

Diplomarbeit

Update zur nicht-invasiven perioperativen Hämoglobin Messung, ein systematisches Review

eingereicht von

Thomas Webinger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

Univ. FA Dr.med.univ. Dr.scient.med. Honnef Gabriel

und

Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. Bornemann-Cimenti Helmar, MBA MSc

Graz am 11.04.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 11.04.2025

Thomas Webinger eh.

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich von ganzem Herzen bei all jenen bedanken, die mich während jeglicher Phasen der Erstellung dieser Arbeit ermutigt sowie fortlaufend unterstützt haben und mir stets Kraft gespendet haben.

Mein größter Dank gilt meinen Betreuern Univ. FA Dr.med.univ. Dr.scient.med. Honnef Gabriel und Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. MBA MSc Bornemann-Cimenti Helmar welche mir von der Themenfindung bis zur Fertigstellung mit Rat, Geduld und Expertise zur Seite standen. Vielen Dank für die aufgewendete Zeit, die Unterstützung sowie die Beantwortung etlicher Fragen.

Ein besonderes Dankeschön geht auch an meine Eltern, welche mich all die Jahre in allen Bereichen unterstützten. Ihr hattet immer ein offenes Ohr für mich und habt mich jedes Mal aufs Neue motiviert. Dabei seid ihr eine zentrale Stütze in dieser Zeit gewesen, auf die ich mich immer verlassen konnte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Verlobten für die aufbauenden Worte sowie den mentalen Beistand während des gesamten Studiums bedanken.

Zusammenfassung

Einführung

Die Hämoglobinkonzentration im Blut ist ein wichtiger und oft bestimmter Laborparameter in der Klinik. Bisher wird dieser im klinischen Alltag fast ausschließlich im Labor nach vorangegangener Blutabnahme bestimmt. Neuere Messmethoden ermöglichen jedoch die nicht-invasive Messmethode mit Geräten, welche den Hb-Spiegel ähnlich einem Pulsoxymeter transkutan am Finger messen. Diese Studie konzentriert sich auf den Vergleich hinsichtlich Genauigkeit und möglicher Einflussfaktoren der nicht-invasiven Hb-Messung sowie deren Potential in der Anämiediagnostik.

Methodik

Es wurden eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu erfolgte eine PubMed-Suche mit der Suchfunktion „(((“non invasive” OR “non-invasive”) AND (“hemoglobin” OR “Haemoglobin”)) AND (measurement)). Eingeschlossen wurden alle klinischen Studien der letzten 10 Jahre. Die Extraktion der Daten erfolgte nach den Prisma 2022 Guidelines.

Resultate

Von den Anfangs 935 Referenzen blieben nach vollendeter Datenextraktion noch neun Studien über. Die meisten der eingeschlossenen Studien beschreiben eine zu geringe Genauigkeit im Einsatz der nicht-invasiven Hb-Messung. Als Einflussfaktoren wurden vorwiegend der Einfluss des Geschlechtes und des Perfusionsindex beschrieben. Hierbei kommen die Studien bei beiden Einflussfaktoren zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Auch für den Einsatz in der Anämie-Diagnostik weist die nicht-invasive Hb-Messung zum derzeitigen Stand eine zu geringe Messgenauigkeit auf.

Conclusio

Zum derzeitigen Entwicklungsstand ist die nicht-invasive Hb-Messung noch nicht genau genug, um klinische Entscheidungen auf deren Basis treffen zu können. Es braucht weitere Entwicklungen und Optimierungen dieser Messtechnologie sowie weitere Forschungen hinsichtlich der Einflussfaktoren.

Abstract

Introduction

Hemoglobin concentration is an important and often measured laboratory parameter in clinical practice. Until now, it has been almost exclusively determined in clinical routine by laboratory-analysis after a blood draw. However, newer measurement methods enable non-invasive measurement with devices that measure Hb levels transcutaneously, similar to a pulse oximeter. This study focuses on the comparison regarding the accuracy and potential influencing factors of non-invasive Hb measurement as well as its potential in anaemia diagnostics.

Methods

A systematic literature review was conducted. A PubMed search was performed using the search function “(((“non invasive” OR “non-invasive”) AND (“hemoglobin” OR “Haemoglobin”)) AND (measurement)). All clinical studies from the last 10 years were included. Data extraction was performed according to the PRISMA 2022 guidelines.

Results

Out of the initial 935 references, nine studies remained after data extraction. Most of the included studies describe insufficient accuracy in the use of non-invasive Hb measurement. Influencing factors mainly included gender and perfusion index. Studies on both influence factors yielded varying results.

The non-invasive Hb measurement also shows insufficient accuracy for use in anemia diagnostics at the current state.

Discussion

At the current stage of development, non-invasive Hb measurement is not accurate enough to base clinical decisions on it. Further development and optimization of this measurement technology are needed, as well as more research into the influencing factors.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Bisher erfolgten keine Veröffentlichungen

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNGEN.....	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
ANGABEN VON BEREITS ERFOLGTEN VERÖFFENTLICHUNGEN.....	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XI
TABELLENVERZEICHNIS.....	XII
1. EINLEITUNG	1
1.1. ANÄMIE	1
1.1.1. Einteilung von Anämien	1
1.1.2. Allgemeine Klinik von Anämien	3
1.1.3. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der häufigsten Anämieformen.....	3
1.1.3.1. Eisenmangelanämie	3
1.1.3.2. Blutungsanämien	8
1.1.3.3. Anemia of chronic disease	10
1.1.4. Präoperative Anämie	12
1.1.5. Perioperative Anämie	13
1.2. PATIENT BLOOD MANAGEMENT	14
1.3. HÄMOGLOBIN MESSUNG.....	18
1.3.1. Hämoglobin.....	18
1.3.1.1. O ₂ Affinität von Hämoglobin	19
1.3.2. invasive Hämoglobin Messung.....	22
1.3.2.1. Blutabnahme.....	24
1.3.3. Nicht-invasive Hb-Messung	26
1.4. BLAND-ALTMANN ANALYSE	28
2. METHODIK.....	29
2.1. STUDIENAUFBAU UND SUCHSTRATEGIE	29
2.2. STUDIEN- EIN- UND AUSSCHLUSS	29
2.3. STUDIENZIEL	29
2.4. DATENEXTRAKTION	30
2.5. FLUSSDIAGRAMM	31

3.	ERGEBNISSE.....	32
3.1.	EINGESCHLOSSENE STUDIEN	32
3.1.1.	<i>Accuracy and trending ability of hemoglobin measurement by the Pulse CO-Oximeter during vascular surgery</i>	<i>32</i>
3.1.2.	<i>Accuracy and trending of non-invasive hemoglobin measurement during different volume and perfusion statuses.....</i>	<i>33</i>
3.1.3.	<i>Continuous monitoring of haemoglobin concentration after in-vivo adjustment in patients undergoing surgery with blood loss</i>	<i>34</i>
3.1.4.	<i>Evaluation of the usefulness of non-invasive serum haemoglobin measurement in a perioperative setting in a prospective observational study</i>	<i>35</i>
3.1.5.	<i>Impact of acute changes in perfusion index and blood pressure on the accuracy of non-invasive continuous hemoglobin concentration measurements during induction of anesthesia.....</i>	<i>36</i>
3.1.6.	<i>Pressure-dependent changes in haematocrit and plasma volume during anaesthesia, a randomised clinical trial</i>	<i>37</i>
3.1.7.	<i>The usefulness of non-invasive co-oximetry haemoglobin measurement for screening pre-operative anaemia</i>	<i>38</i>
3.1.8.	<i>Usefulness of non-invasive spectrophotometric haemoglobin estimation for detecting low haemoglobin levels when compared with a standard laboratory assay for preoperative assessment.....</i>	<i>39</i>
3.1.9.	<i>Validity of accuracy and trending ability of non-invasive continuous total hemoglobin measurement in complex spine surgery: a prospective cohort study.....</i>	<i>41</i>
3.2.	GENAUIGKEIT DER NICHT-INVASIVEN HB-MESSUNG	42
3.3.	EINFLUSSFAKTOREN, WELCHE DIE NICHT-INVASIVE HB-MESSUNG BEEINFLUSSEN KÖNNEN	43
3.3.1.	<i>Perfusionsindex (PI)</i>	<i>43</i>
3.3.2.	<i>Geschlecht.....</i>	<i>44</i>
3.3.3.	<i>Sonstiges</i>	<i>45</i>
3.4.	NICHT-INVASIVE HB-MESSUNG IN DER ANÄMIE DIAGNOSTIK	46
4.	DISKUSSION.....	47
4.1.	BEANTWORTUNG DER FORSCHUNGSFRAGEN.....	47
4.1.1.	<i>Wie akkurat ist die nicht-invasive Hb-Messung im Vergleich zur herkömmlichen invasiven Hb-Messung?</i>	<i>47</i>
4.1.2.	<i>Welche Einflussfaktoren können die Ergebnisse der nicht-invasiven Hb-Messung verfälschen?.....</i>	<i>48</i>
4.1.3.	<i>Ist es möglich mit der nicht-invasiven Hb-Messung eine Anämie mit hinreichender Genauigkeit zu diagnostizieren?.....</i>	<i>50</i>
4.2.	LIMITATIONEN.....	51

4.3.	CONCLUSIO	52
5.	LITERATURVERZEICHNIS.....	53

Abkürzungen und deren Erklärung

AHA	Automated Hematology Analyzer
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
HiCN	Hämiglobincyanid
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgE	Immunglobulin E
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
NO	Stickstoffmonoxid
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PI	Perfusionsindex
PNU	präoperative Narkose Untersuchung
SD	Standartabweichung
SpHb	nicht-invasive Hämoglobin Konzentration
TACO	Transfusionsbedingte Hypervolämie
TRALI	Transfusionsbedingtes akutes Lungenversagen
TRIM	Transfusionsassoziierte Immunmodulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Sauerstoffbindungskurve mit links und rechts Verschiebung.....	20
Abbildung 2 WHO Color Scale	23
Abbildung 3: Messprinzip der Photoplethysmographie.....	26
Abbildung 4 Beispiel Bland-Altman-Plot	28
Abbildung 5 Flussdiagramm Datenextraktion	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Physiologische Transfusionstrigger.....	17
Tabelle 2 klinische Einflussfaktoren mit erhöhtem Hb Bedarf.....	18
Tabelle 3 Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung.....	42
Tabelle 4 nicht-invasive Hb-Messung in der Anämie Diagnostik.....	46

1. Einleitung

1.1. Anämie

Eine Anämie ist ein Zustand bei dem die physiologischen Bedürfnisse des Körpers aufgrund einer zu geringen Hämoglobinkonzentration und einer damit einhergehenden Verminderung der Sauerstofftransport-Kapazität nicht mehr adäquat gedeckt werden können. Diese physiologischen Bedürfnisse sind jedoch individuell und unter anderem von Alter, Geschlecht, Seehöhe, Nikotinabusus oder einer bestehenden Schwangerschaft abhängig.

Die WHO definierte bereits 1968 Grenzwerte, welche für das Vorliegen einer Anämie sprechen. So spricht man ab einer Hämoglobinkonzentration unter 13 g/dl bei Männern sowie bei einer Konzentration unter 12 g/dl bei Frauen von einer Anämie. Abseits der WHO-Definition kann auch der Hämatokrit-Wert herangezogen werden. Hier spricht man ab einem Wert von unter 42% bei Männern bzw. von unter 38% bei Frauen von einer Anämie.

Für Kinder und Schwangere gelten andere Grenzwerte. Bei Kindern ändert sich der Grenzwert je nach Alter zwischen 11 und 12 g/dl. Bei schwangeren Frauen schwankt die Hämoglobinkonzentration aufgrund des physiologischen Anstiegs des Blutvolumens. Man spricht hier erst unter 11 g/dl von einer Anämie. (1,2)

1.1.1. Einteilung von Anämien

Die Einteilung der Anämien kann zum einen durch die Erythrozytenindizes erfolgen, hier sei vor allem das MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) genannt, als auch durch die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen der Anämie-Entstehung.

Einteilung nach dem MCV

Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) beschreibt die gemittelte Größe der einzelnen Erythrozyten. Diese sollte physiologisch zwischen 80 und 95 fl liegen. Ist das Volumen kleiner, spricht man von einer mikrozytären Anämie. Diese tritt zum Beispiel im Rahmen von Eisenmangelanämien auf. Bei einem erhöhten MCV spricht man von einer makrozytären Anämie. Beispiele hierfür sind unter anderem Vitamin B12- oder Folsäuremangel Anämien. Daneben gibt es auch noch Anämien mit normwertigem MCV, die normozytären Anämien. (3)

Einteilung anhand der Pathogenese

Hierbei wird zwischen Störungen der Erythropoese und Erythrozytendestruktion unterschieden.

Bei Störungen der Erythropoese kommt es zur Schädigung der Stamm- und Vorläuferzellen der Hämatopoese. Dies tritt unter anderem bei der aplastischen Anämie auf. Ebenso kann eine Störung der Erythropoese durch eine gestörte Zellproliferation und Zellreifung ausgelöst werden. So kommt es bei einem Vitamin B12 oder Folsäuremangel zu einer gestörten DNA-Synthese und bei einem Eisenmangel zu einer gestörten Hämoglobin-Synthese.

Eine Erythrozytendestruktion geht mit einem vermehrten Abbau bzw. Verlust von Erythrozyten einher. Dies tritt unter anderem bei intrinsischen Defekten der Erythrozyten auf. Beispielsweise bei Membrandefekten wie einer Sphärozytose, bei Enzymdefekten wie einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder auch bei Hämoglobinopathien wie der Sichelzellanämie. Daneben gibt es noch Hämolysen aufgrund extrinsischer Noxen. Diese können durch autoimmunologische, mechanische, toxische oder auch infektiologische Genese bedingt sein. Im weiteren Sinne gehört auch Blutverlust in diese Gruppe, da die verlorenen Erythrozyten auch hier nicht mehr am Sauerstofftransport teilhaben können. (3)

1.1.2. Allgemeine Klinik von Anämien

Die Klinik der Anämie ergibt sich durch die verminderte Sauerstofftransportkapazität und der damit einhergehenden eingeschränkten Sauerstoffversorgung des Gewebes. Der Körper versucht dies durch Steigerung des Herzzeitvolumens auszugleichen. Das Herz wird tachykard und die Blutdruckamplitude erhöht sich. In schweren Fällen kann es durch die damit einhergehende Mehrbelastung des Herzens zu Zeichen einer Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Ödemen oder Nykturie kommen.

