berechneter normothermer Bereich eines Kindes von 3000 g (38. Woche) am ersten Lebenstag. a) Begrenzung der thermoregulatorischen Erhöhung der Wärmeproduktion auf 68% des Grundumsatzes (unreif), b) maximale Erhöhung 170% (reif). Oben dargestellt sind Kern- und Hauttemperatur des Rumpfes, unten die Wärmeproduktion.

rechnete Wärmeproduktion dargestellt. Alle Kurven sind über der operativen Temperatur bei 50% relativer Luftfeuchtigkeit aufgetragen. Liegt die Umgebungstemperatur oberhalb der oberen Grenze des NTB (durch die rechte gestrichelte Linie angedeutet) von etwa 36° C in Abb. 4, kommt es zu einem Anstieg der Körpertemperaturen, und Kern- und Hauttemperaturen

nähern sich (aufgrund der Vasodilatation) einander an. Die Wärmeproduktion steigt in diesem Bereich aufgrund der Erhöhung der Körpertemperatur ebenfalls leicht an. Innerhalb dieses Bereichs sind Temperaturen und Wärmeproduktion des reifen und des unreifen Kindes identisch, da die thermoregulatorische Erhöhung der Wärmeproduktion nur bei zu kalten Umgebungsbedingungen auftritt. Unterhalb der unteren Grenze des NTB sinkt die Wärmeproduktion mit sinkenden Temperaturen ab. Innerhalb des NTB (zwischen den gestrichelten Linien) steigt die Wärmeproduktion proportional mit sinkender Umgebungstemperatur an und erreicht an der unteren Grenze des NTB das jeweilige Maximum. Die wesentlichen Unterschiede zwischen dem simulierten thermisch unreifen und reifen Frühgeborenen liegen in der Steigung des Anstiegs der Wärmeproduktion, in der Ausprägung des maximalen Anstiegs sowie einer Verschiebung der unteren Grenze des NTB hin zu höheren Umgebungstemperaturen beim unreifen Frühgeborenen. Daraus resultieren beim unreifen Frühgeborenen ein stärkeres Absinken der zentralen Temperatur und eine verringerte Breite des NTB. Analoge Ergebnisse ergeben sich aus Simulationsrechnungen für größere Kinder (Abb. 5). Hier ist die obere Grenze des NTB bei größeren Kindern zu tieferen Umgebungstemperaturen verschoben (36°C bei 1000 g vs. $33,5^{\circ}\text{C}$ bei 3000 g). Dieser Befund stimmt mit den weiter oben angestellten Überlegungen zum thermoneutralen Bereich überein. Weiter ist der NTB großer Kinder bei gleicher relativer Erhöhung der Wärmeproduktion im Vergleich zu den Kindern von 1000 g aufgrund der höheren Isolationseigenschaften des Gewebes und dem günstigeren Oberflächen-Volumenverhältnis vergrößert.

Mit dem hier vorgestellten Modell können die beiden wesentlichen Faktoren (Vasomotorik und Erhöhung der Wärmeproduktion), welche die thermische Stabilität oder die Effektivität der Thermoregulation und den NTB bestimmen, wiedergegeben werden. Die thermische Stabilität wird im Wesentlichen durch die geometrischen Eigenschaften und den Umfang der thermoregulatorischen Erhöhung der Wärmeproduktion bestimmt. Im Vergleich zu reifen (großen) Neugeborenen, die schon nach wenigen Tagen auch eine thermische Reife erreicht haben, sind kleine, unreife Frühgeborene, bei denen das Erreichen der thermischen Reife länger dauert, demnach sowohl durch die ungünstige Geometrie als auch den geringeren Umfang der thermoregulatorischen Erhöhung der Wärmeproduktion benachteiligt. Dies erklärt die klinisch beobachtete thermische Instabilität besonders bei kleinen Frühgeborenen.

Ergebnisse – Dynamische Änderungen

In den vorangegangenen Abschnitten wurde im Wesentlichen das statische Verhalten betrachtet und das

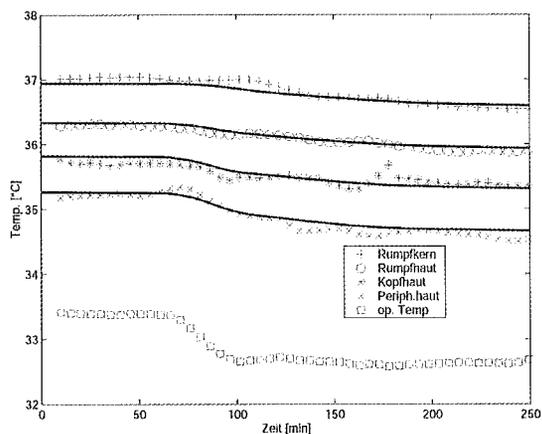


Abb. 6: Typische Reaktion der Körpertemperaturen etwa 1500 g schwerer Frühgeborener bei Erniedrigung der Inkubortemperatur um 1°C (nach 60 Minuten) aus einem thermisch neutralen Umfeld heraus. Dargestellt sind die aus klinischen Daten gewonnenen Verläufe (markierte Punkte) und über das Modell berechnete Körpertemperaturen (durchgezogene Linien). Um einen besseren Eindruck von der Übereinstimmung der Temperaturänderungen zu erreichen, sind statische Abweichungen der Hauttemperaturen (Kopf $-0,5\text{ K}$, Rumpf $-0,2\text{ K}$, Peripherie $-0,4\text{ K}$) korrigiert worden.

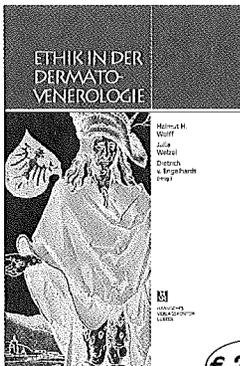
Modell unter stationären Bedingungen mit klinischen Ergebnissen verglichen. Abb. 6 zeigt die in der klinischen Studie im Dr. von Hauerschen Kinderspital ermittelten, sowie die über das Modell berechneten Körpertemperaturen bei Erniedrigung der operativen Inkubortemperatur um 1°C . Die Erniedrigung wurde nach 60 Minuten Messzeit aus einem als thermoneutral eingeschätzten Umgebungs-klima heraus vorgenommen. Der Abfall der zentralen Rumpftemperatur beträgt etwa $0,4^{\circ}\text{C}$. Die Hauttemperaturen verlaufen im Wesentlichen parallel zur Kerntemperatur, was auf einen geringen Umfang der Wärmeproduktionserhöhung und auf geringe vasomotorische Aktivität hinweist. Insgesamt sind die Abweichungen (nach Eliminierung der statischen Unterschiede) zwischen den klinischen und berechneten Temperaturverläufen gering. Bei einer entsprechenden Wahl der Reglerparameter kann das dynamische Temperaturverhalten mit dem Modell wiedergegeben werden. Eine ähnliche Übereinstimmung ist bei einer Erhöhung der Inkubortemperatur zu beobachten. Die Absolutwerte der Hauttemperaturen werden mit dem Modell jedoch überschätzt. Das Modell errechnet eine über den Körperumfang gemittelte Körpertemperatur, während in der Realität eine uneinheitliche Temperaturverteilung herrscht. In Nähe der Liegefläche sind die Hauttemperaturen höher als an den der Luft ausgesetzten Stellen der Haut, an denen

bei den Untersuchungen die Hauttemperaturen gemessen wurden. Diese modellbedingt auftretenden Abweichungen sind nur durch eine komplexere Modellgeometrie zu vermeiden.

Mit dem hier vorgestellten Modell können die wesentlichen Aspekte der Thermoregulation Frühgeborener wiedergegeben werden. Wesentlicher Bestandteil dieses Modells ist die Darstellung der thermoregulatorischen Reife, ermöglicht durch die Simulation der Auswirkungen von klimatischen Änderungen auf den Wärmehaushalt Frühgeborener unterschiedlichen Gewichts und Reife. Dies macht das Modell zu einem Hilfsmittel bei der Entwicklung neuer Wärmetherapieformen und Wärmetherapiegeräte.

Literatur

1. Werner J (1989) Thermoregulatory models: Recent research, current application and further development. *Scand. J Work & Environm. Health* 15:13-46
2. Bussmann O (2000) Modell der Thermoregulation des Früh- und Neugeborenen unter Einbeziehung der thermischen Reife. Shaker Verlag, Aachen
3. Stolwijk JAJ, Hardy JD (1966) Temperature Regulation in Man – A Theoretical Study. *Pflügers Archiv* 291:129-162
4. Werner J, Webb P (1993) A Six-cylinder Model of Human Thermoregulation for General Use on Personal Computers. *Ann Physiol Anthropol*. 121:123-134
5. Sauer PJ, Dane HJ, Visser KH (1984) New standards for neutral thermal environment of healthy very low birthweightinfants in week one of life. *Arch Dis Child* 59:18-22



€ 39,00

ETHIK IN DER DERMATO- VENEROLOGIE

Hrsg. von Helmut H. Wolff, Julia Welzel, Dietrich v. Engelhardt

Ethik in der Dermatologie und Venerologie ist ein Thema mit vielen Facetten. Ethik ist in dieser medizinischen Disziplin – wie in der Medizin insgesamt – keine Sonderethik, wohl aber eine Ethik besonderer Situationen bei der Behandlung von Kranken, der Vorbeugung von Krankheiten, der Pflege der Haut, der Aufklärung der Öffentlichkeit, der Forschung und der Ausbildung im Fachgebiet Dermatologie und Venerologie.

Hansisches Verlagskontor · Mengstr. 16 · 23552 Lübeck
Tel.: (04 51) 70 31-2 13 · Fax: (04 51) 70 31-2 81
E-Mail: msr-vertrieb@t-online.de



Bestellen Sie jetzt!

Hiermit bestelle/n ich/wir:

Expl. „Ethik in der Dermato-Venerologie“
Hrsg. von Helmut H. Wolff, Julia Welzel,
Dietrich v. Engelhardt
212 Seiten mit Fotos und Abbildungen,
gebunden, DIN A5
ISBN 3-87302-105-6, € 39,00

Expl. „kostenloses Gesamtverzeichnis 2003“

Name, Vorname

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Datum, Unterschrift

Modell zur Simulation der Wärmeabgabe von Frühgeborenen

R.T. Frankenberger

Zusammenfassung

Notwendige Voraussetzung zur Verbesserung der Qualität der Wärmetherapie ist ein genaues Wissen über die Wechselwirkungen zwischen dem Mikroklima in Wärmetherapie-Geräten und dem Wärmehaushalt von Säuglingen. Simulationen auf der Basis von anatomischen Wärmemodelle erlauben hierbei standardisierte Untersuchungen ohne Belastung der Kinder. Jedoch existieren bislang noch keine brauchbaren Modelle, die auch die Verdunstungswärmeverluste von Frühgeborenen simulieren.

Es wurde ein Simulationsmodell eines Frühgeborenen mit einem Gewicht von ca. 530 g entwickelt, mit dem sowohl konvektive und radiative als auch evaporative Wärmeverluste wiedergegeben werden können. Das Manikin besteht aus einer äußeren, anatomisch geformten Tonhülle und ist in 6 eigenständig beheizbare Kompartimente aufgeteilt. Die Wasserabgabe geschieht durch Diffusion von Wasserdampf aus unter der Tonschicht angebrachten Gore-Tex-Beuteln.

In einer klinischen Studie wurden durch Thermographie die Temperaturprofile von acht sehr kleinen Frühgeborenen gemessen. Vergleichende Aufnahmen vom Modell zeigen, dass durch eine entsprechende Beheizung des Manikins diese Temperaturprofile reproduziert werden können und die Gesamtwärmeabgabe und Wasserverluste mit den klinischen Vergleichswerten übereinstimmen.

Mit dem hier vorgestellten Modell ist es möglich, Untersuchungen zum Wärmeverhalten von Frühgeborenen unter extremen und reproduzierbaren Laborbedingungen durchzuführen. Damit bietet sich ein Einsatz des Manikins unter anderem zum Vergleich von Wärmetherapiegeräten, zur Beurteilung von Neuentwicklungen oder zu Schulungszwecken an.

Summary

Precise knowledge about the association between the microclimate in thermotherapy devices as well as the thermal balance of preterm infants is necessary to allow further improvements in the quality of warming therapy. For this purpose simulation models („thermal manikins“) may be of use. Simulation models which realistically reproduce heat emission by evaporative water losses (evaporation) have not existed before now.

A simulation model of a preterm infant was developed with a weight of approx. 530 g, with which convective, radiational and evaporative heat losses could be reproduced. The manikin consists of an external, anatomically formed clay shell and is divided up into 6 independently heatable compartments. Water emission is accomplished by allowing the diffusion of steam from Gore-Tex bags placed under the clay layer.

In a clinical study the temperature profiles of 8 preterm infants were recorded by thermography. Comparative recordings from the manikin revealed that an appropriate heating of the manikins was able to reproduce these temperature profiles, and that the overall heat emission and water losses were consistent with clinically recorded comparative data.

Using the manikin presented here, it is possible to undertake studies on the thermal behaviour of preterm infants under extreme and reproducible laboratory conditions. The manikin is therefore suitable amongst other things for comparing thermotherapy devices, evaluating redesigns, and as an educational aid.

1 Einleitung

Kinder, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren werden, bezeichnet man nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Frühgeborene. Auslösende Faktoren für eine Frühgeburt können Infektionen, Plazentainsuffizienzen, Stresssituationen oder Sucht der Mutter sein (1). Die körperlichen und zentralnervösen Funktionen Frühgeborener sind noch nicht vollständig entwickelt (2). Mit abnehmender Schwangerschaftsdauer (Gestationsalter – GA) sinkt in der Regel auch der Grad körperlicher Reife der Kinder und eine Therapie dieser Frühgeborenen wird zunehmend aufwendiger und schwieriger. Aufgrund der medizinischen und medizintechnischen Fortschritte in den letzten Jahren ist eine erfolgreiche Behandlung Frühgeborener ab einem GA von 27 Wochen in der Mehrzahl der Fälle möglich geworden. Frühgeborene, die vor Vollendung der 27. Schwangerschaftswoche geboren werden, stellen die Hochrisikogruppe dar. Den Zusammenhang zwischen GA und Geburtsgewicht geben statistisch ermittelte „Perzentilenkurven“ an (3). Das mittlere Geburtsgewicht eines Kindes mit einem GA von 27 Wochen beträgt etwa 1000g. Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht

als 1000g werden auch als ELBW (extremely low birth weight) bezeichnet.

Bei der pädiatrischen Behandlung von Frühgeborenen spielt die Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Wärmehaushaltes der Patienten eine zentrale Rolle. Mit sinkender Reife der Patienten steigt ihr Wärmebedarf. Gleichzeitig sind die körperlichen Mechanismen zur selbstständigen Aufrechterhaltung der Körpertemperatur bei sich ändernden Umgebungsbedingungen (Thermoregulation) noch nicht voll entwickelt. Damit erhöht sich die Bedeutung einer Unterstützung durch Wärmetherapiegeräte wie etwa Inkubatoren, die Wärmeverluste der Patienten reduzieren und ein konstantes Umgebungsklima bieten. Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung dieser Frühgeborenen ist eine genaue Kenntnis der Wechselwirkungen zwischen Umgebungsklima und Wärmebilanz der Neugeborenen.

Um eine ausgeglichene Wärmebilanz zu erreichen, muss die Wärmeproduktion des Kindes seiner Wärmeabgabe an die Umgebung entsprechen. Es wird zwischen der so genannten „trockenen“ und der „feuchten“ Wärmeabgabe unterschieden. Die trockene Wärmeabgabe setzt sich aus Konduktion, Konvektion und Radiation zusammen, die feuchte Wärmeabgabe entsteht durch Verdunstung von Wasser über die Haut (transepidermale Wasserverluste) und die Atmungsorgane (respiratorische Wasserverluste). Bei den transepidermalen Verlusten wird zwischen den extraglandulären – durch Diffusion – und den glandulären, die durch Schweißbildung entstehen, unterschieden. Unreife Frühgeborene in der ersten Lebenswoche haben in der Regel noch keine Fähigkeit zur Schweißsekretion entwickelt. Damit beschränken sich die transepidermalen Wasserverluste in dieser Gruppe auf die extraglandulären Verluste.

Umgebungsgrößen, welche die Wärmeabgabe wesentlich bestimmen, sind die Lufttemperatur, die Luftfeuchtigkeit, die Temperatur umgebender Oberflächen (etwa Wandflächen in Inkubatoren) und die Strömungsgeschwindigkeit der Luft. Weitere Einflussgrößen sind z. B. die körperliche Aktivität des Kindes, die Körperhaltung oder die Bekleidung.

Frühgeborene weisen im Verhältnis zu Erwachsenen ein deutlich größeres Verhältnis von Körperoberfläche zu Gewicht auf (4). Dieses führt bei gleichen Umgebungsbedingungen zu einer höheren (auf das Gewicht bezogenen) trockenen Wärmeabgabe. Zusätzlich steigt die Wasserpermeabilität der Haut mit wachsender Unreife der Kinder, was zu höheren evaporativen Wärmeverlusten führt. Hammarlund et al. ermittelten in ihren Studien zur Evaporation in Inkubatoren stark ansteigende Wasserverluste mit sinkendem GA und postnatalem Alter (5). Weiterhin stellten sie nahezu proportio-

nal absinkende Wasserverluste bei Erhöhung der relativen Luftfeuchtigkeit fest (6).

Untersuchungen zu Wärmeabgabe und Wärmehaushalt sind im klinischen Alltag nur bedingt durchführbar und führen zu einer erhöhten Belastung der ohnehin oft schon kritisch erkrankten oder instabilen Patienten. Als Alternative bieten sich – neben mathematischen Modellrechnungen – Untersuchungen an, die mit Hilfe von Simulationsmodellen (Thermal Manikins, TM) durchgeführt werden können.

Die ersten Modelle zur Simulation der Wärmeabgabe Erwachsener wurden bereits 1945 im Bereich der Textilindustrie zur Untersuchung der Isolationseigenschaften von Bekleidung entwickelt (7). Seither werden thermische Modelle vor allem im Bereich des thermischen Design eingesetzt.

Nach eigener Recherche wurden bisher 8 physikalische Modelle für Kinder mit einem Gewicht bis zu 4000g entwickelt (8,9,10,11,12,13,14, sowie ein bisher unveröffentlichtes Modell von M. Donnelly, University of Cincinnati, USA), wobei jedoch lediglich in den Modellen von Koch (10) und Donnelly die feuchte Wärmeabgabe berücksichtigt wurde. Koch tränkte hierzu ein um einen erwärmten Zylinder gewickeltes Viskosevlies mit Wasser und beobachtete den zusätzlichen Einfluss der Verdunstung. Allerdings stimmt die Diffusion aufgrund der unterschiedlichen Diffusionskonstanten nicht mit der Wasserabgabe eines Frühgeborenen überein. Donnelly füllte sein Kupfer-Zylinder-Modell mit Wasser und spannte über eine 14 cm² große Aussparung eine Gore-Tex-Membran. Da die Diffusionskonstante der Gore-Tex-Membran nicht mit der Diffusionskonstante der Haut übereinstimmt, dürfen nur Teilbereiche der Körperoberfläche mit dieser Membran überzogen werden. Dieses führt jedoch an diesen Stellen zu einer lokal höheren Wärmeabgabe und damit zu einer verfälschten Oberflächentemperaturverteilung („Cold Spots“). Aus diesem Grunde sind beide Modelle nur bedingt für Feuchteuntersuchungen verwendbar.

2 Realisierung

Es wurde ein TM entwickelt, das die konvektiven, radiativen und transepidermalen Wärmeverluste eines unbekleideten, auf dem Rücken liegenden Frühgeborenen (Gewicht ca. 530 g) nachbildet. Die respiratorischen Wärmeverluste (nach einer Abschätzung maximal ca. 8 % der Gesamtwärmeabgabe) werden mit diesem Modell nicht berücksichtigt. Um eine möglichst realistische Modellbildung zu erreichen, ist das Manikin anatomisch geformt. Die Außenhaut besteht aus einer ca. 1,5 mm dicken Tonhülle. Durch eine entsprechende Tonmischung wurde der Emissionskoeffizient menschlicher Haut annähernd realisiert. Zur Herstellung der Tonhülle wurde aus Computer-Tomographiedaten eines entsprechenden Frühgeborenen ein Kunststoffmo-

dell gefräst. Auf diesem Modell basierend wurden Gipsformen für die einzelnen Kompartimente erstellt, mit denen die Tonhüllen gefertigt werden konnten. Der beim Brennen der Tonhülle auftretende Schrumpfungsprozess wurde durch eine Vergrößerung des Kunststoffmodells berücksichtigt. Das TM ist in 6 Kompartimente (Vorderkopf, Hinterkopf, Bauch, Rücken, Arme, Beine) aufgeteilt (Abb. 1).

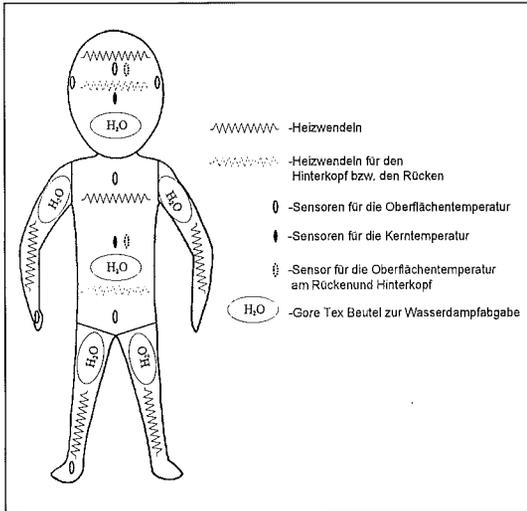


Abb. 1: Aufbau Thermosimulationsmodell

In jedem Kompartiment ist zur Nachbildung der Wärmeproduktion des Kindes eine eigenständig regelbare elektrische Heizung untergebracht, wodurch eine Oberflächentemperaturverteilung erreicht werden soll, die der eines Kindes ähnlich ist. Die feuchte Wärmeabgabe erfolgt durch Diffusion von Wasserdampf aus im Innern angebrachten Gore-Tex-Beuteln. Die Wasserabgabe kann hiermit durch die Größe und Anzahl variiert und damit das Modell an ein anderes postnatales Alter oder Gestationsalter angepasst werden. Durch die große Kapillarwirkung des Tonmantels kommt es zu einer gleichmäßigen Verteilung des Wasserdampfes und zur Vermeidung von „Cold Spots“. Die Wasserabgabe ist vollständig selbstregulierend und hängt von der Umgebungsfeuchte ab.

Abb. 2a zeigt den Aufbau von Kopf und Rumpf. Im Innern befindet sich ein Kupfertank mit einer Wasser-Glycerin-Lösung als Wärmespeicher. Auf der äußeren Oberfläche des Tanks wurde Widerstandsdraht (Konstantandraht) mäanderförmig verlegt und fixiert, wodurch das Kompartiment beheizt werden kann. Zur Isolation ist der Heizdraht mit einer Kunststoffolie abgedeckt. Über der Folie liegt der Gore-Tex-Beutel. Als Wärmeleiter zur Tonschicht und Füllmaterial dient verzinttes Kupfergewebe. In den Kompartimenten der Extremitäten (Abb. 2b) befindet sich ein PVC-

Schlauch, um den wiederum Widerstandsdraht gewickelt wurde. Zum Ende der Extremitäten hin wurde der Drahtwicklungsabstand vergrößert, so dass die Heizleistung dort geringer ist. Auf diese Weise soll der beim Kind zu beobachtende Abfall der Körpertemperaturen zum Ende der Extremitäten hin nachgebildet werden.

Alle Gore-Tex-Beutel werden von außen durch Schläuche mit einem Wasserreservoir versorgt. Durch die Abnahme des Wassers im Wasserreservoir kann die Wasserabgabe des Modells bestimmt werden.

Zur Erfassung der Temperaturen ist das Manikin mit 10 Temperatursensoren ausgestattet, von denen acht an verschiedenen Stellen die Oberflächentemperaturen erfassen und zwei die Kerntemperatur im Kopf- und Rumpftank messen. Mit dem so entstandenen Modell kann eine maximale Leistung von 15 Watt erzeugt werden. Die abgegebene Wassermenge ist abhängig von der relativen Feuchte und erstreckt sich über einen Bereich von ca. 4-80 g/m² h.

Um die Wärmekapazität des Manikins zu erhöhen, wurde für die Befüllung der Tanks eine Wasser-Glycerin-Lösung gewählt. Wird die spezifische Wärmekapazität eines Frühgeborenen zu 3,78 kJ/kgK und die Dichte zu 1030 kg/m³ angenommen (15), so errechnet sich die Wärmekapazität eines Frühgeborenen mit dem gleichen Volumen wie das Manikin zu 1,98 kJ/K. Die gesamte Wärmekapazität des Manikins beträgt 1,63 kJ/K und nähert sich dem errechneten Wert recht gut an.

Die Erfassung der Temperaturen und die Regelung der Heizungen erfolgt durch einen Rechner. Es existieren drei verschiedene Betriebsarten der Heizungsregelung. Im „Oberflächentemperaturmodus“ wird jedem Kompartiment eine Oberflächentemperatur vorgegeben, auf die der entsprechende Heizkreis regelt. Diese Variante dient vor allem der Einstellung von vorgegebenen Oberflächentemperaturprofilen. In der zweiten Betriebsart, der „Körperkerntemperaturregelung“, wird auf eine konstante Temperatur in den Wassertanks geregelt. Dieses entspricht sehr viel mehr den physiologischen Gegebenheiten eines Frühgeborenen. Die dritte Betriebsart ermöglicht eine vorgegebene Leistungsabgabe der einzelnen Heizkreise.

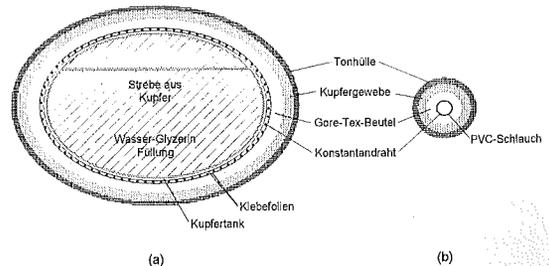


Abb. 2: Schematischer Aufbau des Thermosimulationsmodells (Kopf mit Rumpf → 2a, Extremität → 2b)

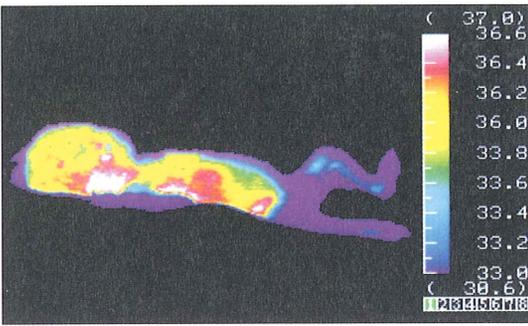


Abb. 3: Infrarotaufnahme eines Frühgeborenen

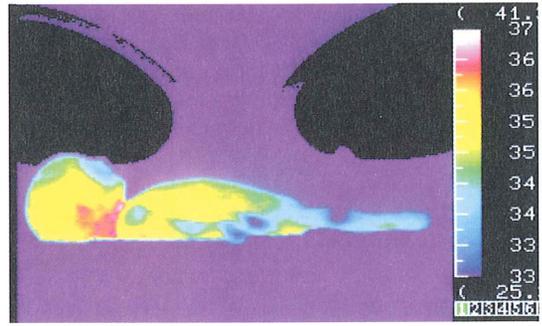


Abb. 4: Simulationsmodell in einem auf 32°C temperierten Inkubator

3 Ergebnisse

Mit dem Modell sollen die Oberflächentemperaturprofile und die Wasserabgabe (evaporativen Wasserverluste) realer Frühgeborener nachgebildet werden können.

3.1 Oberflächentemperaturprofil

Zum Vergleich der Oberflächentemperaturprofile wurden in einer klinischen Studie Temperaturprofile von 8 sehr kleinen Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500g) aufgenommen. Abb. 3 zeigt ein Beispiel einer Thermographieaufnahme eines auf dem Rücken liegenden Frühgeborenen (Gestationsalter 27 Wochen) mit einem typischen Oberflächentemperaturprofil.

An der unteren Seite des Bauches (nahe der Liegefläche) sowie im Nackenbereich sind durch die geringen Wärmeverluste die höchsten Temperaturen festzustellen. Weiterhin ist der Temperaturgradient vom Körperstamm zu den Extremitäten hin zu erkennen (ca. 2°C).

In Abb. 4 ist das Modell im Inkubator zu sehen. Die Kopf- und Rumpftemperatur lag den normalen Verhältnissen entsprechend bei 37°C, die Arme wurden auf 35°C und die Beine auf 34°C temperiert. Die Inkubatorlufttemperatur war auf 32°C und die Feuchte auf 50% eingestellt. Diese Aufnahme zeigt den Nackenbereich mit 36,7°C als wärmste Stelle. Das Temperaturprofil an den Armen und den Beinen stimmt gut mit den in der klinischen Untersuchung ermittelten Profilen überein. Durch eine Anpassung der einzelnen Heizparameter können die in der klinischen Studie ermittelten Temperaturprofile mit dem Modell simuliert werden. Abweichungen treten lediglich an den schon beim homogen beheizten Modell als kritisch erkannten Stellen wie der Nase auf. Mit dem Modell können also typische Temperaturprofile von Frühgeborenen wiedergegeben werden.

3.2 Wasserabgabe

Zunächst soll der qualitative Verlauf der erwarteten Wasserverluste, die sich bei einem Fickschen Diffusi-

onsprozess ergeben, in einer Modellanordnung berechnet werden.

Dabei wird von einem dünnen Wasserfilm ausgegangen, der sich über einer adiabaten Hülle befindet. Über diesen Wasserfilm strömt Luft (Temperatur T_L , Partialdruck p_D). An der Grenzschicht zur Luft stellt sich eine Grenzschichttemperatur T_G und der Partialdruck gesättigter Luft $p_s(T_G)$ ein. Unter stationären Bedingungen lässt sich der Diffusionsfluss j mittels des Fickschen Gesetzes wie folgt beschreiben:

$$j = -D(T_L, p_{\text{atm}}) \frac{\partial C}{\partial x} = D(T_L, p_{\text{atm}}) \frac{C_G - C_L}{h} = \frac{D(T_L, p_{\text{atm}})}{h \cdot R} \left(\frac{p_s(T_G)}{T_G} - \frac{\varphi \cdot p_s(T_L)}{T_L} \right)$$

Hierbei gilt:

$D(T_L, p_{\text{atm}})$: Temperatur- und druckabhängige Diffusionskonstante,

p_{atm} : Umgebungsdruck,

C_G, C_L : Konzentration des Wasserdampfes in der Grenzschicht (G) und Luft (L)

h : Höhe der Grenzschicht,

R : Allgemeine Gaskonstante,

p_s : Partialdruck gesättigter Luft,

φ : relative Luftfeuchtigkeit der umströmenden Luft

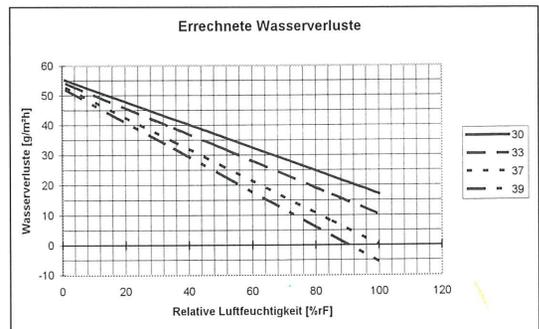


Abb. 5: Nach dem Fickschen Gesetz errechnete Wasserverluste bei unterschiedlichen Inkubatoreinstellungen

Abb. 5 ergibt sich aus dieser Modellrechnung unter der Annahme einer Grenzschichttemperatur von 37°C und einer Grenzschichthöhe von 30mm. Nach Messungen von Nilsson (16) ist bei einem Abstand von 30mm vom

Wasserfilm nur noch der Wasserdampfdruck der Umgebung maßgeblich. Die temperatur- und druckabhängige Diffusionskonstante wird nach Roberts (17) bestimmt.

Es besteht ein proportionaler Zusammenhang zwischen Umgebungsfeuchte und Wasserverlust. Diese Verluste sinken mit steigender Feuchte durch die abnehmende Partialdruckdifferenz. Da der absolute Wassergehalt gesättigter Luft von der Temperatur abhängig ist, laufen die Kurven zu höheren Feuchten hin auseinander. Bei einer Umgebungstemperatur von 37°C und einer relativen Feuchte von 100% herrscht kein Partialdruckgefälle zwischen dem Wasserfilm und der Umgebung, so dass keine Wasserabgabe stattfindet. Bei einer relativen Feuchte von 0% würden sich alle Kurven in einem Punkt schneiden, wenn die Diffusionskonstante temperaturunabhängig wäre.