Weitere Symptome lassen sich auf die verminderte Sauerstoffversorgung der Gewebe zurückführen. Teilkompensiert wird dies durch den Anstieg von intrazellulärem 2,3-Diphosphoglyzerat, welches die Sauerstoffbindungskurve nach rechts verlagert und somit die Abgabe von Sauerstoff erleichtert. Mit diesem Mechanismus kann jedoch lediglich ein Abfall von 2-3 g/dl kompensiert werden. Darüber hinaus treten trotzdem die Symptome einer Minderversorgung wie Schwäche, Müdigkeit, Blässe und Konzentrationsstörungen auf. Bei schweren Anämien kann es zusätzlich zu Synkopen, Angina Pectoris oder Claudicatio intermittens kommen. (4–6)

1.1.3. Ätiologie, Diagnostik und Therapie der häufigsten Anämieformen

1.1.3.1. Eisenmangelanämie

Die Eisenmangelanämie ist die häufigste Anämieform. Rund ein Drittel der Menschen weltweit sind von Anämien betroffen. Die Hälfte lässt sich hierbei direkt auf einen Eisenmangel zurückführen. Betroffen sind vor allem Frauen im gebärfähigen Alter. In Entwicklungsländern betrifft dies über 50% dieser Patientenpopulation. In Europa ist die Prävalenz zwar deutlich geringer, trotzdem liegt der Wert bei 10% der Frauen im gebärfähigen Alter. (2,7)

1.1.3.1.1. Eisenstoffwechsel, Physiologie und Pathophysiologie

Der Eisenstoffwechsel des Menschen weist relativ große geschlechtsspezifische Unterschiede auf. So speichert ein gesunder normalgewichtiger Mann ca. 3,5 g Eisen (≈ 50 mg/kg) und eine gesunde normalgewichtige Frau nur etwa 2,1 g (≈ 35 mg/kg). Des Weiteren ist der tägliche Eisenverlust von Frauen mit 2 mg/Tag doppelt so groß wie bei Männern. Gründe hierfür sind vor allem ein vermehrter chronischer Blutverlust im Zuge der Menstruation sowie auch eine vermehrte maternale und fetale Erythrozytenproduktion im Rahmen von Schwangerschaften. (2,7,8)

Die Eisenaufnahme erfolgt über die Nahrung und wird duodenal absorbiert. Häm- Fe^{2+} , welches vor allem in Fleisch und Fisch vorkommt, kann direkt über den Häm-Transporter HCP1 aufgenommen werden. Bei Nicht Häm- Fe^{2+} ist die Aufnahme etwas komplizierter. Dreiwertiges Fe^{3+} muss zunächst durch das Enzym Ferrireduktase, welches an der luminalen Oberfläche der Mukosazellen sitzt, zu zweiwertigem Fe^{2+} reduziert werden. Abschließend kann es durch einen Fe^{2+} - H^+ -Symportcarrier in die Mukosazelle gelangen. Für diese Aufnahme ist ein saures Milieu entscheidend.

Zur Abgabe des Eisens ins Blut wird es zunächst zu Fe^{3+} oxidiert und im Anschluss über den Eisentransporter Ferroportin ins Blut transportiert. Dort reagieren jeweils zwei Fe^{3+} mit einem Apotransferrin zu Transferrin, welches für den Transport des Eisens im Plasma sorgt.

Nicht akut benötigtes Eisen wird in Form von Ferritin und Hämosiderin gespeichert. Neben der Aufnahme aus der Nahrung wird Eisen auch recycelt. Freies Häm-Fe wird an Haptoglobin gebunden und in den Makrophagen von Leber, Knochenmark und Milz verstoffwechselt. So kann ca. 97% des Eisens wiederverwertet werden.

Benötigt nun eine Zelle Eisen, so exprimiert diese einen Transferrinrezeptor. Transferrin kann somit an den Rezeptor andocken und in die Zelle gelangen. Die größte Rezeptordichte haben hierbei, aufgrund ihres hohen Eisenbedarfs, die heranreifenden Erythroblasten. In der Zelle wird das Transferrin nun vom Eisen getrennt. So steht das Eisen der Zelle zur weiteren Verstoffwechslung zur Verfügung. (4,8)

1.1.3.1.2. Diagnostik der Eisenmangelanämie

Für die Diagnose einer Eisenmangelanämie muss sowohl eine Anämie als auch ein Eisenmangel im Körper bestätigt werden.

Blutbild

In der Regel findet man bei PatientInnen mit Eisenmangelanämie mikrozytäre Erythrozyten. In bis zu 40% aller Fälle bleiben diese jedoch normozytär. Erst ab einem korpuskulären Volumen über 95 fl lässt sich eine Eisenmangelanämie mit einer Sensitivität von 97,6% ausschließen. In diesen Fällen sollte eine weitere Anämie Abklärung abseits der Eisenmangelanämie erfolgen. (9)

Ferritin

Bei gesunden Menschen korreliert die Ferritin Konzentration im Plasma gut mit den Eisenreserven. 1 µg/l an Ferritin entspricht ca. 10 mg Speichereisen. Der große Nachteil des Ferritins als Anämiemarker ist, dass dieses auch ein Akut-Phase-Protein darstellt und so bei chronischen Entzündungen oder Infektionen abseits vom Eisenspeicher erhöht sein kann. Um eine Verschleierung durch ein entzündlich erhöhtes Ferritin zu verhindern, sollte daher eine Entzündung klinisch oder durch Labormarker wie dem CRP ausgeschlossen werden.

Bei einem Ferritin Wert unter 30 ng/ml kann mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 98% eine Eisenmangelanämie diagnostiziert werden.

Über 100 ng/ml lässt sich diese hingegen ausschließen. Dazwischen benötigt es weitere Laborparameter zur weiteren Abklärung wie z.B. Serum-Eisen, Transferrin-Sättigung oder die totale Eisenbindungskapazität. Daneben kann auch noch die Bestimmung der löslichen Transferrinrezeptoren, Protoporphyrintestung oder eine Knochenmarkbiopsie bei weiterhin nicht klarer Diagnose angedacht werden. (9,10)

1.1.3.1.3. Therapie der Eisenmangelanämie

Ein Eisenmangel kann drei Stadien aufweisen. Ein geringer Eisenmangel besteht bei einem reinen Speichereisenmangel. In diesem Stadium ist die Erythropoese noch nicht beeinträchtigt. Im zweiten Stadium beginnt eine eisendefizitäre Erythropoese, im dritten Stadium eine Eisenmangelanämie. Eine medikamentöse Eisensubstitution ist ab einer eisendefizitären Erythropoese indiziert. Ausnahmen hiervon stellen eine vorliegende Schwangerschaft, Hochleistungssportler/-innen, dialysepflichtige PatientInnen oder Personen mit einer bereits zuvor behandelten Eisenmangelanämie dar. Bei diesen Patientengruppe besteht bereits im Stadium des Speichereisenmangels eine Indikation zur Substitution. (10)

Orale Eisensubstitution

Die primäre Form der Eisensubstitution besteht in der oralen Substitution. Hierbei sollte aufgrund der oben beschriebenen Physiologie ein zweiwertiges Eisenpräparat verwendet werden. Trotzdem ergibt sich eine relativ schlechte Bioverfügbarkeit des Eisens von nur ca. 5-10%. Diese kann durch gleichzeitige Einnahme von Nahrung weiter reduziert werden. Protonenpumpeninhibitoren werden ebenso mit einer geringerer Eisenaufnahme assoziiert.

Ein weiteres Problem liegt in der schlechten Verträglichkeit der Präparate, häufig handelt es sich hierbei um gastrointestinale Nebenwirkungen. Damit konnte eine unzureichende Therapieadhärenz in Verbindung gebracht werden.

Die Dosierung einer Eisensubstitution beim Erwachsenen schwankt je nach Literatur zwischen 25 und 120 mg täglich. Nach einem Monat sollte eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden, um die Effektivität der Therapie zu bestätigen. Hier gilt eine Hämoglobinerhöhung von ≥ 1 g/dl innerhalb eines Monats als Therapieerfolg. Nach der vollständigen Korrektur der Anämie sollte die Eisensubstitution für weitere drei Monate fortgesetzt werden, um die Eisenspeicher aufzufüllen. (9–11)

Parenterale Eisentherapie

Eine Indikation zur parenteralen Eisentherapie besteht bei PatientInnen, welche bereits zwei orale Eisenpräparate nicht oder nur unzureichend vertragen haben bzw. bei nicht ausreichender Wirkung der oralen Eisensubstitution. Des Weiteren bestehen Indikationen bei renaler Anämie, bei gleichzeitiger Erythropoetin-Substitution sowie bei notwendigem, sehr schnellem Therapieerfolg, wie beispielsweise einer kurzfristig anstehenden Operation.

Eisen kann nicht als freies Eisen intravenös infundiert werden, da es hierbei zu toxischen Konzentrationen kommen würde. Daher wird es an Makromoleküle, meist Kohlenhydrathüllen gebunden. Diese Makromoleküle wirken sich auf die Pharmakokinetik und -dynamik aus und sind zumindest teilweise für anaphylaktische und pseudoallergische Reaktionen verantwortlich. So konnte gezeigt werden, dass hochmolekulare Dextran-Präparate im Vergleich zu niedermolekularen Präparaten, ein deutlich erhöhtes Risiko von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen aufweisen. Am sichersten gelten Dextranfreie Präparate wie z.B. Eisensucrose oder Eisen-Natrium-Gluconat.

Eine parenterale Eisentherapie sollte nur von Personal durchgeführt werden, welches Anaphylaxien erkennen und behandeln kann. Außerdem sollte das passende Equipment für eine kardiopulmonale Reanimation bereitstehen.

Zusätzlich sollten die Vitalwerte der PatientInnen in regelmäßigen Abständen, während und bis zu 30 Minuten nach Infusionsgabe überwacht werden.

Die Dosierung ist vom verwendeten Präparat abhängig, hier sollten die Herstellerangaben beachtet werden. (9,10,12–14)

1.1.3.2. Blutungsanämien

Bei der Blutungsanämie wird grob zwischen der akuten und der chronischen Form differenziert. Diese unterscheiden sich nicht nur in der Intensität der Blutung, sondern auch in den vom Körper ausgeübten Kompensationsmechanismen.

1.1.3.2.1. Akute Blutungsanämie

Die akute Blutungsanämie ist durch einen schnellen und starken Blutverlust gekennzeichnet. Die vorrangige Ursache, vor allem bei einem jüngeren Patientenkollektiv, ist hierbei das Trauma. Bis zum vierzigsten Lebensjahr ist es die häufigste Todesursache. Seinerseits ist hierbei die akute Blutung neben dem Schädel-Hirn-Trauma der häufigste Grund für den Eintritt des Todes.

Bei einer akuten Blutung kommt es zunächst zu Symptomen wie Tachykardie, Blutdruckabfall sowie einer peripheren Mangelperfusion. Sind ca. 30% des Gesamtblutvolumens verloren, treten die ersten Schocksymptome auf, bei Neugeborenen und Kindern meist schon früher. In dieser Phase ist ein Hämoglobinabfall meist noch nicht messbar, da es noch zu keiner Verdünnung des Blutes kommt und somit die Konzentration des Hämoglobins annähernd gleichbleibt. Als Kompensation kommt es durch die Stimulation von Barorezeptoren zu einer Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark. Hierdurch wird über β_1 Rezeptoren eine Steigerung der Herzleistung und vorrangig über α_1 Rezeptoren eine Vasokonstriktion erreicht. Bei weiter anhaltender Stimulation der Barorezeptoren im Karotissinus und im Aortenbogen kommt es zur Ausschüttung von Vasopressin. Dieses führt über einen V_1 -Rezeptor ebenfalls zu einer Vasokonstriktion und verstärkt somit noch die Wirkung der Katecholamine. Werden keine Gegenmaßnahmen getroffen und diese Kompensationsmechanismen reichen nicht aus, kommt es schließlich zur Dekompensationsphase. In dieser führt die hypoxiebedingte NO-Ausschüttung im Gewebe schließlich zur Abnahme der vasokonstriktorischen Effekte. Des Weiteren kommt es durch Hypoxie, Azidose und dem Untergang der Gefäßwand zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und damit zur Aktivierung einer inflammatorischen Kaskade. Diese inflammatorischen Prozesse sind hierbei ebenso entscheidend für die Spätmortalität und die Entwicklung eines Multiorganversagens, wie die initiale Hämorrhagie. (15–17)

Therapie der akuten Blutung

Vorrangiges Ziel ist zunächst der Stopp der aktiven Blutung. Bei Blutungen nach außen ist dies durch mechanischen Druck, Druckverbände oder durch das Abbinden von Extremitäten mithilfe eines Tourniquets möglich. Ebenfalls können Hämostyptika angedacht werden. Bei inneren Blutungen erfolgt die Blutstillung im Regelfall operativ. Die Ausnahmen hierbei bieten beispielsweise die vorübergehende Okklusion der Aorta mittels eines Aortenballons.

Neben der Blutstillung gilt es die Homöostase so gut wie möglich wiederherzustellen. Bei schwerwiegenden Blutungen ist dies oft nur eingeschränkt möglich. Es wird jedoch versucht, die Dekompensationsphase des Schocks so weit wie möglich hinauszuzögern. Man versucht hierzu den Sauerstofftransport zu den zentralen Organen zu optimieren und so bestenfalls einen eingestellten anaeroben Stoffwechsel zu durchbrechen, um eine Azidose zu vermeiden. Die Azidose ist neben der Hypothermie und der Koagulopathie ein sehr entscheidender Faktor des hämorrhagischen Schockes, weshalb diese drei Punkte auch als „lethal triad“ bekannt sind.

Eine Optimierung des Sauerstofftransportes kann durch die intravenöse Verabreichung von Infusionslösungen erreicht werden. Diese haben jedoch den Nachteil, dass sie sowohl die Gerinnungsfaktoren als auch das Hämoglobin verdünnen und somit eine Verdünnungsanämie auslösen. Laut den Guidelines der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie sollten sie daher nur verabreicht werden, um einen mittleren arteriellen Druck von 65 mmHg aufrechtzuerhalten. Daneben kann auch, abhängig von klinischen Kriterien, dem Verletzungsgrad und dem Ausmaß des Blutverlustes, eine Bluttransfusion und/oder die Gabe von gerinnungsaktiven Präparaten notwendig werden. (15,18,19)

1.1.3.2. Anämie aufgrund chronischer Blutungen

Im Gegensatz zur akuten Blutung, können chronische Blutungen oft längere Zeit unbemerkt bleiben. Blutungen werden vom Körper durch eine gesteigerte Erythropoese kompensiert. Erst wenn der Blutverlust nicht mehr kompensiert werden kann, tritt eine Anämie auf. Eng verwandt ist diese Anämieform mit der Eisenmangelanämie, da sich durch den chronischen Verlust oft ein Eisenmangel entwickelt.

Im Blutbild finden sich in der Regel vermehrte Retikulozyten sowie normochrom-normozytäre Erythrozyten, welche mit zunehmendem Eisenmangel oft in hypochrom-mikrozytäre Erythrozyten übergehen. (16,17)

Wichtig ist hierbei die ursächliche Erkrankung, die das Auftreten der Blutung zur Folge hatte, zu ermitteln. Häufig stammten chronische Blutungen aus dem gastrointestinalen Bereich. Den häufigsten Ursprung im oberen GI-Trakt bilden hierbei peptische Ulzerationen und im unteren GI-Trakt Colonkarzinome. (20)

1.1.3.3. Anemia of chronic disease

Die Anämie bei chronischer Erkrankung ist nach der Eisenmangelanämie die häufigste Anämieform weltweit. Sie tritt begleitend zu Tumorerkrankungen oder bei PatientInnen mit chronischen Entzündungsreaktionen auf. Die Pathophysiologie hinter dieser Erkrankung ist hierbei multifaktoriell.

Zum einen führen die Ausschüttung von Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) zu einer verminderten Produktion von Erythropoetin, wodurch die Erythropoese gehemmt wird. Zum anderen führen diese und weitere Entzündungsmediatoren auch zu vermehrter Apoptose von erythropoetischen Vorläuferzellen, sowie auch zum direkten Untergang adulter Erythrozyten anhand von Phagozytose in Makrophagen.

Ein weiterer wichtiger pathophysiologischer Prozess ist die Ausschüttung des Akut-Phase-Proteins Hpcidin. Dieses wird durch inflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α oder Interferon- γ (IFN- γ) aus der Leber sezerniert. Ein erhöhter Hpcidin Spiegel führt zu einem Abbau des im Kapitel 1.1.3.1 erwähnten Ferroportin und somit zu einer verminderten Eisenaufnahme im Verdauungstrakt. Neben dieser verminderten Eisenresorption führt es ebenso zu einer reduzierten

Eisenfreisetzung aus Makrophagen. Die verminderte Bioverfügbarkeit des Eisens für die Erythropoese wird daher noch weiter gehemmt. (3,21,22)

Die Diagnose der Anemia of chronic disease erfolgt zum einen als Ausschlussdiagnose nach dem Ausschluss anderer Anämieformen und zum anderen im Nachweis einer zugrundeliegenden Erkrankung. Weiters ist die Auswertung eines Blutbildes, sowie einer klinischen Chemie hilfreich. In der Regel handelt es sich um eine normo- bis mikrozytäre Anämie. Der Ferritin- und Hcpidinspiegel ist erhöht und der Eisenspiegel erniedrigt. In den anderen Zellreihen sind, abgesehen von Anzeichen einer vorliegenden Entzündung, keine Hinweise für eine Knochenmarksinsuffizienz erkennbar. (3,21)

Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung, dem Beheben von Mangelzuständen und unter Umständen in der Gabe von Bluttransfusionen bei entsprechender Klinik. (3,21)

1.1.3.3.1. Vitamin B12 und Folsäuremangelanämie

Die Vitamin B12- und die Folsäuremangelanämie sind zwei unterschiedliche Formen der Anämie. Da sie sich doch sowohl in ihrer Pathophysiologie als auch in ihrer Symptomatik stark ähneln, werden sie im Folgenden gemeinsam erörtert. Pathophysiologisch kommt es bei beiden zu einer Störung der DNA-Synthese. Desoxythymidylat ist die einzige Quelle für die Nukleinbase Thymin. Kann dieses nicht erzeugt werden, so kommt es zum Stillstand in der DNA-Synthese. Desoxythymidylat wird über diverse Zwischenprodukte des Stoffwechsels, sowohl aus Folsäure als auch aus Cobalamin (Vitamin B12) gebildet. Ein Mangel dieser beiden Ausgangsstoffe hemmt damit ebenso die DNA-Produktion. Auffällig wird ein Mangel vorrangig in schnell teilenden Zellreihen, wie jenen der Erythrozytenproduktion, aber auch der Granulozyten und Megakaryozyten. Da die Proteinbiosynthese und die Transkription durch einen Mangel nicht gehemmt werden, ist die Zytoplasmareifung nicht gehemmt, lediglich die Kernreifung ist verlangsamt. Es kommt also zur Ausbildung von sehr großen Zellen, den sogenannten Megaloblasten. Bei diesen beiden Anämieformen spricht man daher auch von megaloblastären Anämien. (3,8,22)

Symptomatisch kommt es bei beiden Anämieformen neben den erwähnten Blutbildveränderungen zu allgemeinen Symptomen einer Anämie. Bei Cobalaminmangel kann es jedoch zusätzlich zu gastrointestinale Beschwerden, wie atrophischer Gastritis und Schleimhautveränderungen im Rachenraum, zu teils schweren neuropsychiatrischen Komplikationen wie Psychosen, Demenz, Funikuläre Myelose oder Neuropathien des peripheren und autonomen Nervensystems kommen.

Ursächlich für einen Mangel von Cobalamin oder Folsäure sind oft ein vermehrter Bedarf, beispielsweise im Zuge einer Schwangerschaft, Laktation oder einer laufenden Tumorerkrankung bzw. einer verminderten Aufnahme. Im Falle von Cobalamin tritt dies vor allem bei veganer Ernährung, langfristiger Gabe von Protonenpumpeninhibitoren oder im Zuge diverser entzündlicher Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auf.

Therapeutisch werden die Mängel in beiden Anämieformen ausgeglichen. Bei Folsäure sollten 5mg täglich für 3-4 Monate eingenommen werden. Bei einem klinisch relevanten Cobalaminmangel sollte 1mg Hydroxycobalamin alle 3 Tage bzw. jeden zweiten Tag bei neurologischer Beteiligung intramuskulär verabreicht werden. (3,22,23)

1.1.4. Präoperative Anämie

Eine präoperative Anämie steht im Zusammenhang mit einer stark erhöhten 30-Tage Mortalität nach chirurgischen Interventionen. So konnte eine im Jahr 2015 durchgeführte Metaanalyse eine im Schnitt 2,9 Fach höhere 30 Tage Mortalität bei anämischen PatientInnen im Vergleich zu nicht-anämischen feststellen. Laut den AutorInnen ist es jedoch unklar, ob es sich hierbei um einen eigenständigen Risikofaktor oder lediglich um einen Marker handelt. Eine präoperative Anämie geht ebenso mit einer höheren Fremdblut-Transfusionsrate einher, die ebenfalls Risiken mit sich bringt. Aussagen über einen unabhängigen Risikofaktor ließen sich dadurch nicht treffen. Regressionsanalysen anderer Studien, welche diesen Confounder berücksichtigten, zeigten, dass es sich bei der präoperativen Anämie um einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität handelt. (24,25)

Neben der Mortalität konnte ebenso ein Zusammenhang zwischen postoperativem Insult, akutem Nierenversagen sowie Wunddehiszenz und Wundinfektion gezeigt werden. (24,26)

1.1.5. Perioperative Anämie

Der Sauerstofftransport des Körpers erfolgt hauptsächlich gebunden an Hämoglobin. Physikalisch im Blut gelöster Sauerstoff spielt unter atmosphärischen Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle. Der Sauerstoffgehalt im Blut (CaO_2) setzt sich aus der Hämoglobin-Konzentration (Hb), der Sauerstoffsättigung (SaO_2), dem Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen (PaO_2), der Hüfner-Zahl und dem Bunsen'schen Löslichkeitskoeffizienten zusammen. Die Hüfner Zahl gibt an wie viel Sauerstoff maximal an einem Gramm Hämoglobin gebunden werden kann. In vitro beträgt diese 1,39 ml/g. Unter Realbedingungen liegt jedoch immer ein Teil des Hämoglobins als CO-Hämoglobin oder Methämoglobin vor, wodurch die Hüfner Zahl auf 1,34 ml/g sinkt. Der Bunsen'sche Löslichkeitskoeffizient beschreibt den direkt physikalisch im Blut gelösten Sauerstoff, unabhängig vom Hämoglobin. Er ist mit 0,0031 ml/mmHg sehr klein und spielt bei physiologischen Alveolardruckverhältnissen von rund 100 mmHg eine vernachlässigbare Rolle. Ausnahme hierbei bietet die hyperbare Oxygenierung, wobei mit sehr hohen Sauerstoffpartialdrücken gearbeitet wird.

$$\text{Sauerstoffgehalt } CaO_2 = (Hb \times 1,39) \times SaO_2 + PaO_2 \times 0,0031$$

Diese Formel beschreibt den Sauerstoffgehalt im Blut und zeigt, wie wichtig ein ausreichender Hämoglobin-Gehalt im Blut ist. Die letztlich entscheidende Sauerstofftransportkapazität (DO_2) ist zwar nicht nur vom Sauerstoffgehalt, (CaO_2) sondern auch vom Herzzeitvolumen (HZV) abhängig, dieses kann jedoch auch nur bedingt eine Anämie kompensieren.

$$DO_2 = CaO_2 \times HZV$$

Umso wichtiger ist die Möglichkeit einen gefallen Hämoglobinspiegel bei Notwendigkeit wieder auf eine annehmbare Höhe zu steigern. Eine Möglichkeit hierzu bieten beispielsweise Bluttransfusionen. (27,28)

1.2. Patient Blood Management

Die WHO definiert das Patient Blood Management als einen patientenzentrierten, evidenzbasierten Ansatz, um den Umgang mit PatientInnen und der Transfusion von Blutprodukten für qualitative und effektive PatientInnenversorgung zu optimieren.

Bluttransfusionen bieten eine gute Möglichkeit einer sehr schnellen Steigerung der Hämoglobinkonzentration und sind in vielen Bereichen der Medizin nicht wegzudenken. Jedoch sind sie zum einen nicht unbegrenzt verfügbar und zum anderen ist die Verabreichung von Fremdblut auch mit Risiken behaftet. Die früher oft gefürchtete Übertragung von pathogenen Erregern wie HIV oder des Hepatitis-C Virus kommen, durch die mittlerweile sehr hohen Standards nur noch sehr selten vor. Ein Restrisiko bleibt jedoch vorhanden. Neben den infektassoziierten Risiken gibt es auch noch diverse nicht infektionsbedingte Risiken von Transfusionen. (29,30)

Diese Risiken beinhalten:

- **Hämolytische Transfusionsreaktionen**

Hämolytische Transfusionsreaktionen werden meistens durch AB0-Inkompatibilität ausgelöst, können aber auch durch Nicht-AB0-Antigene ausgelöst werden. Die häufigste Ursache sind hierbei Verwechslungen. In der Regel treten die ersten Symptome noch innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transfusion auf. Die klassischen Symptome beinhalten Fieber, Nierenschmerzen und Hämoglobinurie. Bei der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion handelt es sich um einen Notfall. Eine spezifische Therapie existiert nicht, die Behandlung erfolgt in der Regel symptomatisch. (30,31)

- **Allergische Transfusionsreaktion**

Hierbei handelt es sich um eine Typ-1 Allergie. Es kommt IgE-vermittelt zur Ausschüttung von Histamin. Die Symptome können von milden Hautreaktionen bis hin zum schweren anaphylaktischen Schock reichen. (28,31)

- **Transfusionsbedingtes akutes Lungenversagen (TRALI)**

Beim TRALI handelt es sich um ein transfusionsbedingtes, nicht kardiogenes Lungenödem. In der Regel kommt es innerhalb von Minuten nach der Transfusion zu einer Störung des pulmonalen Gasaustausches. Auch im Röntgenbild lassen sich Zeichen eines Lungenödems nachweisen. Pathophysiologisch ist das TRALI bisher nicht abschließend geklärt. Vermutet wird jedoch eine immunvermittelte Reaktion, bei welcher zunächst aufgrund von Sepsis, Operationen oder vergangenen Transfusionen ein pro-inflammatorischer Zustand vorliegt. Anschließend kommt es zur Ausschüttung von Sauerstoffradikalen aus neutrophilen Granulozyten. Dies führt zu einer Schädigung der Lungenkapillare, einhergehend mit einer Permeabilitätssteigerung der Gefäßwand und der Entwicklung eines Lungenödems. Die Therapie erfolgt vorrangig durch atemunterstützende Verfahren. In seltenen Fällen ist auch eine extrakorporale Membranoxygenierung notwendig. (28,31)

- **Transfusionsbedingte Hypervolämie (TACO)**

Hierbei führt die schnelle Einfuhr von großen Flüssigkeitsmengen zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz, aufgrund einer Volumenüberladung. Pathophysiologisch werden jedoch zusätzlich noch immunvermittelte Einflussfaktoren vermutet. Die Therapie gleicht der Behandlung einer Herzinsuffizienz. (28,31)

- **Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM)**

Es wird vermutet, dass Bluttransfusionen im Empfänger Immunmodulationen auslösen könnten. Hinweise hierfür bieten beispielsweise ein erhöhtes Auftreten von Pneumonien und Wundinfektionen nach dem Erhalt von Fremdblut im Vergleich zu Transfusionen mit Eigenblut. Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und Rezidiven bei Colonkarzinomen beim Menschen, sowie vermutete tumorfördernde Effekte in Tierstudien nachgewiesen werden. Ein zugrunde liegender Pathomechanismus konnte bisher noch nicht erforscht werden. (28,30,32,33)

In vielen Observationsstudien wird die unnötige Gabe von Fremdblut mittlerweile als ein unabhängiger Risikofaktor angesehen. Es konnte sogar ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer großzügigen Gabe von Bluttransfusionen und einer erhöhten Sterblichkeit des Empfängers festgestellt werden. (28,34)

Aufgrund der erhöhten Letalität und der teils sehr schweren Nebenwirkungen von Bluttransfusionen sollte eine Transfusionstherapie nicht leichtfertig verordnet werden. Es braucht rationale Transfusionsindikationen sowie Maßnahmen, welche die Notwendigkeiten von Transfusionen reduzieren. Die WHO beschreibt hierzu die „drei Säulen des Patient Blood Managements“.