Ein Vergleich zwischen den errechneten Werten der Modellanordnung und den experimentell bestimmten Wasserverlusten des Manikins (Abb. 6) zeigt, dass die Wasserabgabe nicht als reiner Fickscher Diffusionsprozess darstellbar ist. Zwar ist auch bei den gemessenen Werten ein proportionaler Zusammenhang zwischen Wasserverlusten und Feuchte erkennbar, jedoch

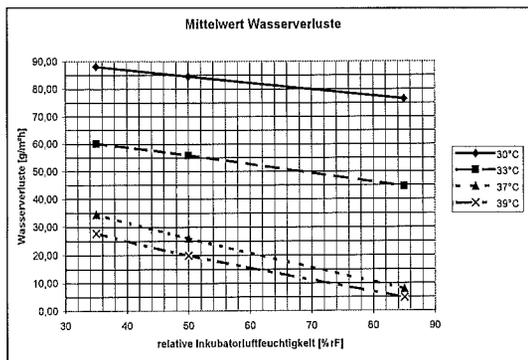


Abb. 6: Gemessene Wasserverluste des Manikins in Abhängigkeit der Inkubatorluft- und Feuchtigkeits-einstellung

führen hohe Temperaturdifferenzen zwischen der Oberfläche des Manikins und der Umgebungsluft zu deutlich höheren Wasserverlusten. Ein möglicher Grund ist die sich ausbildende Konvektionsströmung. Die Konvektionsströmung verändert die Grenzschicht über der Oberfläche des Modells und erhöht die Wasserabgabe bei hohen Differenzen zwischen Haut- und Lufttemperatur. Eine Berechnung der Wasserverluste mit einer von der Lufttemperatur unabhängigen Dicke der Grenzschicht, wie in der Modellrechnung angenommen, führt zu fehlerhaften Ergebnissen.

Diese Tatsache macht einen Vergleich der Wasserabgabe mit klinischen Daten aus (5) schwierig. Da in diesen

Untersuchungen die Evaporationsraten von Kindern sehr unterschiedlicher Reife bestimmt wurden, waren auch die Lufttemperaturen zum Erreichen eines thermischen Gleichgewichtes bzw. konstanter Hauttemperaturen sehr unterschiedlich. Die zum direkten Vergleich zusätzlich benötigten Werte der Lufttemperatur bei den einzelnen Messungen sind nicht angegeben. Aus diesem Grunde muss für einen Vergleich die Lufttemperatur zur Aufrechterhaltung des thermischen Gleichgewichtes bei einem bestimmten Gestationsalter und postnatalen Alter geschätzt werden. Die gemessenen Wasserverluste des Modells bei einer relativen Feuchte von 50% und im Lufttemperaturbereich zwischen 39°C und 37°C liegen bei 20-30 g/m²h. Gleiche Wasserverluste wurden in (5) für Kinder mit einem Gestationsalter von 25 Wochen und einem postnatalen Alter von 3-5 Tagen gemessen. Lufttemperaturwerte oberhalb 37°C (bei 50% relativer Feuchte) sind für derart kleine Frühgeborenen realistisch. Nach den Richtlinien zur Einstellung des Inkubators Dräger 8000IC, die an der Universitätsklinik Groningen verwendet werden (18), ergibt sich für ein Kind mit einem Gestationsalter von 25 Wochen am vierten Lebenstag bei 50% relativer Feuchte und einer äußeren Umgebungstemperatur von 26°C eine Inkubatorlufttemperatur von etwa 37°C. Die Wasserverluste des Manikins sind also mit den Wasserverlusten eines Frühgeborenen um die 25. Schwangerschaftswoche am 3.-5. Lebenstag vergleichbar.

3.3 Gesamtwärmeabgabe

Die in den Versuchen ermittelte gesamte Wärmeabgabe des Modells im Inkubator Dräger 8000IC zeigt Abb. 7. Verändert wurden die Inkubator-temperatur und -feuchtigkeit. Die Haubentemperaturen und der Konvektionsflow stellten sich entsprechend der Lufttemperatur ein. Somit gelten die gemessenen Werte nur in dem verwendeten Inkubator.

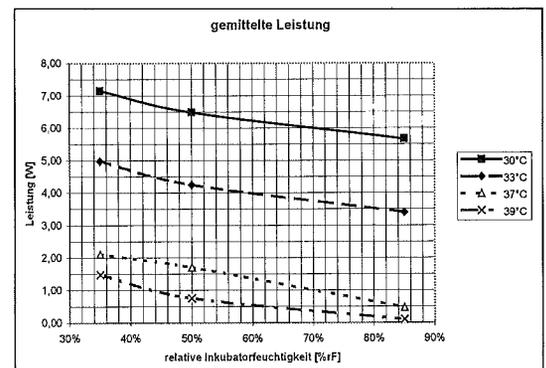


Abb. 7: Gemittelte Leistung, die zur Aufrechterhaltung der Oberflächentemperatur bei verschiedenen Inkubatoreinstellungen benötigt wird

Der Einfluss der Inkubator­temperatur und der Feuchte ist deutlich zu erkennen. Die höchsten Wärmeverluste treten bei kleinen Inkubator­temperat­uren und Feuchten auf und nehmen bei steigender Temperatur und Feuchte ab. In einer klinischen Studie von Sinclair (19) ist ein Sauerstoffverbrauch von Frühgeborenen von 5-7 ml/kg/min ermittelt worden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben von Sarmann (12), der bei 1500g schweren Kindern einen Sauerstoffverbrauch von 6.5 ± 0.7 ml/kg/min ermittelte sowie den Daten von Simbruner (15). Ein Sauerstoffverbrauch von 2.975 ml/min entspricht einer Leistung von 1 W (20). Mit diesen Angaben (6.0 ± 1.0 ml/kg/min) errechnet sich für ein Kind von 530g eine Leistung von 1.07 ± 0.18 W zur Aufrechterhaltung der Kerntemperatur im thermischen Gleichgewicht.

Wie bei der Wasserabgabe muss auch beim Vergleich der gemessenen Gesamtwärmeabgabe mit klinischen Daten die Inkubatoreinstellung zum Erreichen des thermischen Gleichgewichts geschätzt werden. Der in 3.2 ermittelte Schätzwert für die Inkubator­temperatur gilt für die Umgebungsbedingungen in Frühgeborenenstationen, in denen normalerweise höhere Umgebungstemperaturen als 20°C herrschen. Während der Messungen mit dem Manikin lag die Temperatur der Umgebungsluft bei ca. 20°C, was im Vergleich zur klinischen Umgebung zu höheren radiativen Wärmeverlusten führte. Um dieses zu kompensieren, muss zum Vergleich von einer Lufttemperatur im Inkubator von über 37°C ausgegangen werden. Die gemessenen Werte des Manikins bei 50% relativer Feuchte liegen zwi-

schen 0.7 Watt bei 39°C Lufttemperatur und 1.7 Watt bei 37°C Lufttemperatur. Bei einer Berücksichtigung der erhöhten radiativen Wärmeabgabe durch die Annahme einer benötigten Inkubator­temperatur von über 37°C stimmt die Gesamtwärmeabgabe des Manikins gut mit der aus klinischen Daten ermittelten Wärmeabgabe überein. Weitergehende quantitative Aussagen sind an dieser Stelle durch die Unsicherheiten in den klinischen Messwerten und den hier getroffenen Annahmen nicht sinnvoll.

3.4 Aufteilung der Wärmeabgabe auf die Kompartimente

Durch die getrennte Regelung der Kompartimente ist es möglich, deren jeweilige abgebende Leistung zu bestimmen. Abb. 8 zeigt diese Leistungsabgabe bei einer Inkubatorfeuchte von 50% und verschiedenen Lufttemperat­uren. Die Arme waren auf 35°C, die Beine auf 34°C, Kopf- und Rumpftank auf 37°C beheizt. Die größte Leistung wird über Vorderkopf und Oberseite des Rumpfes abgegeben. Die Wärmeabgabe über Hinterkopf und Rücken ist aufgrund der isolierenden Matratze gering. Durch die reduzierten Oberflächentemperaturen an den Extremitäten wird von ihnen nur bei geringen Umgebungstemperaturen Wärme abgegeben.

4 Diskussion

Mit dem hier vorgestellten Modell ist es möglich, die Wärmeabgabe eines Frühgeborenen realitätsnah zu modellieren. Die Ergebnisse zeigen hohe Übereinstimmungen mit den von uns durchgeführten klinischen

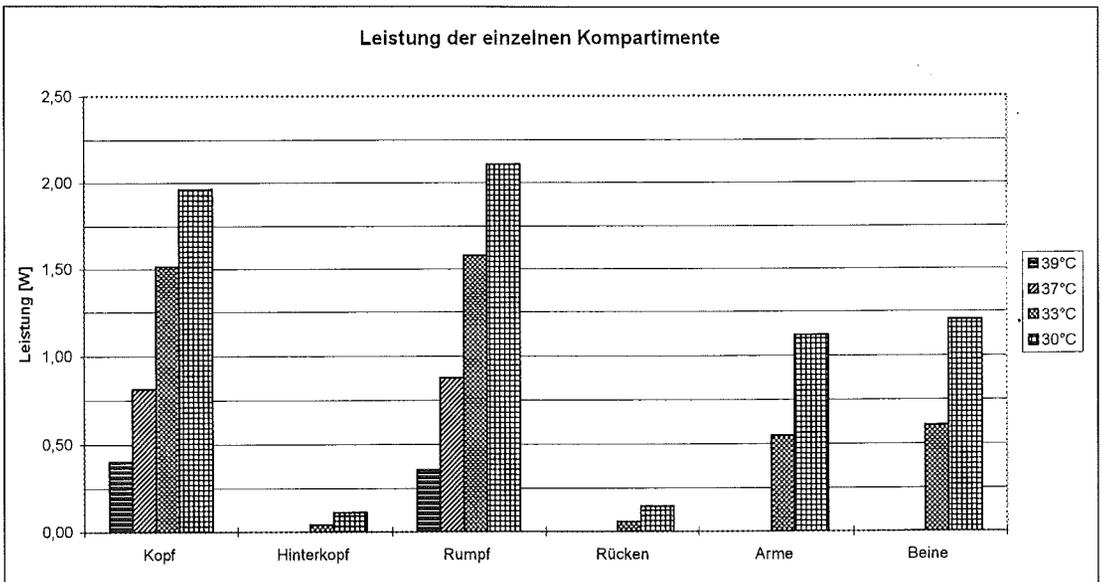
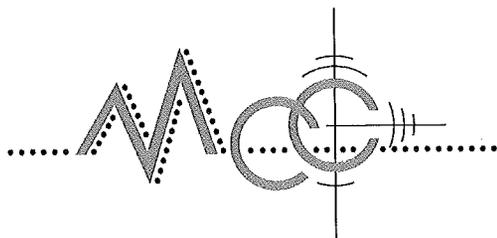


Abb. 8: Leistung der einzelnen Kompartimente zur Aufrechterhaltung der Oberflächentemperaturen in Abhängigkeit von der Inkubator­temperatur

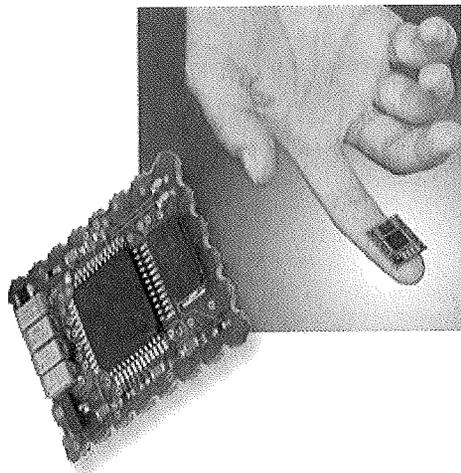


Measure, Check & Control
Gesellschaft für Diagnosesysteme
In Medizin und Technik mbH&Co.

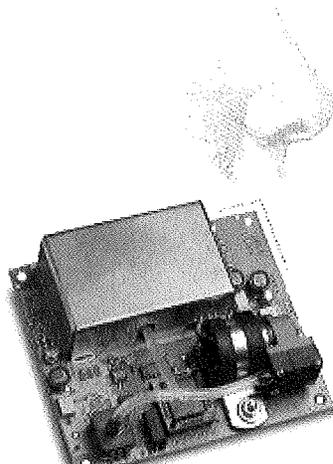
Südendstr. 42, 76135 Karlsruhe
Tel: 0721-82830-0 - info@mcc-med.de

Ihr kompetenter Partner für Pulsoximetrie und Kapnographie Module

ChipOx
kleinstes Pulsoximeter Modul
mit geringem Stromverbrauch!



CAP 100
Kapnograph im
Nebenstromverfahren



Wir bieten unseren Kunden Know-How, Erfahrung und moderne Technologien für verschiedene nichtinvasive medizinische Parameter an. Unsere Produktlinie umfasst elektronische Platinen für Sauerstoffsättigung und endexpiratorisches CO₂, die als OEM-Module in ihren Systemen eingebunden werden können.

Untersuchungen. Somit bietet sich das Modell für weitere Untersuchungen zum Wärmehaushalt von Frühgeborenen an. Bisher wurden Messungen am Inkubator 8000 der Fa. Dräger Medical AG Lübeck vorgenommen. Interessant sind zusätzliche Untersuchungen an anderen Inkubatoren oder offenen Wärmetherapiegeräten, insbesondere für Schulungs- und Ausbildungszwecke an Frühgeborenen für Pflegepersonal und Ärzte und zur Optimierung und Validierung von Wärmetherapiegeräten.

Ein wesentliches Ergebnis ist der nachgewiesene starke Einfluss der Umgebungstemperatur auf die feuchten Wärmeverluste. Studien, in denen der Einfluss verschiedener Lufttemperaturen auf die Wasserverluste systematisch untersucht wurde, sind bisher nicht bekannt.

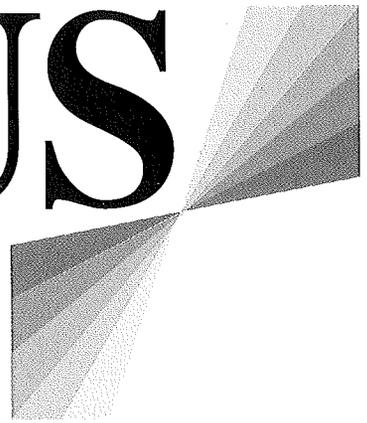
5 Danksagung

Dieser Artikel ist ein Auszug aus der Dissertationschrift von R. T. Frankenberger „Modell zur Simulation der Thermodynamik von Frühgeborenen“ an der technisch naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Lübeck. Die Arbeit wurde von der Arbeitsgemeinschaft Industrieller Forschung im Rahmen des Projektes 9267 gefördert. Ein besonderer Dank gilt Prof. R. Gradinger, Klinik für Orthopädie, Prof. H.D. Weiss, Klinik für Radiologie der Universität zu Lübeck und Prof. H. Frankenberger, Labor für Biomedizintechnik, Fachhochschule Lübeck, für ihre Unterstützung bei der Herstellung des Modells, den Professoren L. Gortner, Klinik für Pädiatrie der Universität zu Lübeck, und G. Simbruner, Universitätskinderklinik des Dr. von Haunersches Kinderspital München für die Durchführung der klinischen Studie auf ihren Stationen und den Herren Dr. Koch von der Fa. Dräger Medical AG, Lübeck, und Heitmeier von der Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen, für ihre Unterstützung des Projektes.

6 Literatur

- Ruckhäberle KE (1986) Zur Prävention der Frühgeburt. Zentralbl Gynakol 108:265-276
- Jorch G (1990) Frühgeborene – der vorzeitige Start ins extrauterine Leben. In Hinrichsen KV (Hrsg) Human-Embryologie. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
- Weller U, Jorch G (1993) Aktuelle Perzentilenkurven für Körpermitz, Körperlänge und Kopfumfang von Neugeborenen ab 25 SSW. Monatsschr Kinderheilkd 141:665-669
- Brück K (1961) Temperature regulation in the newborn infant. Biol Neonat 3: 65-119
- Hammarlund K, Sedin G, Strömberg B (1983) Transepidermal water loss in the newborn infant (VIII). Acta Paediatr Scand 72:721-728
- Hammarlund K, Sedin G (1979) Transepidermal water loss in the newborn infants (III). Acta Paediatr Scand 68:795-801
- Wyon DP (1989) Use of thermal manikins in environmental ergonomics. Scand J Work Env Health 15 Suppl 1:84-94
- Apehdoh A, Hajajji A, Belkacem B, Libert JP, Rachid A (1997) Evaluation of neonate's heat exchange coefficients. Med Biol Eng Comput 35 Suppl 1:638
- Frankenberger H, Gütke A (1991) Inkubatoren. Köln Verlag TÜV Rheinland
- Koch M (1986) Entwicklung und Erprobung eines Modells zur Darstellung des Wärme- und Feuchtigkeitsverlustes eines Säuglings im Inkubator. Diplomarbeit Fachhochschule Hamburg Harburg.
- LeBlanc MH (1984) Evaluation of two devices for improving thermal control of premature infant in transport. Crit Care Med 12:593-595
- Sarman I, Bolin D, Holmer L, Tunell R (1992) Assessment of thermal conditions in neonate care: use of a manikin of premature baby size. Am J Perinat 9:239-246
- Ultman JS, Berman S, Kirlin P, Vreslovic JM, Baer CB, Marks KH (1988) Electrically heated simulator for relative evaluation of alternative infant incubator environments. Med Instrument 22:33-38
- Wheldon AE (1982) Energy balance in the newborn baby: use of a manikin to estimate radiant and convective heat loss. Phys Med Biol Comput 27:285-296
- Simbruner G (1983) Thermodynamic models for diagnostic purposes in the newborn and fetus. Facultas Verlag, Wien
- Nilsson GE (1977) Measurement of water exchange through skin. Med Biol Eng Comput 15:209-218
- Roberts RC In: Gray DE (1963) American institute of physics handbook. Englewood Cliffs Prentice Hall
- Moedt FM (1994) Prematuur en Temperatuur – conveuseverwarming via air control mode of servo control mode. Rijksuniversiteit te Groningen Niederlande
- Sinclair JC, Scopes JW, Silvermann WA (1967) Metabolic reference standards for the neonate. Pediatrics 39:724-732
- Sulyok E, Jequier A, Prod'hom LS (1973) Thermal balance of the newborn infant in a heat gaining environment. Pediatr Res 7:888-900

FOCUS MUL



ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Inhalt

19. Jahrgang (2002)

Inhalt 19. Jahrgang (2002)

Editorial

Center of Excellence in Medical Technology (Cemet) Schleswig-Holstein H.-P. Bruch und Ch. Eckmann	4
Die neuen digitalen Medien begreifen und gestalten – Neue Wege zur medialen Kompetenz M. Herczeg	72
Innovationscampus Lübeck – Verantwortung und Chance R. Taurit	120
Erythropoietin: ein Hormon der Blutbildung lenkt den Blick in viele Richtungen M. Freund	188

Das Kolleg

Der Vierfarbensatz – Geschichte, mathematische Grundlagen, Beweisidee H.-M. Teichert	7
Verwendung von Stammzellen für Zell- und Gewebeersatz J. Rohwedel	122

Originalarbeiten

Der Kombinationstrokler – Ein sicherer Mehrwege-Universalstrokler für die minimalinvasive Chirurgie F. Krug, Th. Berner, D. Psathakis, U. Roblick und H.-P. Bruch	13
Intrakoronare Strahlentherapie zur Behandlung von Rezidivstenosen: Die Lübecker Erfahrungen H.P. Lorenzen, V. Geist, B. Mahlmann, T. Feyerabend, E. Schulz, U.H. Melchert, F. Hartmann, H.A. Katus und G. Richardt	25
Photoablation innerer Netzhautschichten mit dem Erbium: YAG-Laser in vitro A. Brix, A. Vogel, J. Winkler, G. Dröge, R. Birngruber, H. Laqua und H. Hoerauf	35
Akzeptanz der Hypnose bei Patienten der Kiefer- und Gesichtschirurgie D. Hermes und P. Sieg	42
Parameterkarten neuronaler Faserprozesse im menschlichen Cortex cerebri O. Schmitt, E. Mecke, P. Lau, U. Almert, S. Bock, M. Böhme, M. Pakura, T. Aach, L. Hömke, E. Reusche, W. Heide, D. Kömpf und L. Dümbgen	74
Die Lübecker Fragebogen-Doppelkarte zur Erfassung der Patientenzufriedenheit: Wie differenziert sollte eine Auswertung für das Qualitätsmanagement erfolgen? I. Jahnke, H.-J. Friedrich und M. Hüppe	82
Silizium Vielfach-Mikrosonden für die Neurowissenschaften U.G. Hofmann, W. Jensen, K. Yoshida, M. Kindlundh und P. Norlin	132
Photodynamische Therapie mit Verteporfin. Eine neue Therapie in der Ophthalmologie R. Müller-Velten, S. Michels und U. Schmidt-Erfurth	140
Knorpelersatzgewebe nach verschiedenen Methoden der Knorpeldefektbehandlung beim Schaf – Biomechanische Eigenschaften M. Russlies, P. Rütter, P. Stomberg, K. Fink, J. Schumacher, P. Behrens und U. Köller	146
Der „leere“ Operationssaal – Prozessanalyse für ein flexibles und modulares Konzept in der minimal invasiven Chirurgie C. Eckmann, G. Olbrich, N. Wulf, L. Bahlmann, C. Bürk, H. Shekarriz und H.-P. Bruch	154
Untersuchungen von optisch schaltbaren Eisenkomplexen mit Synchrotronbestrahlung und Dichtefunktionalrechnungen H. Paulsen	160
Dickes und dünnes Blut: Die Geschichte der Erythropoietinforschung W. Jelkmann	192
15 Jahre Erythropoietin in Klinik und Praxis: Eine Erfolgsstory H. Pagel	200

Erythropoietin und Gehirn T. Bachmann, W. Jelkmann und G. Seidel	207
Hypoxie-induzierte Expression des Erythropoietingens: Der Transkriptionsfaktor HIF 1 α wird in Normoxie abgebaut, in Hypoxie aktiviert E. Metzen	213
Die Balance der Transkriptionsfaktoren: Entschlüsselung der molekularen Ursache der Anämie chronischer Entzündungen T. Hellwig-Bürgel, K. La Ferla-Brühl, C. Reimann, J. Krajewski und W. Jelkmann	216
Transfusionsmedizinische Aspekte der Erythropoietinsubstitution und alternativer Therapiestrategien P. Schlenke und H. Kirchner	221
Regulationsmechanismen hämatopoetischer Stammzellen K. Terres und S. O. Peters	231
Hypoxie induziert HIF-3 α auf transkriptioneller Ebene F. Fröhlich, M. Heidbreder, A. Dendorfer, O. Jöhren, F. Qadri und P. Dominiak	238
<hr/>	
Übersichten	
Erythropoietin-Doping: Den Tätern auf der Spur W. Jelkmann	92
<hr/>	
Der besondere Fall – Eine Kasuistik	
Lues maligna bei einem HIV-negativen Patienten – eine Falldarstellung A. Dilling und H. H. Wolff	167
<hr/>	
Forschung aktuell	
Künstliche Beatmung verursacht Biotrauma: Borsteler Forscher entwickeln Lösungssatz Die Entzündung als therapeutisches Prinzip	169
Akute Hypoxie vermindert die Glukosetoleranz bei gesunden Probanden K. M. Oltmanns	246
Wenn der Darm die Nerven verliert ... T. Wedel	247
<hr/>	
Studium Generale	
Star Trek im Urteil der Medizintechnik D. v. Engelhardt	47
Klinische Forschung und medizinische Doktorarbeit K. v. Figura	96
Demokratie: Regieren durch und für das Volk H. H. v. Arnim	173
<hr/>	
Aus der Hochschule	
Hochschulstadtteil Lübeck: Planung und Entwicklung eines neuen Stadtteils im Süden Lübecks K. Petersen und M. Peters	54
Nachruf auf Prof. Dr. med. Klaus Kruse H. Arnold	62
Vivant, crescant, floreant – Abschiedsrede zum Rektoratswechsel H. Arnold	100
Das Lübecker Offene Labor (LOLA) bietet Gen- und Biotechnik zum Anfassen B. Kunze	104
Fünf Jahre Institut für Krebs Epidemiologie e. V. an der Universität A. Katalinic	108
FOCUS MUL 20, Heft 1 (2003)	III

Autorenverzeichnis

Aach, T.	74	Kömpf, D.	74
Almert, U.	74	Krajewski, J.	216
Arnim, H. H. v.	173	Krug, F.	13
Arnold, H.	62, 100	Kunze, B.	104
Bachmann, T.	207	La Ferla-Brühl, K.	216
Bahlmann, L.	154	Laqua, H.	35
Behrens, P.	146	Lau, P.	74
Berner, Th.	13	Lorenzen, H. P.	25
Birngrüber, R.	35	Mahlmann, B.	25
Bock, S.	74	Mecke, E.	74
Böhme, M.	74	Melchert, U. H.	25
Brix, A.	35	Metzen, E.	74
Bruch, H.-P.	4, 13, 154	Michels, S.	140
Bürk, C.	154	Müller-Velten, R.	140
Dendorfer, A.	238	Norlin, P.	132
Dilling, A.	167	Olbrich, G.	154
Dominiak, P.	238	Oltmanns, K. M.	246
Dröge, G.	35	Pagel, H.	200
Dümbgen, L.	74	Pakura, M.	74
Eckmann, C.	4, 154	Paulsen, H.	160
Engelhardt, D. v.	54	Peters, S. O.	231
Feyerabend, T.	25	Psathakis, D.	13
Figura, K. von	96	Qadri, F.	238
Fink, K.	146	Reimann, C.	216
Freund, M.	188	Reusche, E.	74
Friedrich, H.-J.	82	Richardt, G.	25
Fröhlich, F.	238	Roblick, U.	13
Geist, V.	25	Rohwedel, J.	122
Hartmann, F.	25	Russlies, M.	146
Heidbreder, M.	238	Rüther, P.	146
Heide, W.	74	Schlenke, P.	221
Hellwig-Bürgel, T.	216	Schmidt-Erfurth, U.	140
Herzceg, M.	72	Schmitt, O.	74
Hermes, D.	42	Schulz, E.	25
Hoerauf, H.	35	Schumacher, J.	146
Hofmann, U. G.	132	Seidel, G.	207
Hömke, L.	74	Shekarriz, H.	154
Hüppe, M.	82	Sieg, P.	42
Jahnke, I.	82	Stomberg, P.	146
Jelkmann, W.	92, 192, 207, 216	Taurit, R.	120
Jensen, W.	132	Terres, K.	231
Jöhren, O.	238	Vogel, A.	35
Katalinic, A.	106	Wedel, T.	247
Katus, H. A.	25	Winkler, J.	35
Kindlunt, M.	132	Wolff, H. H.	167
Kirchner, H.	221	Wulf, N.	154
Köller, W.	146	Yoshida, K.	132

Der Einsatz von CO₂-Gasentladungslampen für die nichtinvasive Diagnose von *Helicobacter pylori*

Z.-E. Hussein, M. Kelling, E. Konecny

Zusammenfassung

Der Einsatz von CO₂-Gasentladungslampen aus dem Anwendungsbereich der Kapnographie heraus wurde hinsichtlich der Anwendbarkeit in einem Atemgasmonitor für die nichtinvasive Diagnostik einer *Helicobacter pylori*-Infektion in der Klinik untersucht. Hierbei gelang die erfolgreiche Umsetzung des Verfahrens in einen in der Praxis anwendbaren Monitor. Dafür wurden die in der Kapnographie eingesetzten CO₂-Gasentladungslampen für den Bau eines Isotopen selektiven Spektrometers eingesetzt, das eine minimale Änderung der ¹³CO₂-Konzentration in der Atemluft bei der abundanten Präsenz von normalem CO₂ registrieren kann. Das Spektrometer basiert auf der nicht dispersiven Infrarotspektrometrie (NDIRS). Der Einsatz des auf diesem Spektrometer basierenden nichtinvasiven *Helicobacter pylori* - Monitors wurde durch klinische Studien an der Medical Universität zu Lübeck sowie im Werk der Fa. Dräger Medical in Lübeck untersucht. Der Monitor lieferte zuverlässige Diagnosen innerhalb von ca. 20 min. Die Ergebnisse bei herkömmlicher Diagnostik können erst Tage später geliefert werden. Beim Vergleich mit dem „Goldstandard“ der nichtinvasiven Diagnosemethoden von *Helicobacter pylori*, dem Atemtest mit einem Massenspektrometer, zeigen die Ergebnisse des neuen Monitors eine ausgezeichnete Korrelation von R= 0.99 sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität (100% bzw. 97.6%). Im Vergleich mit anderen etablierten Verfahren (Urease-Test, Histologie aus der Biopsie) liefert das Verfahren ähnlich überzeugende Ergebnisse.

Summary

The application of CO₂ gas-discharge lamps normally intended for capnography were evaluated for the purpose of a non-invasive clinical tool for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. A successful application of the procedure using non-invasive breath gas sampling and analysis method was made possible for clinical practice. Thus, CO₂ gas-discharge lamps were used for constructing an isotope selective spectrometer that was able to register minimal changes in ¹³CO₂ concentration in respired air in the abundant presence of normal ¹²CO₂. The spectrometer is based on non-dispersive infra red spectrometry (NDIRS). The application of a non-invasive *Helicobacter pylori* monitor based on this spectrometer was assessed in clinical studies at the

University of Luebeck as well as at Dräger Medical AG, Lübeck. The monitor provides reliable diagnostics within a time-frame of approx. 20 min. Results from traditional diagnostic procedures can only be obtained after several days. When comparing the „gold standard“ of non-invasive *Helicobacter pylori* diagnostics, i.e. the breath test with a mass spectrometer, the results of the new monitor revealed an excellent correlation of R= 0.99 as well as a high sensitivity and specificity (100 % as well as 97.6 %, respectively). Compared to other established procedures (Urease test, histology of biopsies), the procedure yielded similar convincing results.

Einführung

Im Zeitalter der nichtinvasiven Medizin stellt die Ausatemluft eine ausgezeichnete Diagnosegrundlage dar. Die Anreicherung des nicht radioaktiven Kohlenstoffisotops ¹³C von nahezu 99.9 % in Materialien, die im Körper metabolisiert werden, ermöglicht es, die Vorgänge der Verstoffwechslung in verschiedenen Etappen im Körper durch die zeitliche Veränderung des Isotopomenverhältnisses δ_{13C} in der Ausatemluft nachzuweisen. Der Deltawert ist definiert als eine Abweichung des Isotopenverhältnisses einer Probe von dem natürlichen Verhältnis in einer Felsformation (Pee Dee Formation) in Süd-Kalifornien. Dieses natürliche Verhältnis beträgt $R_{\text{f}} = \frac{[^{13}\text{C}]}{[^{12}\text{C}]} = 0.011237$. Der Deltawert gibt eine praktikable Größe zum alltäglichen Umgang mit Isotopenverhältnissen (1):

$$\delta_{13C} = \left(\frac{R_{\text{Probe}}}{R_{\text{Standard}}} - 1 \right) \cdot 1000 \quad (1)$$

In dem klinischen Einsatz ist nur die Veränderung (Δ) dieses Deltawertes von einem Bezugswert (Baseline) von Interesse (DOB¹):

$$\text{DOB} = \Delta \delta^{13}\text{CO}_2 = \delta^{13}\text{CO}_2 - \delta_{\text{baseline}}^{13}\text{CO}_2 \quad (2)$$

Dieser Deltawert wird beispielsweise bei der *Helicobacter pylori* - Diagnostik durch Massenspektrometrie (2) oder durch andere optische Methoden (3, 4) bestimmt. Als Tracer wird mit ¹³C-markierter Harnstoff verwendet. *Helicobacter pylori* ist ein pathogener

¹ DOB-Delta over Baseline

Keim, der für Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarms verantwortlich ist. Eine relevante Veränderung der $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft nach der Einnahme von ^{13}C -markiertem Harnstoff gilt als eine sichere Diagnose für eine Infektion durch das Bakterium *Helicobacter pylori*.

Im Institut für Medizintechnik wurde die Grundlage für ein neuartiges Verfahren zum Nachweis der Änderung der $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft ausgearbeitet (5). Während die Grundlagen dieser Methode in der Arbeit von M. Kelling prinzipiell entwickelt wurden, verhinderten jedoch Instabilitäten in den Lichtquellen den weiteren Aufbau eines am Patienten einsetzbaren *Helicobacter pylori* - Monitors. Erst die Arbeit von Z-E Hussein (6) über die Evaluierung von CO_2 -Gasentladungslampen als Lichtquellen ermöglichte den Bau eines solchen Testverfahrens². Der Einsatz des Monitors (Breath-ID) wurde im Rahmen umfangreicher klinischer Untersuchungen evaluiert und mit etablierten Referenzverfahren zum Nachweis des *Helicobacter pylori* – das sind die Massenspektrometrie (Atemtest), die Histologie (Biopsie) und der Einfärbetest (CLO-Test) – verglichen.