Säule 1: Sie beschreibt die Früherkennung, sowie die Behandlung einer Anämie noch vor Eingriffen und der Optimierung des Erythrozytenvolumens. Bei elektiven Operationen kann dies beispielweise durch frühzeitige Diagnostik und Behandlung einer vorliegenden Eisenmangelanämie erfolgen. Unter Umständen ist je nach Notwendigkeit auch eine Verschiebung des Operationstermins auf einen späteren Zeitpunkt möglich. Im weiteren Sinne beschreibt diese Säule auch Maßnahmen zur Prävention von Anämien bei hospitalisierten PatientInnen. Ein Grund für deren Entwicklung ist unter anderem eine häufige Blutabnahme für diagnostische Zwecke. Hierbei könnte eine Reduktion von Häufigkeit und Volumen der Blutabnahme, sowie auch die Implementierung von neuerer nicht-invasiver Messmethoden, wie auch einer nicht-invasiven Hb-Messung zur Reduktion dieser Anämien beitragen. (30,35,36)

Säule 2: Sie besteht in der Minimierung des Blutverlustes und in der Optimierung der Blutgerinnung. Die beste Maßnahme hierzu ist eine schonende blutungsarme Operation. Dies ist in der Realität nicht immer möglich, kann jedoch mit chirurgischen Strategien wie atraumatischer Präparation, Blutsperren, arterieller Embolisation oder lokalen Hämostyptika verbessert werden. Ebenso besteht die Möglichkeit der Retransfusion von verlorenem Blut, beispielsweise mithilfe eines Cell Savers. Von der anästhesiologischen Seite kann der Blutverlust durch eine Optimierung der Hämostase oder auch durch eine kontrollierte Hypotension reduziert werden. (28,35,36)

Säule 3: Sie beschreibt den Versuch, die individuelle Anämietoleranz von PatientInnen zu steigern. Dies funktioniert in erster Linie durch die Optimierung der Herz-Kreislaufsituation, beispielsweise durch Optimierung der koronaren Reserven, indem bereits präoperativ kardiale Risikofaktoren minimiert werden.

Weiters sollte auch ein Augenmerk auf Lungenerkrankungen gelegt werden. Eine obstruktive Lungenerkrankung sollte noch vor der Operation so gut wie möglich therapiert werden. Zusätzlich hilft reiner Sauerstoff in der Verbesserung der Gewebsoxygenierung und steigert so die Anämietoleranz. (28,35,36)

Die Österreichische Gesellschaft für Blutgruppenserologie, Transfusionsmedizin, regenerative Medizin und Immunogenetik (ÖGBT) beschreibt in ihren Guidelines keinen allgemein gültigen, von der Hämoglobin-Konzentration abhängigen Transfusionstrigger. Dieser ist stark individuell und vom Patienten/ der Patientin abhängig. Es wird jedoch beschrieben, dass bei einer Hämoglobin-Konzentrationen unter 6 g/dl fast immer und bei über 10 g/dl fast nie eine Transfusion notwendig sei. Es gibt jedoch klinische Zeichen sowie Krankheitsbilder, welche eine großzügigere Transfusionsindikation rechtfertigen. (37)

Kardiopulmonale Symptome	Globale Indices einer unzureichenden O ₂ - Versorgung
Tachykardie	Anstieg der globalen O ₂ -Extraktion
Hypotension	Abfall der O ₂ -Aufnahme > 10% des Ausgangswertes
Blutdruckabfall unklarer Genese	Abfall des gemischtvenösen PO ₂ <32 mmHg
Dyspnoe	Abfall der zentralvenösen O ₂ -Sättigung <60%
Ischämietypische EKG-Veränderungen	Laktatazidose (Laktat >2 mmol/L und Azidose)
Neu aufgetretene ST-Senkungen oder -Hebungen	
Neu aufgetretene Rhythmusstörungen	
Neu aufgetretene Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm	

Tabelle 1 Physiologische Transfusionstrigger (bei gesicherter Anämie und Normovolämie)(37)

Kardiale Faktoren	Zerebrale Faktoren
Koronare Herzkrankheit	Zerebrale Ischämie
Kardiomyopathien	Schädel-Hirn-Traumata
Herzklappenfehler	höhergradige Carotisstenose
Schwere Rhythmusstörungen	
Pulmonale Faktoren	Andere Faktoren
COPD	Sepsis, hohes Fieber
Schwere pulmonale Beeinträchtigung	Blutung, Gerinnungsstörungen
	PAVK
	Morbidität und hohes Alter
	Unreifes Gestationsalter

Tabelle 2 klinische Einflussfaktoren mit erhöhtem Hb Bedarf (37)

1.3. Hämoglobin Messung

1.3.1. Hämoglobin

Das Hämoglobin setzt sich auf molekularer Ebene aus vier Untereinheiten zusammen. Diese Untereinheiten bestehen jeweils aus einem Porphyrinring mit einem zentralen Eisen Ion, dem sogenannten Häm-Molekül, und einem Protein-Teil dem Globin. Das Häm-Molekül ist hierbei immer dasselbe, der Globin Teil ist jedoch variabel. Beim Erwachsenen zum Beispiel verbinden sich zwei α -Globine und zwei β -Globine zum adulten Hämoglobin. Beim Fötus hingegen setzen sich zwei α und zwei γ -Globine zum fetalen Hämoglobin zusammen. Dieses hat im Vergleich zum adulten Hämoglobin eine höhere Affinität zu Sauerstoff, was es dem Fötus erleichtert über die Plazenta Sauerstoff vom adulten Hämoglobin der Mutter zu erhalten. Gegen Ende der Schwangerschaft beginnt hier die Umwandlung des fetalen Hämoglobins in Adultes. Bereits nach den ersten Lebenswochen erfolgt der Sauerstofftransport des Neugeborenen fast ausschließlich durch adultes Hämoglobin. (38,39)

Die Biosynthese des Hämoglobins erfolgt im Knochenmark in den Vorläuferzellen der Erythrozyten. Sie beginnt bei den sogenannten unipotenten Progenitorzellen. Das sind Zellen, welche sich nach diversen Teilungen und Differenzierungen aus hämatopoetischen Stammzellen entwickelt haben. In diesen nimmt die Hämoglobinkonzentration im Verlauf von vier bis fünf Tagen kontinuierlich über

diverse Zellteilungen hinweg zu. Im Anschluss wird der Zellkern abgeschnürt und ausgestoßen. Man spricht jetzt von einem Retikulozyt. Dieser besitzt noch Reste von Polyribosomen und Organellen. Innerhalb von 1-3 Tagen sind diese Reste vollständig verstoffwechselt und der reife Erythrozyt kann ins Blut entlassen werden.

Die Synthese des Globinteils erfolgt wie bei anderen Proteinen auch ganz normal über Ribosomen im Zytosol. Die Biosynthese des Häms ist hierbei deutlich komplizierter. Es kommt zu mehreren Reaktionen, sowohl im Zytosol als auch in den Mitochondrien, wobei im letzten Schritt das Eisen-Ion eingebunden wird. Der letztendliche Zusammenbau der Häm-Moleküle mit den Globinen erfolgt schließlich wieder im Zytosol.

Nach dem fertigen Zusammenbau ist jedes Hämoglobin Molekül in der Lage vier Sauerstoff Moleküle zu speichern. Hierbei werden die Sauerstoffmoleküle jedoch nur an das Eisenatom angelagert. Zu einer echten chemischen Bindung kommt es nicht, daher spricht man auch von „Oxygenierung“ und nicht von „Oxydierung“. Kommt es doch zu einer chemischen Bindung, so wird das zweiwertige Eisen (Fe^{2+}) vom Sauerstoff in dreiwertiges (Fe^{3+}) oxydiert. Dieses Hämoglobin kann keinen Sauerstoff mehr transportieren und wird Methämoglobin genannt. In der Regel wird dies durch die Methämoglobin-Reduktase wieder in normales Hämoglobin umgewandelt. Bei angeborenen Defekten dieses Enzyms oder bei Intoxikation mit Stoffen welche Methämoglobin bilden, kann diese Kompensation jedoch unzureichend werden, wodurch es zu innerem Ersticken kommen kann.(39)

1.3.1.1. O₂ Affinität von Hämoglobin

Die Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff ist variabel. Sie ändert sich durch die chemischen Eigenschaften des Hämoglobins, um eine optimale Sauerstoffausschöpfung im Körper zu gewährleisten. Sichtbar gemacht werden kann die variable Affinität anhand einer Sauerstoffbindungskurve. Diese beschreibt die Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck. Die Sauerstoffbindungskurve beschreibt aber kein lineares Verhältnis, sondern einen

sigmoidalen Verlauf. Dies liegt vor allem am kooperativen Effekt, wodurch Hämoglobin, welches bereits teilweise mit Sauerstoff beladen ist, im Vergleich zu unbeladenem Hämoglobin leichter vollständig befüllt wird.

In der Lunge herrscht ein hoher Sauerstoffpartialdruck von ca. 100 mmHg, somit ist die Sauerstoffbindungskurve in diesem Bereich flach. Dort werden die Erythrozyten relativ unabhängig vom Sauerstoffpartialdruck mit Sauerstoff beladen. Im Gewebe hingegen herrscht im Vergleich ein viel geringerer Sauerstoffpartialdruck. In diesem Bereich ist die Kurve viel steiler, wodurch bereits kleine Abnahmen im Partialdruck eine große Sauerstoffabgabe aus den Erythrozyten erlauben. (27,38)

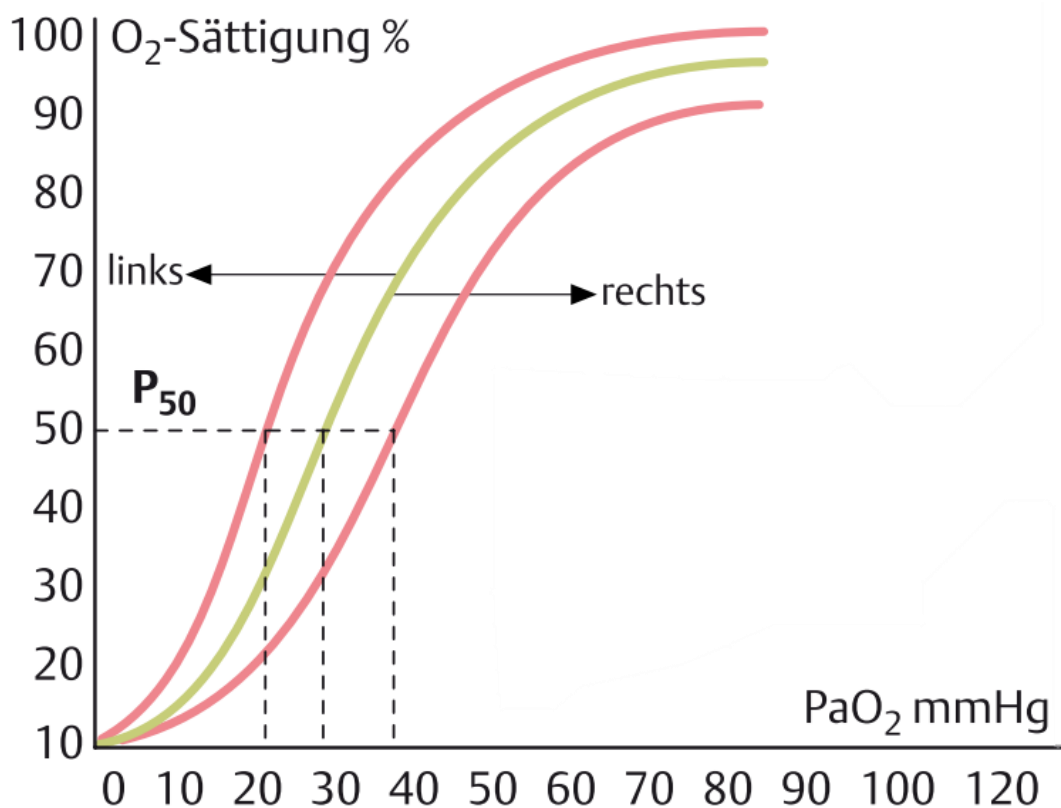


Abbildung 1 Sauerstoffbindungskurve mit links und rechts Verschiebung (27)

Die Affinität und somit die Sauerstoffbindungskurve ist noch von weiteren Faktoren abhängig und kann so nach links, zur Seite von erleichterter Sauerstoffaufnahme oder nach rechts, zur Seite von vereinfachter Sauerstoffabgabe verschoben werden. Faktoren, welche die Lage der beschriebenen Kurve verändern, sind:

- **pH-Wert**

Da Hämoglobin auch eine Pufferfunktion im Körper hat, ist es in der Lage H⁺ Ionen aufzunehmen. Am Hämoglobin gebundene H⁺ Ionen führen zu einer Konformationsänderung des Hämoglobins, welche den Desoxy-Hb Zustand stabilisiert und somit die Sauerstoffaffinität senkt. Diese Art der Rechtsverschiebung wird als Bohr-Effekt bezeichnet.

- **Kohlendioxid**

Eine hohe CO₂ Konzentration führt auf zwei Wegen zu einer Rechtsverschiebung. Zum einen kommt es durch die Entstehung von Kohlensäure zur Produktion von H⁺ Ionen und zum anderen bindet auch CO₂ an Hämoglobin. Diese Bindung erfolgt jedoch vorrangig am Desoxyhämoglobin, was zu weiterer Abnahme der Sauerstoffaffinität führt.

- **Temperatur**

Auch eine Erhöhung der Temperatur führt zu einer Abnahme der Sauerstoffaffinität. Gewebe, welche einen hohen Sauerstoffbedarf und somit einen hohen Energieumsatz haben sind in der Regel wärmer. So kann Sauerstoff beispielsweise leichter an einen aktiven Muskel abgegeben werden.

- **2,3 Biphosphoglycerat (2,3-BPG)**

Hierbei handelt es sich um ein in hoher Konzentration im Erythrozyten vorkommendes Anion. Es ist der stärkste Faktor in der Regulation der Sauerstoffaffinität. Auch dieses bindet bevorzugt an Desoxyhämoglobin und reduziert somit die Sauerstoffaffinität. Gebildet wird es in einem Nebenweg der Glykolyse. Alle Faktoren, welche die Glykolyserate steigern, führen daher zu verstärkter 2,3-BPG Bildung und damit einher zu Rechtsverschiebung. Insbesondere genannt sei hier die Alkalose, welche die Glykolyse über die verstärkte Aktivität der Phosphofruktokinase steigert. Umgekehrt führt eine hohe Oxygenierungsrate zu einer Verminderung der Glykolyse und senkt die 2,3-BPG Produktion. Auf diesem Weg beeinflusst auch die Anämie selbst die Sauerstoffaffinität, da es durch die damit einhergehende vermehrte Sauerstoffextraktion in den Kapillaren, zu verminderten Oxygenierungsraten kommt. (27,38–40)

1.3.2. invasive Hämoglobin Messung

Die klassische Messung der Hämoglobinkonzentration erfolgt nach Abnahme einer Blutprobe im Labor. Ein weit verbreitetes Messprinzip ist hierbei die Hämiglobincyanid-Methode. Das Blut wird in einer Lösung aus Kalium-Eisen-Cyanid und Kalium-Cyanid verdünnt. Durch das Kalium-Eisen-Cyanid wird das zweiwertige Eisen Fe^{2+} im Hämoglobin zu dreiwertigem Fe^{3+} oxydiert und es entsteht Methämoglobin, welches auch Hemoglobin genannt wird. Anschließend reagiert es weiter mit dem Kaliumcyanid zu Hämiglobincyanid (HiCN). Die Absorption dieser Lösung kann nun in einem Photospektrometer bei einer Wellenlänge von 540 nm gemessen werden. Neben der Messprobe werden auch Standardproben mit bekannten Konzentrationen gemessen. Da es sich bei 540 nm um einen linearen Zusammenhang zwischen der Absorption und der HiCN-Konzentration handelt, kann daraus durch einfache lineare Regression, die Konzentration der Testlösung errechnet werden. Ein Vorteil dieser Messmethode besteht in der großen Abdeckung der Hämoglobin-Subtypen. Hierbei werden sowohl oxygeniertes als auch desoxygeniertes Hämoglobin sowie Methämoglobin und CO-Hämoglobin erfasst. Der Nachteil besteht darin, dass eine Aufteilung dieser Subtypen hierdurch nicht möglich ist. Weiters kann es durch vermehrte Absorption, aufgrund von abnormen Plasmaproteinen, Hyperlipidämie, Leukozytose oder Fetttröpfchen zu falsch hohen Hämoglobin Konzentrationen kommen. (41,42)

Die im klinischen Setting am verbreitetste Messmethode ist die Messung durch „Automated hematology analyzers“ (AHA). Durch zwei unterschiedliche Messmethoden wird die Anzahl, die Größe (MCV) und der Hämoglobingehalt der Erythrozyten gemessen. Das erste Messprinzip ist die Impedanzmethode. Hierbei wird zwischen einer inneren und einer äußeren Elektrode Spannung angelegt. Zwischen den beiden Elektroden, welche in der zu testenden verdünnten Blutlösung schwimmen, befindet sich eine sehr kleine Kapillaröffnung. Durch diese kann nun Strom zwischen den beiden Elektroden fließen. Mithilfe eines Vakuums wird die verdünnte Blutlösung durch die Kapillaröffnung gesaugt. Gelangt nun eine Blutzelle in die Kapillaröffnung, so ändert sich, aufgrund des höheren Widerstandes von Erythrozyten im Vergleich zur Verdünnungslösung, die

Leitfähigkeit. Diese Änderung wird vom Gerät erfasst. Je nach Größe und Verformbarkeit lassen sich hier verschiedene Zellarten unterscheiden. Das zweite Messprinzip ist die Streulicht-Methode. Auch hier werden die Erythrozyten einzeln durch eine Kapillaröffnung gebracht. Jeder Erythrozyt wird von einer Lichtquelle durchleuchtet. Das Licht wird an den Erythrozyten gestreut und in zwei unterschiedlichen Winkeln an Fotosensoren gemessen. Hierdurch können Rückschlüsse auf die Größen der einzelnen Zellen sowie ihre intrazelluläre Hämoglobin-Konzentration gezogen werden. Anhand der Zellzahl, der Zellgröße und der intrazellulären Hämoglobinkonzentration kann wieder eine Gesamthämoglobinkonzentration berechnet werden. (42–44)

Eine weitere Messmethode ist die „WHO Color Scale“. Dieses Verfahren spielt innerklinisch nur eine untergeordnete Rolle. Dafür ist es eine kostengünstige und schnelle Alternative in Gegenden ohne Zugang zu Laborgeräten, wie Entwicklungsländern. Hierbei wird versucht den Hämoglobingehalt des Blutes anhand einer Farbpalette abzuschätzen. Dazu wird in die Mitte einer jeden Farbstufe ein Tropfen Blut aufgetragen und die passende Farbstufe und somit Hämoglobinkonzentration ausgewählt. Höhere Hämoglobinkonzentrationen verfärben das Blut in einen eher dunkleren Rotton, während sehr helle Rottöne für eine kritische Anämie sprechen. (44–46)

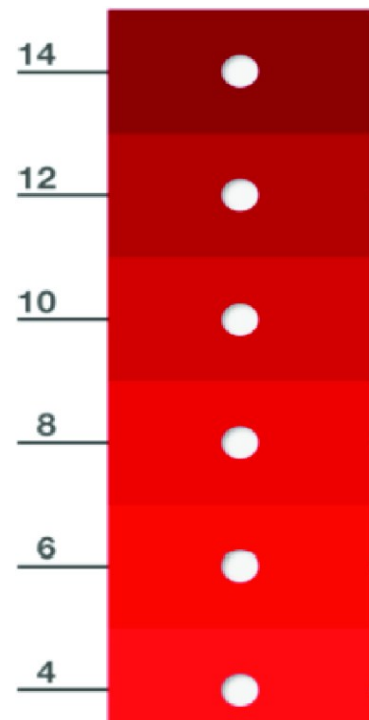


Abbildung 2 WHO Color Scale (45) - Zahlen links entsprechen Hb-Konzentration in g/dl

1.3.2.1. Blutabnahme

Während alle genannten Messmethoden valide sind und eine hinreichende Genauigkeit zur Diagnose einer Anämie aufweisen, bieten sie jedoch trotzdem alle den Nachteil der Invasivität. (44)

Zum einen ist die Notwendigkeit einer Blutabnahme nicht patientenschonend und zum anderen auch mit Zeitaufwand verbunden, vor allem bei PatientInnen mit eingeschränktem Venenstatus oder bei Kindern.

Arten der Blutabnahme:

- **Venöse Blutabnahme:**

Die Blutabnahme erfolgt bei erwachsenen PatientInnen meist durch eine Venenpunktion. Der Vorteil hierbei ist die relative Einfachheit einer Venenpunktion sowie auch die Möglichkeit, viel Blutvolumen gewinnen zu können.

- **Arterielle Blutabnahme:**

Diese Art der Blutabnahme wird im klinischen Alltag im Vergleich zur venösen Blutabnahme, aufgrund der höheren Komplexität in der Durchführung einer arteriellen Punktion, seltener durchgeführt. Sie wird gerne während Operationen oder auf Intensivstationen bei bereits liegenden arteriellen Kathetern verwendet. Der große Vorteil ist wiederum, die Möglichkeit große Blutvolumina gewinnen zu können. Zusätzlich kann bei gewissen Fragestellungen nur frisch oxygeniertes, arterielles Blut zur Diagnostik verwendet werden. Ein Beispiel hierfür sind die arteriellen Blutgase.

- **Kapilläre Blutabnahme:**

Hierbei wird das Blut nach der Verletzung der Haut durch eine Stechhilfe oder Lanzette in einem kapillären Gefäß aufgefangen. Vergleichbar ist das Kapillarblut hierbei mit venösem Blut. Studien, welche Abweichungen in Laborergebnissen zwischen venösem und kapillärem untersuchten, kamen hierbei zu unterschiedlichen Ergebnissen. Gründe für Abweichungen könnten beispielsweise schlecht durchblutete Abnahmestellen aufgrund von Kälte und Kreislaufzentralisation oder auch aufgrund von exzessivem Auspressen der Abnahmestelle während der Blutgewinnung sein. Diese Abnahmetechnik wird vorrangig in der Pädiatrie oder auch Geriatrie verwendet, da hier

aufgrund von schlechten Punktionsbedingungen oder eingeschränkter Patientencompliance eine venöse Blutabnahme oft nicht zumutbar ist. (41,43,44)

Jede Art der Blutabnahme birgt jedoch auch gewisse Risiken. Es bestehen nicht nur Risiken für den/die PatientInnen, sondern auch für die AbnehmerInnen der Blutabnahme. So kam es laut dem Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz in Österreich in den Jahren 2000-2010 zu insgesamt 15.642 Nadelstichverletzungen. Dies entspricht etwa einem Drittel aller Arbeitsunfälle im Krankenhaus. (47)

Schwere Komplikationen bei PatientInnen sind selten. Ein im Jahr 2012 in Graz durchgeführtes Review verglich hierzu unter anderem die punktionsassoziierten Nebenwirkungen bei Blutspendern. Die häufigste Komplikation besteht in der Hämatombildung (9-16%), sowie auch in Schmerzen an der Punktionsstelle. Eine seltene Komplikation bestand in der lokalen Irritation von Nerven. Die Symptome reichten hierbei von Taubheit, Kribbelparästhesien und ausstrahlenden Schmerzen bis hin zum Kraftverlust der betroffenen Extremität. In den meisten Fällen persistierten diese Symptome nach einigen Wochen. Eine weitere sehr seltene Komplikation ist die akzidentelle Punktion einer Arterie. Der Blutspendenservice des Amerikanischen Roten Kreuzes berichtet hierbei eine Inzidenz von 0,011%. Als Folge einer arteriellen Punktion kam es meist zur Hämatombildung. In sehr seltenen Fällen wurde auch von der Ausbildung von Pseudoaneurysmen, arteriovenösen Fisteln oder auch Kompartmentsyndromen berichtet. (48)

Eine Nebenwirkung von Blutabnahmen, welche sich nicht akut bemerkbar macht ist der relativ große Blutverlust, welcher bei langer Krankheitsdauer durch häufige Bluttests resultiert. Dies ist zwar nicht die einzige Ursache für die Entwicklung einer Anämie bei hospitalisierten PatientInnen, es ist trotz allem aber ein entscheidender Faktor. Intensiv-PatientInnen verlieren im Schnitt 41 ml Blut pro Tag nur in Form von Blutabnahmen. (49,50)

1.3.3. Nicht-invasive Hb-Messung

Neben den invasiven Techniken der Hb-Messung wurden in den letzten Jahrzehnten auch nicht-invasive Möglichkeiten entwickelt. Diese Techniken haben nicht nur den Vorteil der Patientenschonung und der Vermeidung der oben genannten Risiken, sie bieten auch die Möglichkeit einer sehr schnellen Hämoglobinmessung. Zum Teil ist sogar eine Echtzeit-Überwachung des Hämoglobinspiegels möglich.

Die Messung selbst beruht auf den Prinzipien der Spektroskopie und der Photoplethysmographie.

Photoplethysmographie

Während eines Herzzyklus verändert sich das Volumen der Arterien und Arteriolen. Dieses ist in der Phase der Systole, aufgrund des deutlich höheren Blutdruckes, größer als in der Phase der Diastole. Beobachten lässt sich dies durch die Durchleuchtung von Gewebe mit Licht. Hier ist die Durchlässigkeit des Gewebes während der Systole deutlich geringer als während der Diastole bzw. die Absorption deutlich größer. Auf diese Weise kann arterielles Blut, welches pulsatil schlägt von venösem Blut und sonstigen Gewebsarten abgegrenzt werden. Wird die Durchlässigkeit des Gewebes nun über die Zeit aufgetragen, erhält man ein sogenanntes Photoplethysmogramm. Aus diesem lassen sie Rückschlüsse auf das Blutvolumen (und somit auf die Dicke) in den Gefäßen schließen, welches für die im nächsten Absatz erläuterte Spektroskopie entscheidend ist. (51–53)

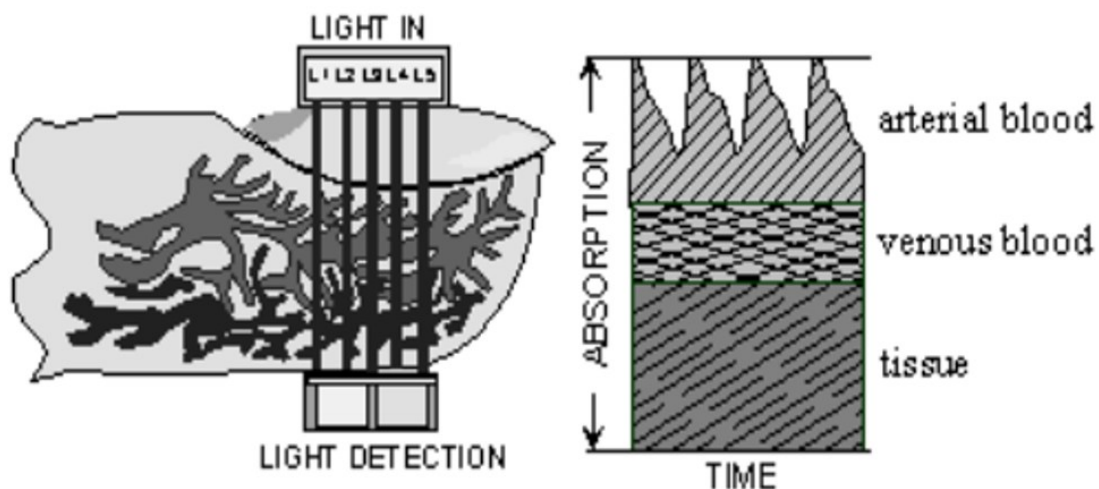


Abbildung 3: Messprinzip der Photoplethysmographie (53)

Spektroskopie

Die Spektroskopie ist ein vielfältig genutztes Messverfahren in der Medizin. Auch bei der Hämiglobincyanid-Methode kommt dieses zum Einsatz. Es ist jedoch auch möglich, die Spektroskopie in vivo einzusetzen und zur Messung der Hämoglobinkonzentration zu verwenden.