CO_2 -Gasentladungslampe

Die Gasentladungslampen bestehen aus einem zylindrischen Quarzglas, gefüllt mit CO_2 und anderen Hilfs gasen. Das eine Ende des Zylinders wird mit einem für die Infrarotstrahlung der Wellenlängen von $\lambda = 4.2\mu\text{m}$ bis $\lambda = 4.5\mu\text{m}$ oder Wellenzahlen von $\nu = 2400\text{cm}^{-1}$ bis $\nu = 2000\text{cm}^{-1}$ durchlässigen Saphir-Fenster verschlossen. Das andere Ende wird nach der Füllung mit dem Gas dicht verschmolzen (Abb. 1). Durch das Anlegen eines elektrischen Hochfrequenz (HF)-Feldes (800 Volt bei 8.2 MHz) wird eine Gasentladung in der Lampe unmittelbar vor dem Saphir-Fenster gezündet. Die CO_2 -Moleküle werden durch die Energie des Feldes

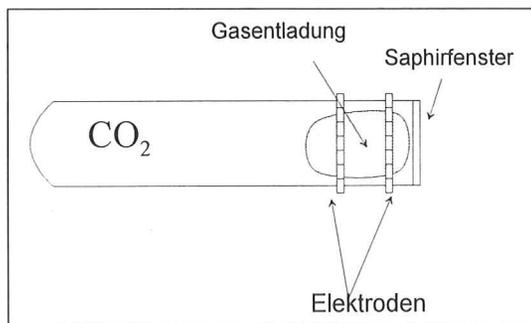


Abb. 1: CO_2 -Gasentladungslampe. Das Plasma ist schematisch vor dem Saphir-Fenster dargestellt.

² Der Monitor wird von der Firma ORIDIO Medical Ltd aus Jerusalem gebaut.

indirekt von ihrem Energiegrundzustand auf einen höheren Niveau angeregt. Die Moleküle relaxieren nach einer Verweilzeit zu niedrigeren Energiezuständen des Moleküls, wobei diese Phase wegen der Energieerhaltung mit einer Strahlungsemission verbunden ist. Die emittierte Strahlung ist charakteristisch für die asymmetrische Streckschwingung (ν_3) des CO_2 -Moleküls. Eine mit $^{12}\text{CO}_2$ gefüllte Lampe emittiert Strahlung im Bereich von $\nu \approx 2335\text{cm}^{-1}$. Die Spektrallinien des $^{13}\text{CO}_2$ -Moleküls sind um ca. 60cm^{-1} gegenüber der Spektrallinien des $^{12}\text{CO}_2$ -Moleküls (Abb. 2) verschoben. Diese Lampen unterliegen einer natürlichen Alterung durch die Dissoziation des Kohlendioxids zu Kohlenmonoxid und Wasserstoff.

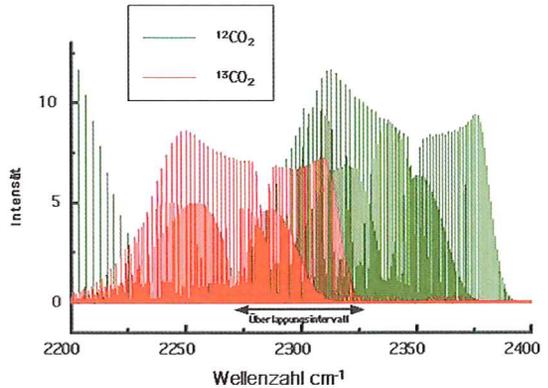


Abb. 2: Das Emissionsspektrum einer CO_2 -Gasentladungslampe. Es sind die hochaufgelösten Spektrallinien einer $^{12}\text{CO}_2$ - bzw. einer $^{13}\text{CO}_2$ -Lampe dargestellt.

Breath-ID Spektrometer

Das Herzstück des von der Firma Oridion Medical Ltd. gebauten Isotopenspektrometers (Breath-ID) basiert auf dem an unserem Institut entwickelten nicht dispersiven isotopenselektiven Spektrometer. Als Lichtquellen dienen hierbei die in der Arbeit von Z-E Hussein untersuchten (6) CO_2 -Gasentladungslampen, welche bisher erfolgreich in der Kapnographie für die Messung der CO_2 -Konzentration in der Ausatemluft eingesetzt wurden (7). Die Lampen strahlen das charakteristische Spektrum des Füllgases in der Lampe aus, wodurch ein hoher Grad an Selektivität gegeben ist. Zunächst wird die Signalentstehung im Spektrometer kurz erläutert. Die Transmission durch die Messzelle hängt mit der Konzentration des absorbierenden Gases in der Zelle zusammen:

$$C = \frac{\log T}{\epsilon(\nu) \cdot d} \quad (3)$$

wobei $T = I/I_0$ die Transmission durch die Absorptionszelle, $\epsilon(\nu)$ die von der Wellenlänge abhängige molekule

lare Extinktion und d die Länge der Absorptionszelle ist. Durch den Vergleich der Transmission einer Probe mit bekannten Transmissionskurven kann so eine genaue Konzentration der Probe zugeordnet werden. Diese Kurven werden durch die Messung von Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen unter den gleichen Bedingungen erstellt (Abb. 3). Das Isotopenverhältnis

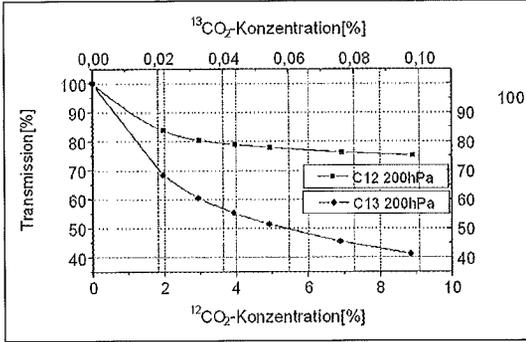


Abb. 3: $^{12}\text{CO}_2$ - bzw. $^{13}\text{CO}_2$ -Transmissionskurven bei einem Gasdruck von 200 [hPa] und unterschiedlichen CO_2 -Konzentrationen. Das Isotopenverhältnis war $d_{13c} = -26.2 \text{ ‰}$.

\mathfrak{R}_{13c} kann direkt aus den Konzentrationen der Isotopomeren c_i in einer Probe bestimmt werden:

$$\mathfrak{R}_{13c} = \frac{c_{13\text{CO}_2}}{c_{12\text{CO}_2}} \quad (4)$$

Durch Transmissionsmessungen lässt sich mit Gl. 5 die Konzentration beider Isotopomeren ($^{12}\text{CO}_2$ und $^{13}\text{CO}_2$) in einer Atemprobe bestimmen, womit eine direkte Bestimmung von \mathfrak{R}_{13c} in der Probe ermöglicht wird:

$$\mathfrak{R}_{13c} = \left(\frac{\varepsilon_{12}(\nu)}{\varepsilon_{13}(\nu)} \right) \cdot \left(\frac{\log T_{13}}{\log T_{12}} \right) \cdot \left(\frac{x_{12}}{x_{13}} \right) \quad (5)$$

Das Verhältnis der Extinktionen kann durch die Messung von einer Probe mit dem bekannten Isotopenverhältnis $\mathfrak{R}_{13c\text{-bekannt}}$ bestimmt werden:

$$\left(\frac{\varepsilon_{12}(\nu)}{\varepsilon_{13}(\nu)} \right) = \left(\frac{\log T_{12}}{\log T_{13}} \right) \cdot \left(\frac{x_{13}}{x_{12}} \right) \cdot \mathfrak{R}_{13\text{-bekannt}} \quad (6)$$

Das Längenverhältnis der Absorptionszellen wird so gewählt, dass die Absorption der beiden Isotopomeren in den entsprechenden Zellen gleich ist. Ein Verhältnis von $x_{13}:x_{12}$ von 1:50 erwies sich hierbei als optimal (5). Das Spektrometer Breath-ID (s. Abb. 4) hat zwei Absorptionskanäle mit je einer entsprechenden CO_2 -Gasentladungslampe. Die Transmission durch die beiden Zellen wird von demselben IR-Detektor registriert. Die Intensität der beiden Lampen wird vor der Absorptionszelle mit einem speziellen IR-Hohlleiter einem zweiten Detektor zugeführt. Die gemessene Transmission wird auf diese Intensitäten normiert, wodurch die Intensitätsfluktuation der Lampen ausgeglichen wird. Dies setzt voraus, dass die Intensitätsfluktuation keinen lokalen Charakter am Emissionsfenster der Lampe hat. Die Messzelle selbst besteht aus zwei Teilzellen: in

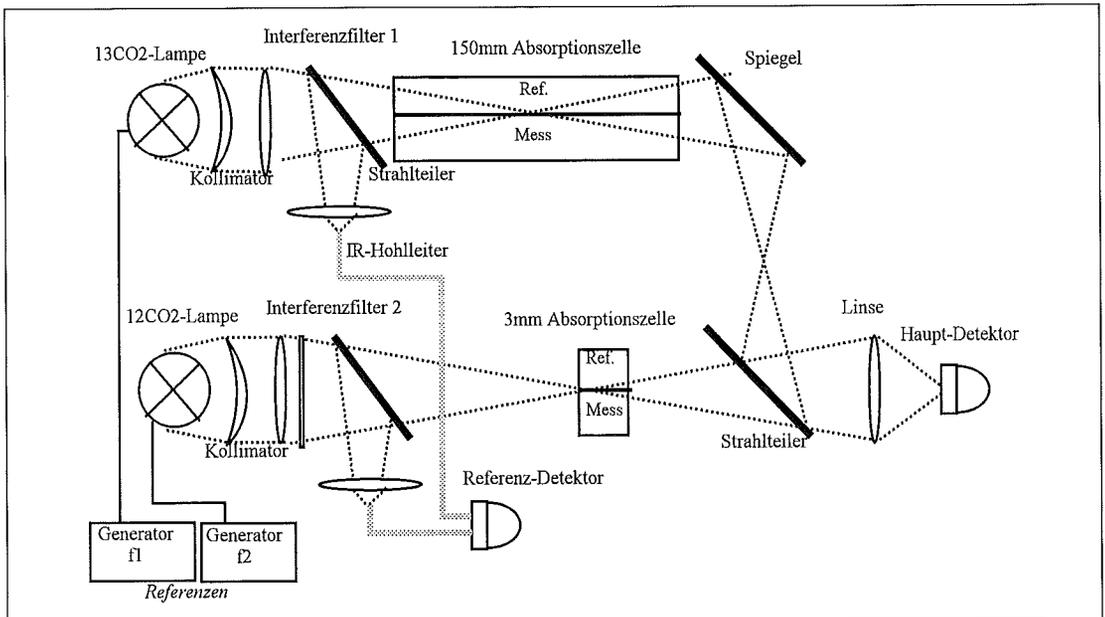


Abb. 4: Der prinzipielle Aufbau des Spektrometers Breath-ID. Die Lichtquellen sind molekulare Strahler (Gasentladungslampen), die mit einem einfachen Frequenzgenerator moduliert werden.

der einen Teilzelle (Messzelle) wird die Transmission der Atemprobe gemessen, während in der anderen geschlossenen Teilzelle ein Referenzgas mit bekannten Konzentrations- und Isotopenverhältnissen gemessen wird. Es wird alternierend eine Atemprobe und das Referenzgas gemessen. Die Transmission durch die Zellen wird durch den Vergleich der transmittierten Intensität durch die Atemprobe bzw. des Referenzgases mit der transmittierten Intensität durch eine Stickstoffprobe bestimmt. Stickstoff ist Infrarotinaktiv. Das Isotopenverhältnis δ_{13C} wird vollautomatisch ermittelt.

Ein Patient kann direkt mit dem Gerät mittels einer Nasensonde verbunden werden, wobei die Atemgasprobe im Sitzen bei normaler Ein- und Ausatmung entnommen wird. Nachdem ein Ausgangspunkt δ_0 (Baseline) bestimmt wird, nimmt der Patient den markierten Harnstoff, gelöst in Zitronen- oder Orangensaft, zu sich. Das Spektrometer bestimmt dann die Änderung des Isotopenverhältnisses $\Delta\delta$ [%] in der Atemluft des Patienten in Intervallen von zwei Minuten. Ein Patient gilt dann als *Helicobacter pylori* positiv, wenn drei aufeinander folgende Werte von $\Delta\delta$ über dem festgelegten kritischen Wert (cutoff) von 5% liegen (s. Abb. 5). Das Ergebnis liegt damit unmittelbar nach Beendigung der Untersuchung vor.

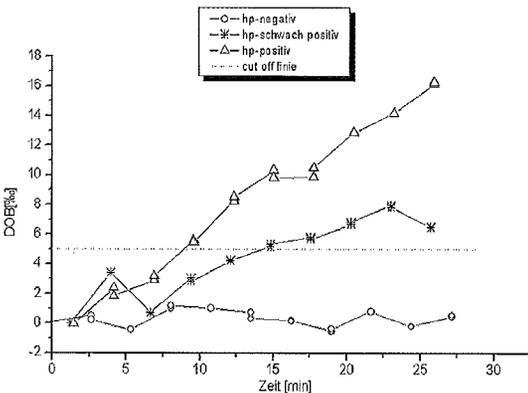


Abb. 5: Die Ergebnisse (DOB) von drei Patienten gemessen mit dem Breath-ID: (Δ) ein deutlich positiver, (*) ein schwach positiver und (O) ein gesunder Patient.

Klinische Studie

In einer klinischen Untersuchung wurde das Breath-ID-Spektrometer mit anerkannten Methoden auf seine Zuverlässigkeit für den Nachweis von *Helicobacter pylori* sowie auf seine Zuverlässigkeit im Klinikalltag hin untersucht. Die Vergleichstests sind: der Urease-Test (CLO), die Massenspektrometrie (IRMS- oder Atemtest) und die Histologie (Biopsie auf der Basis der Warthin-Starry-Silberfärbung). Beide, der CLO-Test und die Histologie, wurden in der Klinik

durchgeführt, während die Atemgasproben für den IRMS-Test zu einem auswärtigen Labor (Prof. Keeser und Dr. Arndt in Hamburg) verschickt wurden. Das dort eingesetzte Isotopenmassenspektrometer ist ein Breathmat-plus (Finnigan) mit vorgeschaltetem Gaschromatographen. Die Untersuchungsteilnehmer waren zufällig ausgewählte Patienten der Poliklinik für Gastroenterologie des Universitätsklinikum Lübecks mit Beschwerden im oberen Abdomen, Sodbrennen sowie anamnestisch diagnostizierten Magengeschwüren. Das Alter der Patienten lag zwischen 19 und 90 Jahren. Es wurden 74 Männer und 78 Frauen untersucht. Der Test wurde verblindet durchgeführt, d. h. keiner der Untersucher hatte von den Ergebnissen der anderen Testverfahren Kenntnis. In einer zweiten Untersuchung, der „Pädiatrie Studie“, wurden die Befunde von 80 Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren mit dem Breath-ID und dem Massenspektrometer analysiert. In einer dritten Studie wurden 163 Probanden aus der Belegschaft der Fa. Dräger Medizintechnik in Lübeck im Alter von 17 bis 62 Jahren ebenfalls mit dem Massenspektrometer und dem Breath-ID untersucht.

Testdurchführung und Auswertung

Der Test begann mit der Gastroskopie, falls dies ein Bestandteil der Studie war. Dem Patienten wurden hierbei Biopsien aus dem Corpus, dem Antrum sowie dem Fundus des Magens für den CLO-Test entnommen. Weitere Biopsien wurden aus dem Antrum und dem Corpus für die Histologie entnommen. Nachdem der Patient sich von der Gastroskopie erholt hatte, wurden die beiden Atemtests mit der Massenspektrometrie und dem neuen Breath-ID-Verfahren parallel durchgeführt. Nach der Aufnahme der Messwerte für die Ermittlung der Baseline durch das Breath-ID Gerät nahmen die Patienten 75mg 13C -markierten Harnstoff, aufgelöst in etwa 150 ml verdünntem Zitronensaft, zu sich. Die anschließende Atemgasanalyse dauerte etwa 20 Minuten, wobei jeweils im Abstand von zwei Minuten die Änderung des Isotopenverhältnisses $\Delta\delta$ registriert wurde. Eine halbe Stunde nach der Einnahme waren die Patienten aufgefordert, eine zweite Atemprobe in zwei vakuumdichte Behälter abzugeben, die dann kodiert an das auswertende Labor mit dem Referenzverfahren per Kurier versandt wurden. Ein Patient wurde mit dem CLO-Test positiv bewertet, wenn eine oder mehr der drei Biopsien positiv getestet wurden. Dieses gilt ebenfalls für die Histologie. Ein Patient wurde dann mit dem Breath-ID als positiv getestet, wenn drei aufeinander folgende Werte über dem kritischen Bereich lagen ($\Delta\delta > 5\%$). Bei der Analyse mit dem Massenspektrometer wurde ein Patient positiv getestet, wenn die Veränderung des Isotopenverhältnisses in der Probe nach der Einnahme des Harnstoffs den ebenfalls kritischen Bereich ($\Delta\delta > 5\%$) überschreitet.

Ergebnisse und Diskussion

Da es das Ziel der Studien war, die Validität des neuentwickelten *Helicobacter pylori* - Monitor unter klinischen Bedingungen zu testen, wurde der Breath-ID Monitor als Testobjekt untersucht, während die anderen drei etablierten Verfahren als Goldstandard jeder für sich betrachtet wurden. Insgesamt nahmen an der ersten Studie 152 Patienten teil. Nicht bei allen Tests lag ein Ergebnis der etablierten Methoden vor. Es waren hierbei die Labortests, CLO-Test bzw. Histologie, die in einigen Fällen wegen technischer Probleme keine aussagekräftigen Ergebnisse lieferten. Für die Auswertung wurden die Ergebnisse in Kreuztabellen eingetragen und die entsprechende Sensitivität bzw. Spezifität berechnet (s. Tab. 1).

Im Vergleich zum CLO-Test (Urease-Test) lagen die Ergebnisse von 147 Probanden vor. Die fehlenden fünf Probanden hatten kein gesichertes CLO-Testergebnis und wurden deswegen verworfen (s. Tab. 2).

Bei der Histologie lag bei einigen Probanden auch kein auswertbares Ergebnis vor. Die Gesamtzahl der berücksichtigten Probanden lag in diesem Vergleich bei 141 (s. Tab. 3).

Das Verfahren der Massenspektrometrie gilt als „Goldstandard“ für den *Helicobacter pylori* -Atemtest. Obwohl der Breath-ID Monitor nicht für eine absolute quantitative Bestimmung der Isotopenverhältnisänderung vorgesehen ist, ist die Korrelation der Messwerte beider Systeme am gleichen Probanden ein Qualitätsmerkmal des neuentwickelten Verfahrens. In Abb. 6 sind die Messwerte von 152 Probanden aus dem Breath-ID - Test gegenüber den Daten vom Massenspektrometer eingetragen (Korrelationskoeffizient $r = 0.99$, Standardabweichung $\approx 1.27\%$). Die in dieser Graphik ebenfalls dargestellten Differenzen der Messwerte beider Methoden sind normal verteilt, so dass eine Abhängigkeit der Ergebnisse von einer Messmethode nicht festzustellen ist.

In der Untersuchung aus der Klinik für Pädiatrie stellen wir eine nahezu 100%ige Übereinstimmung zwi-

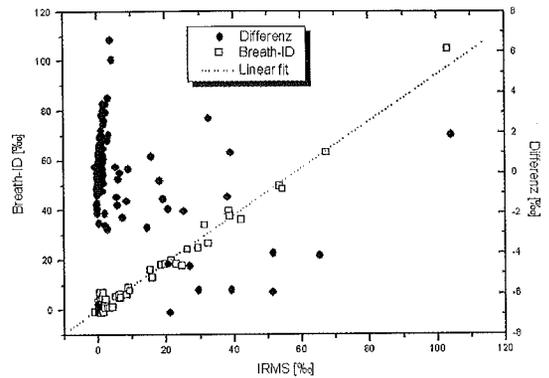


Abb. 6: Die Korrelation der Isotopenverhältnisänderung zwischen dem neuen Monitor Breath-ID und dem IRMS. (•) ist die Differenz der Isotopenverhältnisänderung der beiden Methoden.

schen den Ergebnissen des Breath-ID- und des IRMS-Tests fest. Die Infektionsrate lag in diesem Patientenkollektiv bei 12.6 %, während sie in der Untersuchung an Mitarbeitern der Fa. Dräger Medical bei 18 % lag (Sensitivität 96.7 %, Spezifität 100 %).

Fazit

Der neue Monitor Breath-ID zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweistest einer *Helicobacter pylori*-Infektion. Zusätzlich ist es als großer Vorteil zu bewerten, dass die Befunde innerhalb von 30 Minuten vorliegen. In dem CLO- und dem Histologie-Test sind die Befunde nicht vor 24 Stunden zu erwarten. Beim IRMS müssen die Proben verschickt werden, wodurch ein Befund vor 72 Stunden im allgemeinen nicht zu erwarten ist. Erstaunlich war die niedrige Infektionsrate von 17 % in der Hauptstudie bei Patienten aus der Klinik für Gastroenterologie. Bei einer entsprechenden Population wird eine Infektionsrate von 40-50 % erwartet (8). Ein Grund hierfür kann die Auswahl der Untersuchungsteilnehmer sein, die sich aus Besuchern der Poliklinik sowie aus Krankenhauspati-

Breath-ID/IRMS				
Breath-ID		IRMS		
		negativ	positiv	Σ
		negativ	123	0
positiv	3	26	29	
Σ		126	26	152

Tab. 1: Die Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen dem IRMS und dem Breath-ID. Die Sensitivität bzw. Spezifität sind 100% bzw. 97.6%.

Breath-ID/CLO-Test				
Breath-ID		IRMS		
		negativ	positiv	Σ
		negativ	119	1
positiv	4	23	27	
Σ		123	24	147

Tab. 2: Die Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen dem CLO-Test und dem Breath-ID. Die Sensitivität bzw. Spezifität sind 95.8% bzw. 97.7%.

Breath-ID/Histologie				
Breath-ID		IRMS		
		negativ	positiv	Σ
		negativ	112	4
positiv	5	20	25	
Σ		117	24	141

Tab. 3: Die Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen der Histologie und dem Breath-ID. Die Sensitivität bzw. Spezifität sind 83.3% bzw. 95.7%.

enten zusammensetzen. 21.1 % bzw. 34.9 % der Patienten nahmen in den letzten sechs Wochen vor der Untersuchung Antibiotika bzw. Magensäurehemmer ein. Beide Mittel sind bekannt dafür, dass sie die Helicobacter pylori-Infektion und damit die Testergebnisse beeinflussen können.

Literatur

1. Craig H (1957) Isotopic standards for carbon and oxygen and correction factors for mass-spectrometric analysis of carbondioxyde. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 12:133-149
2. Caspary WF (1995) ¹³C-Harnstoff-Atemtest. *Dtsch Med Wsch* 120:976-978
3. Van der Hulst RW, Lamouliatte H, Megraud F, Pounder RE, Stolte M, Vaira D, Williams M, Tytgat GN (1999) Laser assisted ratio analyser ¹³C-urea breath testing for the detection of h.

pylori: A prospective diagnostic european multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 13:1171-1177

4. Haisch M (1995) Quantitative isotopenselektive Infrarotspektroskopie zur Bestimmung des Kohlenstoffisotopenverhältnisses in der Atemluft. PhD Thesis, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
5. Kelling M (1998) Verwendung einer optischen Methode aus der Kapnographie zur nicht-dispersiven Messung des Isotopenverhältnisses ¹³C/¹²C in Gasen. PhD Thesis, Medizinische Universität zu Lübeck
6. Hussein ZE (2002) Charakterisierung eines Molekularstrahlers für den Einsatz als Lichtquelle für einen Helicobacter pylori-Monitors. PhD Thesis, Medizinische Universität zu Lübeck
7. Colman Y, Kraus B (1999) Micro stream capnography technology. *J Clin Monit Comput*, 15:403-409
8. Del Valle J, Yamada T (1999) *Text Book of Gastroenterology*. Philadelphia, pp 1370-1444

KUHNKE

Kuhnke.

Lösungen für die Medizintechnik

Steuern, positionieren, synchronisieren,
dosieren, verriegeln, blockieren...

Mit unserer Kompetenz in den Technologien:
Elektronik, Pneumatik, Magnete und Relais
entwickeln und produzieren wir intelligente
Aktuatoren und komplette Systeme für Geräte
und Anlagen der Medizintechnik.

Anästhesie

Dialyse

Radiologie

Dentaltechnik

Labortechnik

HomeCare

Kuhnke GmbH
Lütjenburger Straße 101
D-23714 Malente
Telefon +49(0)45 23/4 02-0
Telefax +49(0)45 23/40 22 47
Internet www.kuhnke.com
E-mail sales@kuhnke.de



DIN EN ISO 9001 - QS 9000 - VDA 6.1

Aus dem Institut für ¹Medizintechnik (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Ewald Konecny) und der ²Klinik für Anästhesiologie (Direktor: Prof. med. Peter Schmucker) der Universität zu Lübeck, den Labors für ³Regelungstechnik und für ⁴Biomedizintechnik der Fachhochschule Lübeck; sowie ⁵KU Leuven, Belgium; ⁶St. Mary's Hospital, London, UK; ⁷Instituto Oncologico, San Sebastian, Spain; ⁸T.E.I. Athens, Greece; ⁹ERGO S.A., Athens, Greece; ¹⁰F.O.R.T.H., Crete, Greece; ¹¹U.S. Food and Drug Administration (FDA), USA

The Pulse Oximeter Calibrator Project

¹Ch. Hornberger, ¹Ph. Knoop, ¹H. Matz, ¹W. Nahm, ¹F. Dörries, ¹E. Konecny, ²H. Gehring, ³J. Otten, ⁴H. Frankenberger, ⁴R. Bonk, ⁵P. Wouters, ⁵G. Meyfroidt, ⁶J. Gil-Rodriguez, ⁷L. Ponz, ⁸J. Avgerinos, ⁸K. Benekos, ⁸J. Valais, ⁹A. Karoutis, ¹⁰A. Ikiades, ¹¹S. Weininger

Zusammenfassung

Die Pulsoximetrie als nicht-invasives Monitoringverfahren zur Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung ist ein wesentlicher Bestandteil in der täglichen klinischen Überwachung der Atmung des Patienten. In der Anästhesie ist der Einsatz von Pulsoximetern an jedem Arbeitsplatz essentiell vorgeschrieben und hat nachweislich dazu beigetragen, Zwischenfälle im Zusammenhang mit der Narkose zu verhindern. Lediglich die gegenwärtigen Kalibrierungsmethoden für Pulsoximeter sind nicht zufriedenstellend.

Die Situation ist in Anhang L zum ISO Entwurf 9919:1992 (E) beschrieben:

„Zur Zeit gibt es keine anerkannte direkte in-vitro Kalibrationsmethode für Pulsoximeter. Die einzig anerkannte Methode zur Überprüfung der Korrelation der Pulsoximeteranzeige (SpO_2) ist der Goldstandard CO-Oximetrie oder andere Methoden, die arterielle Blutproben von Probanden erfordern...“

Auf Grund dieser Tatsache wurde die europäische Multizentren-Studie „Pulsoximeter-Kalibrator“ (SMT4-CT 95-1601) ins Leben gerufen. Das Ziel dieser Multizentren-Studie war die Herstellung des Prototyps eines In-vitro-Pulsoximeter-Kalibrators (POC). In einer ausgedehnten klinischen Studie wurden zeitaufgelöste optische Transmissionsspektren von Fingern von Patienten und Freiwilligen aufgezeichnet und entsprechende Messwerte für die Sauerstoffsättigung aus arteriellen Blutproben gewonnen. Parallel zu dieser klinischen Untersuchung wurden am Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck zwei verschiedene Prototypen entwickelt, die in der Lage waren diese Spektren im Labor an die Pulsoximeter wiederzugeben. Durch den Vergleich der Pulsoximeteranzeige während der Wiedergabe am Kalibrator mit den Messwerten der Sauerstoffsättigung aus den Blutproben, die während der Original-Aufzeichnung am Menschen entnommen wurden, ist eine Kalibrierung möglich.

Beide Konzepte werden in diesem Manuskript beschrieben, die Ergebnisse werden dargestellt und diskutiert. Mit den durch den Prototyp II erzielten Ergebnissen scheint das Konzept als Methode zur Überprüfung der Pulsoximeter geeignet zu sein. Die Genauigkeit der In-vitro-Kalibrierung ist vergleichbar mit den gegenwärtig verwendeten Verfahren zur In-vivo-Kalibrierung. Die hier dargestellten Verfahren werden zur Zeit in den Expertengruppen der ISO diskutiert. Diese Methoden bergen das Potenzial in sich, das Dilemma der Kalibrierung von Pulsoximetern zu lösen.

Summary

Pulse oximetry as a non-invasive monitoring technique for determining arterial oxygen saturation is a basic component for the everyday clinical monitoring of patient respiration. For anaesthesia departments, the use of pulsoximeters in all zones of operation is regarded as essential and has indeed been proven to be effective in preventing anaesthesia-related incidents. The mode of calibration of pulsoximeters is the only remaining unsatisfactory aspect surrounding their use.

In Appendix L of the ISO draft 9919:1992 (E), the following statement is found:

„At present there is no widely accepted direct in vitro calibration method for pulse oximeters. The only accepted in vitro test method for correlation of the reading from a pulse oximeter (SpO_2) is bench type oximetry employing more than two wavelengths of light or other methods using blood samples drawn from human subjects...“

Prompted by this reality, the European multicentre study „pulsoximeter calibrator“ (SMT4-CT 95-1601) was set up with the goal of developing an in-vitro method for calibrating pulsoximeters. For this purpose time-resolved optical transmission spectra of patient and volunteer fingers as well as saturation from arterial blood samples were recorded in a clinical study carried out in

several European centres. Parallel to the clinical multi-centre study, two different types of calibrators were developed for replaying these pulseoximeter spectra. Calibration was made possible by comparing the pulseoximeter display readings when playing back the spectra with the original levels of arterial oxygen saturation.

In the paper presented here both approaches are described and their results are presented and discussed. It could be shown that with the prototype II used for *in vitro* calibration, an accuracy could be achieved that was comparable with the *in vivo* calibration method using arterial blood sampling on healthy volunteers. The concepts are currently being discussed by the expert committees of the International Standard Organization (ISO) since they do have the potential to solve „the dilemma of pulseoximeter calibration“ in the future.

1 Introduction

Pulse oximetry, a method for measuring arterial oxygen saturation, has become one of the most widely used patient monitoring methods because it is non-invasive, easy to use, continuous and sufficiently accurate for most clinical situations. But still there exists no *in vitro* calibration method, pulse oximeter readings, the so-called SpO₂-value, have to be compared to the SaO₂-value measured with the gold standard CO-oximetry.

The theoretical basis for pulse oximetry at first glance is straight-forward. Oxygenated hemoglobin and deoxygenated hemoglobin have different absorption spectra in the visible to near infrared spectral region. This permits the calculation of the so-called functional saturation, SpO₂, i.e. the concentration ratio of oxygenated hemoglobin to oxygenated plus deoxygenated hemoglobin. The pulsatile („AC“-) component in the absorption signal is attributed solely to the arterial blood and the background due to tissue absorption („DC“-part) is used for normalization. Quantitatively, the ratio of the AC/DC ratios for each channel is taken to obtain the well-known R-value of pulse oximetry:

$$R := \frac{(AC/DC)_{red}}{(AC/DC)_{IR}}$$

To discriminate ambient light from the illuminating light, the pulse oximeter's LEDs are operated in time-multiplex mode. Although the theory underlying pulse oximetry is simple, it is not straight forward to design a clinical instrument based on this theory. Instead, empirical calibration functions are used to assign an SpO₂-value to the measured R-value. One reason for this is that the dominant process in biological tissue is not absorption of light but scattering (1, 2, 3). Whereas absorption of light by hemoglobin can be easily described, the variation due to scattering from patient to patient cannot be predicted.

As a result, it is not possible to calculate blood oxygen saturation from light absorption measurements (4). This is a fundamental limitation of pulse oximetry. The consequence for the calibration of pulse oximeters is that it is empirical. The calibration today is performed by deliberately desaturating healthy volunteers while drawing arterial blood samples and measuring the R-value with a pulse oximeter (5, 6, 7). *In vivo* calibration of pulse oximeters is associated with an array of problems. The resulting data do not provide a calibration standard because they are not reproducible. The physiologic variability of tissue composition implies that measurements of two individuals with exactly the same arterial oxygen saturation may give different R-values. The accuracy of a pulse oximeter therefore can only be determined by statistically analyzing the deviation of the pulse oximeter measurements from a gold standard within a group of volunteers. Any calibration of a pulse oximeter is necessarily an average obtained from a pool of patients which are defined to be the standard. For calibrating pulse oximeters an *in vitro* calibration would be advantageous because repeated calibration checks would be possible without the need to perform studies on volunteers (8).

An ideal *in vitro* calibrator is capable of creating a light signal that appears to the pulse oximeter exactly like the signal from a real patient.

2 POC I

2.1 Methods POC I

In a new approach of an *in vitro* calibrator light absorption data from live subjects are recorded and later on can be played back to any pulse oximeter. The goal is to collect a large amount of clinically relevant finger spectra and to develop a device which is capable of playing back these patient spectra to a pulse oximeter. A detailed description of this new concept is given in (9, 10). The main components of the calibrator are:

1. A database with a variety of time resolved finger spectra and the results of the analysis of the corresponding arterial blood samples. This database should contain spectra with arterial oxygen saturations covering the range in which pulse oximeters are calibrated, the SpO₂ range 70 ≤ SpO₂ ≤ 100.
2. A hardware device which is capable of playing back the recorded spectra with high fidelity.

The device used to record the finger spectra consists of a modified pulse oximeter finger clip where the LEDs and detector are replaced by fiber optic components to allow measuring time-resolved finger transmission by passing light of a tungsten halogen lamp through patients fingers. Spectra were recorded in the range 570-1070 nm with a resolution of 3 nm at 40 Hz sampling

rate. A typical time-resolved spectrum measured with this *tissue spectrometer* is shown in Fig. 1. The spectroscopic data form a matrix $T_{\lambda,t} = T(\text{wavelength}, \text{time})$ containing the transmission of light at the wavelength λ over a period of 37.5 seconds.

With this recording tool more than 500 spectra were sampled. Data have been recorded pre-, intra-, and post-operatively as well as in intensive care units. For

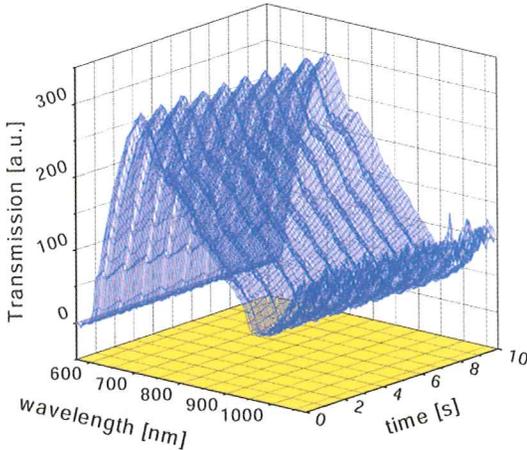


Fig. 1: Time-resolved transmission spectrum of the finger tip in the spectral range from 600nm to 1000nm.

• hand recorded (left / right)	• finger thickness
• finger recorded	• skin pigmentation
• age	• model and brand of blood gas analyzer used for reference
• sex	• type of anesthesia
• smoker (yes, no)	• total bilirubin [mg/dl]
• clinical site	

Tab. 1: Demographic data recorded for each patient.

blood values ¹	medication	external parameters	fluid replacement	vital signs
Hb	tranquilizers used	room light	blood loss [l]	core temperature
Hct	opioids	hand covered ²	packet cells given	finger temperature
sO ₂	hypnotics	electrocoagulation		blood pressure
COHb	vasoactive drugs			
pCO ₂	inhalation agents			
pO ₂	colloids			
MetHb	crystalloids			
	muscle relaxation			

¹A blood sample from an arterial line was brought to analysis by the CO-oximeter.

²During surgery, the hand carrying the pulse oximeter clip might be covered by a blanket.

Tab. 2: Blood gas analysis values recorded for each measurement

each patient surveyed, the demographic data listed in Tab. 1 were recorded. For each measurement, arterial blood was drawn and the blood gas analysis parameters listed in Tab. 2 have been recorded. A pulse oximeter was connected to another finger of the patient and its direct output (i.e. the time-dependent red and IR transmissions of the finger and the SpO₂ output) was also recorded in parallel to the spectra.

The playback device which was developed must pick up light from the pulse oximeter probe, separate the spectral components, attenuate each component independently, and then recombine the components to focus them onto the pulse oximeter's detector, Fig. 2. Its components are an artificial finger, a transmission spectrum database, a spectral decomposer, a variable multichannel attenuator, and light-collecting optics. No optical interaction is simulated by the artificial finger. It serves solely as a docking unit to supply light to and from the pulse oximeter.

The light collecting part of the artificial finger is an integrating sphere which collects light emitted from any angle, Fig. 3. After transmission, the light is guided back to the pulse oximeter detector via a glass fiber bundle. The main part of the device, the spectrum simulator is an optical arrangement similar to a grating spectrometer. Light is delivered from the pulse oximeter probe via the artificial finger to the input slit. In the focal plane of the holographic grating a spectrally decomposed 1:1 image of the input slit is generated.

We replaced the detector by a *Digital Micromirror Device (DMDTM)* of VGA resolution (640 x 480 mirrors). The overall *DMDTM* area is 11 x 8 mm². When a mirror is switched off via the PC control board, it reflects light onto a beam blocker and this light is lost in the system. Conversely, when a mirror is switched on, it reflects light onto the collecting optics. The spectral region 600-1018 nm is imaged onto the *DMDTM*. Each of the

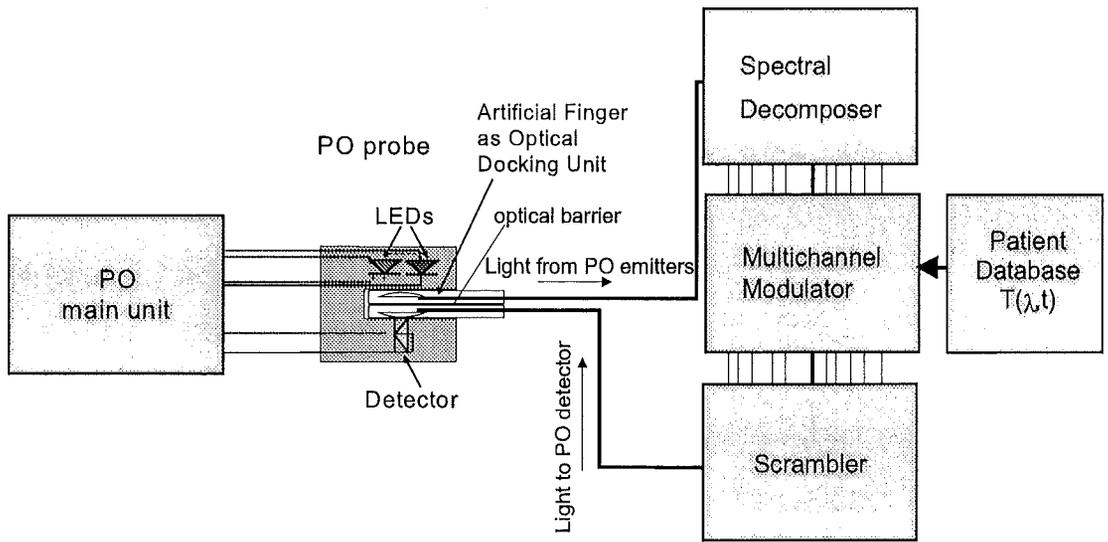


Fig. 2: Schematic of the novel calibrator concept.

16 μm wide columns of the DMD^{TM} represents a spectral range of 0.6 nm. Four columns are combined to one block of 1920 mirrors representing a spectral region of 2.4 nm. These 1920 mirrors in the vertical dimension can be used for the dynamic resolution. This means that the number of mirrors in each column which are in the on position, divided by the total number of mirrors per block (1920), yields the percentage of light which is guided back to the detector of the pulse oximeter. In this way each block of mirrors represents a specific wavelength λ_i and the transmission of the system at this wavelength is given by: $T_\lambda = (\text{number of mirrors of block } \lambda \text{ in on position})/1920$.

The number of mirrors in the on position can be controlled via a PC and the transmission given by the recorded spectroscopic data can be played back to the pulse oximeter. All losses which are introduced by the artificial finger components are taken into account when calculating the transmission that the spectrum simulator creates. The overall system transmission obtained with a 100 μm slit is less than 10^{-4} . This is too low to be accepted by a pulse oximeter. We therefore had to use a 500 μm slit at the expense of a decreased spectral resolution. With this slit the transmission is on the order of 10^{-3} - 10^{-4} depending on the coupling of the pulse oximeter clip to the artificial finger. The pulse detection algorithms of the pulse oximeters encountered problems when we played back the recorded spectra. We therefore increased the AC-part of the spectroscopic data artificially by separating AC- and DC-component, multiplying the AC-component by a factor of 3, and recombining AC- and DC-part again. After this procedure we were able to play back this spectroscopic data files to a pulse oximeter and the pulse oximeter did display an

SpO_2 -reading. For test purpose 44 spectra recorded on 9 volunteers undergoing a desaturation procedure were selected. These 44 spectra covered the range $70\% \leq \text{SpO}_2 \leq 100\%$. We compared the reading of the pulse oximeter under test to the reading of the pulse oximeter device, N3000, that was used during the recording of the data. The test criterion is that a pulse oximeter should not be able to distinguish whether it is connected to a real patient or to the calibrator.

2.2 Results POC I

After the above mentioned pre-processing of the data the recorded finger transmission spectra are played back to the pulse oximeters. The SpO_2 reading of the pulse oximeter attached to the calibrator (SpO_2 [POC]) versus the SpO_2 reading of the pulse oximeter attached to the patient (SpO_2 [PAT]) during the recording of the spectra is given in Fig. 4a. ΔSpO_2 in Fig. 4b is defined as

$$\Delta\text{SpO}_2 = \text{SpO}_2 (\text{POC}) - \text{SpO}_2 (\text{PAT}).$$

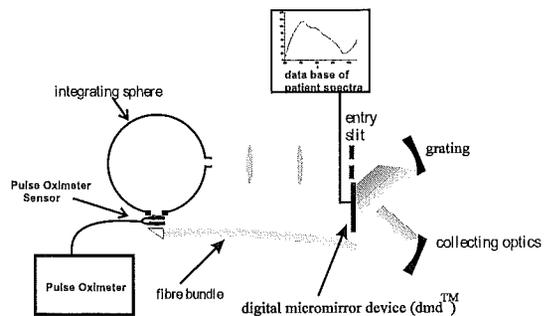


Fig. 3: Layout of the novel calibrator.

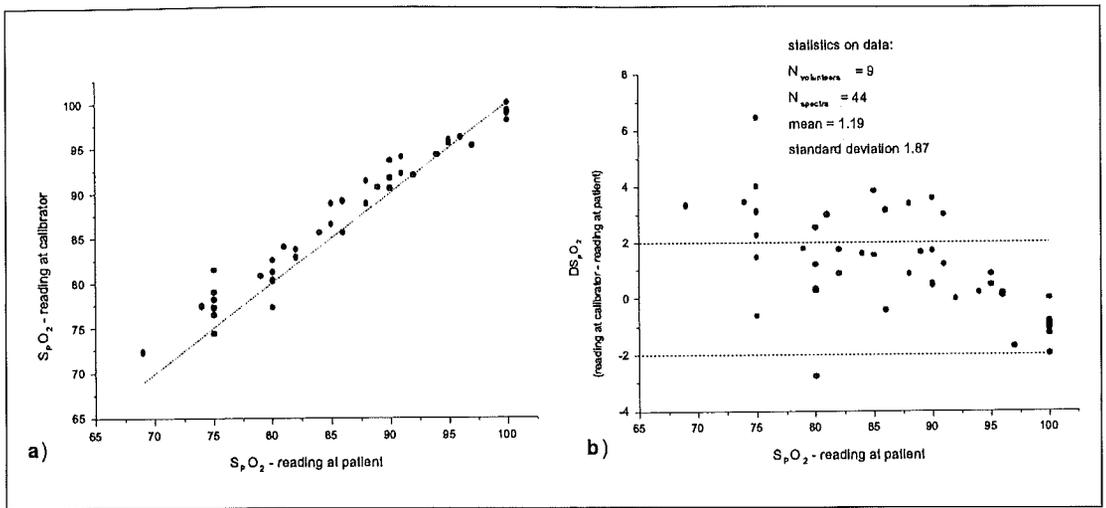


Fig. 4: Result of playing back previously recorded spectra to the pulse oximeter.

There is a good correlation between the two pulse oximeter readings, but from Fig. 4b it can be seen that there is a systematic difference.

The mean value of ΔSpO_2 is 1.19 with a standard deviation of 1.87 and ΔSpO_2 is increasing with decreasing SpO_2 . A linear regression analysis gives a slope of -0.12, the correlation of the error with the original SpO_2 reading is highly significant ($P < 0.001$). The reproducibility of the new device was tested by repeatedly playing back same spectroscopic data to one pulse oximeter. Between each spectroscopic file the pulse oximeter probe was reconnected to simulate different sensor positioning. The displayed SpO_2 -reading was always reproduced within a margin of 1% SpO_2 . This is a major advantage over in-vivo calibration procedures.

2.3 Limitations of POC I

There are several shortcomings of this first prototype device.

1. The transmission of the prototype calibrator is too small compared to that of real finger. This causes the pulse oximeters to increase the output intensity of the LEDs by increasing its drive current. This may cause a shift of the emission wavelength of the LEDs and in that way a different pulse oximeter reading can result.
2. Due to the low intensities, the AC part of the spectroscopic data has to be increased artificially. This leads to pulse amplitudes which are very large and in some cases have magnitudes which normally are not observed in physiological cases. One cannot be sure whether this affects the SpO_2 reading.
3. The micromirrors of the DMD are protected by a glass window. This window is anti reflection coated in the visible range, but not in the IR. This causes a small

wavelength dependent offset which could be one reason for the systematic error.

Despite the limitations of the prototype, the concept seems to be suitable to provide a solution to the problem of calibrating pulse oximeters. The standard deviation of 1.87% ΔSpO_2 is less than the standard deviation of $\pm 2\%$ SpO_2 which pulse oximeter manufacturers claim for their instruments. Nevertheless a future calibrator based on this concept needs a redesign of the optical components to increase the optical transmission. The spectroscopic data collected in the European Multicenter Study regarding the „Pulse Oximeter Calibrator“ as such are suitable for use with any other future design of a playback device.

The above mentioned limitations of the first concept led us to the construction of a second device to overcome the problems faced in the first concept.

3 POC II

3.1 Methods POC II

To overcome the limitations of the first device we decided to use a concept with a light source rather than trying to modulate the light coming from the pulse oximeter. In concept POC II we break the closed loop between the spectral decomposer and the multichannel modulator. The second concept is described in detail in (11).

In the first concept, $T(\lambda, t)$ is superimposed optically to the emitted intensity $I_o(\lambda, t)$. In the new approach we focus on the end of the playback circuit, the detector. We illuminate it with a light source which is implemented in the calibrator and ensure that the light intensity reaching the detector is generating the same detector current as if the pulse oximeter clip was attached to the patient.

The information which is sent from the patient to the pulse oximeter is embedded in the light intensity which transmits the patients finger. The light intensity at the detector of the pulse oximeter is given by:

$$I_D(\lambda, t) = I_0(\lambda, t) \cdot T(\lambda, t),$$

with the intensity emitted by the pulse oximeters LEDs, $I_0(\lambda, t)$, and the transmission of the patients finger $T(\lambda, t)$. Each wavelength component λ generates a portion of detector current¹ $J_D(\lambda, t)$ which is given by:

$$J_D(\lambda, t) = I_D(\lambda, t) \cdot E_D(\lambda),$$

with the sensitivity function of the pulse oximeter detector $E_D(\lambda)$. Combining all components results in the integrated detector current $J_D(t)$:

$$J_D(t) = \int I_0(\lambda, t) \cdot T(\lambda, t) \cdot E_D(\lambda) d\lambda \quad (1)$$

For a simulation the transmission $T(\lambda, t)$, the emission of the pulse oximeters LEDs $I_0(\lambda, t)$, and the detector sensitivity of the pulse oximeter probe need to be known. Then $J_D(t)$ can be computed using equation 1, and the intensity of the light source can be regulated in a way to exactly generate this current.

Care has to be taken to control the LEDs fast enough and to prevent any phase shift in order to correctly simulate the pulse oximeters time multi-plex pattern which is typically on a milliseconds time scale. The pulse oximeter's emission therefore needs to be known with a high spectral and a high temporal resolution and the calibrator's light regulator has to be able to generate the same pattern. The components needed to fulfill this task are listed below:

1. Analysis of pulse oximeter LEDs
 - (a) analysis of the spectral behavior
 - (b) analysis of the temporal behavior
2. PC to compute equation 1 with patient database
3. Driver for active calibrator LEDs
4. Artificial finger as an interface to the pulse oximeter

1. The PC has online access to the LED-emission profiles measured and to the patient database. The user selected patient spectra with their accompanying arterial oxygen saturations are loaded and multiplied simultaneously with the normalized LED emission. Eq. 1 is replaced by a sum due to the discrete sampling. To obtain the transmission of the red and the IR LED separately, the summation is carried out from 600 nm to 750 nm and from 750 nm to 1100 nm respectively.

$$T_{red}(t) = \sum_{\lambda=600}^{750} I_0(\lambda) \cdot T(\lambda, t) \cdot E(\lambda) \quad (2)$$

$$T_{IR}(t) = \sum_{\lambda=750}^{1100} I_0(\lambda) \cdot T(\lambda, t) \cdot E(\lambda)$$

¹ Detector current means detector current per unit detector area throughout the paper

This computed transmission has the same temporal resolution as the patient spectra. The modulated part (AC-part) of this transmission is the photoplethysmographic wave.

2. It is obvious from the above mentioned facts, that the LED driver needs to have a red and a IR channel, see Fig. 5. The transmission for both channels which is calculated using Eq. 2 is multiplied with the photodetector signals of the monitor diodes. The resulting signal is the calculated transmission modulated onto the time multiplex pattern of the pulse oximeter LEDs. This is the nominal value for the light regulator. The actual value of the emission of the calibrator LEDs is measured with a second set of photodetectors. The response of the regulator is faster than 10 μ s allowing a phaselock to the pulse oximeter LEDs.

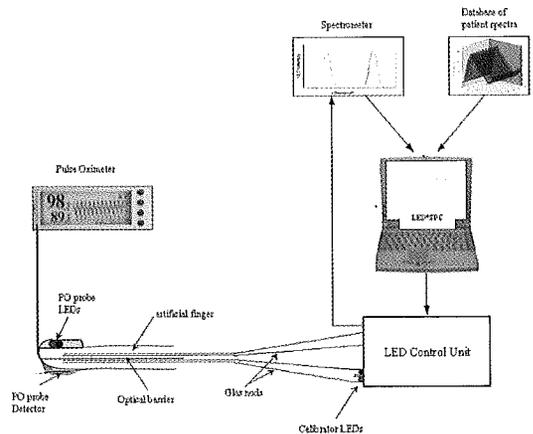


Fig. 5: Sketch of the calibrator layout.

3. The artificial finger should prevent direct light from the pulse oximeters LEDs reaching the detector (optical shunt).

Further requirements are:

The numerical aperture should be close to 1 to resemble the properties of a real finger and to collect high angle rays as well as low angle rays from the LEDs². The light leaving the finger on the detector side should be spread over a large area with a large numerical aperture.

In the present setup the finger is assembled in two parts made of a white scattering plastic material (Polyacetal, DelrinTM). The two parts, one for the emitter and one for the detector side of the pulse oximeter are optically isolated by an opaque layer. The combined two halves are in shape and dimension close to a real finger. DelrinTM exhibits a nearly wavelength independent effective attenuation in the relevant wavelength range. Glas-

² LED emission wavelength slightly depends on emission angle

rods are fit into the finger to guide the scattered and homogenated light to and from the calibrator.

Standard pulse oximeter clips can be attached to the calibrator. Due to the large area of acceptance on the emitter as well as on the detector side, the sensor positioning is not sensitive.

3.2 Validation POC II

The suitability of the presented device as a tester of the accuracy of pulse oximeters or as a calibrator has to be examined carefully. As in the validation of the original concept, the system will be judged by the mean and standard deviation of $\Delta SpO_2 = SpO_2 - SaO_2$.

The procedure to play back the spectroscopic data to the calibrator is:

- Connection of the pulse oximeter probe of the unit under test to the artificial finger of the calibrator
- Selection of the data pool to be played back and start of the program
- Transfer of the selected spectra from the database, continuous recording of the LED spectrum and transfer of computed data to the LED driver of the calibrator.
- Continuous recording of the SpO_2 -display
- Comparison of the SpO_2 -display of the playback of each spectrum with the SaO_2 -values and/or the original SPO_2 -display. A statistical analysis is carried out (similar to the procedure used during a desaturation study).

3.3 Results POC II

When the spectroscopic data were played back to the tested pulse oximeters the detector signal passed the pulse detection algorithm of the instruments, the calibrator was identified as a patient and an oxygen saturation was displayed.

I) Some spectroscopic data were recorded during rapid desaturation studies without bench type oximetry, but with simultaneous recording of the SpO_2 -display of the different pulse oximeters. A typical result of the comparison of the in-vivo and in-vitro SpO_2 -display versus time is given in Fig. 6 for the Nellcor N-395.

II) After a playback of the spectroscopic data collected in the EU study with the calibrator to the same pulse oximeters and recording of the SpO_2 -display during these data playbacks, $SpO_2(POC)$, a direct comparison of the original SpO_2 -display to the playback SpO_2 as well as a comparison of both SpO_2 -data to the oximetry data is possible. The results are given in Tab. 3 as mean and standard deviation of $\Delta SpO_2 = SpO_2 - SaO_2$ and $\Delta SpO_2 = SpO_2(POC) - SpO_2(PAT)$.

III) A comparison of the results of two different groups of patients and volunteers is given in form of mean and standard deviation of $\Delta SpO_2 = SpO_2 - SaO_2$, Tab. 3. The

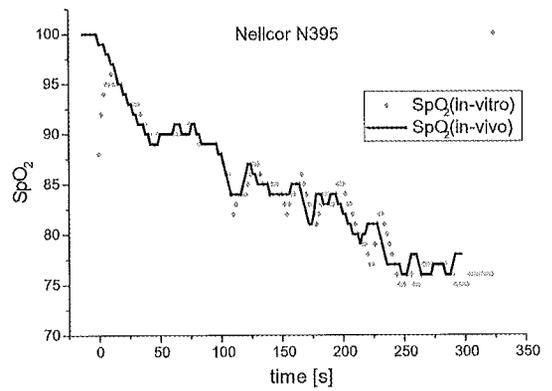


Fig. 6: Comparison of the SpO_2 -display of a Nellcor N395 pulse oximeter recorded during a rapid desaturation period to the SpO_2 -display of the same instrument connected to the calibrator during a playback of the spectroscopic data recorded during the desaturation period.

in-vivo data are recorded on a group of 9 volunteers during a conventional desaturation study with direct comparison of bench type oximetry data to the results of 4 pulse oximeters attached to the fingers of the volunteers³. As there are up to 40 blood samples per volunteer, a large number of data points results. The in-vitro data (~90 spectra) are recorded in the multicenter study and in desaturation studies⁴ and are played back to the same types of pulse oximeters as used with the in-vivo data. Here there is exactly one bench type oximetry result per spectrum and therefore less data-points are listed.

N3000	group	N	R ²	mean	std
$SpO_2(POC) - SpO_2(pat.)$	patients	41	0.97	-0.46	1.20
$SpO_2(POC) - SaO_2$	patients	96	0.91	-0.98	1.89
$SpO_2(pat.) - SaO_2$	patients	41	0.96	-0.69	1.47
$SpO_2(pat.) - SaO_2$	volunteers	274	0.97	0.64	1.42
Agilent CMS	group	N	R ²	mean	std
$SpO_2(POC) - SpO_2(pat.)$	patients	51	0.94	0.37	1.24
$SpO_2(POC) - SaO_2$	patients	93	0.89	-0.52	2.12
$SpO_2(pat.) - SaO_2$	patients	51	0.90	-1.23	1.43
$SpO_2(pat.) - SaO_2$	volunteers	274	0.94	-1.17	1.65
Masimo Radical	group	N	R ²	mean	std
$SpO_2(POC) - SaO_2$	patients	99	0.91	-1.25	2.11
$SpO_2(pat.) - SaO_2$	volunteers	274	0.96	-0.75	1.77
Nellcor N395	group	N	R ²	mean	std
$SpO_2(POC) - SaO_2$	patients	99	0.92	-0.63	1.84
$SpO_2(pat.) - SaO_2$	volunteers	274	0.94	0.93	1.84

Tab. 3: The results of the data playbacks given as mean and standard deviation of $\Delta SpO_2 = SpO_2 - SaO_2$ and $\Delta SpO_2 = SpO_2(POC) - SpO_2(PAT)$. A comparison of the results of two different groups of patients/volunteers is also given in form of mean and standard deviation of $\Delta SpO_2 = SpO_2 - SaO_2$.

³ This is called the volunteer group

⁴ Called the patients group

3.4 Discussion POC II

The agreement of the original SpO₂-display and the SpO₂-display during the data playback even in situations with rapid desaturation changes is displayed in Fig. 7. For the other tested pulse oximeters the results are comparable.

The quantitative comparison between the in-vivo and in-vitro SpO₂ results is given for the two instruments Nellcor N3000 and Agilent CMS Monitor. A mean of the deviation in-vitro vs. in-vivo less than 0.5 % SpO₂, mean ($|\Delta\text{SpO}_2| \leq 0.5$) was achieved which is less than the deviation of the in-vitro SpO₂-values from the bench type oximetry SaO₂-data.

For all tested instruments there is a good correlation between SpO₂ and SaO₂, and mean and standard deviation of in-vivo SpO₂-SaO₂ and in-vitro SpO₂-SaO₂ are in good agreement. Based on these data and due to the fact that the in-vivo SpO₂ - SaO₂ comparisons give similar results as the in-vitro SpO₂ - SaO₂ comparisons, it can be assumed that a calibration carried out with the calibrator would result in a calibration function which is the same (within error limits) as a calibration resulting from a conventional desaturation procedure. The above mentioned error limits are comparable to the calibration error of the conventional calibration routine.

4 Conclusion

For several years there has been a demand for an in-vitro calibration of pulse oximeters. Standards organizations do not accept the current practice of calibration based on human subjects. Besides ethical considerations it should be mentioned that the in-vivo calibrations are performed by the pulse oximeter manufacturers themselves, only a few specialized laboratories have the abilities and the know how to control the accuracy of the devices available on the market. This means the total lack of third party control.

From the manufacturers' point of view, problems arise not only due to the immense costs of desaturation studies. There is residual risk for the volunteers.

One advantage of the new method is that the database is not static, it can always be extended by new data. Any patient or volunteer recorded once can be used frequently. Compared to the optical concept described in (10) the current version is simpler and less expensive in production. The problems mentioned in (10) are solved (e.g. poor overall transmission) and the applicability to a large variety of pulse oximeters and sensors is given.

We believe that this new approach is preferable because it is less sensitive to adjustments, the results are more reproducible and it is much cheaper to manufacture. Therefore it bears the potential of becoming an accepted method for in-vitro testing of pulse oxime-

ters. The concept has already been introduced to the European and International Standards Committees (CEN and ISO) and a close cooperation with the US FDA exists. There is legitimate hope that this method will make a large number of desaturation studies on volunteers superfluous.

5 Acknowledgements

The work reported here has been carried out as a project funded by the European Union in the context of the program Standards, Measuring and Testing (Contract No. SMT4-CT 95-1601). We acknowledge excellent cooperation with the administration at DGXII, Brussels, as well as with the relevant Technical Committee 215 with CEN. The project was accompanied on a continuous basis by a consortium of commercial manufacturers active in pulse oximetry, in particular by Datex-Ohmeda, Dräger Medical, Philips (formerly Agilent Technologies, formerly Hewlett-Packard), and Nellcor (Tyco Healthcare). We also like to thank Masimo for their support in the late phase of the project.

References

1. Chance B, Wang NG, Maris M, Nioka S, Sevick E (1992) Quantitation of tissue optical characteristics and hemoglobin desaturation by time- and frequency-resolved multi-wavelength spectrophotometry. *Adv Exp Med Biol* 317:297-304
2. Twersky V (1970) Absorptions and multiple scattering by biological suspensions. *J Opt Soc Am* 60:1084-1093
3. Graaff R, Dassel AC, Zijlstra WG, de Mul FF, Aarnoudse JG (1996) How tissue optics influences reflectance pulse oximetry. *Adv Exp Med Biol* 388:117-132
4. Liu H, Chance B, Hielscher AH, Jacques SL, Tittel FK (1995) Influence of blood vessels on the measurement of hemoglobin oxygenation as determined by time-resolved reflectance spectroscopy. *Med Phys* 22:1209-1217
5. Yelderian M, New W (1983) Evaluation of pulse oximetry. *Anesthesiology* 58:349-352
6. Sendak MJ, Harris A, Donham RT (1988) Accuracy of pulse oximetry during arterial oxyhemoglobin desaturation in dogs. *Anesthesiology* 68:111-114
7. Severinghaus JW, Naifeh KH (1987) Accuracy of response of six pulse oximeters to profound hypoxia. *Anesthesiology* 67:551-558
8. Moyle JTB (1994) *Pulse Oximetry, Principles and Practice*. BMJ
9. Knoop P (1999) Ph D Thesis, Investigation of a Novel Method for the Calibration of Pulse Oximeters. Tectum Verlag Marburg
10. Hornberger C, Knoop P, Nahm W, Matz H, Konecny E, Gehring H, Bonk R, Frankenberger H, Meyfroidt G, Wouters P, Gil-Rodriguez J, Ponz L, Benekos K, Valais J, Avgerinos J, Karoutis A, Ikiades A, Weinger S (2000) A prototype device for standardized calibration of pulse oximeters. *J Clin Monit Comput*. 16:161-169
11. Hornberger C, Knoop P, Matz H, Doerries F, Konecny E, Gehring H, Otten J, Bonk R, Frankenberger H, Wouters P, Gil-Rodriguez J, Ponz L, Avgerinos J, Karoutis A, Ikiades A, Weinger S (2002) A prototype device for standardized calibrations of pulse oximeters II. *J. Clin Monit Comput* 17:2003-2009

Simplified Path Length Model of Pulse Oximetry

P. D. Mannheim

Zusammenfassung

Die spektroskopische Grundlage für die Beurteilung der Oxygenierung des Blutes mit dem Verfahren der Pulsoximetrie kann veranschaulicht werden, indem man das Lambert-Beer-Gesetz der Lichtresorption in nicht-gestreuter farbiger Lösung anwendet. Dieses einfache Modell kann jedoch nicht uneingeschränkt bei menschlichem Gewebe angewandt werden, bei dem Licht aus dem sichtbaren und dem nahe-infraroten Bereich stark gestreut wird. Verschiedene Gruppen haben numerische Modelle zur Beschreibung der Interaktionen des Lichtes mit Gewebe veröffentlicht, einschließlich Modellen, die speziell die Leistung der Pulsoximeter unter einer Vielzahl physio-optischer Bedingungen betrachten. Solche Modelle basieren allgemein auf der Annahme, dass die *Intensität* des übertragenen roten und nah-infraroten Lichts eine Funktion der Absorption und der Streuung im durchbluteten Gewebe ist. Der Zweck der gegenwärtigen Arbeit ist die Beschreibung und Untersuchung einer alternativen Methode, die sich auf wellenlängen-abhängige durchschnittliche Photonen-Weg-Längen des übertragenen Lichts konzentriert, während die Grundform des klassischen Lambert-Beer-Gesetzes aufrecht erhalten wird. Diese Methode bietet ein ohne weiteres verständliches physikalisches Modell der optischen Eigenschaften der Pulsoximetrie und hilft bestimmte klinische Besonderheiten der Technologie zu erklären, wobei ähnliche Ergebnisse wie bei vorangegangenen Modellen geliefert werden.

Summary

The spectroscopic basis for assessing blood oxygenation with pulse oximetry can be described using the Lambert-Beer law of light absorbance in a non-scattering colored solution. This simple model, however, is not rigorously valid in human tissue in which visible and near infrared light are strongly scattered. Several groups have published numerical models for describing interactions of light with tissues, including models designed to address specifically the performance of pulse oximetry under a variety of physio-optical conditions. Such models are generally based on predicting the *intensity* of transmitted red and near infrared light as a function of the light absorption and the scattering properties of blood-perfused tissues. The purpose of the current work is to describe and test an alternative method that focuses on wavelength-dependent average photon *path lengths* of the transmitted light while maintaining the basic form of the classical Lambert-Beer law description. This method provides a more readily understandable physical model of the optical science of pulse oximetry and helps explain certain clinical behaviors of the technology, while providing similar results to prior models.