Das physikalische Prinzip hinter der Spektroskopie ist das Lambert-Beer-Gesetz. Dieses beschreibt die Absorption von Licht in einem Medium, in Abhängigkeit der Konzentration eines Stoffes, Dicke des Mediums sowie des Extraktionskoeffizienten der Substanz.

$$E_{\lambda} = \log_{10} \frac{I_0}{I_1} = \varepsilon_{\lambda} \times c \times d \quad E_{\lambda} = \text{Extinktion}$$

I_0 = Intensität des einfallenden Lichtes

I_1 = Intensität des ausgehenden Lichtes

c = Stoffkonzentration

d = Schichtdicke des durchstrahlten Mediums

ε_{λ} = Extraktionskoeffizient bei Wellenlänge λ

Strahlt Licht durch ein Medium, wird nur ein Teil davon durchleuchtet. Der Rest des Lichtes wird entweder reflektiert oder absorbiert. Wie viel Licht durchgelassen wird, ändert sich je nach Substanz und Wellenlänge. Beispielsweise hat desoxygeniertes Hämoglobin bei einer Wellenlänge von 680 nm einen deutlich höheren Extraktionskoeffizient als oxygeniertes Hämoglobin. Bei Wellenlängen über 800 nm dreht sich dieses Verhältnis jedoch um und das oxygenierte Hämoglobin weist einen höheren Extraktionskoeffizienten auf. Auf diesem Prinzip funktioniert auch die Pulsoxymetrie. Wird nun die Intensität des ausgehenden Lichtes gemessen und Extraktionskoeffizient, Intensität des einfallenden Lichtes und Schichtdicke sind bekannt, kann man die Konzentration eines Stoffes berechnen. So kann zum Beispiel eine Hämoglobin-Konzentration ermittelt werden. (54)

In der Realität ist die Messung jedoch deutlich komplexer. Menschliches Gewebe ist nicht homogen, daher müssen Teilabsorptionsraten für unterschiedliche Gewebsarten berechnet werden. Auch das Lambert-Beer-Gesetz muss für die Berechnung von Hb-Konzentrationen leicht adaptiert werden.

Gemessen wird in der Regel in Bereichen zwischen 660 und 940 nm, dies entspricht teils sichtbarem, rötlichen Licht und teils Infrarotlicht. Da mehrere Wellenlängen zur Messung verwendet werden und auch die Photoplethysmographie zum Einsatz kommt, spricht man von einer Multi-Spektral-Spektrophotometrie. (51–53)

1.4. Bland-Altman Analyse

Die Bland-Altman Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Übereinstimmung zweier metrischer Variablen, beispielsweise im Zuge eines Vergleichs zweier Messtechnologien, zu vergleichen.

Hierbei wird ein Graph erstellt indem für jedes „Messungspaar“ die Differenz der beiden Werte an der Y-Achse gegen den Mittelwert der beiden Werte an der X-Achse aufgetragen wird. Würden beide Messungen komplett ident sein, so ergäbe sich eine horizontale Linie, welche durch den 0-Punkt der Y-Achse geht. In der Regel unterscheiden sich jedoch die unterschiedlichen Messmethoden und es kommt zur Bildung einer horizontalen Linie über oder unterhalb dieser 0-Linie. Diesen systematischen Unterschied bezeichnet man als „Mean Difference“. Um die Streuung der einzelnen Messpunkte anzugeben, werden Geraden im Abstand der 1,96-Fachen Standardabweichung über und unterhalb der „Mean Differenz Linie“ angegeben. Dies nennt man auch die „95% Limits of Agreement“. (55,56)

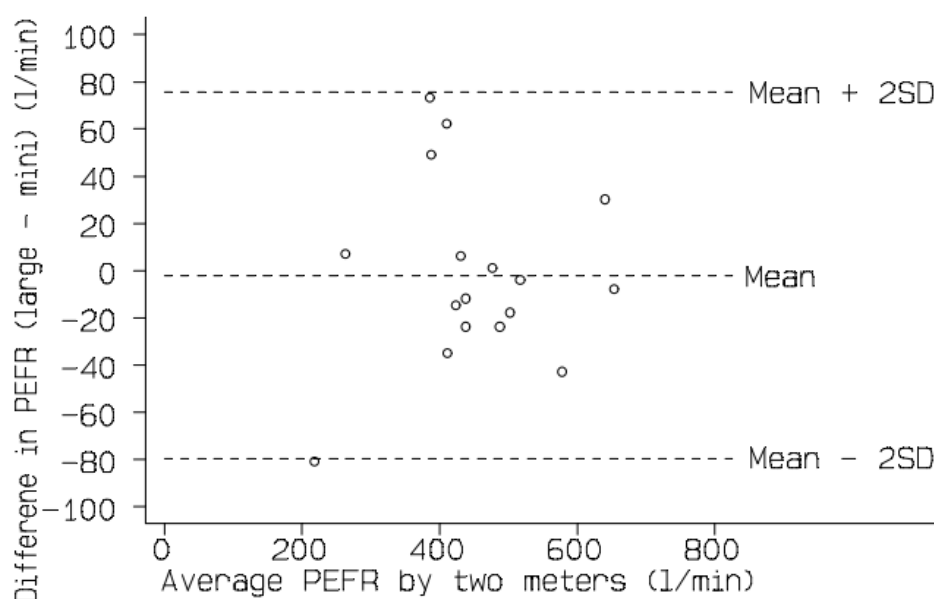


Abbildung 4 Beispiel Bland-Altman-Plot von J. Martin Bland, Douglas G. Altman (55)

2. Methodik

2.1. Studienaufbau und Suchstrategie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche. Hierzu wurde am 17.12.2024 eine PubMed Suche mit folgenden Stichwörtern durchgeführt:

((("non invasive" OR "non-invasive") AND ("hemoglobin" OR "Haemoglobin")) AND (measurement)). Es wurden 935 Ergebnisse angezeigt. Diese Daten wurden im Anschluss anhand der PRISMA Guidelines 2020 extrahiert.

2.2. Studien- Ein- und Ausschluss

Eingeschlossen wurden alle klinischen Studien welche sich mit der Genauigkeit, der Anämiediagnostik oder möglichen Einflussfaktoren der nicht-invasiven Hb-Messung im Erwachsenenalter befassen. Ausgeschlossen wurden alle Metaanalysen, systematischen Reviews, Reviews und Fallberichte. Des Weiteren entschied man sich, aufgrund der schnellen technischen Weiterentwicklung dieser Messtechnologie dazu, nur Studien zu berücksichtigen, welche in den letzten 10 Jahren veröffentlicht wurden.

2.3. Studienziel

Als Studienziel wurden drei Forschungsfragen formuliert. Die erste richtet sich an die Genauigkeit der nicht-invasiven Technologie im Vergleich zum Goldstandard der klassischen invasiven Hämoglobin-Messung.

Die zweite lautet: „Welche Einflussfaktoren können die Ergebnisse der nicht-invasiven Hämoglobin-Messung beeinflussen“. Beispiele hierfür wären der Einfluss von Lichtquellen, Hautfarbe oder Geschlecht der PatientInnen.

Die dritte Forschungsfrage richtet sich nach der Performance der nicht-invasiven Hb-Messung in der Anämiediagnostik. „Ist es möglich mit der nicht-invasiven Hb-Messung eine Anämie mit hinreichender Genauigkeit zu diagnostizieren?“

2.4. Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte anhand der Prisma Guidelines 2020. Von den initial 935 Suchergebnissen in PubMed wurden zunächst 420 ausgeschlossen, da diese bereits vor 2014 und somit vor länger als 10 Jahren veröffentlicht wurden. Von den übrig gebliebenen 515 Studien mussten 466 ausgeschlossen werden da es sich bei diesen Ergebnissen nicht um klinische Studien handelte, sondern um Metaanalysen, systematische Reviews, Fallberichte etc.

Die übrigen 49 Studien wurden anhand ihres Titels gescreent. Hierbei kam es zum Ausschluss von 27 Studien. Bei den meisten der ausgeschlossenen Studien handelte es sich um Daten zur HbA1c Messung. Ebenfalls wurde eine veterinärmedizinische Studie ausgeschlossen.

Die 22 verbliebenen Studien wurden nach dem Abstract gescreent. Hier mussten sechs ausgeschlossen werden. Zwei der ausgeschlossenen Studien beschäftigten sich mit Perfusionsmessung, eine mit Gewebsoxygenierung, eine mit der sogenannten „Compensatory Reserve“, eine mit der Messung von zerebralem Blutfluss und bei der letzten handelte es sich nur um ein Studienprotokoll statt um eine echte klinische Studie.

Schließlich wurden die nun erhaltenen 16 Studien noch nach dem Volltext gescreent. Dabei wurden sieben Studien ausgeschlossen. Drei Studien wurden aussortiert, da es sich nicht um perioperative Studien handelte. Bei zwei kam es zu keinem Vergleich zwischen invasiver und nicht-invasiver Messmethode. Eine weitere Studie war ungeeignet, da es sich um keine Messung der Hämoglobinkonzentration, sondern lediglich der Sauerstoffsättigung handelte. Bei der letzten ausgeschlossenen Studie kam es zu keiner Veröffentlichung der Forschungsdaten, es wurde lediglich die Schlussfolgerung gezogen, dass ein eigens entwickeltes Messsystem eine gute Übereinstimmung mit dem invasiv gemessenem Hb-Spiegel aufwies.

Nach der Datenextraktion blieben insgesamt neun Studien übrig, welche letztendlich eingeschlossen wurden.

2.5. Flussdiagramm

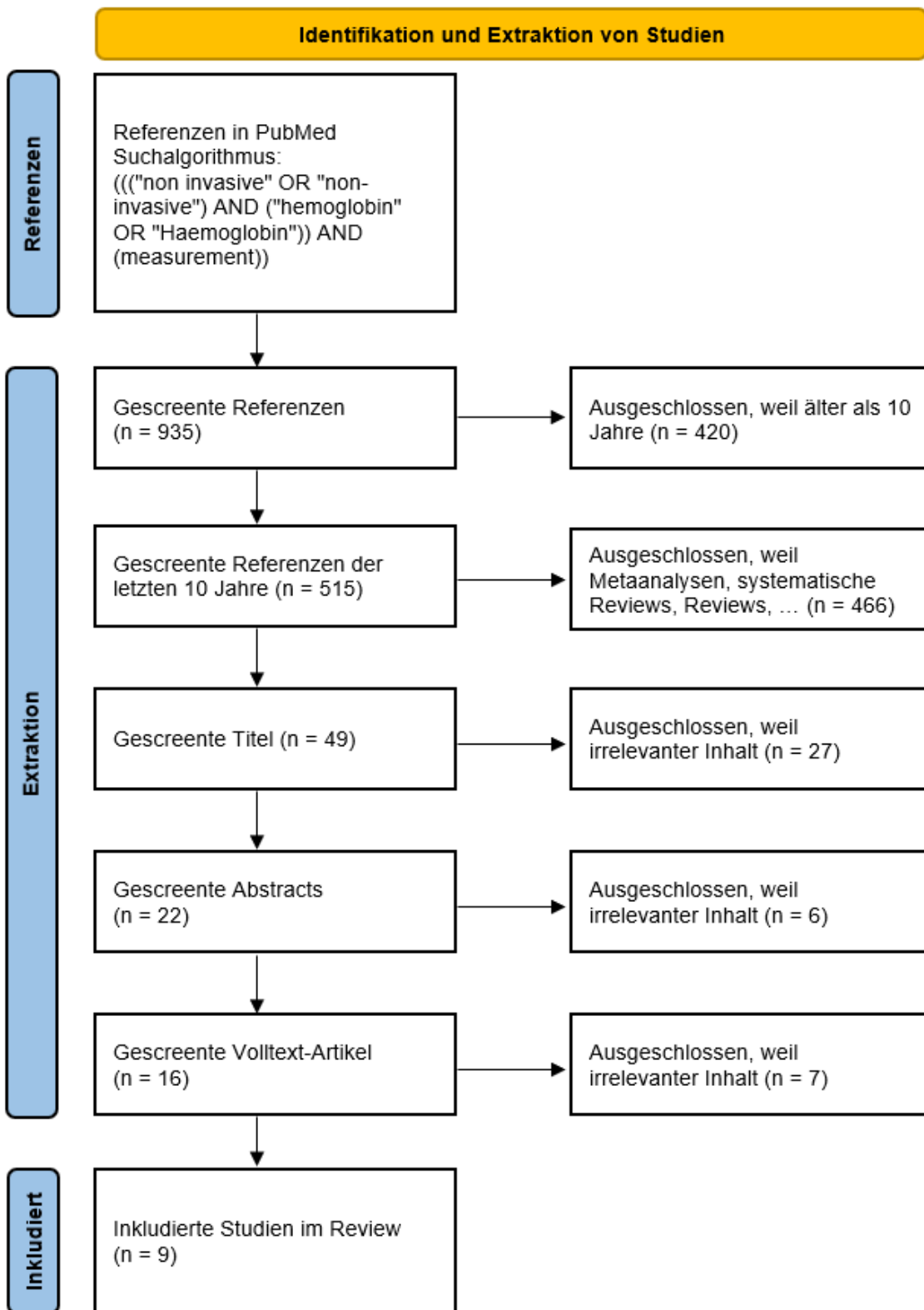


Abbildung 5 Flussdiagramm Datenextraktion

3. Ergebnisse

In den 9 inkludierten Studien wurden insgesamt 2569 PatientInnen (1260 Männer, 1308 Frauen) eingeschlossen. In allen Studien wurden hierbei die verschiedenen Messtechnologien der amerikanischen Firma Masimo (Irvine, California, U.S.) verwendet.

3.1. Eingeschlossene Studien

3.1.1. Accuracy and trending ability of hemoglobin measurement by the Pulse CO-Oximeter during vascular surgery

AutorInnen: *Rosanna Carmela De Rosa, Giovanni Marco Romano, Roberta Abbate, Antonio Corcione, Edoardo De Robertis*

Hierbei handelt es sich um eine italienische, im Jahr 2019 veröffentlichte Beobachtungsstudie, welche die Genauigkeit sowie die Trendfähigkeit, der nicht-invasiven Hb-Messung mit herkömmlichen Messverfahren verglich. Das PatientInnenkollektiv umfasste hierbei 48 PatientInnen, welche sich einer offenen Abdominal-Aorten Operation unterzogen. Als primären Endpunkt wurde die Ermittlung der Genauigkeit der Hb-Messung zwischen dem Masimo rainbow SET® Radical 7 Pulse CO-Oximetry™, einem nicht-invasiven Hb-Messgerät, einem Blutgasanalysegerät und einem „automated hematology analyzer“ (AHA) gewählt. Als sekundärer Endpunkt wurde die Differenz in den Messwerten zwischen Beginn und Ende der Operation (Δ -Werte) sowohl mit dem nicht-invasiven Gerät als auch mit dem AHA zur Trend-Analyse bestimmt.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Masimo rainbow SET® Radical 7 Pulse CO-Oximetry™ den Referenzwert des AHA im Schnitt um 1,63 g/dl überschätzte. 95% der Messpunkte waren zwischen 0,85 und 2,4 g/dl über dem Referenzwert. Die AutorInnen kamen daher im primären Endpunkt zum Schluss, dass die nicht-invasive Hb-Messung nicht genau genug für die Bestimmung des Hb-Spiegels während Aorten-OPs sei.