Introduction

The desire for monitoring oxygenation, whether applied to air-breathing patients or more recently to the fetus *in utero* (1), stems from the profound importance of this molecule: if there is not an adequate supply of oxygen to the vital organs and tissues, metabolism cannot be supported and cells (and the organism) die. Pulse oximetry has been used as a safety device to monitor patient oxygenation during anesthesia since the mid 1980's, and was quickly adopted as a Standard of Care for anesthesiology and critical care medicine (2, 3). Its ability to provide early indications of hypoxia as well as its ease-of-use has popularized the utilization of pulse oximetry in many hospital and home settings, and sensors have been designed to cover a broad range of patient populations and placement sites.

The physics of pulse oximetry correlates the colorimetric properties of blood to the amount of oxygen it is carrying. The measurement follows the Lambert-Beer law that describes how light is attenuated as it passes through a non-scattering colored solution. This simple model, however, is not rigorously valid in human tissue in which visible and near infrared light are strongly scattered. Numerical models have been developed to more accurately describe the physical interaction of light with tissues (4, 5), and to predict the performance of pulse oximetry under a variety of physio-optical conditions (6, 7, 8, 9, 10). These models are generally based on calculating the intensity of incident red and near infrared light that exits the tissue (i.e. „re-emitted“ light) as a function of light absorption and scattering properties of blood-perfused tissues. An alternative model will be described here that begins with the classical Lambert-Beer law description (11, 12), but specifically addresses the otherwise ignored saturation-dependent path length. This simpler, though less rigorous, description lends itself to a more readily understandable physical model of pulse oximetry and helps explain certain clinical behaviors of the technology.

Pulse Oximetry

Oxygen transport to the tissues and vital organs is accomplished by the carrying capacity of hemoglobin molecules that reside in red blood cells. Approximately 98-99% of all the oxygen carried in our blood is bound to hemoglobin, while the remaining fraction is dissolved in the plasma (13). Because the binding of 4 oxygen (O_2) molecules in hemoglobin is *cooperative*, individual hemoglobin molecules in the blood are found generally with either all four binding sites occupied or none occupied (14). Fully „saturated“ blood is hence comprised of only the fully bound molecules (oxyhemoglobin, or O_2Hb), while „desaturated“ blood includes a mixture of O_2Hb and fully deoxygenated molecules (deoxyhemoglobin, or HHb) (15). The blood's *functional oxygen saturation* is defined as the relative amount of oxygenated hemoglobin to the total amount of hemoglobin capable of delivering oxygen:

$$sO_2 = \frac{cO_2Hb}{cO_2Hb + cHHb}, \quad (1)$$

where cO_2Hb and $cHHb$ refer to the concentration of these two molecules in the blood. Total blood hemoglobin concentration and other factors affect the total O_2 concentration and dissolved O_2 in plasma, but these values do not respond quickly to changes in the oxygen supply. Note that the definition of functional saturation as indicated in Eq.1 includes only hemoglobin forms capable of reversibly binding O_2 ; the fractional content of dysfunctional hemoglobins such as carboxy (COHb) – and methemoglobins (metHb) are not included.

The measurement of blood oxygen saturation is equivalent to assessing its *color*. O_2Hb absorbs visible and infrared (IR) light differently than does the HHb molecule (Fig. 1). Typical arterial blood (highly saturated) appears bright red under white light illumination because O_2Hb passes the red wavelengths of light while absorbing other colors. Typical venous blood (poorly saturated) has a dark brown appearance because HHb molecules have increased light absorption in the red and far-red part of the spectrum. This color, coming from the relative concentrations of O_2Hb and HHb (the blood's oxygen saturation), can be quantified by measuring the relative amount of transmitted light at two locations in the absorption spectrum.

Pulse oximeter sensors contain two light emitting diodes (LEDs) for injecting red and infrared (IR) light into blood-perfused tissue. On a beat-by-beat basis, an incremental amount of arterial blood is pumped into these tissues, which then drains back through the venous system. The amount of the sensor's emitted light that passes through blood-perfused tissue (such as a finger) varies with this cardiac-induced cycling blood volume: with more light-absorbing blood present, less light travels through the tissue bed to strike the sensor's photodetector. These pulsatile signals allow pulse oximeters to measure the signal attenuation caused by the tissue's *arterial blood*, since light absorption from other tissues is generally unchanging. The relative pulse amplitude measured at two locations of the absorption spectrum thus relates to the oxygenation of the arterial blood (Fig. 2), as will be more fully described below.

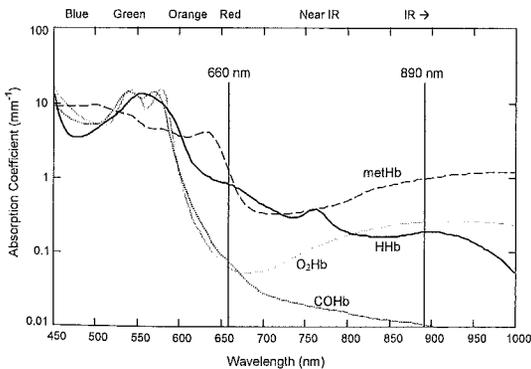


Fig. 1: The absorption spectra for the four primary forms of hemoglobin in the blood are shown, along with the wavelengths used for the modeling discussed in this work – 660 nm and 890 nm. Absorption coefficients are in natural logarithm form and are calculated from (19) assuming $Hct = 42\%$ and a molecular weight of 16000.

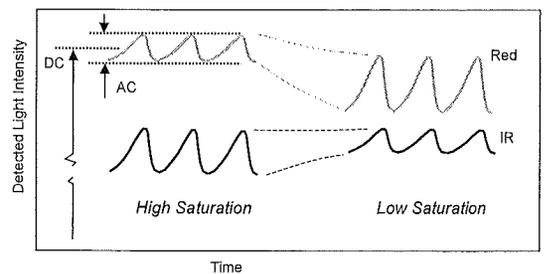


Fig. 2: Red and IR light signals at high and low arterial oxygen saturation are shown. The modulation is caused by the changing amount of arterial blood within the tissue over the cardiac cycle. At high SaO_2 , the red „pulse amplitude“ (AC/DC) is smaller than the IR because of the difference in red and IR light absorption by O_2Hb . The increased presence of HHb at low saturation reverses the relative pulse amplitudes. SpO_2 is measured by assessing the ratio of the red and IR pulse amplitudes.

Mathematical Basis – The Modified Beer-Lambert Law

A more detailed description of the theory begins with the Lambert-Beer law that dates back to the mid 1800's (16). This law describes the attenuation of light as it passes through a colored solution as the sum of the effects coming from each of the individual absorbers:

$$A \equiv -\log(I_{out}/I_{in}) = \ell \cdot \sum_i (\beta_i \cdot cX_i) \quad (2)$$

A is the absorbance or total light loss, I_{in} and I_{out} refer to the incident and transmitted light intensities, ℓ is the path length through the medium, and β_i and cX_i are the spectral absorption characteristics and concentration of each of the i^{th} substances in the tissue. In this classical description, the path length term is simply the linear thickness of the sample. However, for a scattering medium such as tissue, the distance traveled by the detected light increases to several times the spacing between the input and output locations, becoming a function of both the scattering and absorption properties of the medium (4,5). In order to account for these effects, ℓ can be replaced with $\langle \bar{\ell} \rangle$, the *effective mean path length* of the detected light, thus combining all of the effects of scattering into a single term (10). Making this replacement results in the *Modified Lambert-Beer law* (17).

The multiple absorbers of light within the tissue include O_2Hb and HHb in the arterial blood as well as, for example, the venous blood, bone, skin, and tendons. Light loss coming from these additional absorbers is cancelled by subtracting measurements made at two different times within the cardiac cycle, when only the amount of arterial blood in the tissue has changed:

$$A(t_1) - A(t_2) = \log(I_{out}(t_2)) - \log(I_{out}(t_1)) = \langle \bar{\ell} \rangle \beta_a (cHb_a(t_1) - cHb_a(t_2)), \quad (3)$$

where t_1 and t_2 indicate the two points in time, and β_a and cHb_a refer to the absorption characteristic and concentration of arterial hemoglobin in the tissue. Eq. 3 describes a measurement made at two points in time such as the systolic and diastolic locations of the measured modulating waveform (the „plethysmograph“) to observe a single large difference (the light signal's modulation level) or, alternatively, can be taken continuously throughout the sampled waveform. Any change in arterial blood volume can be used to isolate the absorption effects. (As the difference $t_1 - t_2$ approaches zero, this can be seen to become the differential of the signal.)

Expanding β_a to its equivalent form by combining the absorption characteristics β_{O_2Hb} , β_{HHb} , for O_2Hb and HHb , respectively, and the saturation value S in Eq. 1, the right hand term in Eq. 3 becomes

$$\langle \bar{\ell} \rangle \cdot (S\beta_{O_2Hb} + (1-S)\beta_{HHb}) \cdot \Delta cHb_a \quad (4)$$

ΔcHb_a is used to indicate the change in tissue arterial hemoglobin concentration over the time increment.

Pulse oximeters perform the measurement indicated in the middle portion of Eq. 3 (or an equivalent relationship such as the ratiometric AC/DC signal) at two wavelengths λ_1 , λ_2 and calculate their respective ratio, R . Applying Eq. 4 results in:

$$R = \frac{(\log(I_{out}(t_2)) - \log(I_{out}(t_1)))_{\lambda_1}}{(\log(I_{out}(t_2)) - \log(I_{out}(t_1)))_{\lambda_2}} \approx \frac{(AC/DC)_{\lambda_1}}{(AC/DC)_{\lambda_2}} \quad (5a)$$

$$= \frac{(S\beta_{O_2Hb}^{\lambda_1} + (1-S)\beta_{HHb}^{\lambda_1}) \cdot \Delta cHb_a^{\lambda_1} \cdot \langle \bar{\ell} \rangle_{\lambda_1}}{(S\beta_{O_2Hb}^{\lambda_2} + (1-S)\beta_{HHb}^{\lambda_2}) \cdot \Delta cHb_a^{\lambda_2} \cdot \langle \bar{\ell} \rangle_{\lambda_2}} \quad (5b)$$

Grouping the right hand terms of 5b in a single value Ω , and solving for S results in the saturation estimate:

$$\Omega = \frac{\Delta cHb_a^{\lambda_1} \cdot \langle \bar{\ell} \rangle_{\lambda_1}}{\Delta cHb_a^{\lambda_2} \cdot \langle \bar{\ell} \rangle_{\lambda_2}} \quad (6)$$

$$SpO_2 = \frac{\beta_{HHb}^{\lambda_1} - R \cdot \Omega^{-1} \cdot \beta_{HHb}^{\lambda_2}}{R \cdot \Omega^{-1} \cdot (\beta_{O_2Hb}^{\lambda_2} - \beta_{HHb}^{\lambda_2}) + \beta_{HHb}^{\lambda_1} - \beta_{O_2Hb}^{\lambda_1}} \quad (7)$$

„SpO₂“, by convention, indicates the estimate of the true arterial functional oxygen saturation (SaO₂) performed non-invasively with a pulse oximeter.

Eq. 5a and 7 correlate the *ratio of two sets of measurements of light level changes* coming from the cycling amount of arterial blood in perfused tissues directly to the arterial blood saturation. This is the foundation of *all* pulse oximetry measurements. „R“ is often referred to as the „Modulation Ratio“ since the cycling arterial blood volume simultaneously changes (modulates) light levels in both the numerator and denominator of Eq. 5a. The classical Lambert-Beer law description of pulse oximetry equates Ω to unity, since both wavelengths of light are assumed to pass through the same modulating arterial blood volumes with equal path lengths. In practice, deviations to this assumption are empirically incorporated into the oximeter calibration, effectively accommodating any nominal differences in effective path length. Though such assumptions are convenient and generally effective, their exceptions can be used to understand certain reading biases that can occur with pulse oximetry in practical use (18). Changes in the Ω -value relative to the oximeter-sensor system's original calibration conditions translate directly into SpO₂ reading bias. For the purpose of the discussion below, the tissue will be considered homogeneous ($\Delta cHb_a^{\lambda_1} = \Delta cHb_a^{\lambda_2}$), with attention paid only to the influence of Path Length Ratio, PLR ($PLR \equiv \langle \bar{\ell} \rangle_{\lambda_1} / \langle \bar{\ell} \rangle_{\lambda_2}$).

Modeled Path Length Determination

The path length traveled by re-emitted photons can be estimated using the photon-diffusion model of Patterson, et al. (4), as well as the discrete-lattice random walk model of Bonner et al. (5). Both of these works consider semi-infinite homogeneous media with light injected into and collected some distance away from a common surface (i.e., „reflectance geometry“). Re-emitted light intensities and path length distributions are calculated as functions of the average bulk absorption (μ_a) and transport-corrected scattering (μ'_s) properties of the tissue and emitter-detector separation only, without further regard to other characteristics such as non-uniform distributions of vessels, bones, tendons, and other structures.

The path length distribution for re-emitted photons at a radial distance „r“ from the emitter location can be obtained from Patterson (equation 7 in (4)), which describes signal intensity as a function of r and time (t):

$$R(r, t) = (4\pi Dc)^{-3/2} z_o t^{-5/2} \exp(-\mu_a ct) \exp\left(-\frac{r^2 + z_o^2}{3Dct}\right), \quad (8)$$

where $D = [3(\mu_a + \mu'_s)]^{-1}$, $z_o = l/\mu'_s$, c is the speed of light in the tissue ($c = 3 \times 10^{10} / 1.35$ cm·sec⁻¹). Path length and transit time are related as $\ell = ct$. Mean path length is calculated by integrating the time-weighted distribution in Eq. 8 and multiplying by c :

$$\langle \bar{\ell} \rangle_{Patt} = c \cdot \int_0^{\infty} t \cdot R(r, t) \cdot dt. \quad (9)$$

Alternatively, path length can be calculated from Bonner's (equation 16 in (5)), relating the probability of a re-emitted photon at radius ρ scattering lengths from the emitter taking n steps to reach the surface in a cubic lattice (spacing of unit scattering length). With survival probability per unit step of value $e^{-\mu}$, this is given as:

$$\langle n | \rho \rangle \approx 2 + \rho \sqrt{\frac{3}{2\mu}} \cdot \frac{1 - \exp(\sqrt{6\mu}[\rho - (\rho^2 + 4)^{1/2}])}{1 - \frac{\rho}{(\rho^2 + 4)^{1/2}} \exp(\sqrt{6\mu}[\rho - (\rho^2 + 4)^{1/2}])} \quad (10)$$

with the unitless variables defined by $\rho = r\mu'_s/\sqrt{2}$, $\mu = \mu_a/\mu'_s$, and $n = l\mu'_s/\sqrt{2}$. Equation 10 provides $\langle \bar{\ell} \rangle_{Bonn}$ directly by making the appropriate change of variables. For the purpose of the modeling to be described here, both equations 9 and 10 are evaluated numerically using the software program MathCad (MathSoft, Inc., Cambridge, MA).

Tissue Optical Constants

Both of these calculations of $\langle \bar{\ell} \rangle$ depend specifically on the wavelength-dependent absorption and reduced scattering coefficients for the average bulk tissue. Following the formulation used by Schmitt (6), the absorption coefficient is given by the contributions from the arterial and venous blood compartments, as well as the background absorption of the bloodless tissue itself:

$$\mu_a = V_a \mu_a^{art} + V_v \mu_a^{ven} + [1 - (V_a + V_v)] \mu_a^{tiss}, \quad (11)$$

where V_a and V_v indicate the tissue's volume fraction of arterial and venous blood, respectively, and μ_a^{tiss} is the absorption coefficient for the bloodless tissue. The absorption coefficient for the arterial component can be written in terms of SaO_2 and the fractional carboxy- (COHb) and methemoglobin (metHb) values $FCOHb$ and $FmetHb$:

$$\mu_a^{art} = (1 - FCOHb - FmetHb) \left[\frac{SaO_2}{100} \mu_a^{O_2Hb} + \left(1 - \frac{SaO_2}{100}\right) \mu_a^{HHb} \right] + FCOHb \cdot \mu_a^{COHb} + FmetHb \cdot \mu_a^{metHb}, \quad (12)$$

$$FX = \frac{cX}{cHb_{total}}. \quad (13)$$

cHb_{total} refers to the sum of concentrations of each of the four constituent hemoglobins, and FX refers to the fractional content of any one of them. μ_a^{ven} is similarly calculated by replacing SaO_2 with SvO_2 , the venous saturation. The contribution of the capillary blood is accommodated within the respective venous and arterial values of μ_a , as its oxygen saturation necessarily falls between the SvO_2 and SaO_2 values. Nominal conditions assumed for the various tissue parameters are as follows: relative volumes of the arterial and venous blood in the probed tissue (A:V compartment = 1:3), the tissue arterial-venous oxygen saturation fixed difference ($\Delta A-V$ saturation difference = 10%), overall tissue blood volume fraction (%blood = 5%), and blood hematocrit (Hct = 42%, Hb concentration = 14 g/dL). Fractional met- and carboxy-hemoglobin levels are chosen to be 1% each. The transport-corrected scattering coefficient is comprised of contributions from the bloodless tissue and whole blood components. For the purpose of the calculations performed here, the average value for 5% tissue blood volume will be used throughout, as the impact of varying the contribution of the whole blood concentration to detected photon path lengths is small. Tab. 1 summarizes the values of absorption and scattering coefficients utilized according to the conditions noted above, using values of Zijlstra (19) and Schmitt (6).

Constant	660 nm	890 nm
μ_a^{HHb}	1.55 mm ⁻¹	0.367 mm ⁻¹
$\mu_a^{O_2Hb}$	0.114 mm ⁻¹	0.512 mm ⁻¹
μ_a^{metHb}	1.76 mm ⁻¹	1.92 mm ⁻¹
μ_a^{COHb}	0.129 mm ⁻¹	0.0209 mm ⁻¹
μ_a^{tiss}	0.00982 mm ⁻¹	0.00731 mm ⁻¹
μ_s'	1.42 mm ⁻¹	0.894 mm ⁻¹

Tab. 1: Absorption and Reduced Scattering Coefficients Used in the Model

Modeled Pulse Oximetry Response

Graphs of the distribution of path lengths for a reflectance sensor with 10 mm separation between the emitters (660 & 890 nm) and the photodetector, according to the derivation of Patterson (Eq. 8) are presented in Fig. 3. The path length distribution and mean path lengths vary with SaO_2 , with the influence stronger at 660 nm than at 890 nm. At 100% SaO_2 , the red and IR mean path lengths in the Patterson-based model are 53.6 and 35.1 mm, respectively, while the Bonner-based model results are 55.3 and 37.3 mm – approximately two millimeters longer. At 70% SaO_2 , the Patterson-based values become 41.7 and 35.9 mm, and the Bonner-based values become 42.7 and 38.2 mm, respectively. The resulting PLRs for the Patterson and Bonner models at 100% SaO_2 become 1.53 and 1.48, respectively; and 1.16 and 1.12 at 70% SaO_2 .

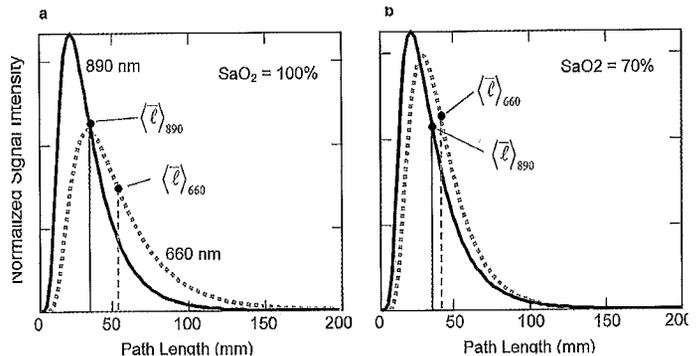


Fig. 3: The distribution of detected red (660 nm) and IR (890 nm) light path lengths according to the Patterson model are shown. The left hand figure (a) indicates the distribution at high SaO_2 , while the right hand figure (b) shows the curves at lower SaO_2 . The solid points along the curves indicate the average value for these distributions according to Eq. 9. Emitter-detector spacing in reflectance geometry is 10 mm, and areas for each curve are normalized. As the SaO_2 value drops, the average path length for the detected red light becomes shorter since the longer-traveled photons become more strongly attenuated by the HHb present.

Fig. 4 shows the R versus SaO_2 relationship according to the *path-length-independent* classical Lambert-Beer law (LBL), and the *dependent* Modified LBL (Eq. 5b) using Patterson and Bonner modeled derivations of PLR. Also shown in Figure 4 is a typical R vs. SaO_2 relationship for a prototype reflectance probe constructed similarly to the modeled conditions (unpublished observations).

The graphs in Fig. 5 present the modeled effects of changes to the nominal conditions of: (a) lowering the hematocrit level of the blood, (b) reducing total blood content within the tissue such as may be found during peripheral vasoconstriction at the fingers, (c) increasing the arterio-venous saturation difference, and (d) increasing emitter-detector separation. Curves depicting SpO_2 bias and percentage change in the PLR are shown in each case for the two models, using the nominal tissue conditions as the basis.

Discussion

The Lambert-Beer law description of pulse oximetry presumes detected red and IR sensor light travels through the same tissues with the same overall path length. But the detected photons, in reality, form an *ensemble* of wavelength-dependent traveled routes through the tissue. Red light, being more strongly scattered than the IR, takes the more „tortuous“ (and longer) route from emitter to detector than the IR. When the amount of HHb in the tissue increases (e.g., as the oxygen saturation falls), the longer-traveled photons become more strongly attenuated (Patterson) or, equivalently, more likely to be absorbed (Bonner) and therefore not detected. Fig. 3 shows how the red ensemble of path lengths indeed becomes much shorter (the area-normalized curves shown do not depict the simultaneous decrease in detected intensity). Regardless of which of the two models is considered, the red mean path lengths fall from $\sim 5 \frac{1}{2}$ times the emitter-detector separation to ~ 4 times as the saturation drops from 100% to 70%. Simultaneously, IR path lengths remain virtually unchanged at $\sim 3 \frac{1}{2}$ times the separation. While the red/IR PLR is approximately 1.5 at 100% SaO_2 , it falls to 1.1 at 70%. Incorporating this saturation-dependent PLR into the

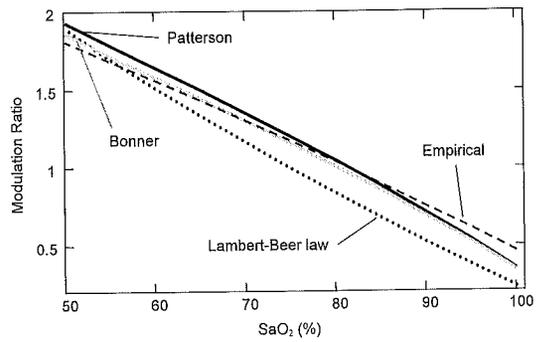


Fig. 4: Modeled and actual red/IR Modulation Ratios (R) versus SaO_2 curves are shown. Patterson (black) and Bonner (gray) based PLR-model curves closely resemble one another and better match the empirically observed response shown by the dashed-line than does the classical Lambert-Beer law derivation (dotted line). Displayed pulse oximeter SpO_2 values come from measuring R and mapping the value to saturation according to the empirical calibration curve developed by the manufacturer.

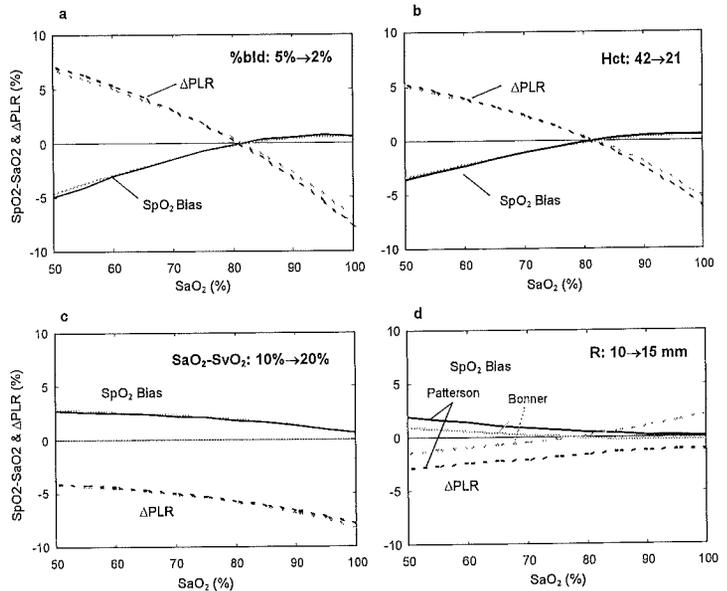


Fig. 5: The effects of four modeled tissue-perturbation scenarios are shown as graphs of percentage change in the calculated Path Length Ratio (PLR, dashed curves) and resulting SpO_2 reading bias (solid curves). The black lines indicate Patterson-based model results, while Bonner-based results are in gray. The effects of reducing tissue blood hemoglobin levels due to hypoperfusion are shown in (a) and anemia in (b). An increase in the relative amount of HHb in the tissue due to increased oxygen extraction (i.e., increased tissue SaO_2-SvO_2 difference) reduces the PLR and biases the SpO_2 value high (c). Increasing the emitter-detector spacing has less of an overall impact, as indicated in (d). Each of these perturbations shows an increasingly greater impact at saturations below 80%.

simple Lambert-Beer law equation for pulse oximetry rotates and shifts the R versus SaO_2 curve as indicated in Fig. 4, resulting in an improved match to empirically observed sensor response. The remaining deviations between modeled and actual results come from several factors, such as approximations made within each of the respective numerical models and tissue constants, assumptions about boundary conditions, tissue heterogeneity, and spectral properties of real emitters.

The benefit of considering the PLR concept, however, arises when we consider physio-optical perturbations to the tissue relative to the nominal conditions present when the pulse oximeter was calibrated. For example, Severinghaus reported a tendency for pulse oximeters to display a bias in readings in patients with severe anemia, reading slightly high at high oxygen saturations, and significantly low at the lower saturations (20). Although he speculated that the bias relates to engineering designs for the sensor's LED drive current, the change in PLR caused by the lower tissue hemoglobin level suggests a remarkably similar bias to that observed by Severinghaus. The modeled results shown in Fig. 5a and 5b indicate how decreasing the amount of light-absorbing hemoglobin in the tissue affects the detected red and IR light PLR and, consequently, the SpO_2 values. As the hemoglobin level in the tissue falls, both red and IR path lengths increase because of the lower absorbance. At saturations greater than ~80% the increase in IR path length is leveraged more because of stronger IR absorption by O_2Hb (PLR *decreases*, SpO_2 *increases*). The increase in red path length is leveraged more than the IR at the lower saturations because of stronger red absorption by HHb (PLR *increases*, SpO_2 *decreases*). According to these PLR modeling results, the same behavior as seen by Severinghaus can be expected during patient hypoperfusion or any perturbation that reduces the total absorber concentration at the sensor site (provided the other assumptions about relative O_2Hb and HHb levels remain constant, such as A-V saturation difference and compartmentalization).

Fig. 5c suggests that a larger arterio-venous saturation difference in the bulk tissue blood at the sensor site will cause SpO_2 values to be overestimated. The lower relative SvO_2 value means there is a greater concentration of HHb present compared to the nominal conditions present when the oximeter's calibration was determined. More HHb causes a greater attenuation of long-traveled red paths, shortening the red mean path length, and consequently decreasing the PLR. This results in a positive bias to SpO_2 values over the full saturation range.

Increasing the separation between the emitter and detector in the modeled reflectance geometry would be predicted to have less impact than these previously considered perturbations according to the model, yet would still influence the result (Fig. 5d). The degree of influence is minimal at high saturation, but increases as the saturation drops.

Each of the PLR modeled behaviors described above are consistent with those found using more conventional „light intensity“ based models (6-10). More specifically, Schmitt finds comparable dependencies to each of the scenarios depicted in Fig. 5 while utilizing a transmission-geometry signal intensity model (6). (With emitter-detector separation greater than several reduced scattering lengths in the tissue, history of past scattering directionality is lost, resulting in little difference between reflectance and transmission geometries when considering homogeneous tissues.)

Interestingly, pulse oximetry modeling, and clinical and laboratory experience observe far less influence of perturbations *in general* at saturations above 85 %, while causing more fluctuation in the accuracy at lower saturation (18, 21). Such scatter likely results from several factors, but is also an intrinsic behavior of the underlying physics of pulse oximetry. When tissue optical variations similarly influence the path lengths of the detected red and infrared light, the impact to SpO_2 readings is minimal (18). This appears to be the case with current oximeter designs at high saturations. The balance that comes with the choice of 660 nm red and 890-940 nm IR emitters, used in nearly all commercially available sensors, is a wonderfully fortuitous result for pulse oximetry, as the original developers of the technology did not consider this PLR-balancing effect. Instead, the choice was based on the simple commercial availability of bright emitters at two wavelengths where O_2Hb and HHb have a reasonably strong differential absorbance, yet the light readily passes through the tissue.

The concept of PLR is useful for examining other aspects of pulse oximetry as well, but must be used cautiously. Consider as a Gedanken experiment what might be expected during conditions of elevated methemoglobin. At high SaO_2 levels with mostly O_2Hb in tissues, the curves shown in Fig. 1 imply that there is a substantially greater absorbance difference at 660 nm between metHb and O_2Hb than at 890 nm. This would imply the PLR would *decrease* as metHb levels rise, and hence SpO_2 values would be biased *high*. Methemoglobinemia, however, has been reported to cause the opposite behavior when measured in dogs (22). Because the metHb absorbance also contributes to the pulsatile arterial signal, both the PLR and Modulation Ratio (Eq. 5a) are affected. Indeed, since the absorbance is similar at both of the pulse oximetry wavelengths, progressively increasing levels of metHb cause SpO_2 readings to tend towards 85%, and become less dependent on the true SaO_2 (22).

For all of its apparent simplicity, the underlying science of pulse oximetry contains many subtle details. Regardless of numerical modeling predictions such as those described above, pulse oximetry has made an enormous impact on the practice of medicine because of its ease of use and reliable performance in a wide range of clinical settings. Understanding the physio-optics of the technology allows designers to make further refinements that may provide for even greater utility under a broader range of clinical conditions than those seen today. Consideration of Path Length Ratios provides a tool in developing such an understanding.

References

- Garite TJ, Dildy GA, McNamara H, et al. (2000) A multicenter controlled trial of fetal pulse oximetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 183(5):1049-1058
- American Society of Anesthesiologists. Standards for Basic Intra-Operative Monitoring. Park Ridge, IL; Approved October 1986, last amended October 1990.
- Task Force on Guidelines, Society of Critical Care Medicine (1988) Recommendations for services and personnel for delivery of care in a critical care setting. *Crit Care Med* 16:809-811.
- Patterson M, Chance B, Wilson B (1989) Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties. *Appl Opt* 28: 2331-2336
- Bonner R, Nossal R, Havlin S, Weiss G (1987) Model for photon migration in turbid biological media. *J Opt Soc Am A* 4:423-432
- Schmitt J (1991) Simple photon diffusion analysis of the effects of multiple scattering on pulse oximetry. *IEEE Trans Biom Eng* 38: 1194-1203
- Graaf R (1993) Tissue optics applied to reflectance pulse oximetry. Thesis: Rijksuniversiteit Groningen
- Marble D, Burns D, Cheung P (1994) Diffusion-based model of pulse oximetry: in vitro and in vivo comparisons. *Appl Opt* 33: 1279-1285
- Du, Congwu (1996) Modeling and quantification of near infrared spectroscopic measurements of blood and tissue. Thesis dissertation, Medical University of Lübeck
- Mannheimer PD, Fein ME, Casciani JR (1997) Physio-optical considerations in the design of fetal pulse oximetry sensors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 72, Suppl. 1: S9-S19.
- Flewelling R (1995) Noninvasive optical monitoring. In: *The Biomedical Engineering Handbook*. Bronzino J (ed) CRC Press, Boca Raton, Florida, pp 1346-1356
- Yelderman M, Corenman J (1983) Real time oximetry. In: *Computing in anesthesia and intensive care*. Prakash, Mey, and Patterson, ed. Martinus Nijhoff, Boston, pp 328-341.
- Baggot J (1986) Gas transport and pH regulation. In: *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*, 2nd edition. Devlin J (ed) John Wiley & Sons, New York, pp 875-908.
- Shultz RM. Proteins II: physiological proteins. *Ibid.* 75-115.
- Fairbanks VF, Klee GG (1994) Biochemical aspects of hematology. In: *Clinical Chemistry*, 2nd edition. Burtus CA, Ashwood ER, ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 1974-2072.
- Beer A (1851) Versuch die Absorptions-Verhältnisse des Cordierites für rothes Licht zu bestimmen. *Ann Phys* 84:37-44
- Arridge SR, Cope M, Delpy DT (1992) The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis. *Phys Med Biol* 37:1531-1560.
- Mannheimer PD, Casciani JR, Fein ME, Nierlich S (1997) Wavelength selection for low-saturation pulse oximetry. *IEEE Trans Biom Eng* 44:148-158
- Zilstra W, Buurisma A, Meeuwesen-van der Roest W (1991) Absorption Spectra of Human Fetal and Adult Oxyhemoglobin, De-Oxyhemoglobin, Carboxyhemoglobin, and Methemoglobin. *Clin Chem* 37:1633-1638
- Severinghaus J, Koh S (1990) Effect of anemia on pulse oximeter accuracy at low saturation. *J Clin Monit* 6: 85-88
- Sendak M, Harris A, Donham R (1988) Accuracy of pulse oximetry during arterial oxyhemoglobin desaturation in dogs. *Anesthesiology* 68:111-114
- Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J, Zaccari J (1987) Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 67:A170

From the Department of Anaesthesiology, Consultants' Independent Hospital (Director: Dr. J. A. Gil-Rodriguez), London, Great Britain

The European Operating Room of the Future

J. A. Gil-Rodriguez

Zusammenfassung

Wegen der beschleunigten Entwicklung der medizinischen Ausrüstung und der chirurgischen und anästhesiologischen Techniken in den letzten Jahren des vergangenen Jahrhunderts ist es schwierig, mit Sicherheit vorherzusagen, wie der Operationssaal 5 bis 10 Jahre weiter in der Zukunft aussehen wird. Auf jeden Fall ist vorauszusehen, dass Roboter einen Chirurgen oder Anästhesisten nicht vollständig ersetzen werden. Sogar auf dem höchsten Niveau der Automatisierung wird die menschliche Anwesenheit erforderlich sein, wenn auch nur für den Fall, um bei einer Funktionsstörung oder im Notfall die Geräte abzuschalten. Jedoch werden zweifellos andere Bereiche in den nächsten Jahren enorme Fortschritte machen und einige dieser Aspekte werden in dieser Arbeit diskutiert.

Summary

Because of the accelerated development of medical equipment and surgical and anaesthetic techniques seen in the last years of the last century, it is difficult to predict with certainty what the Operating Room may look further than 5 to 10 years ahead. It is, never the less, possible to predict that robots will not replace entirely surgeons or anaesthetists as, even with the highest level of automation, human presence will still be needed, if nothing else, to override the equipment in case of malfunction or emergency. However, other areas will no doubt undertake enormous advances in the next few years and some of these aspects are discussed in this paper.

Introduction

The last fifteen years have seen tremendous advances both in surgical and anaesthetic techniques and in the equipment in use in the Operating Room (OR).

In addition, Day Surgery has become in Europe the fastest growing branch of medicine and an explosive growth is anticipated as its advantages are demonstrated internationally. During the last ten years, Day Surgery has seen a massive growth of over 300 %, fuelled by economic necessity, the steady decrease in hospital bed numbers and patient demand. Today, more than 60

% of all surgery carried out in hospitals across Europe is accounted for by patients that do not stay in hospital overnight after treatment. Day Surgery has also been encouraged by advances in technology, advances in surgical and anaesthetic techniques and by improved personnel training.

All these factors must be taken into consideration when designing the OR of the future (2010-2020). However, because of the rapid development of medical equipment and surgical techniques, it is not possible to predict with certainty what the OR may look like more than 5 to 10 years ahead. It is, never the less, possible to predict that, for instance, robots will not replace surgeons or anaesthetists.

Designers should take notice of the two different requirements of ORs: for major surgery when the patient stays in a hospital bed after surgery and for ambulatory surgery when no stay in hospital is necessary after surgery and the stay in hospital is not envisaged to last longer than a few hours. Full „high tech“ OR design can only be recommended for the first type of surgery.

Attention should be given by designers and manufacturers to specific areas such as Imaging in the OR; the Operating Table; Anaesthesia and Patient Monitoring; Theatre Lighting; Telemonitoring and Education; Instruments and Devices; Surgical Robotics; Supply and Disposal of Products and Management and Support Services. Only some of these will be discussed in this paper.

Imaging in the Operating Room

Operating procedures clearly depend to a greater extent on images. Today, with the exception of visual imaging using TV cameras during laparoscopy, ultrasound, typically for intracavitary work and X-ray fluoroscopy, mainly by interventional radiologists, the vast majority of the imaging is obtained prior to the event.

Imaging, in the OR of the future, will move from being a non-uncommon procedure to being essential. X-ray will be replaced by Magnetic Resonance Imaging (MRI), provided the problems of giving clinicians access to the patient in an acceptable manner are satisfactorily resolved. A solution will be to build the OR

round an ultra-open MRI system with parallel ultrasound facilities and complete optical capability. Apart from visible endoscopy this will include infrared endoscopy incorporating CCD image sensors that have the ability to see in both ultra-violet and near infrared environments. Image enhancement software will give the capability to identify structures and patterns more clearly.

Auto focus and zoom optical systems with 3D capabilities will be normally incorporated into endoscopes to take this type of imaging capability beyond what is currently possible with human vision. Similarly, tactile feedback mechanisms will be developed for endoscopes to give users the feel of the internal organs as they operate.

It is likely that new imaging requirements will emerge, such as the development of confocal, or other optical, ultrasonic or magnetic resonance microscopy, for on-line histology of bulk samples and the processing of chemical samples. Near infrared spectroscopy, for looking at tissue oxygenation state will also be developed.

All these images will be greatly enhanced by improved displays with high-resolution monitors on screens surrounding the surgeon in the OR.

The Operating Table

It is envisaged that there will be no need for operating tables to be X-ray translucent.

It should be an important design point the provision of methods to position patients easily without multiple adapters and supports. The vacuum bead pads will be probably the best design in particular if integrated with the imaging system.

Patient's body temperature maintenance is very important under general anaesthesia as the patients can cool very rapidly for a number of reasons, including lack of movement. An integrated warming device together with calf compression and ripple movement should be included in the soft part of the table top.

The actual top could be of carbon fibre, which is light in weight but has great strength.

Within the top all monitoring equipment leads can be contained to allow a single lead to be attached to the patient via some kind of belt or cuff thus reducing the danger of disconnection. This design will require a joint development with the manufacturers of monitoring equipment.

Other features of the design should include for the usage of the table top as the means of transporting the patient from the ward to the OR. A trolley into which the table top could clip easily could be the mode of transport, used in the anaesthetic room and then slide-transfer to the operating table pedestal.

Control of the table functions will almost certainly be by voice recognition mechanisms.

Anaesthesia and Patient Monitoring

Few changes can be expected in the type of inhalation agents that will be in use in the years 2010-2020 as little research is being conducted presently into the development of new inhalation agents, in particular after the great success obtained by the newer agents (desflurane and sevoflurane), and the extremely long life span of these anaesthetics. (Halothane, introduced in the late 50s is still in general use in many countries round the world, nearly 45 years later!). The only possible exception may be the introduction into general use of Xenon, particularly when low cost sources of this gas are found.

The greatest change will be in the design of the anaesthetic workstation. This will most likely be suspended from the ceiling so that the floor space is cleared of pipes and clutter. Up and down mechanisms will allow for the equipment to be retracted into the ceiling and to be adjusted for different heights.

The anaesthetic workstation will incorporate both inhalation agent vaporisation and multi-drug infusion systems. These devices will be electronically integrated into the monitoring and information management and anaesthetic record keeping system so that vaporiser concentration settings and infusion rates will be continuously recorded. The system will automatically identify the agent or drug infused and qualify the plasma concentration of the agent or drug and thus allow the use of feedback control of vaporiser concentration settings and drug infusion rates necessary to maintain the required level of anaesthesia.

The future vaporisers will be simple electronic devices whilst mechanical flow meters will have been replaced by electronic gas mixing systems, which will automatically compensate for any system leaks through servo control mechanisms. All these servo controls should be capable of being overridden by the anaesthetist at any time and of alerting the operator to input gas failure, low supply pressure, the running down of agents and infusion reservoirs, etc.

Today, ventilator technology is dominated by intermittent positive pressure ventilation (IPPV) devices with jet ventilation being used for certain specific applications. Little change is expected by 2010-2020 and the forecast is that IPPV devices will still be the dominant technology. However, if changes take place the focus will be on the following features:

- Phase out delivery of IPPV by bellows with the introduction of more precise systems such as injection or piston based ventilators.

- Automatic switching between non re-breathing, re-breathing and spontaneous and manual control modes.
- Cardiac cycle and ventilation synchronisation to minimise IPPV depression of the venous return and cardiac output.
- Automatic adjustment for lung compliance changes.
- Ability to ventilate all patients from neonates to adults.

Other factors that will also influence the design of the anaesthetic workstation of the future will be:

Space:

As operating room space becomes increasingly cramped and financial restrictions require the best utilisation of available space, the anaesthetic machine and monitoring equipment, which in recent years has become larger and larger, will not be placed in the OR. The Anaesthetic Machine as known today will disappear and only the final delivery ports will remain in the OR.

Location:

It is envisaged that what we know today as the Anaesthetic Workstation will be located outside the OR in what it may be called „the Control Room“. Connection between the OR and the anaesthetic „machine“ in the Control Room will be via the Anaesthetist in the OR. Communication between these two separated rooms will be achieved taking advantage of the very rapid development of the PC and in particular of the small portable PC, the notebook or laptop. Each individual anaesthetist will have their own personal laptop which they will carry all the time they are working in the OR. These computers once they have been plugged into the special computer port in the operating table, will allow the Anaesthetist to set and control the delivery of anaesthetics to the patient, to monitor all the patient's physical parameters acquired through built-in sensors in the operating table, and to display all relevant information in the PC's screen. Codified entry of the anaesthetic agents used will be utilised, together with the patient's demographics, for audit and recording of the perioperative period. The Control Room could be compared to the Control Tower of an airport. A Senior Anaesthetist sitting there will be able to monitor several operating rooms simultaneously and, with the aid of direct television links, super-vice the training of his junior colleagues. Connection to the Control Room will be achieved by wireless transmission.

The main incongruity of today's advanced monitoring systems is their dependence on a host of wires and discrete sensors to capture the data. In addition, certain key parameters such as blood gas elements are dependent on external lab analysis. The workstation of the future will capture the data from one or perhaps two small „wireless“ sensors placed on the body that will provide

pulse oxymetry, carbon dioxide, ECG and other key parameter data and then transmit them to the monitor via radio or IR technology.

Operating Room Lighting

There will continue to be a need for operating lamps for the foreseeable future, with products continuing to improve but the change is more likely to be evolutionary. The major change will be the development of automatic lighting systems. These have the potential to reduce infection rates, reduce the number of staff required for operations and reduce the time taken for operations. If the lamp does not have to be touched the chances it does not need disinfecting afterwards which is a further saving.

It is conceivable that we might be able to dispense with suspended pendant lights and perhaps a system of multiple cross lights across the ceiling and down the walls would be a possibility. Each small lamp would be a separate down-lighter type, each on its own swivel and either individually or collectively controlled by voice recognition and/or by following a target perhaps placed on the back of the surgeon's glove.

Telemonitoring and Education

Telemonitoring is sometimes used to define re-mote patient surveillance. However, for the purpose of the OR of the future, telemonitoring means a real time and live interactive monitoring and evaluation of techniques or procedures. The telemonitor is in one location and the trainee to be evaluated is in another. The telemonitor must have the ability to see the performance of the procedure or technique being executed by the student in real time. The telemonitor and the student must have the ability to verbally communicate during the session.

Many surgical skills can be learned away from the OR in a simulator. However, increased proctoring will be necessary and could be obtained by telesurgery.

The trend towards removing trainees and students from the operating room to more comfortable surroundings with improved vision of the operating field will be welcomed by staff working in the OR who often have to cope with an over crowded space.

The advent of robotics means that the need for assistance just to retract or hold a camera will be superseded. There will always be a need for a trainee surgeon to be in the OR involved with the procedure but, as with a pilot, this will be done once he has first been trained in a simulator. The need for assisting at a large number of repetitive procedures should become unnecessary and scarce teaching resources will be utilised to greater effect by telementoring.

Advances in telecommunication and computer technology have allowed the development of telemedicine for the delivery of health care. This field of medicine was primarily developed to increase the availability of specialist care in medically underserved areas such as rural communities. High-resolution computer transmitted images have allowed the patient in a remote location to be „seen“ by the specialist in a hospital and for an „on line“ consultation to take place.

Surgical Robotics

Robots in the operating room of the future will carry out not only very precise procedures controlled by the surgeon from a distance, or imprecise tasks such as holding retractors but will also be used as transport vehicles both within the OR and the surrounding support areas.

Today robots are already in use to hold cameras during minimal access surgery and to perform accurate tasks during neurosurgery. This eliminates the tremor of the assistant holding the camera or the surgeon performing the operation.

Another area where robots are already in use is in Orthopaedic surgery for the replacement of joints. Knee and Hip replacement surgery can benefit from the use of robots performing accurate task during the procedure. However, at present this work remains experimental.

Other future uses of robots will be to transfer sterile instrument trays from the central sterile store to the surgeon at the operating table. Similarly transport robots will be used outside of the OR in the supply of stock and disposal of waste.

KONGRESS

ORGANISATION

- Anmietung geeigneter Räumlichkeiten
- Hotelbuchungen
- Tagungsbüro
- Industrieausstellung
- Teilnehmerverwaltung
- Referentenbetreuung

Ihr leistungsstarker Partner mit über 30jähriger Erfahrung



Kompetent bei der Durchführung von **KONGRESSEN, TAGUNGEN, SEMINAREN, SYMPOSIEN** (auch via Satellit)

Im gesamten Bundesgebiet und dem benachbarten Ausland.

Lassen Sie sich von uns beraten!

- Bereitstellen modernster Technik und Kommunikationssysteme
- Drucksachen, Herstellung und Versand
- Rahmenprogramm
- Finanzplanung/ Abrechnung
- PR unterstützende Aktivitäten



Hansisches Verlagskontor

Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Tel. 04 51 / 70 31-2 05, Fax. 04 51 / 70 31-2 81



Kongressgesellschaft mbH

Medizintechnik und Chirurgie – Von grenzenloser Perspektive zur Ökonomie

J. Nolde, S. Farke, H.P. Bruch

Zusammenfassung

Die Ziele und Aufgaben der kommenden Jahre bestehen vor allem in einer weitergehenden Vernetzung zwischen Medizin und Medizintechnik. Gerade die Universität besitzt die Chance, hier Bindeglied zu sein und somit Entwicklungen mitzuprägen. Qualität und Sicherheit der medizinischen Versorgung zu verbessern, die Erwartungshaltung und das Anspruchsniveau der Bevölkerung zu erfüllen und das Personal von zeitaufwendigen Routineaufgaben zu entlasten, sind dabei die Ziele, die auch maßgeblich dazu beitragen, größte volkswirtschaftliche Nutzeffekte zu erzielen.

Summary

Goals and tasks in years to come shall deal especially with an increasing networking between medicine and medical technology. This university in particular has the opportunity to act as an important link and thereby profoundly define this development. Ensuring the quality and safety of medical care, fulfilling the expectations and demands of the population and alleviating the burdens of routine tasks on health care personnel are the objectives that shall contribute considerably to reducing the economic burdens associated with health care.

Einleitung

Technik in der Medizin ist unmittelbar mit der ärztlichen Kunst verknüpft. Schon seit Jahrhunderten stellen technische Errungenschaften wichtige Eckpfeiler vieler Fächer der Medizin dar, bisweilen bilden sie sogar ihr Fundament. Zweifellos ist die Chirurgie eines der „techniklastigsten“ Beispiele. Ausgrabungen beweisen, dass schon vor Christi Geburt eine Vielzahl von Geräten und Instrumenten existierten, um chirurgische Eingriffe vorzunehmen (Abb. 1) (1). Nach einer Phase der Entwicklung immer neuer Technologien, die zu einer stetigen Verbesserung und damit auch einem ständigen Wandel führten, ist heute ein Punkt erreicht, an dem sich die Zukunft – nicht zuletzt aus politischem Interesse – nicht mehr ausschließlich am Machbaren, sondern vor allem an wirtschaftlichen, und damit an „sozialverträglichen“ Kriterien orientieren soll.



Abb. 1: Historische ägyptische chirurgische Instrumente

Heutiger Stand

Wer heute den Tagesablauf an einer chirurgischen Universitätsklinik betrachtet, sieht ein völlig anderes Bild als noch vor 20 Jahren. Immer bessere Bildgebungs- und Anästhesieverfahren, und vor allem die Einführung der minimal-invasiven Chirurgie haben die Behandlung chirurgischer Krankheitsbilder revolutioniert. Die enorme Geschwindigkeit, mit der sich die laparoskopische Cholezystektomie als Therapieverfahren der Wahl bei symptomatischer Cholezystolithiasis durchsetzte, wurde hierbei vom

- Interesse der Chirurgen an der neuen Operationsmethode,
 - dem wirtschaftlichen Interesse der Industrie im Hinblick auf die Geräteentwicklung
- und nicht zuletzt vom
- Wunsch der Patienten auf eine gleichwertige Operation mit dem kleinstmöglichen Zugangstrauma
- katalysiert.

Beeindruckt von den Erfahrungen der laparoskopischen Cholezystektomie breitete sich die minimal-invasive Chirurgie in der Folge auf nahezu alle abdominal-chirurgischen Eingriffe aus. Dieses Beispiel zeigt

anschaulich, welche drei Faktoren in der Medizintechnik bislang notwendig waren, um völlig neue und unbekannte Techniken binnen kürzester Zeit als allgemeine Standardverfahren zu etablieren.

In Zeiten wirtschaftlicher Probleme ist nun ein vierter Faktor hinzugekommen:

- der Wunsch der „Allgemeinheit“ nach Wirtschaftlichkeit

Die Zukunft wird zeigen, welcher dieser Faktoren Priorität besitzt.

Das Beispiel der laparoskopischen Operationsverfahren zeigt aber auch, welche Risiken mit solch schneller Etablierung neuer Techniken verbunden sind. Eine standardisierte „Laparoskopie-Einheit“ gibt es nicht. Abb. 2 zeigt, wie momentan im Einsatz befindliche Laparoskopietürme aussehen. Auch einem Laien fällt sofort die ausgeprägte Heterogenität der verwendeten Geräte und Firmen auf. Ebenso einleuchtend ist die mögliche, daraus resultierende Fehleranfälligkeit. Die Sicherheit des Patienten und des Anwenders wird von drei wesentlichen Faktoren beeinflusst (2):

- einem technisch sicherem Produkt,
- einer sicheren Umgebung,
- einer sicheren Anwendung,

Im oben beschriebenen Fall wurden durch die schnelle Innovations- und Entwicklungsgeschwindigkeit zwar



Abb. 2: Heutiger Laparoskopieturm



Abb. 3: Simulation eines zukünftigen Operationssaales

die ersten beiden Punkte, die bereits durch technische Sicherheitsnormen geregelt sind, berücksichtigt, leider aber nicht der ebenso entscheidende letzte. Aufgrund der Komplexität des letzten Punktes, in dem sich Ausbildung und Sorgfalt des Anwenders, aber auch die Gebrauchstauglichkeit des Produktes vereinigen, ist eine Normierung schwierig. Trotzdem wird versucht, in naher Zukunft eine verpflichtende Norm zu schaffen, die diesem weitreichenden Anspruch gerecht werden soll (3). Viel wünschenswerter wäre es natürlich, wenn Technologien, bevor sie in breiter Front den Markt bedienen, sich einer solchen professionellen Bewertung unterziehen würden, damit der von McKinley (4) postulierte mögliche Lebenszyklus neuer Technologien nicht eintritt:

- Publikation von vielversprechenden Berichten auf der Basis kleiner Fallzahlen
- Professionelle Prüfung
- Öffentliche Akzeptanz
- Vergleich mit bisherigen Standardverfahren
- Professionelle Denunziation
- Verwerfung der neuen Methode

Die Zeiten, in denen Kassen lieber ungesicherte neue Verfahren aus einem „Investitionsfonds“ bezahlen, als klinische Prüfungen zu finanzieren, sind vorbei (5). Nicht nur die Medizintechnik, sondern auch ihre Anwender sind verpflichtet dafür Sorge zu tragen, dass neue Technologien mit professioneller Distanz bewertet werden können, aber auch einzugestehen, dass neue Verfahren möglicherweise auch neue Strukturen mit sich bringen. Komplexe Systeme, wie zum Beispiel der Ablauf der OP-Organisation, bedürfen dabei bereits in der Planungs- und Entwicklungsphase enger Kooperation zwischen Medizintechnik und den Anwendern. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Zusammenarbeit im Rahmen des CEMET-Projektes (6). Hierbei werden Prozesse analysiert, optimiert und in Hinblick auf zu-

künftige Entwicklungen in ständiger Zusammenarbeit mit industriellen Anbietern neue Technologien entwickelt, um Arbeitsabläufe und –umgebungen effizienter zu gestalten. Die Einführung neuer Geräte wird dabei bereits in der Planung einer Gebrauchstauglichkeitsprüfung unterzogen, um unproduktive Entwicklungszyklen zu vermeiden.

Künftige Entwicklungen

Die Chancen, die sich aus der Verknüpfung von Medizin und Medizintechnik bereits im Entwicklungsstadium ergeben, sind vielfältig. Nicht nur die Entwicklung neuer Geräte, Verfahren und Abläufe, sondern auch die Entwicklung von neuen Trainings- und Ausbildungsinstrumenten stellen neue Herausforderungen und bedürfen enger Zusammenarbeit. Die klassische chirurgische Ausbildung entfernt sich mehr und mehr von der Abfolge:

- Zuschauen
- Assistieren
- Operieren unter Assistenz
- und erst zuletzt
- eigenverantwortliches Operieren,

– ohne sie jedoch ersetzen zu können –, umso mehr innovative Technologien entwickelt werden, die das *schnellere* Erlangen operativer Sicherheit ermöglichen. Hierbei entstehen hohe Investitionskosten, zum Beispiel für die Entwicklung virtueller Operationssimulatoren, die sich volkswirtschaftlich erst mittel- bis langfristig bezahlt machen. Ein so ausgebildeter Operateur ist auch zu Beginn seiner Eigenverantwortlichkeit in der Lage, in schwierigen Situationen – durch seine zu diesem Zeitpunkt bereits erworbenen Fähigkeiten – diese zu meistern und damit eine niedrigere Rate an Komplikationen zu verursachen. Auch der kos-

tenintensive Ausbildungsprozess kann auf diesem Wege durch objektivierbare Selektionsmechanismen verbilligt werden. Schon früh zeichnet sich so ab, welche Bewerber die entsprechenden psychomotorischen Fähigkeiten, die von der Chirurgie gefordert werden, mitbringen. Entsprechende Methoden bei der Auswahl von Piloten bei der Lufthansa haben gezeigt, dass sich die geforderten Leistungen signifikant verbessert haben (7).

Eine Vielzahl von Neuentwicklungen sind besonders in der minimal-invasiven Chirurgie nötig, um für den Operateur vertretbare Arbeitsbedingungen zu schaffen, die eine Operation sicherer und effizienter gestalten (Abb. 3). Beispiele hierfür sind Bildwiedergabesysteme (z. B. Head-mounted Displays), Weiterentwicklungen vorhandener Geräte (z. B. superelastische Hybridinstrumente, MRT-kompatible Instrumente und temperaturbasierte „Gedächtnismetalle“) oder die Roboter-assistierte laparoskopische Operationsführung.

Literatur

1. Kramme R (2002) aus: Medizintechnik: Verfahren, Systeme, Informationsverarbeitung. Berlin: Springer: 1-4
2. Christ O (2001) Risikomanagement – Neue Voraussetzung für die CE-Kennzeichnung von Medizinprodukten. mt-Medizintechnik. 121: 87
3. Hölscher U (1999) Gebrauchstauglichkeit – Grundlage für Sicherheit und Anwenderzufriedenheit. Medizintechnik 119: 205
4. McKinley JB (1981) From promising reports to standard procedure: Stages in the career of a medical innovation. Milbank Man Fund: 374
5. Rothmund M (2001) Fortschritt in der Chirurgie – Fortschritt in den Köpfen. DMW 126: 481-482
6. Eckmann C (2002) Der „leere“ Operationssaal. Focus MUL 19: 154-159
7. Müller (1999) Auswahl von Lufthansapiloten. Zentralbl Chir 9:81-86

Die Medizintechnik aus der Sicht der Patientenbetreuung am Beispiel der Labordiagnostik

M. Seyfarth

Zusammenfassung

Die Entwicklung der Medizintechnik hat auch auf dem Gebiet der Labordiagnostik zu wesentlichen Veränderungen geführt. Die patientennahe Labordiagnostik (*point-of-care-testing/POCT*) hat sprunghaft zugenommen, da diese Geräte durch neue Biosensoren hohe Empfindlichkeiten erreicht haben und die Bedienung aufgrund der Miniaturisierung vereinfacht werden konnte. Vordergründig wurden die Vorteile (Zeitgewinn, geringes Probenvolumen) betont, die Rolle der analytischen Qualität schien nachgeordnet zu sein. Durch den veränderten gesetzlichen Rahmen ist seit Januar 2002 die Qualitätssicherung für jede quantitative labormedizinische Untersuchungen verbindlich vorgeschrieben. Diese Veränderung führt dazu, dass sich POCT und Zentrallabor auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten künftig sinnvoll ergänzen können. Wenn die interne Qualitätssicherung von POCT durch das Zentrallabor erfolgt, können POCT-Befunde auch im Kumulativbefund aller Labordaten erscheinen. Die verschiedenen Aspekte von POCT werden ausführlich dargestellt.

Summary

Developments in medical technology have led to substantial changes also in the field of laboratory diagnostics. Point-of-care-testing (POCT) has grown dramatically thanks to the increases in sensitivity accompanying the application of new biosensors as well as the simplification of their use due to miniaturization. The advantages associated with their use (saving time, small sample volumes) appear to take priority over analytical quality concerns. Following changes in the law, quality assurance requirements have now been set in stone since January 2002 for every new type of quantitative medical laboratory examination. This change shall lead one day to the harmonisation of POCT and central laboratory activities so that they may complement one another in the interests of economy and efficiency. If internal quality assurance of POCT is performed by a central laboratory, POCT results can also be incorporated in the cumulative findings from all laboratory data. The various aspects of POCT are presented in detail.



Abb. 1: Modernes POCT-Gerät (Typ ABL 720®, Fa. Radiometer, Kopenhagen, Dänemark)

Einleitung

Auf dem Gebiet der labormedizinischen Diagnostik zeigt sich die rasante Entwicklung der Medizintechnik besonders augenfällig. Fortschritte bei der Sensortechnologie (Biosensoren) und die dadurch ermöglichte Miniaturisierung der entsprechenden Messgeräte haben die Handhabung solcher Geräte stark erleichtert. Hinzu kommt, dass spezielle analytische Verfahren weiter vereinfacht und reduziert werden konnten, da Erkenntnisse aus der Computertechnologie schnell adaptiert wurden. Daraus hat sich eine patientennahe Laboratoriumsdiagnostik entwickelt, die als *Point-of-care-testing* (POCT) seit einigen Jahren in Kliniken und Ambulanzen kontinuierlich steigt.

Diese Entwicklung wird durch die Diagnostika-Industrie stark unterstützt, da sich hier ein großer Wachstumsmarkt eröffnet, der von psychologischen Faktoren (Sofortdiagnostik, Patientenselbstkontrolle) zusätzlich profitiert.

Die Vertreter der klassischen Labormedizin sehen sich durch POCT mit einer Entwicklung konfrontiert, die eine völlige Neubewertung erfordert und gleichzeitig im Gesamtprozess der optimalen Patientenversorgung eine Formulierung der Rahmenbedingungen unter medizinischen, wirtschaftlichen und juristischen Gesichtspunkten nötig macht. Dieses ist dringlich, weil

heute Labordiagnostik bei 70 % aller Patienten zur Diagnosefindung unerlässlich ist, wobei üblicherweise (venöses) Blut für die Diagnostik verwendet wird.

Die Neubewertung ist auch erforderlich, weil die Bundesärztekammer durch den Beschluss vom 24. August 2001 eine neue Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rilibäk) erlassen hat, die seit 1. Januar 2002 in Kraft ist und erstmalig auch POCT mit einschließt (1).

Möglichkeiten des Point-of-care-testing

Wir kennen heute 4 Bereiche, in denen POCT einen festen Platz in der Diagnostik hat:

1. Notfall- und Intensivmedizin incl. Op-Bereiche
2. Ambulanzen und Arztpraxen
3. Pflegebereiche
4. Patientenselbstkontrolle

Die Testprinzipien des POCT sind teilweise sehr unterschiedlich und erschweren den Vergleich der erhobenen Resultate sowohl untereinander als auch mit den Befunden der zentralisierten Labordiagnostik. Die Verwendung von Kapillarblut und die damit verbundene Anwesenheit von Blutzellen bei der Messung muss mit Sicherheit zu Unterschieden bei Ergebnissen aus Plasma bzw. Serum führen. Die gegenwärtig verfügbaren POCT-Systeme sind in Tab. 1 aufgeführt. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.

Medizinische Aspekte

1. Definition von POCT

Um der Gesamtsituation gerecht zu werden, ist zunächst eine genaue Definition von POCT erforderlich. Wir verstehen heute unter POCT die patientennahe Durchführung von Laboruntersuchungen mit einfach zu bedienenden Messgeräten (Abb. 1). Dabei erfolgt die Analyse im Rahmen der o.g. Einsatzbereiche durch Pflegepersonal bzw. durch den Patienten selbst. Es ist davon auszugehen, dass dieser Personenkreis üblicherweise keine eingehende medizinisch-technische Ausbildung hat bzw. keine Erfahrung in der Labormedizin besitzt (2). Während im Laboratorium die Analysen aus Plasma bzw. Serum erfolgen, wird die Untersuchung bei POCT stets aus Vollblut gemacht.

2. Reaktionszeit

Bei der Anwendung von POCT steht die rasche Verfügbarkeit der Resultate (innerhalb von wenigen Sekunden bis Minuten) für eine zeitnahe Verlaufsbeobachtung im Vordergrund. Aus medizinischer Sicht ist dieser Zeitgewinn bei allen Diskussionen das wichtigste Argument für POCT (3). Für die Beurteilung von Vitalfunktionen des Organismus ist dieser Hinweis un-

Bereich	Testparameter	Testprinzip
Energiestoffwechsel	Glukose	Enzymküvettentest Teststreifen
	Hämoglobin	Spektroskopie Küvettentest
Elektrolyt-haushalt	Natrium	ISE
	Kalium	ISE
	Chlorid	ISE
	Ion.Calcium	ISE
	Ion.Magnesium	ISE
Homöostase	Kreatinin	Substratspez. Elektrode
	Harnstoff	Substratspez. Elektrode
	HbA1c	Immunoassay
	Cholesterol	Teststreifen
Herzinfarkt	Troponin T	Immunoassay
	Troponin I	Immunoassay
Hämostase	PT/INR	Trockenchemie
	APTT	Trockenchemie
	ACT	Trockenchemie
Drogen/Medikamente	Cocain	Immunoassay
	Cannabinoide	Immunoassay
	Opiate	Immunoassay
	Barbiturate	Immunoassay
	Benzodiazepine	Immunoassay
	Phencyclidin	Immunoassay
Perfusion	Lactat	Substratspez. Elektrode

Tab. 1: Gegenwärtig verfügbare POCT-Verfahren (unvollständig)

eingeschränkt gültig, da sofortige therapeutische Interventionen erforderlich sein können. Das bezieht sich u. a. auf die Blutgase, den Nachweis von CO-Hb und Meth-Hb, evtl. auch Glukose bei einer Hypoglykämie. Hier sind Reaktionszeiten < 10 Minuten nötig. Auch für Elektrolyte, Hämoglobin, Quickwert, Laktat, Troponine, Kreatinin, Blutalkohol und Drogenscreening können Resultatzeiten < 30 Minuten lebensnotwendig sein, um nur einige wichtige Beispiele zu nennen (4, 5).

Dabei ist aber festzustellen, dass diese Zeiten sich als allgemein üblich durchgesetzt haben, ohne dass ihnen eine exakte wissenschaftliche Untersuchung zu einer pathophysiologisch begründbarer Dringlichkeit in Einzelfall nachgewiesen werden kann. Oft wird die vermeintliche Dringlichkeit für einen Analyten mehr von der diagnostischen Gewohnheit als von der tatsächlichen Bedeutung bestimmt. Eine POCT-Analytik erscheint hier durchaus sinnvoll, wenn aufgrund der örtlichen Situation die Transportzeiten ins Laboratorium über 5 Minuten liegen (6).