Für den sekundären Endpunkt, der Trendfähigkeit, wurde ein von Critchley et al. vorgeschlagenes Polardiagramm angefertigt. Dieses zeigte mit einem mittleren Polarwinkel von $1,55^\circ$ eine gute Trendfähigkeit. (57,58)

3.1.2. Accuracy and trending of non-invasive hemoglobin measurement during different volume and perfusion statuses

AutorInnen: *Abdelmoneim Adel, Wael Awada, Bassant Abdelhamid, Heba Omar, Omnia Abd El Dayem, Ahmed Hasanin, Ashraf Rady*

Hierbei handelt es sich um eine ägyptische, 2018 veröffentlichte, prospektive Beobachtungsstudie. Diese untersuchte die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung bei 70 PatientInnen während elektiven, orthopädischen Operationen, welche mit einem großen Blutverlust einhergingen. PatientInnen, bei denen intraoperativ kein starker Blutverlust auftrat, wurden ausgeschlossen.

Als primärer Endpunkt wurde hier die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung, gemessen mit einem Masimo Radical-7, im Vergleich zu einem AHA, während intraoperativer Hypovolämie aufgrund von starkem Blutverlust, gewählt. Als sekundärer Endpunkt sollte die Genauigkeit zu verschiedenen Perfusionen (PI) bestimmt werden und als tertiärer die Fähigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung als Trend-Monitor.

Die Studie ergab eine sehr kleine „Mean Difference“ von nur 0,01 g/dl bei moderaten „95% Limits of Agreement“ von (-1,33 und 1,34 g/dl).

Die Trendanalyse wurde erneut nach Critchley et al. durchgeführt. Diese ergab mit einem Polarwinkel von -4° erneut eine gute Trendfunktion.

Für die Ermittlung der Genauigkeit zu unterschiedlichen Perfusionen wurden die PatientInnen in Untergruppen mit Perfusionsindex (PI) unter 1,4 und größer-gleich 1,4 eingeteilt. Dort konnte eine geringe Steigerung der Genauigkeit bei höheren Perfusionen gezeigt werden (0,01 (-1,34 und 1,31) g/dl gegen 0,04 (-1,31 und 1,39) g/dl)

In dieser Studie schlussfolgerten die AutorInnen, dass die nicht-invasive Hb-Messung zwar ausgezeichnet mit der Labormessung korreliert, ihre eher weiten „Limits of Agreement“ könnten jedoch die Genauigkeit limitieren. Eine gute Trendfähigkeit konnte auch hier gezeigt werden. (59)

3.1.3. Continuous monitoring of haemoglobin concentration after in-vivo adjustment in patients undergoing surgery with blood loss

AutorInnen: *D. Frasca, H. Mounios, B. Giraud, M. Boisson, B. Debaene, O. Mimoz*

Bei dieser Studie handelt es sich um eine im Jahr 2015 in Frankreich erschienene prospektive Beobachtungsstudie. Die Studie untersuchte zum einen die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung. Zum anderen versuchte sie auch diese, durch eine „in-vivo-Adjustierung“ bei 41 PatientInnen mit erwartbarem großem Blutverlust, während elektiver operativer Eingriffe, zu verbessern. In vivo-Adjustierung war eine zum Zeitpunkt der Studie vom Hersteller vorgeschlagene Methode, die Genauigkeit der SpHb-Messung zu verbessern, indem der nicht adjustierte Messwert anhand von invasiv gemessenen Hb-Spiegeln kalibriert werden konnte, um so die Genauigkeit der Messergebnisse zu verbessern.

Als Forschungsfrage wurde der Einfluss der in-vivo-Adjustierung auf die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung im Vergleich zur nicht adjustierten invasiven Hb-Messung gewählt. Gemessen wurden der Hb Spiegel intraoperativ nicht-invasiv durch einen Masimo Radical-7 und invasiv als Referenz durch einen AHA im Labor. Die in vivo-Adjustierung erfolgte durch die kombinierten Messergebnisse dreier HemoCue-Hämoglobinometer.

Die Studie ergab, dass sich die Genauigkeit des nicht adjustierten Messergebnisses mit einer „Mean Difference“ von -0,4 g/dl und „95% Limits of Agreement“ von (-3,2 und 2,4 g/dl) durch in vivo Adjustierung auf eine „mean Difference“ von -0,3 g/dl und „95% Limits of Agreement“ von (-2,4 und 1,8 g/dl) steigern konnte. Trotz dieser Verbesserung in der Genauigkeit bleibt die nicht-invasive Messtechnologie weiterhin zu ungenau. (60)

3.1.4. Evaluation of the usefulness of non-invasive serum haemoglobin measurement in a perioperative setting in a prospective observational study

AutorInnen: *Gabriel Honnef, Daniel Auinger, Michael Eichinger, Michael Eichlseder, Philipp G. H. Metnitz, Martin Rief, Paul Zajic, Philipp Zoidl, Helmar Bornemann-Cimenti*

Diese österreichische Studie wurde im Jahr 2022 veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, welche am Universitätsklinikum Graz durchgeführt wurde. Die ForscherInnen dieser Studie wollten nicht nur die Genauigkeit, der nicht-invasiven Hb-Messung ermitteln, sondern auch deren Nützlichkeit im präoperativen Anämie-Screening mit festgelegten Grenzwerten. Hierzu wurden über einen Zeitraum von 10 Monaten 1216 PatientInnen eingeschlossen, welche eine präoperative Narkose-Untersuchung (PNU) samt Blutbild durchführen ließen.

Für die Ermittlung des SpHb wurde dieser mittels eines Rad67™ Spot-check Pulse CO-Oximeters® noch in der PNU gemessen. Für die Ermittlung des Referenzwertes LabHb wurde der Hämoglobinspiegel im Labor mittels eines Sysmex XN-1000 AHA gemessen. Ausnahmen boten PatientInnen mit Laborbefunden, welche nicht älter als einen Monat waren, bei erwartet stabilen Hämoglobinwerten.

Als Cut-off Werte für eine Anämie wurden bei Männern LabHb Spiegel unter 13 g/dl und bei Frauen LabHb Spiegel unter 12 g/dl festgelegt.

Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass mittels nicht-invasiver Hb-Messung bei Männern mit einer Sensitivität von 30,2% und einer Spezifität von 96,8% und bei Frauen mit einer Sensitivität von 50,0% und einer Spezifität von 93,1% eine Anämie richtig diagnostiziert werden konnte. Bei der Genauigkeit zeigte die nicht-invasive Hb-Messung im Vergleich zur Labormessung hier eine „Mean Difference“ von 0,25 g/dl und „95% Limits of Agreement“ von (-2,5 und 3 g/dl) bei Männern sowie eine „Mean Difference“ von -0,42 g/dl und „95% Limits of Agreement“ von (-3,2 und 2,4 g/dl) bei Frauen.

Die ForscherInnen kamen daher zum Schluss, dass die nicht-invasive Hb-Messung derzeit noch zu ungenau für den Einsatz in der präoperativen Anämiediagnostik sei. (61)

3.1.5. Impact of acute changes in perfusion index and blood pressure on the accuracy of non-invasive continuous hemoglobin concentration measurements during induction of anesthesia

AutorInnen: *Junichi Saito, Masato Kitayama, Erika Amanai, Kentaro Toyooka, Kazuyoshi Hirota*

Hierbei handelt es sich um eine im Jahr 2016, in Japan veröffentlichte Studie. Diese untersuchte nicht nur die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung, sondern auch den Einfluss des Perfusionsindex auf die Genauigkeit dieser Messung. Hierzu wurden insgesamt 34 PatientInnen rekrutiert, welche eine Operation durchführen ließen. Vor dem OP-Beginn wurden die PatientInnen jedoch in zwei Gruppen eingeteilt, einer Phenylephrin-Gruppe und einer Kontrollgruppe. Die Phenylephrin-Gruppe erhielt zusätzlich zur Narkose Phenylephrin mit einer Laufrate von 0,5µg/kg/min. Dieses sollte die narkose-induzierte Vasodilatation und die damit einhergehende PI-Erhöhung verhindern. Die Messung des Hb Spiegels erfolgt durch einen Masimo Radical-7 (SpHb) sowie gleichzeitig durch einen ABL800 blood gas Analyzer (tHb – total Hemoglobin) nach vorangegangener Blutabnahme an der A. Radialis, jeweils kurz vor sowie kurz nach der Narkotisierung.

Die Studie ergab in der Kontrollgruppe eine „Mean Difference“ (SD) von -0,6 g/dl (1,4 g/dl) vor und 0,4 g/dl(1,3 g/dl) nach der Narkotisierung bzw. in der Phenylephrin-Gruppe eine „Mean Difference“ von -0,9 g/dl (1,4 g/dl) vor und - 0,5 g/dl (1,8 g/dl) nach der Narkotisierung.

Die ForscherInnen schlossen daraus, dass die Aufhebung der narkosebedingten PI-Erhöhung durch die Gabe eines Vasokonstriktors, die Übereinstimmung zwischen der nicht-invasiv sowie der invasiv gemessenen Hb-Konzentration erhöhen würde. (62)

3.1.6. Pressure-dependent changes in haematocrit and plasma volume during anaesthesia, a randomised clinical trial

AutorInnen: *T. Damen, B. Reinsfelt, B. Redfors, A. Nygren*

Hierbei handelt es sich um eine schwedische, 2016 veröffentlichte, randomisiert kontrollierte Studie. Diese Studie hatte das vorrangige Forschungsziel, den Verlauf des Hämatokrits während der Narkotisierung zu untersuchen. Als weiterer Endpunkt sollte jedoch auch die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung im Vergleich zur invasiven erforscht werden. Hierzu wurden 24 PatientInnen, welche eine elektive Coronar-Bypass Operation durchführen ließen, in die Studie eingeschlossen. Die Hämoglobin-Konzentration wurden intraoperativ nach der Narkotisierung sowie alle darauffolgenden zehn Minuten, während den ersten 70 Minuten der Operation gleichzeitig invasiv und nicht-invasiv gemessen. Die nicht-invasive SpHb-Messung erfolgte mittels eines Masimo Rainbow SET, die invasive Referenzmessung erfolgte durch eine ABL 825 Flex-Blutgasanalyse.

Die Studie ergab hinsichtlich der Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung im Vergleich zu einer Blutgasanalyse eine „Mean Difference“ von 1,54 g/dl bei einem Error von 15,6.

Die AutorInnen kamen daher zum Schluss, dass die nicht-invasive Hb-Messung nur eine geringgradige Übereinstimmung mit den invasiv gemessenen Hb-Werten habe. (63)

3.1.7. The usefulness of non-invasive co-oximetry haemoglobin measurement for screening pre-operative anaemia

AutorInnen: *Y. H. Ke, K. Y. Hwang, T. N. Thin, Y. E. Sim, H. R. Abdullah*

Hierbei handelt es sich um eine 2020 veröffentlichte, prospektive Beobachtungsstudie aus Singapur. Diese verglich die Genauigkeit der Messung des Hb-Spiegels zwischen dem nicht-invasiven Masimo Rad-67TM Rainbow (SpHb) und dem klassischen invasiven Verfahren mittels eines AHA (LabHb) an 392 PatientInnen während einer präoperativen Narkoseuntersuchung. Die primäre Forschungsfrage sollte hierbei die Genauigkeit der nicht-invasiven Messung im Vergleich zur Referenz, der invasiven Messung, klären. Die sekundäre Forschungsfrage richtete sich an die Nützlichkeit der nicht-invasiven Messung einer präoperative Anämie, definiert als ein LabHb unter 13,0 g/dl, zu erkennen. Diese Studie konnte zeigen, dass die nicht-invasive Hb-Messung im Vergleich zur invasiven eine „Mean Difference“ von 0,14 g/dl bei „95% Limits of Agreement“ von -1,95 und 2,24 g/dl aufweist. Hierbei gab es jedoch Unterschiede in der Genauigkeit, welche vom Geschlecht der PatientInnen anhängig waren. So zeigte die Analyse bei Männern eine „Mean Difference“ von -0,08 g/dl bei „95% Limits of Agreement“ von -2,23 und 2,06 g/dl und bei Frauen eine „Mean Difference“ von 0,38 g/dl bei „95% Limits of Agreement“ von -1,57 und 2,31 g/dl. So konnte eine präoperative Anämie bei Männern mit einer Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 96% und bei Frauen mit einer Sensitivität von 66% bei einer Spezifität von 75% erkannt werden. Aus diesen Ergebnissen schlossen die ForscherInnen, dass der Masimo Rad-67 Rainbow für die Diagnose einer präoperativen Anämie nicht empfohlen werden kann, vor allem nicht bei Frauen. (64)

3.1.8. Usefulness of non-invasive spectrophotometric haemoglobin estimation for detecting low haemoglobin levels when compared with a standard laboratory assay for preoperative assessment

AutorInnen: *A. A. Khalafallah, C. R. Chilvers, M. Thomas, C. M. Chilvers, M. Sexton, M. Vialle, I. K. Robertson*

Bei dieser Studie handelt es sich um eine im Jahr 2014 veröffentlichte Beobachtungsstudie aus Australien. Ziel dieser Studie war es die nicht-invasiven SpHb-Spiegel, mit den invasiven LabHb-Werten zu vergleichen.

Hierzu wurden vom März 2012 bis zum Dezember 2013 an 638 PatientInnen, welche auf eine große Operation vorbereitet wurden, die invasiven sowie nicht-invasiven Hb-Werte gemessen. Zusätzlich wurden über einen Zeitraum von drei Monaten noch 88 onkologische PatientInnen mit bekannten Anämien eingeschlossen.

Die Messung der SpHb Werte erfolgte mittels eines Masimo Pronto-7. Innerhalb einer Stunde erfolgte im Anschluss die Messung des LabHb mittels eines AHA (Sysmex XE 5000™).

Die weitere Auswertung der Studie erfolgte getrennt, einmal in der Gesamtheit der PatientInnen und einmal nur mit chirurgischen PatientInnen, also ohne den 88 PatientInnen der Onkologie.