In der Ambulanz ist für den Patienten psychologisch der Umstand wichtig, dass er quasi bei der Entstehung des Resultats dabei ist, eine Verwechslungsgefahr kaum besteht und das Ergebnis unmittelbar mitgeteilt werden kann. POCT stellt somit für den Patienten

selbst eine große Annehmlichkeit dar. Die Möglichkeit für den Patienten, die Untersuchungen z. T. selbst zu Hause durchführen zu können, stellt einen zusätzlichen Schub für POCT dar.

Wir selbst verzeichnen eine interessante Entwicklung. Seit Einführung der quantitativen Bestimmung von Troponin T (Herzinfarktmarker) in unserem Zentrallabor führen die Mitarbeiter der Notfallambulanz unseres Klinikums kaum noch die für sie mögliche POCT-Untersuchung vor Ort durch, sondern wünschen die Analyse bei uns. Der Zeitgewinn scheint hier zugunsten der zuverlässigeren quantitativen Analytik nachgeordnet zu sein.

3. Probenvolumen

Das früher oft benutzte Argument des geringen Probenvolumens bei der POCT spielt heute keine Rolle mehr, da moderne Laborgroßgeräte für die Analysen von 12-15 Analyten, also für alle entscheidungswichtigen Parameter, nicht mehr als 1.0 ml Blut benötigen (Abb. 2). Anders stellt sich die Situation bei Neugeborenen und Kleinkindern im 1. Lebensjahr dar. Hier können POCT-Verfahren eine große Hilfe darstellen, weil durch wenige Tropfen Kapillarblut oft eine mitunter schwierige Venenpunktion entfallen kann (7).

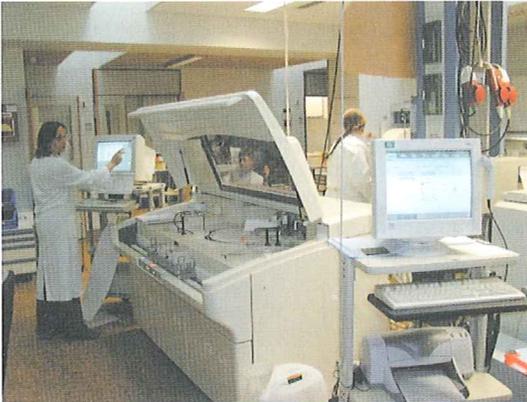


Abb. 2: Blick in ein modernes Zentrallabor

4. Analytische Qualität

Bei der Entscheidung für POCT wird oft übersehen, dass in den medizinischen Laboratorien seit mehr als 2 Jahrzehnten ein strenges System der internen und externen Qualitätssicherung aufgebaut wurde (8). Für fast alle Analyte besteht die Pflicht zur Teilnahme an externen Ringversuchen, die erteilten Zertifikate sind Grundlage für die Abrechnung und werden durch die Eichämter der Länder kontrolliert. Bis Ende 2001 gab es eine vergleichbare Qualitätssicherung für die POCT-Diagnostik nicht. Hinzu kam der Umstand, dass die Bedienung der Geräte meistens durch „laborfremdes“

Personal (vorzugsweise Pflegepersonal) erfolgte. In deren Aus- und Weiterbildung sind Begriffe u. a. wie Richtigkeitskontrolle, Kalibration und Zielwert nicht vorgesehen und daher oft nicht richtig zu deuten. Hinzu kommt, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch differierende Methoden oft nicht gegeben ist. Die mitunter unzureichende Dokumentation der Resultate führte dazu, dass die POCT-Werte üblicherweise keinen Eingang in die Kumulativbefunde von Labordaten fanden, zumal auch keine elektronische Verknüpfung möglich war.

Diese Aspekte wurden in der Vergangenheit oft übersehen und haben zu kontroversen Diskussionen geführt. Es ist deshalb nur folgerichtig, wenn die Bundesärztekammer nunmehr in der neuen Rilibäk die POCT-Verfahren einer Qualitätssicherung unterwirft. Es ist verbindlich vorgeschrieben, Kontrollprobenmesswerte, Zielwerte der Kontrollproben und die relative oder die absolute Abweichung zu bestimmen und zu dokumentieren. Ferner muss jede eine patientennahe Sofortdiagnostik durchführende Organisationseinheit (z. B. Intensivstation) an externen Ringversuchen teilnehmen. Diese außerordentlich hohe Verpflichtung kann entfallen, wenn die interne Qualitätssicherung für POCT in Verantwortung des Zentrallabors durchgeführt wird (1).

Durch diese richtungsweisende Änderung kann der Konflikt zwischen POCT und dem Zentrallabor deutlich entspannt werden. Durch die periphere Qualitätskontrolle wird der Wert des POCT-Befundes deutlich gehoben, und damit steht – falls gewünscht – einer Übernahme in den Kumulativbefund nichts mehr entgegen. Am Universitätsklinikum Lübeck werden wir diesen Weg beschreiten, weil in gegenseitiger freiwilliger Absprache das Zentrallabor die Verantwortung für die interne Qualitätssicherung übernimmt. Durch eine elektronische Anbindung der POCT-Geräte werden die laufenden Kontrollmessungen überwacht und die Ergebnisse werden im Kumulativbefund als POCT-Resultat ausgewiesen. Damit ist keine gesonderte externe Qualitätssicherung mehr erforderlich. Dieses Vorgehen spart die Kosten für die Ringversuche mit allen positiven Effekten (z. B. Personalschulung und Dokumentation).

Wirtschaftliche Aspekte

Das gesamte Gesundheitssystem unseres Landes steht unter einem enormen Kostendruck. Die Krankenhäuser sind davon besonders betroffen, da in den nächsten Jahren mit der Einführung der Abrechnung nach den DRG-Gesichtspunkten eine neue Herausforderung kommt. Die Labordiagnostik wird eine noch wichtigere Bedeutung erlangen, da ihr Stellenwert entscheidend für Diagnosefindung und Risikostratifizierung für den

einzelnen Patienten sein wird. Für POCT ist zu bedenken, dass es sich dabei immer um zusätzliche Analytik handelt, die parallel zu Untersuchungen im Zentrallabor durchgeführt wird. Für die zentrale Diagnostik verringern sich zwar die variablen Kosten (weniger Sachmittel), die Personalkosten werden allerdings kaum beeinflusst, die Fixkosten (Gerätewartung, Kalibration, Qualitätskontrolle) fallen unverändert an. Es ist ferner zu bedenken, dass gleiche POCT-Verfahren oft an mehreren Stellen in einem Klinikum angewendet werden.

Die exakten Kosten für das POCT-Verfahren lassen sich meistens nur ungefähr angeben. Die fixen Kosten fallen meistens kaum ins Gewicht, da die Hersteller die Geräte zur Verfügung stellen und die Kosten für Wartung und Reparatur über die Reagenzien und Verbrauchsartikel verrechnen; letztere sind i.d.R. deutlich teurer als die Reagenzien für die zentralisierte Analytik. Es wird dabei oft nicht bedacht, dass ein evtl. bestehendes Laborbudget auch mit diesen Kosten belastet wird. Schwer zu beurteilen sind die Personalkosten bei den POCT-Verfahren. Die Kürze des Messvorgangs allein kann nicht als Argument verwendet werden, dass kaum Personalbindung nötig ist und somit praktisch keine Rolle spielen. Dabei wird vergessen, dass auch die Vorbereitung des Gerätes (technischer Check-up), die Probennahme, die Dokumentation des Ergebnisses, die Entsorgung und die Gerätepflege Zeit in Anspruch nehmen. Ferner kommt zum Tragen, dass das Bedienungspersonal oft keine medizinisch-technische Ausbildung hat und die Arbeitsabläufe ungewohnt sind.

Zusammenfassend ist aus wirtschaftlicher Sicht festzustellen, dass die Sachkosten von POCT in vielen Fällen diejenigen der zentralisierten konventionellen Analytik um ein Mehrfaches übersteigen. Ein abgestimmtes Vorgehen besteht daher schon aus wirtschaftlichen Gründen (7).

Juristische Aspekte

Wie oben schon mehrfach ausgeführt, ist die POCT immer außerhalb von Laboratorien angesiedelt. Somit ist der jeweilige Leiter einer bettenführenden Abteilung, Ambulanz oder besonderer Funktionsbereiche (z. B. Notaufnahme, Endoskopie-Einheit) juristisch für seinen Bereich voll verantwortlich. Er kann somit die Anweisung für POCT-Verfahren erteilen, haftet aber gleichzeitig auch für Schäden, die durch eine fehlerhafte Bestimmung entstehen. Die Delegation von Aufgaben an Mitarbeiter ist in der Krankenversorgung erforderlich und üblich. Voraussetzung für die Delegation ist, dass der Delegierende sich von der Qualifikation und Zuverlässigkeit des Mitarbeiters überzeugt hat und durch geeignete Maßnahmen diesen Zustand in regelmäßigen Abständen kontrolliert (9).

In der Bundesrepublik Deutschland ergibt sich die Verantwortlichkeit für Laboruntersuchungen durch das MTA-Gesetz von 1993 (10). Danach ist eine generelle Befugnis für das Pflegepersonal nicht abzuleiten, da entsprechende Ausbildungsinhalte fehlen. Allerdings kann diese Personengruppe für POCT herangezogen werden, wenn ein ärztlicher Mitarbeiter sich von der Qualifikation und Zuverlässigkeit der namentlich festgelegten Personen überzeugt hat und dafür auch die Verantwortung übernimmt.

Eine Vielzahl von ärztlichen Kollegen ist hiermit ohne entsprechende Schulung überfordert. Die Bundesärztekammer hat dieses Problem frühzeitig erkannt. Es ist seit 1998 möglich, eine Laborfachkunde für die jeweiligen klinischen Facharztbereiche bei der Landesärztekammer zu erwerben und damit zu einem Laborbeauftragten analog dem Transfusionsbeauftragten zu werden. Dieser könnte in Zusammenarbeit mit der Laborkommission die Ausbildung von Personal seiner Klinik organisieren und überwachen, die Dokumentation und die Leistungsstatistik führen und auf eine strenge Wirtschaftlichkeit von POCT achten.

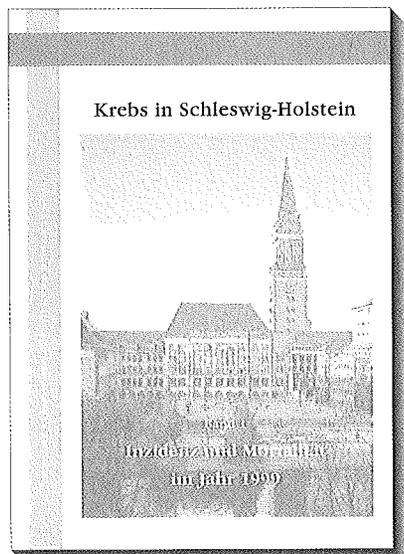
Wird aus wirtschaftlichen Gründen die interne Qualitätskontrolle mit dem Zentrallabor geteilt, dann bieten sich weitere Vorteile an. Die Weisungsbefugnis für die POCT-Mitarbeiter wäre eindeutig geregelt, der laborbeauftragte Arzt wäre für die medizinischen Belange und die Testergebnisse zuständig, der Leiter des Zentrallabors für die organisatorischen Pflichten der Qualitätssicherung.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass POCT u. a. auch von Pflegepersonal unter Aufsicht und Verantwortung eines besonders geschulten Arztes durchgeführt werden darf. Hinsichtlich von Schäden, die durch eine fehlerhafte Bestimmung entstanden sind, haftet bei stationären Patienten der Krankenträger. Die Krankenhausleitung ist sicher gut beraten, wenn sie für POCT eine geteilte Verantwortung für Qualitätssicherung und für die Testergebnisse festlegt.

Literatur

1. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer Laboratoriums-Medizinischer Untersuchungen (2001) Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 24.08.2001. Dtsch Arztebl 98:A2747-2759
2. Schlebusch H (1995) Point-of-care testing. Eur J Clin Chem Clin Biochem 33A:160-163
3. Freedman DB (2002) Clinical governance: implications for point-of-care testing. Ann Clin Biochem 39:421-423
4. Price P (2001) Point-of-care testing. Impact on medical outcomes. Clin Lab Med 21:285-303
5. Schallom L (1999) Point-of-care testing in critical care. Crit Care Nurs Clin North Am 11:99-106

6. Green M (1995) Successful alternatives to alternate site testing. Use of a pneumatic tube system to central laboratory. Arch Pathol Lab Med 119:943-947
7. Kost GJ (1995) Guidelines for point-of-care testing. AJCP Suppl 1 104:111-127
8. Briedigkeit L, Müller-Plathe O, Schlebusch H, Ziems J (1998) Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik (ALM) zur Einführung und Qualitätssicherung von Verfahren der patientennahen Laboratoriumsdiagnostik (POCT). J Lab Med 22:414-420
9. Müller-Plathe O, Briedigkeit L, Schlebusch H, Ziems J (1999) Patientennahe Laboratoriumsdiagnostik (Point-of-Care Testing). II. Rechtliche Aspekte. Mitt Dt Ges Klin Chem 30:202-206
10. Gesetz über technische Assistenten in der Medizin (MTA-Gesetz-MTAG) (1993) Bundesgesetzblatt Teil I:1402-1406



Krebs in Schleswig-Holstein

Band 1

Inzidenz und Mortalität im Jahr 1999

Krebsregister Schleswig-Holstein –
Institut für Krebsepidemiologie e.V.

von Alexander Katalinic, Miriam Holzmann,
Carmen Bartel und Heiner Raspe

88 Seiten mit diversen Statistiken und Tabellen, kartoniert, Format A4
ISBN 3-7950-0771-2, € 10,00

Das Krebsregister Schleswig-Holstein liefert wichtige Beiträge zur Beurteilung der Gesundheitslage und zur Krebsbekämpfung in Schleswig-Holstein. So bündelt es flächendeckend die Meldungen von Krebsneuerkrankungen, wertet diese aus und stellt die Ergebnisse für Forschung, Gesundheitswesen und -politik zur Verfügung. Ihm kommt daher ein hoher gesundheitspolitischer Stellenwert zu.

Zu beziehen über den Buchhandel oder direkt bei

Verlag Schmidt-Römhild · Mengstr. 16 · 23552 Lübeck · Tel.: (0451) 7031-213 · Fax: 7031-281
E-Mail: sgoerss@schmidt-roemhild.de · Internet: www.schmidt-roemhild.de

Two Revolutions in Critical Care Medicine: Blood Gas and Oximetry

J. W. Severinghaus

Zusammenfassung

Der Artikel schlägt einen Bogen von der Entdeckung der „Wasserstoffzahl“ (pH), der „Kohlensäurespannung“ und der „Sauerstoffbindung“ im 18. Jahrhundert über die Erkenntnisse der Physiologie zum Gasaustausch in Lunge und Gewebe im 19. Jahrhundert bis hin zur modernen Entwicklung der Intensivmedizin und der kontrollierten Beatmung, ausgelöst durch die verheerende Polioepidemie in Kopenhagen in der Mitte des 20. Jahrhunderts.

Besonderer Wert wird auf die Beschreibung der bahnbrechenden wissenschaftlichen und technischen Methoden zur Messung der wesentlichen Parameter des Gasaustausches gelegt: die Blutgasanalyse und die Pulsoximetrie. In diesem großen Bogen haben in den letzten dreißig Jahren zwei bedeutende Personen ihren unbestrittenen Platz eingenommen: Professor John W. Severinghaus und Professor Ewald Konecny.

Summary

This article creates a link between the discovery of the so called „hydrogen number“ (pH), the „carbon dioxide tension“ and the „oxygen binding“ in the 18th century, knowledge acquired on the physiology of gas exchange in the lungs and tissues in the 19th century, and the modern development of intensive care medicine and controlled mechanical ventilation that was set off by the devastating polio epidemic in Copenhagen in the middle of the 20th century.

Special attention is paid towards the scientific and technical methods developed for measuring the most essential parameters of gas exchange, i.e. blood gas analysis and pulse oximetry. Within this great link two individuals have occupied a major position for the work they have carried out over the last thirty years: Professor John W. Severinghaus and Professor Ewald Konecny.

(Author Summary, H. Gehring, Lübeck)

Introduction

Two of the truly great improvements in patient safety have occurred during my clinical career as a respiratory physiologist and anesthesiologist, and both precipitated conceptual and practical revolutions. My contribution to this volume in tribute to Ewald Konecny will be

to consider the roles of these new methods in which both he and I have had a part.

Revolution number 1 in this essay began with the discovery and development of rapid electrometric blood gas analysis. This coincided with and facilitated the concept of the intensive care unit and its offspring discipline, critical care medicine. Both had major roots during the worldwide poliomyelitis epidemic in 1952-1954.

Revolution number 2 occurred a generation later when a biomedical engineer in Tokyo, by serendipity, found a way to measure arterial oxygen without a blood sample and without calibration. He called it pulse oximetry. After 10 years of technical development, it spread, epidemic style, around the world. This coincided with a nearly 10-fold decrease in deaths related to anesthesia.

While revolution #1 was developing, Ewald Konecny became a nuclear physicist, training in Germany and working both there and in the USA. He switched to a biomedical engineering career in 1975. Ewald has spent the last 28 years innovating, leading, teaching and administering large groups, both in industry at Dräger Medical AG, and in academia at the University of Lübeck. He has coordinated a major multi-collaborator effort to provide methods of calibration of pulse oximeters without the need to make human subjects hypoxic and draw arterial blood samples (1).

During these last 17 years, my laboratory has done what Ewald hopes to end. At the request of more than 30 manufacturers, to provide accuracy data for FDA application, we have induced severe hypoxia in about 600 volunteers, giving them a taste of sudden ascent to Mount Everest, albeit for only a minute or two. Since my colleagues and I are not paid personally for doing these tests, I raise my glass in hopes that Ewald succeeds. Now at 80, it is time for me to retire. My partners may not be so inclined since the money generated goes to UCSF funds useable for meeting travel, computer purchases, technician salaries and supplies.

The following brief historical review of the development of human understanding of blood gases and hemoglobin saturation in honor of Ewald Konecny is abstracted from several publications, hoping to describe a

small portion of the scientific underpinning of our analytic technology (2-4). I am most indebted to Poul Astrup who invited me to help write the modern part of the history of blood gases, acids and bases while we attended the first meeting of the History of Modern Anesthesia in Rotterdam in 1982. Astrup was among my closest friends for over 40 years, until his death in 1999 during the night following a reunion dinner we shared near his home.

Discovery of carbon dioxide

The modern era of studying gases begins in Scotland. Joseph Black (1728-1799), who became Professor of Chemistry in Edinburgh, showed as a medical student that heating or acidifying chalk released large quantities of gas, which he called „fixed air“ (carbon dioxide). He was the first to prove that the same gas was present in expired air (5). His discovery was immediately widely admired and studied. It stimulated Priestley and was crucial for Lavoisier's later understanding of respiration. Black accepted Lavoisier's rejection of the phlogiston theory, but complained that Lavoisier's writings failed to credit the importance of Black's discoveries.

Discovery of oxygen

Robert Boyle (1627-1691) established the fact that some essential, magical substance was contained within air itself (6). His assistant, Robert Hooke (1635-1703), demonstrated in 1667 that a dog whose exposed lungs had multiple pleural punctures could be kept alive by providing a constant flow of air through the trachea without any movement of the lungs. Hooke showed, as had Richard Lower (1631-1691), that blood

color changed in passing the lungs only with the introduction of fresh air. However, they all failed to note that something was taken out of the air, and something else added.

The „furious free-thinker“ English Unitarian dissenting minister and amateur chemist, Joseph Priestley (Fig. 1) lived next to a brewery. Black's thesis stimulated his investigating of the waste gas produced by fermentation (7). He „invented“ carbonated beverages, then called windy water, by bub-

ling the CO_2 through water, for which he received the Copley medal. In 1774, he showed that the gas given off by heating mercuric oxide caused a much brighter flame than ordinary air, that this gas was essential not only to combustion, but also to respiration. Priestley discovered photosynthesis (without understanding it). He found that air in which a candle would no longer burn and a mouse no longer live, might regain its former vital properties if green plants were kept within the sealed chamber. He isolated ten previously unknown gases, O_2 , N_2O , NO , NO_2 , HCl , NH_3 , SO_2 , SiF_4 , Cl_2 and CO . He coined our word rubber for his invention of gum erasers. He described use of ammonia for refrigeration. Because he preached in favor of the French revolution, in 1791 his Birmingham home was burned and laboratory trashed by a royalist-sectarian mob. He emigrated with his family to Pennsylvania in 1794. Priestley was one of the great social and political minds of the Enlightenment, a significant influence on his friend Thomas Jefferson, who adopted his ideas of a liberal education for all.

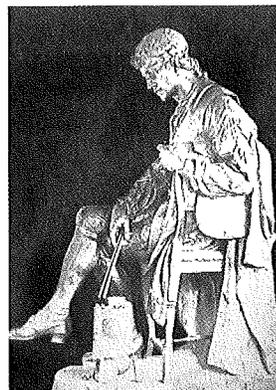


Fig. 2: Carl Wilhelm Scheele (1742-1786), apothecary in Köping, Sweden, discovered „fire air“ (oxygen) in 1772 but his disclosure letter to Lavoisier was not acknowledged, hidden for over 200 years.

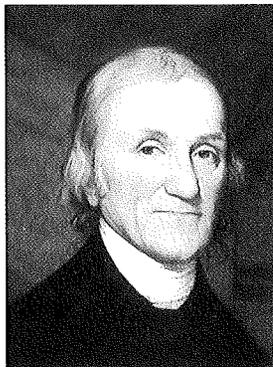


Fig. 1: In 1774, Joseph Priestley (1733-1804) reported to Lavoisier his discovery of a gas (oxygen) that supported life and flame and was made by growing green plants.



Fig. 3: Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794) was first to understand that the new gas he called oxygen is a new atomic species, part of air.

The Swedish pharmacist, Carl Wilhelm Scheele (Fig. 2) also discovered „fire-air“ (oxygen) about 1772, but delayed publishing it until 1777 (7). Neither he nor Priestley understood that O_2 combined with fuel in burning or respiration, because they believed in phlogiston as the fiery substance, which came out of combustible materials during burning.

Antoine Lavoisier (Fig. 3), France's greatest chemist, reported to the French Academy on 14 April 1774 that me-

tals like phosphorus and sulfur gained weight when burned by combining with a constituent of air (8). Later that year, Priestley visited Lavoisier in Paris, and described generating a gas which supported flame. Lavoisier then realized that it was Priestley's gas in ordinary air which had combined with his phosphorus and sulfur, and which combines with all fuel when burning takes place. Air, he realized, contained two distinct constituents: one that was respirable, which he called eminently respirable air and another that was nonrespirable (*mofette*, i.e., N₂). In 1777, he realized that Black's „fixed air“ must be a compound of coal, and that it was produced both by respiration and by combustion. Together with the mathematician Pierre Simon de Laplace (1749-1827), Lavoisier concluded that the generation of heat in a coal fire was in principle of the same nature as that taking place in the body: Both processes required Priestley's new gas which Lavoisier now called oxygen, and led to the production of carbon dioxide and water, ultimately yielding the same quantity of heat per unit of oxygen consumed.

Lavoisier's tremendous achievements revolutionized chemistry and had a profound influence on medicine and physiology.

Gas exchange in lungs and blood

The first to document the presence of both oxygen and carbon dioxide in blood was (Sir) Humphrey Davy (1778-1829), who published the results of his extraction process in 1799. Thirty-eight years later in Berlin, Heinrich Gustav Magnus (1802-1870), using quantitative techniques, found more oxygen and less carbon dioxide in arterial blood than in venous blood, and he concluded that carbon dioxide must be formed in or added to the blood during its circulation. He upset the standard idea that heat production occurred in the lung by showing that blood-gas exchange took place within the lungs, whereas the oxidation and generation of body heat occurred elsewhere in the body (9). Hemoglobin's high oxygen affinity was discovered by Lothar Meyer (1830-1895) (10).

Hemoglobin and oxyhemoglobin dissociation

In 1862, the red pigment was named „hemoglobin“ by Felix Hoppe-Seyler (1825-1895), after he was able to crystallize it and first describe its spectrum (11). Using his homemade gas pump, he found that oxygen formed a loose, dissociable compound with hemoglobin, which he called „oxyhemoglobin.“ Carl Gustav von Hüfner (1840-1908), who succeeded Hoppe-Seyler as Professor of Physiological Chemistry in Tübingen, calculated (and claimed to have measured) that 1.34 ml of oxygen combined with 1 g of crystalline hemoglobin (12).

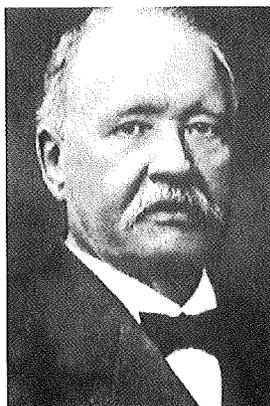


Fig. 4: Svante August Arrhenius (1859-1927) proved in 1887 that acids and salts dissociate into ions in solution. His thesis was nearly rejected by disbelieving faculty. Nobel prize 1903.

In 1910, Archibald Vivian Hill (1886-1977) proposed a simple equation for the dissociation curve, with slope n of about 2.7: $S/(1-S) = kP^n$, where S is saturation and P is PO₂ in torr. It fit poorly at low saturation. Hill's equation was modified in 1979 by J. W. Severinghaus by using two terms, one with $n = 3$ and one with $n = 1$: $S/(1-S) = k(P^3 + 150P)^*$. For the standard human dissociation curve at pH = 7.40, T = 37°C, $k = 1/23400$. This provided a remarkably accurate standard dissociation curve with maximum error of $\pm 0.5\%$ saturation from 0 to 100% (15). Its accuracy may relate to the kinetics by which the last 3 oxygen molecules combine essentially simultaneously, because the 2nd oxygen causes a shape and affinity change.



Fig. 5: Wilhelm Ostwald (1853-1932) in Riga, then Leipzig. Using Arrhenius' thesis, he measured hydrogen ion activity electrically. Nobel prize 1909.

Discovery of the hydrogen ion

Acids and bases were identified in antiquity but understanding them needed the proof that dissolved salts did actually separate into ions by Svante Arrhenius (Fig. 4) in Upp-

* Usually written to solve for SO₂ as:

$$S = ((23400 \cdot (PO_2^3 + 150 \cdot PO_2)) + 1)^{-1}$$



Fig. 6: Walther Nernst (1864-1941) related electrode potentials to the gas laws and ionic theory. Nobel prize 1920.

sala (1883) (16). This prompted Wilhelm Ostwald (Fig. 5) to make the first electrometric measurement of H^+ ions using the potential on a platinum electrode in solutions saturated with hydrogen gas (17). He discovered that this potential was a logarithmic function of the strength of the acid. Ostwald's student, Hermann Walther Nernst (Fig. 6), mathematically linked electrometric ion activity to the behavior of gases using the energetic equivalence of Faraday's constant F to PV/n of the gas laws (18).

After Nernst moved to Göttingen, his assistant Heinrich Danneel (1867-1942) discovered the reaction of oxygen with a negatively charged metal (cathode), the basis of oxygen polarography, later developed by Jaroslav Heyrovsky (1890-1967) in Prague (19). Nobel prizes in chemistry were awarded to van't Hoff (1901), Arrhenius (1903), Ostwald (1909), Nernst (1920), and Heyrovsky (1959).

The use of pH as the index of hydrogen ion activity

The credit (or blame) for introducing the term pH, the negative log of H^+ concentration, goes to S. P. L. Sørensen (Fig. 7) (20). pH has survived in large part because the behavior of a substance in a chemical system is proportional to its energy (chemical potential), and this, in turn, is a logarithmic function of the activity of the substance. A pH

electrode responds to the chemical potential of H^+ , and thus the instrument provides a precise and readily obtained measurement of the chemical behavior of H^+ in the system. pH of blood, and of neutral water, changes linearly with temperature, while H^+ concentration is an exponential function of temperature.

pH Electrodes

In 1906, Max Cremer (1865-1935) discovered an electrical potential proportional to the acid concentration difference across thin glass membranes. By 1909, Fritz Haber (1868-1934) and Zygamunt Klemensiewicz (born 1886) had constructed and studied glass H^+ ion electrodes. The first blood glass pH electrode, designed to keep PCO_2 in solution, was constructed by Phyllis T. Kerridge (1902-1940) in London in 1925. Seven years later, D. A. McInnes and D. Belcher replaced the cup with capillary tubing and added a clever 3-way glass stopcock for making a fresh liquid junction with saturated KCl, thus creating the first truly precise blood pH electrode. No temperature controlled blood pH electrode was commercially available until the mid-1950's.

The concept of buffering of acids and bases

The relationship between the carbon dioxide content of blood and its alkalinity was established by Friedrich Walter (born 1850), in his 1877 thesis. In 1907, the remarkable ability of blood to neutralize large amounts of acid led Lawrence J. Henderson (Fig. 8) at Harvard University to understand how bicarbonate acted as a buffer of fixed acids (21). When acids are added to blood, the hydrogen ions react with blood bicarbonate, generating CO_2 gas, which is then excreted by the lungs, almost eliminating the increased acid. Henderson rewrote the laws of mass action for weak acids and their salts. In the case of CO_2 and bicarbonate, he defined the dissociation constant k as the hydrogen ion concentration at

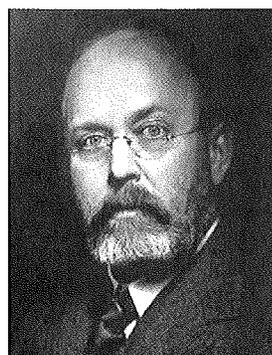


Fig. 8: Lawrence J. Henderson (1878-1942) developed the theory of buffering in blood, showing in 1907 the relationship of bicarbonate to pH and PCO_2 .

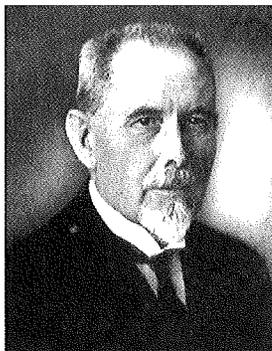


Fig. 7: Søren Peter Loritz Sørensen (1868-1939) introduced the pH terminology, famed for protein enzyme cleavage studies.



Fig. 9: Karl Albert Hasselbalch, a Danish agricultural chemist, converted Henderson's buffer equation to log format using pH. The Henderson-Hasselbalch equation became the standard method of calculating PCO_2 by measuring plasma CO_2 content and pH.

which half of the carbonic acid is dissociated:

$$k = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Assuming that all dissolved CO_2 was carbonic acid, the denominator became $SPCO_2$, where S is the CO_2 solubility in mmoles/L/torr at $37^\circ C$. Following this lead, in 1917, Karl A. Hasselbalch (Fig. 9) adapted Henderson's mass law for carbonic acid to the logarithmic form known as the Henderson-Hasselbalch equation (22), a staple of contemporary clinical acid-base analysis:

$$pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{S \cdot PCO_2}$$

where the negative logarithm of the dissociation constant, $pK' = 6.1$.

Blood gas analysis

Until the introduction of electrochemical methods of analysis in the 1950s, blood oxygen and carbon dioxide were reported as contents, not PO_2 and PCO_2 . This depended on vacuum extraction in the Van Slyke apparatus (23), usually in combination with acidification to liberate the contained carbon dioxide, and chemical alteration of oxyhemoglobin to liberate the oxygen.

PCO_2 analysis – the equilibration method

Since the formulation of the Henderson-Hasselbalch equation, it had been possible to calculate PCO_2 from measured pH and carbon dioxide content using Van Slyke's apparatus. During the polio epidemic, Poul Astrup (Fig. 10) had to measure pH with an electrode in his $37^\circ C$ culture room, and wait for a technician to separate the plasma, do a Van Slyke (10 min), and then

use a slide rule to solve the equation. Reading Van Slyke's papers, he noted that there was a linear relationship between pH and $\log PCO_2$ of blood when equilibrated at varying PCO_2 values. He realized he could graphically measure PCO_2 with 3 pH measurements, one before and two after equilibration with known PCO_2 . Astrup (24) persuaded the Radiometer Company to design an apparatus in which one could first measure the pH of a blood sample, then bubble gas of known PCO_2 through the sample, and lastly measure the pH again. On a semi-log graph, he drew a line between the two known values, and located the initial pH on this line, to identify the original PCO_2 . He and Siggaard Andersen (Fig. 10) then used the deviation of this line from a normal position to define the acid-base imbalance of the patient, which they called the Base Excess (modified later to SBE, standard base excess, to apply in vivo to all extra-cellular fluid) (25).

CO_2 electrode

In Columbus, Ohio, Richard Stow (Fig. 11), who was also struggling with the care of polio patients, conceived of an electrode for measuring PCO_2 (26). Stow knew that carbon dioxide permeated rubber freely and that it acidified water. He constructed his own glass pH and reference electrode, wrapped it with a thin rubber membrane over a film of distilled water, and showed that it responded to changing PCO_2 but was very unstable. Severinghaus, in the audience of his talk to the American Physiologic Society, suggested adding $NaHCO_3$ to the electrolyte but Stow said that would

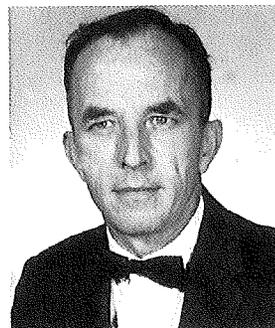


Fig. 11: Richard Stow (1916-) at Ohio State University invented the CO_2 electrode in 1954.

buffer and eliminate the response. Stow refused to patent the idea for 3 reasons: 1. He believed his electrode would never be stable enough to be reliable; 2. The University only paid the inventor 10% of royalties; and 3. He thought patenting and developing would take too much time away from his faculty duties. Severinghaus, after returning from the meeting to the NIH, found that adding bicarbonate not only eliminated drift but also doubled the electrode's signal (to 61 mV per 10-fold change of PCO_2) (27). It then took 3 years for Stow and 4 years for Severinghaus to publish this discovery. The electrode was not made commercially available until 1959, and then only at the urging and assistance of Dr. Forrest Bird, creator of the Bird respirator.

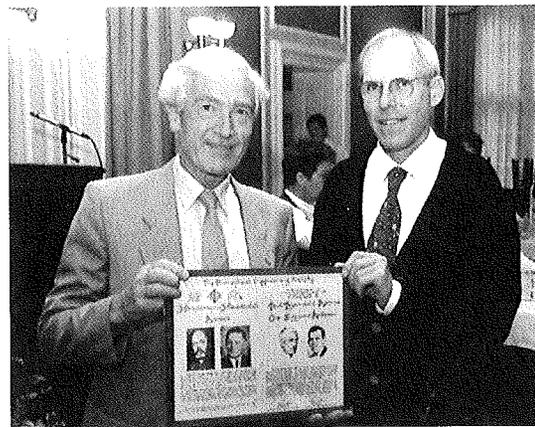


Fig. 10: Poul Astrup (1915-2000) and Ole Siggaard-Andersen (1932-) receiving the Henderson-Hasselbalch award of the American Physiologic Society and the Bioengineering Society in 1985. They and associates developed the widely used equilibration method for determining arterial PCO_2 during and after the Copenhagen polio epidemic (1952).

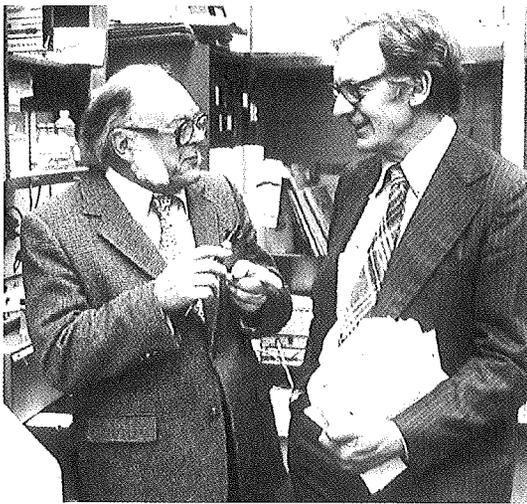


Fig. 12: Leland C. Clark, Jr. (1918-) in Yellow Springs, Ohio, invented the membrane covered oxygen electrode in 1954 and disclosed it publicly in 1956. Here he shows John W. Severinghaus his new glucose electrode in 1985.

O₂ electrode

Leland Clark (Fig. 12) in 1952 adapted polarography to measure performance of his blood oxygenator by covering a platinum cathode with cellophane to exclude protein (28). On October 4, 1954, he suddenly realized he could put the reference anode inside with the cathode and cover it with polyethylene. That day he constructed and demonstrated the first PO₂ electrode.

However it required stirring and calibration with tonometered blood. He first publicly disclosed his invention in April, 1956 at a meeting convened by Severinghaus in Atlantic City. In 1957, Severinghaus and Bradley constructed the first blood gas apparatus as a thermostatic water bath in which their modification of the Stow CO₂ electrode and a cuvette with stirring paddle for Clark's electrode were combined with a miniature tonometer in which a blood sample could be equilibrated with known gas to calibrate the O₂ electrode (27). The needs for stirring and tonometric calibration were eliminated when Beckman „bought“ Clark's patent and miniaturized the cathode in 1959**. Astrup's equilibration method gradually gave way to 3-electrode systems for measuring pH, PCO₂, and PO₂, which are extensively used in clinical and research studies of cardiopulmonary physiology, and which are now the gold-standard of respiratory monitoring in intensive care units throughout the world.

** Beckman never paid Clark because a competitor proved in court that Stow's oral description of a membrane covered CO₂ electrode preceded Clark's disclosure and invalidated Beckman's expanded version of Clark's patent. Beckman paid triple damages for deliberate concealment.

Oximetry

The concepts underlying oximetry go back to Hoppe Seyler's connection of oxygen with hemoglobin's red color (above) and the spectroscope invented by Robert W. E. Bunsen (1811-1899) and Gustaf R. Kirchhoff (1824-1887) in Heidelberg. In the mid 1930s, Glen Millikan (1906-1947) in Cambridge and Kurt Kramer (1906-1985) in Göttingen developed oximetry for laboratory studies, while Karl Matthes in Leipzig built a human ear oximeter using red and blue-green filters. Unpressurized military aircraft pilots were dying from hypoxia so Glen Millikan at the University of Pennsylvania developed a portable ear oximeter, discovering by chance that his green filter was actually measuring infrared light (29). Polanyi used multiple wavelengths to distinguish among skin pigments, carbon monoxide, met- and oxy-hemoglobin in both a fiberoptic catheter and a bench oximeter about 1960, and Robert Shaw of San Francisco used that idea with an ear oximeter in 1964 (marketed by Hewlett Packard).

In 1972 in Tokyo, Takuo Aoyagi (Fig. 13) stumbled onto pulse oximetry while trying to use infrared light to smooth out the pulsatile bumps in his dye densitometer curve recordings for measuring cardiac output (4,30). Being mathematically adept, he realized that the ratio of ratios of the pulsatile light fractions of red and infra red light coming through the ear should be only dependent on arterial blood oxygen saturation, independent of ear thickness, skin pigment, hemoglobin concentration, and light intensity. His insight and invention became worldwide within 13 years, and is suspected of a major role in the 10-fold decrease in death rate due to anesthesia in the last 20 years. In 2002, he was honored by the Emperor of Japan, receiving the Shiju-Hohshoh (Purple Ribbon Medal) for his scientific contributions, and by the Japanese Society of Anesthesiologists with the Shakai-Shoh prize for contributions to anesthesiology.



Fig. 13: Takuo Aoyagi (1936-) invented pulse oximetry by his optical physical insight that the ratio of ratios of the pulsatile to total red and infra red lights transmitted through tissue was a unique measure of arterial blood oxygen saturation.

Intensive care medicine

The birth of intensive care medicine occurred in 1952, during the last worldwide epidemic of poliomyelitis. In Copen-

hagen, Denmark, this scourge was unprecedented in its number of victims, in the high attack rate among adults, and in the severity of the accompanying paralysis. The lessons learned while ventilating hundreds of patients, who were unable to breathe by themselves, prompted the rapid design, manufacture, and extensive deployment of the prototypes of modern ventilators. The newly developed team – anesthetist, clinician, clinical physiologist, supplemented by nurses and medical students – was a better organization than the preexisting hierarchical system for coping with such a huge problem (31).

Blegdams Hospital, 1952

The staff at Blegdams hospital in Copenhagen for communicable diseases was ill prepared for the epidemic. During the first three weeks, 31 patients with respiratory muscle paralysis or bulbar polio were admitted and



Fig. 14: Bjorn Ibsen (1915-), as a young anesthetist, created the world's first intensive care unit in Copenhagen during the 1952 polio epidemic. At one time, over 100 patients were artificially ventilated manually by volunteers squeezing rebreathing bags with oxygen. He recruited Astrup to help measure patient PCO_2 .

Bjorn Ibsen (Fig. 14), anesthetist at Copenhagen's university hospital. Lassen not only had to overcome a certain degree of professional pride in seeking „outside“ help, he was genuinely skeptical about the contribution that an anesthetist could make. Anesthesiology was just emerging as a medical specialty; it was held in low regard, and its activities were confined to the operating room. Lassen did invite Ibsen to a meeting on August 25th, 1952, where the hospital's leading physicians were planning to discuss the catastrophe. One of

the things mentioned at the meeting was that the patients died with a high content of total carbon dioxide in the blood as measured by the Van Slyke manometric method. According to convention at the time, this meant the patients had a metabolic alkalosis. When this was said, Ibsen immediately commented that the high values just as well could be explained as retention of carbon dioxide. After the meeting, Ibsen examined some patients, studied their records, looked at specimens from four autopsies, and became convinced that the patients had died from lack of ventilation. Blegdams hospital's physicians had focused on assisting their patients' breathing and supplied oxygen when needed, using the presence of cyanosis as a guide; in the process, they had ignored the accumulation of carbon dioxide from inadequate exchange of air.

At the meeting, Ibsen proposed to use hand-supplied positive pressure instead of the customary machine-generated negative pressure, and gaining access to the airway with a balloon-cuffed tube inserted through a tracheotomy. He proposed to use a „Waters to-and-fro“ rebreathing system in which the patient would be ventilated by the caretaker squeezing the rubber bag into which oxygen or air was flowing. Such a system had never been tried there before.

Lassen gave permission to go ahead, and the next day, August 26, a 12 year old girl, who was thought to be dying from severe polio, was tracheotomized, intubated and manually ventilated. It was stormy, but it worked. Total CO_2 in serum fell from about 40 to below 20 mM, demonstrating that Ibsen was correct. By using an instrument called a carbovisor that measured expired carbon dioxide, Ibsen demonstrated to the local physicians how he could manipulate the patient's carbon dioxide levels by varying the frequency and force of his manual compressions of the bag. He could also make the clinical manifestations attributable to carbon dioxide retention come and go.

Poul Astrup, director of the clinical laboratory, installed a pH meter in his tissue culture „room“ to make $37^\circ C$ measurements. Suffering from the heat while working there, he confirmed Ibsen's prediction that patients with terminal stage bulbar polio were acidotic, not alkalotic. He prevailed on Radiometer A/S in Copenhagen to provide a thermostatically controlled pH electrode that they had recently developed for biological measurements on small samples, including blood. This led to his many studies described above in developing the equilibration method for PCO_2 and acid-base measurements.

Jolted from his initial skepticism, Lassen, now convinced, devoted himself energetically to implementing the new treatment. Teams of internists, otolaryngologists, and anesthetists were organized to deal with the flood of

new patients. And hands were needed, lots of hands, to squeeze the bags to ventilate the patients 24 hours a day during the two to three months it usually took for them to recover the ability to breathe. At the peak of the epidemic, 40 to 50 new patients were admitted everyday. At one time, over 100 patients required manual breathing assistance. Initially, the „hands“ belonged to medical students, who worked four shifts of six hours each. When the need exceeded the number of available medical students, dental students, nurses and other students were recruited. According to one observer, in total, approximately 1500 students contributed 165000 hours of life-preserving service, squeezing rubber bags.

After Ibsen's persuasive demonstration of the real clinical hazards of underventilation, regular arterial blood samples were taken from manually ventilated patients for measurements of pH, using the new Radiometer electrode, and total carbon dioxide, by Van Slyke's method. After calculating PCO_2 from the Henderson-Hasselbalch equation, the medical students were given instructions, when needed, about how to modify the frequency and intensity of their ventilatory efforts.

Aftermath

Primitive though it was, Ibsen's approach was highly successful. The mortality rate of ventilated patients dropped from 90% to 25% at the end of the epidemic, and the world took notice. Physicians from all over Europe visited Blegdams hospital and were impressed by what they saw. Everyone recognized the need to replace the medical students, good as they were, with machines capable of delivering positive pressure ventilation. Swedish physician-engineer Carl-Gunnar Engström had designed and built a motor driven piston ventilator in 1950. In the autumn of 1952, Engström's ventilator was taken to Blegdams hospital for the treatment of patients with bulbar polio. More ventilators were manufactured in time to be available the following summer when poliomyelitis struck Stockholm with a ferocity similar to that experienced in Copenhagen.

As the word spread, new ventilators were designed, built, and marketed with extraordinary speed. By 1953, hospitals searching for positive-pressure machines could choose from among several different models and trademarks. Within a few years, the switch from negative pressure to positive pressure for mechanical ventilation was complete throughout Europe. Hospitals in the United States treated patients with poliomyelitis with iron lungs until pneumatic ventilators such as the Bird, Emerson and Bennett were introduced in the late 1950s.

As could be expected from the early successes, these prototype units began welcoming not just polio patients. Others were treated with respiratory failure from any cause, lung disease, drug overdose, central nervous

system impairment, and after thoracic or other surgery, in some instances using paralysis, sedation and artificial ventilation for a few days while healing proceeded. And not long afterward, highly specialized units began to appear in which facilities and expertise were focused on single groups of patients: premature babies, ones with burns, heart attacks or arrhythmias, open-heart surgery, neurosurgical or neurologic disorders, and on and on depending on local needs and politics.

Another formative lesson learned from the Blegdams hospital experience was the vital importance of the clinical laboratory in the care of critically ill patients. Monitoring the adequacy of ventilation and acid base balance using arterial samples proved crucial.

There are changes taking place now, which alter the availability and methods of blood gas analysis in the USA. Regulatory agencies have decreed that only licensed technologists may operate these automated blood gas analyzers. This has resulted in reduced availability of rapid analysis in many locations because the cost of employing a licensed technologist, 24 hrs per day, cannot be justified. There may have been economic motivations behind this change, since it has resulted in a transfer of the devices, personnel and service to pathology laboratories and out of intensive care, operating rooms, and other locations. Pressure on the regulatory agencies for this change is said to have originated with pathologists.

At the same time, technologic changes have permitted introduction of bedside, or hand-held blood gas analysis devices. These use disposable analytic cartridges, operate with newer optical sensors in some cases, and do not fall under the category of the bench-top blood gas analysis, so can be performed by physicians, nurses and respiratory therapists, without laboratory technology certification. In general, this change may have reduced accuracy because the devices are not calibrated automatically just before analysis is done. The charges for bench-top blood gas analysis in most locations were far higher than actual analytic cost, yielding major profit to whoever owned or operated the devices. It remains unclear whether cost containment will further impede availability and accuracy in this field.

The introduction of pulse oximetry has had a major effect on the frequency of blood gas analysis. Clinicians soon learned that abnormal pH and PCO_2 were trivial threats compared with hypoxia. This knowledge facilitated a shift toward acid base evaluation using venous instead of arterial blood, both because sampling was easier and because acid base status changes occur more slowly than oxygenation failure.

Pulse oximetry also severely cut into the use of transcutaneous PO_2 and PCO_2 monitoring. This dip seems to have partially reversed because the continuously avail-

lable PCO₂ assessment has proven of additional value in both neonates and adults in some critical care situations, even when skin PO₂ is recognized to be an inadequate index of arterial oxygenation. The tcPCO₂ devices provide a very stable and sensitive monitor of changes produced by subtle manipulations of artificial ventilation, CPAP, PEEP, rate and depth, etc, and of the influences of sedative and opioid medications. Our prediction is that use of tcPCO₂ will increase.

An interesting development may lead to another change in practice. Pulse oximeters are becoming so small, rapidly responding and battery operated that they can be carried by the clinician for use whenever approaching a patient for decision making. This may decrease the need for permanently installed oximeters at each bedside. Such portable devices were recently used in climbing Mt. Everest.

A major direction of monitoring is now toward non-invasive techniques. Doppler ultrasound devices can estimate pulmonary artery pressure, and 3rd generation pulse oximeters now can measure cardiac output, only needing a hemoglobin analysis. The dangers of using cardiac catheters have driven these changes.

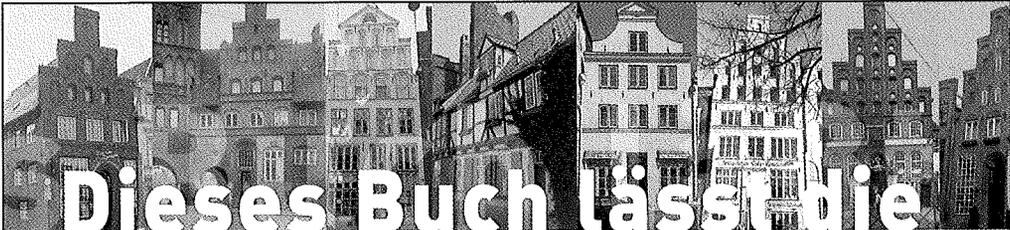
Closing note

As our careers in clinical monitoring approach their ends, Ewald and I may look through the retrospectoscope of Julius Comroe to note how our work has helped make ill people safer in the care of their doctors, nurses and hospitals. In my opinion, the future problems are not technological but economic, less dependent on devices than on devotion of caregivers and reestablishing the dominance of quality of care over bottom-line economics.

References

1. Hornberger C, Knoop P, Nahm W, Matz H, Konecny E, Gehring H, Bonk R, Frankenberger H, Meyfroidt G, Wouters P, Gil-Rodriguez J, Ponz L, Benekos K, Valais J, Avgerinos J, Karoutis A, Ikiades A, Weininger S (2000) A prototype device for standardized calibration of pulse oximeters. *J Clin Mon Comp* 16(3):161-169
2. Astrup P, Severinghaus JW (1986) *The History of Blood Gases, Acids and Bases*. Copenhagen, Munksgaard , 332 pp
3. Severinghaus JW, Astrup P, Murray J (1998) Blood gas analysis and critical care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 157: S114-S122
4. Severinghaus JW, Astrup PB (1987) *History of Blood Gas Analysis*. International Anesthesiology Clinics, Winter, Volume 25, No. 4. Boston, Little Brown, pp 1-224
5. Black J (1754) *Dissertatio Medico Inauguralis, de Humore acido a cibus orto, et Magnesia alba*. Edinburgh, 8,46 pp
6. Boyle R (1680) *The sceptical chymist or chymico-physical doubts and paradoxes*. Oxford: Henry Hall
7. Severinghaus, JW (2002) Priestley, the furious free thinker of the enlightenment, and Scheele, the taciturn apothecary of Uppsala. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:2-9

8. Lavoisier AL (1862-1893) *Oeuvres de Lavoisier*. Paris: Imprimerie Impériale
9. Magnus HG (1845) Über das Absorptionsvermögen des Blutes für Sauerstoff. *Ann Phys Chem* 66:177
10. Meyer L (1857) *Die Gase des Blutes*. Göttingen: Dieterich.
11. Hoppe-Seyler F (1862) Über das Verhalten des Blutfarbstoffes im Spektrum des Sonnenlichtes. *Arch Path Anat Physiol* 23:446
12. Hüfner CG (1894) Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffes. *Arch Path Anat Physiol*:130
13. Bert P (1878) *La pression barometrique*. Paris: G. Masson
14. Bohr C, Hasselbalch KA, Krogh A (1904) Über einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skand Arch Physiol* 16:402-412
15. Severinghaus JW (1979) Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *J Appl Physiol* 46:599-602
16. Arrhenius SA (1887) Über die Dissoziation der in Wasser gelösten Stoffe. *Z Physik Chemie* 1:631-658
17. Ostwald WF (1896) *Elektrochemie, ihre Geschichte und Lehre*. Leipzig: Veit & Co
18. Nernst WH (1889) Die elektromotorische Wirksamkeit der Ionen. *Z Physik Chemie* 4:129-181
19. Heyrovsky J (1922) Electrolysis with the dropping mercury electrode. *Chemicke Listy* 16:256-304
20. Sørensen SPL (1929) Enzymstudien II. Mitteilung über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. *Biochem Z* 21:131-304
21. Henderson LJ (1928) *Blood*. New Haven: Yale Univ Press
22. Hasselbalch KA (1917) Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z* 78:112
23. Van Slyke DD, O'Neill JM (1924) The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. *J Biol Chem* 61:523
24. Astrup P (1956) A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma and bicarbonate content in „separated“ plasma at a fixed carbon dioxide tension. *Scand J Clin Lab Invest* 8:33
25. Siggaard Andersen O, Engel K, Jørgensen K, Astrup P (1960) A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Lab Invest* 12:172-176
26. Stow RW, Baer RF, Randall B (1957) Rapid measurement of the tension of carbon dioxide in blood. *Arch Phys Med Rehabil* 38:646-650
27. Severinghaus JW, Bradley AF (1958) Electrodes for blood PO₂ and PCO₂ determination. *J Appl Physiol* 13:515-520
28. Clark LC, Jr (1981) Measurement of oxygen tension: a historical perspective. *Crit Care Med* 9:960-962
29. Millikan GA (1942) The oximeter: an instrument for measuring continuously oxygen saturation of arterial blood in man. *Rev Sci Instr* 13:434-444
30. Aoyagi, T, Kishi M, Yamaguchi K, Watanabe S (1974) Improvement of an earpiece oximeter. In: Abstracts of the 13th annual meeting of the Japanese Society for Medical Electronics and Biological Engineering. Osaka, JSMEBE:90-91 (Japan)
31. Wackers GL (1994) Modern anaesthesiological principles for bulbar polio: manual IPPR in the 1952 polio-epidemic in Copenhagen. *Acta Anaesth Scand* 38:420-431



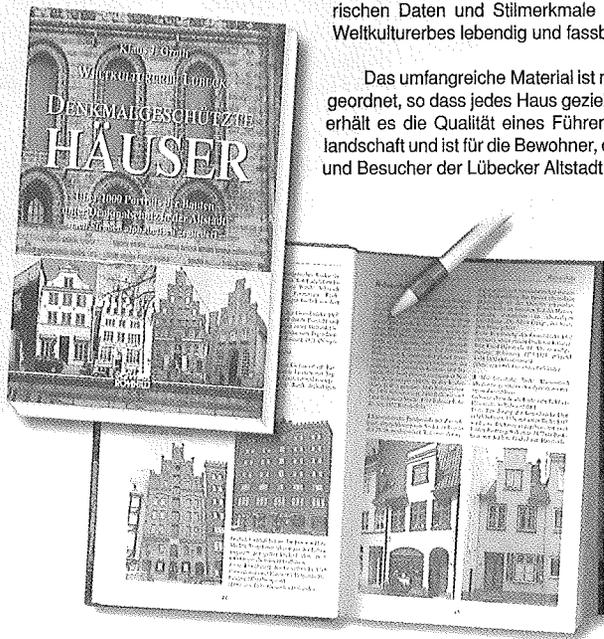
Dieses Buch lässt die Häuser erzählen...

Wenn alte Häuser erzählen könnten...

Nur die Stadt, die ihr modernes Leben mit ihrer Tradition verbindet und ihre historischen Häuser in die Gegenwart integriert, entfaltet wirkliche Lebensqualität und hat tragfähige Entwicklungschancen. Allein die historisch geprägten Städte haben ein individuelles Erscheinungsbild, das ihren Wiedererkennungswert im Spektrum der europäischen Stadt sichert. Sie werden damit zu Orten, an denen sich die Bewohner heimisch fühlen und wohin Gäste gerne zu Besuch kommen. Je länger die in einer Stadt erlebbare Tradition zurückreicht und je älter ihre Häuser sind, um so vielfältiger ist die ortsbezogene Lebensqualität.

Das hier vorliegende Buch setzt sich mit diesem Phänomen der Altstadt auseinander und möchte dem Leser die Vielschichtigkeit der historischen Häuser des Weltkulturerbes näher bringen, die aufgrund ihres besonderen Denkmalwertes in das Denkmalbuch der Hansestadt Lübeck eingetragen sind. Es informiert über ihre wichtigsten historischen Daten und Stilmerkmale und macht die Geschichte des Weltkulturerbes lebendig und fasstbar.

Das umfangreiche Material ist nach Straßen und Hausnummern geordnet, so dass jedes Haus gezielt aufgesucht werden kann. Damit erhält es die Qualität eines Führers durch die Lübecker Denkmallandschaft und ist für die Bewohner, die Hauseigentümer sowie Gäste und Besucher der Lübecker Altstadt von Interesse.



WELTKULTURERBE LÜBECK DENKMALGESCHÜTZTE HÄUSER

Über 1000 Porträts der Bauten unter
Denkmalschutz in der Altstadt
-nach Straßen
alphabetisch gegliedert-
von Klaus J. Groth

ISBN 3-7950-1231-7, 426 Seiten,
Format 14,7 x 21 cm,
Festeinband € 19,80

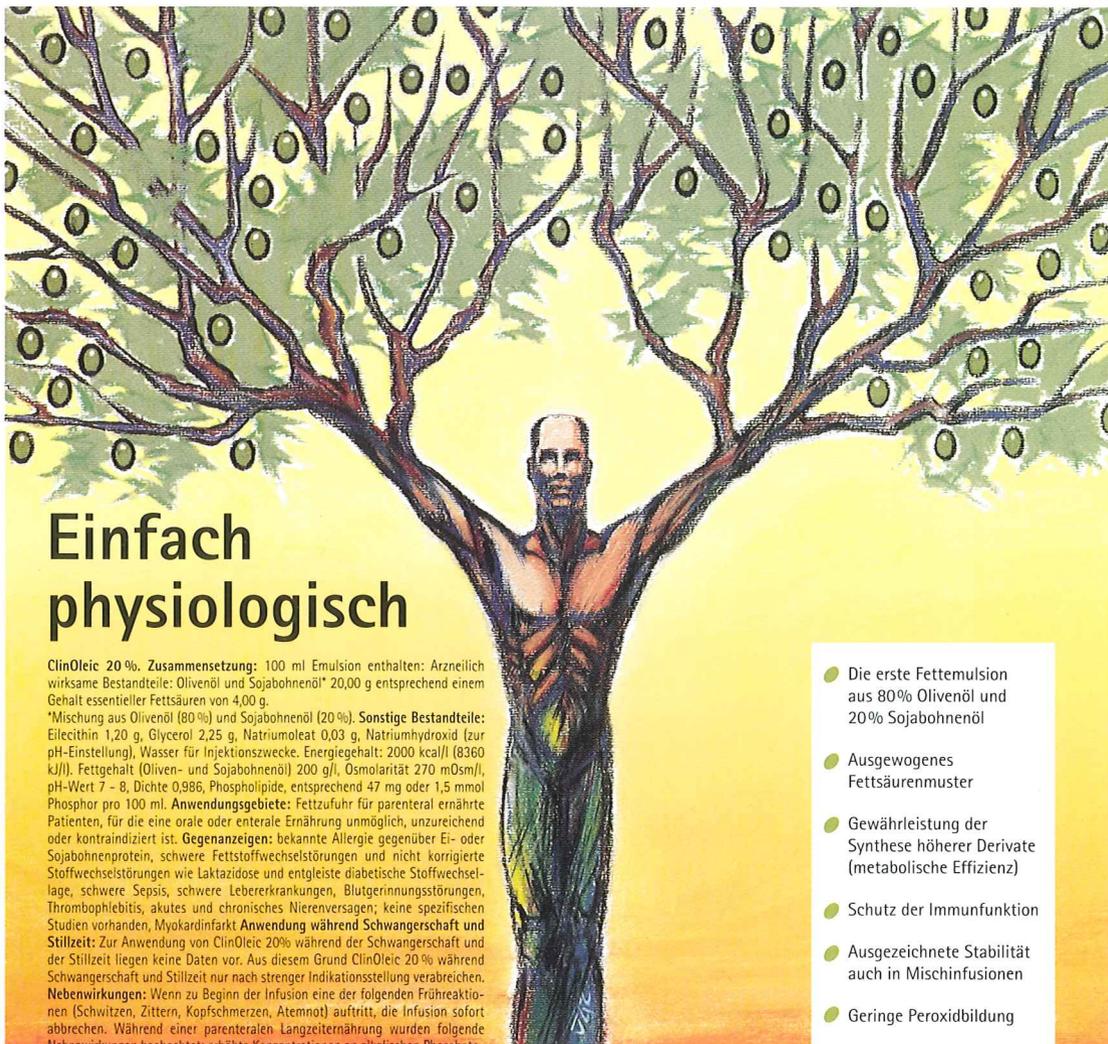
FÜR IHRE BESTELLUNG WENDEN SIE SICH BITTE AN:



**SCHMIDT
RÖMHILD**

DEUTSCHLANDS
ÄLTESTES VERLAGS-
UND DRUCKHAUS
SEIT 1579

Mengstraße 16 Tel. (04 51)70 31-01
23552 Lübeck Fax (04 51)70 31-2 81
Internet: www.schmidt-roemhild.de
E-mail: msr-vertrieb@t-online.de



Einfach physiologisch

ClinOleic 20 %, **Zusammensetzung:** 100 ml Emulsion enthalten: Arzneilich wirksame Bestandteile: Olivenöl und Sojabohnenöl* 20,00 g entsprechend einem Gehalt essentieller Fettsäuren von 4,00 g.

*Mischung aus Olivenöl (80 %) und Sojabohnenöl (20 %). **Sonstige Bestandteile:** Eilecithin 1,20 g, Glycerol 2,25 g, Natriumoleat 0,03 g, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Energiegehalt:** 2000 kcal/l (8360 kJ/l). **Fettgehalt (Oliven- und Sojabohnenöl)** 200 g/l, **Osmolarität** 270 mOsm/l, **pH-Wert** 7 - 8, **Dichte** 0,986, **Phospholipide**, entsprechend 47 mg oder 1,5 mmol Phosphor pro 100 ml. **Anwendungsgebiete:** Fettzufuhr für parenteral ernährte Patienten, für die eine orale oder enterale Ernährung unmöglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** bekannte Allergie gegenüber Ei- oder Sojabohnenprotein, schwere Fettstoffwechselstörungen und nicht korrigierte Stoffwechselstörungen wie Laktazidose und entgleiste diabetische Stoffwechsellage, schwere Sepsis, schwere Lebererkrankungen, Blutgerinnungsstörungen, Thrombophlebitis, akutes und chronisches Nierenversagen; keine spezifischen Studien vorhanden, Myokardinfarkt **Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit:** Zur Anwendung von ClinOleic 20% während der Schwangerschaft und der Stillzeit liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund ClinOleic 20% während Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung verabreichen. **Nebenwirkungen:** Wenn zu Beginn der Infusion eine der folgenden Frühreaktionen (Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Atemnot) auftritt, die Infusion sofort abbrechen. Während einer parenteralen Langzeiternährung wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: erhöhte Konzentrationen an alkalischen Phosphatasen, Transaminasen und Bilirubin, selten: Hepatomegalie und Gelbsucht, moderate Thrombozytopenie. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker über auftretende Nebenwirkungen, besonders jene, die nicht in der Gebrauchsinformation aufgeführt sind. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise:** Beim geringsten Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion (wie zum Beispiel Fieber, Frösteln, Hautrötung, Atemnot etc.) die Infusion sofort abbrechen. Plasmatriglyceridspiegel und Plasmatriglyceridclearance täglich messen. Unter laufender Infusion darf die Triglyceridkonzentration im Serum 3 mmol/l nicht überschreiten. Mit der Infusion erst beginnen, wenn die Triglyceridkonzentration im Serum auf den Ausgangswert zurückgegangen ist. Bei intravenöser Langzeit- oder Kurzzeiternährung je nach Gesundheitszustand des Patienten die alkalischen Phosphatasen und das Gesamt-Bilirubin regelmäßig bestimmen. Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes oder Stoffwechselstörungen vor der Verabreichung von ClinOleic 20% korrigieren. Fettemulsionen zusammen mit Kohlenhydraten und Aminosäuren verabreichen, um eine metabolische Azidose zu vermeiden. Blutzucker, Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte, Wasserhaushalt und Blutbild unbedingt regelmäßig überprüfen. Vor dem Gebrauch überprüfen, daß die Emulsion homogen ist und die Flasche keine Risse oder Splitter aufweist.

Pharmazeutischer Unternehmer: Baxter Deutschland GmbH, Edisonstr. 3-4, D-85716 Unterschleißheim, Tel.: (089) 3 1701-0

- Die erste Fettemulsion aus 80% Olivenöl und 20% Sojabohnenöl
- Ausgewogenes Fettsäurenmuster
- Gewährleistung der Synthese höherer Derivate (metabolische Effizienz)
- Schutz der Immunfunktion
- Ausgezeichnete Stabilität auch in Mischinfusionen
- Geringe Peroxidbildung
- Positiver Einfluß auf den Antioxidantienstatus

Jetzt auch für die
Pädiatrie

ClinOleic®

Lösungen & Therapiesysteme

Baxter