Die Studie zeigte eine „Mean Difference“ von -0,56 g/dl bei einer Standardabweichung von 1,31 g/dl zwischen der nicht-invasiven Hb-Messung und der invasiven bei der Gesamtheit der PatientInnen. Es zeigten sich jedoch auch geschlechtsspezifische Unterschiede. So war die „Mean Difference“ bei Frauen nur -0,31 g/dl bei einer Standardabweichung von 1,29 g/dl und bei Männern -0,81 g/dl bei einer Standardabweichung von 1,28 g/dl.

Ohne die onkologischen PatientInnen betrug die „Mean Difference“ bei Frauen -0,45 g/dl bei „Limits of Agreement“ von -2,89 bis 1,99 g/dl und bei Männer -0,97 g/dl bei „Limits of Agreement“ von -3,75 bis 1,8 g/dl.

In der echten Anämie-Diagnostik ergab sich jedoch ein anderes Bild. In der gesamten männlichen Patientenpopulation, in der männlichen PNU-Gruppe und in der männlichen onkologischen Patienten Gruppe zeigte sich eine Sensitivität von

92,9%, 91,8% bzw. 94,9% bei einer Spezifität von 76,6%, 74,4% bzw. 100%.
Wohingegen sich bei Frauen in der gesamten Patientinnenpopulation, in der PNU-Gruppe und in der onkologischen Patientinnen Gruppe nur eine Sensitivität von 75,3%, 57,1% bzw. 96,7% bei einer Spezifität von 81,3%, 81,9% bzw. 50% zeigte. Aus diesen Daten schlussfolgerten die ForscherInnen, dass die nicht invasive Hb-Messung mit hinreichender Genauigkeit Männer mit Anämie erkennen würde, bei Frauen wäre dies jedoch nicht gegeben. Im Allgemeinen sei die Genauigkeit der nicht invasiven Hb-Messung noch nicht akzeptabel. (65)

3.1.9. Validity of accuracy and trending ability of non-invasive continuous total hemoglobin measurement in complex spine surgery: a prospective cohort study

AutorInnen: Feng-Cheng Chang, Jr-Rung Lin, Fu-Chao Liu

Hierbei handelt es sich um eine 2019 in Taiwan veröffentlichte prospektive Kohortenstudie. Ziel dieser Studie war es, die Genauigkeit sowie die Trendfähigkeit des Masimo Radical-7 zu untersuchen. Hierzu wurden von August 2017 bis Jänner 2018 insgesamt 50 PatientInnen eingeschlossen, welche komplexe Wirbelsäulenoperation durchführen ließen. Die Messungen erfolgten jeweils nach der Narkotisierung, beim OP-Beginn, jede darauffolgende Stunde, am OP-Ende sowie bei der Aufnahme im Aufwachraum. Gleichzeitig zu allen SpHb-Messungen erfolgte jeweils eine Blutabnahme, welche anhand einer Blutgasanalyse ausgewertet wurde. Insgesamt konnten so 272 Messpaare ausgewertet werden.

Da ebenso der Einfluss des Perfusionsindex (PI) gezeigt werden sollte, wurden die Messpaare in der weiteren Analyse in PI-Werte über und unter eins eingeteilt. Die Studie zeigte in der $PI \geq 1$ Gruppe eine „Mean Difference“ von -0,21 g/dl bei „Limits of Agreement“ von -2,16 und 1,73 g/dl. In der $PI < 1$ Gruppe betrug die „Mean Difference“ -0,04 g/dl bei „Limits of Agreement“ von -1,98 und 2,06 g/dl. Hinsichtlich der Trendanalyse wurde diese wie in Critchley et al. beschrieben durchgeführt. Hierbei wurde jedoch nur die $PI > 1$ Gruppe ausgewertet. Diese Analyse zeigte eine Konkordanzrate von nur 67,21%. Laut Critchley et al. sei für eine gute bis akzeptable Evaluierung der Trendfähigkeit eine Konkordanzrate von $>92\%$ notwendig.

Aus diesen Ergebnissen schlossen die ForscherInnen, dass der Masimo Radical-7 eine ausreichende Genauigkeit für die Messung der Hämoglobin-Konzentration aufweist, ebenso unter schlechten Perfusionsverhältnissen. Die Trendfähigkeit sei jedoch limitiert und nicht zufriedenstellend. (58,66)

3.2. Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung

Studie	Subgruppen	Diff [g/dl]	IoA [g/dl]	SD [g/dl]	Error
De Rosa et al. 2019 (57)		1,63	0,85 bis 2,4		
Adel et al. 2018 (59)	gesamt	0,01	-1,33 bis 1,34		
	PI > 1,4	0,01	-1.34 bis 1.31		
	PI < 1,4	0,04	-1.31 bis 1.39		
Frasca et al. 2015 (60)	ohne in vivo Adjustierung	-0,4	-3,2 bis 2,4		
	mit in vivo Adjustierung	-0,3	-2,4 bis 1,8		
Honnef et al. 2022 (61)	Männer	0,25	-2,5 bis 3,0		
	Frauen	-0,42	-3,2 bis 2,4		
Saito et al. 2016 (62)	Kontrollgruppe vor Narkose	-0,6		1,4	
	Kontrollgruppe nach Narkose	0,4		1,3	
	Phenylephrin-Gruppe nach Narkose	-0,9		1,4	
	Phenylephrin-Gruppe vor Narkose	-0,5		1,8	
Damen et al. 2016 (63)		1,54			15,6
Y. H. Ke et al. 2020 (64)	gesamt	0,14	-1,95 bis 2,24		
	Männer	-0,08	-2,23 bis 2,06		
	Frauen	0,38	-1,57 bis 2,31		
Khalafallah et al. 2014 (65)	gesamt	-0,56		1,31	
	gesamt Männer	-0,81		1,28	
	gesamt Frauen	-0,31		1,29	
	Männer ohne Onkologie PatientInnen	-0,97	-3,75 bis 1,8		
	Frauen ohne Onkologie PatientInnen	-0,45	-2,89 bis 1,99		
Chang et al. 2019 (66)	PI < 1	-0,04	-1,98 bis 2,06		
	PI ≥ 1	-0,21	-2,16 bis 1,73		

Tabelle 3 Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung (Diff... „Mean Difference“; IoA... Limits of Agreement; SD... Standardabweichung)

Hinsichtlich der Genauigkeit kommen die einzelnen Studien auf unterschiedliche Ergebnisse. Die meisten Forschungen zeigen hier eine akzeptable „Mean Differenz“. Probleme hinsichtlich der Genauigkeit fußen vorrangig an den zu weiten „Limits of Agreement“. Diese große Varianz der Messungen limitiert hier diese Messtechnologie. In dieser Erkenntnis sind sich die ForscherInnen auch einig. Lediglich eine der eingeschlossenen Studien, jene von Chang et al. spricht von einer akzeptablen Akkuratheit. (57,59–66)

3.3. Einflussfaktoren, welche die nicht-invasive Hb-Messung beeinflussen können

3.3.1. Perfusionsindex (PI)

Der Perfusionsindex beschreibt das Verhältnis zwischen den pulsatilen sowie nicht pulsatilen Komponenten der peripheren Zirkulation. Vom Hersteller wird in der Regel ein minimaler Perfusionsindex angegeben, ab wann eine Messung als sinnvoll erachtet wird.

Vier der eingeschlossenen Studien untersuchten diesen Einflussfaktor.

Adel et al. zeigte bei Messungen mit hohem PI eine „Mean Difference“ von 0,01 g/dl bei „Limits of Agreement“ von -1,34 bis 1,31 g/dl gegen 0,04 g/dl bei „Limits of Agreement“ von -1,31 und 1,39 g/dl in den Messungen mit niedrigem PI. High PI wurde hier ab einem Wert $\geq 1,4$ definiert, alles darunter galt als low PI.

Diese Studie zeigte also eine bessere Genauigkeit bei höheren PI.

Bei Saito et al. wurde der PI nicht nur beobachtet, sondern auch aktiv durch die Gabe eines Vasopressors verändert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Differenz zwischen invasiver- und nicht-invasiver Hb-Messung signifikant größer in der Kontrollgruppe war, als in der Interventionsgruppe. Die ForscherInnen schlossen daraus, dass die Aufhebung der narkosebedingten PI-Erhöhung, durch die Gabe eines Vasokonstriktors die Übereinstimmung zwischen der nicht invasiv- sowie der invasiv gemessenen Hb-Konzentration erhöhen würde.

Auch Chang et al. beschäftigte sich mit dem Einfluss des PI auf die nicht-invasive Hb-Messung. Auch hier wurden low und high PI-Messpunkte miteinander verglichen. Als Cut-off Wert für einen high PI wurde hier $\geq 1,0$ gewählt, alles darunter galt als low PI. Die Studie zeigte bei $PI \geq 1$ Messpunkten eine „Mean Difference“ von -0,21g/dl bei „Limits of Agreement“ von -2,16 und 1,73 g/dl. In der $PI < 1$ Gruppe konnte eine „Mean Difference“ -0,04 g/dl bei „Limits of Agreement“ von -1,98 und 2,06 g/dl gezeigt werden. Diese Studie zeigte also, dass eine nicht-invasive Hb-Messung auch bei PI-Werten unter eins möglich sei.

Zuletzt beschäftigte sich noch A. A. Khalafallah et. al mit dem Einfluss des Perfusionsindex. Hier wurde bei Männern kein konsistenter Einfluss des PI auf die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung beobachtet. Bei Frauen zeigte sich jedoch, dass die Differenz zwischen der invasiven und der nicht-invasiven Hb-Messung mit steigendem PI zunahm. So führte die Erhöhung von einer

Standardabweichung im PI zu einer Vergrößerung der Differenz um 0,39 g/dl (CI: 0,18–0,613; P<0.001) (59,62,65,66)

3.3.2. Geschlecht

Mit dem Einfluss des Geschlechts auf die nicht-invasive Hb-Messung haben sich ebenfalls drei der eingeschlossenen Studien beschäftigt. Alle drei dieser Studien widmeten sich neben der Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung auch mit der Fähigkeit der Diagnostik einer Anämie.

Y. H. Ke et al. zeigte bei Männern eine „Mean Difference“ von -0,08 g/dl bei „95% Limits of Agreement“ von -2,23 und 2,06 g/dl und bei Frauen eine deutlich größere „Mean Difference“ von 0,38 g/dl bei „95% Limits of Agreement“ von -1,57 und 2,31 g/dl. Auch in der Erkennung einer Anämie konnten Unterschiede gezeigt werden. So betrug die Sensitivität des SpHb in der Erkennung einer Anämie 50% bei Männern und 66% bei Frauen. Die Spezifität betrug 96% bei Männern und 75% bei Frauen.

Auch Khalafallah et al. zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen Frauen und Männern. So war die „Mean Difference“ aller Frauen nur -0.31 g/dl bei einer Standardabweichung von 1,29 g/dl und aller Männern -0,81 g/dl bei einer Standardabweichung von 1,28 g/dl. In der echten Diagnose einer Anämie zeigte sich jedoch bei Männern eine Sensitivität von 93% zu 75% bei Frauen und eine Spezifität von 77% zu 81%. Besonders in der Gruppe der Onkologie-PatientInnen konnten Männer mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 100% sicher diagnostiziert werden. Bei Frauen betrug die Sensitivität dieser Gruppe 97% bei einer Spezifität von nur 50%.

Honnef et al. zeigte hingegen keine bessere Diagnosefähigkeit bei männlichen Patienten im Vergleich zu weiblichen. Hier zeigte sich hinsichtlich der Messgenauigkeit zwischen der invasiven und der nicht-invasiven Messung eine „Mean Difference“ von 0,25 g/dl und „95% Limits of Agreement“ von -2,5 und 3 g/dl bei Männern und eine „Mean Difference“ von -0,42 g/dl und „95% Limits of Agreement“ von -3,2 und 2,4 g/dl bei Frauen. In der Diagnose von PatientInnen mit bzw. ohne Anämie zeigte sich jedoch bei beiden Geschlechtern eine Präzision von ca. 90% (Männer 90,5%, Frauen 89,4%). (61,64,65)

3.3.3. Sonstiges

Weitere mögliche Einflussfaktoren in der Messung der nicht-invasiven Hb-Konzentration wurden von De Rosa et al. untersucht. Hier konnte durch eine lineare Regressionsanalyse gezeigt werden, dass weder Flüssigkeitsgabe (kolloidale sowie kristalloide), Herzindex, zentral-venöser Druck, Bluttransfusionen, Fresh-Frozen-Plasma, totaler Blutverlust, zentral-venöse Sauerstoffsättigung, pH, Laktat, Base Excess oder Vasopressorgabe die „Mean Difference“ der SpHb-Messung signifikant beeinflussen würden.

Des Weiteren beschreibt Khalafallah et al. eine höhere Rate an nicht möglichen Messungen bei der Wahl einer falschen Größe des Finger-Sensors. Ebenfalls war dies bei PatientInnen mit schlechter peripherer Zirkulation, beispielsweise im Zuge eines Raynauds-Syndroms zu beobachten. (57,65)

3.4. Nicht-invasive Hb-Messung in der Anämie Diagnostik

Studie	Subgruppe	Sensitivität	Spezifität	Präzision	PPV	NPV
Honnef et al. (61)	♂	30,2%	96,8%	90,5%	49,9%	93,0%
	♀	50,0%	93,1%	89,4%	40,0%	95,3%
Ke et al. (64)	gesamt	62,0%	88,0%		72,0%	83,0%
	♂	50,0%	96,0%		67,0%	92,0%
	♀	66,0%	75,0%		73,0%	69,0%
Khalafallah et al. (65)	gesamt ♂	92,9%	76,6%	81,3%	61,7%	96,4%
	gesamt ♀	75,3%	81,3%	80,0%	53,8%	92,0%
	PAC ♂	91,8%	74,4%	79,3%	47,9%	97,5%
	PAC ♀	57,1%	81,9%	78,5%	33,3%	92,3%
	ONC ♂	94,4%	100,0%	94,8%	100,0%	50,0%
	ONC ♀	96,7%	50,0%	92,2%	93,5%	66,7%

Tabelle 4 nicht-invasive Hb-Messung in der Anämie Diagnostik (PAC...Prä-anaesthetic Clinic Patients, ONC...Onkological Patients, Grenzwerte für Anämie Lab Hb <13 mg/dl bei Männern, <12 mg/dl bei Frauen, Ausnahme Ke et al. dort immer <13 mg/dl

Mit der Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung beschäftigten sich drei der eingeschlossenen Studien. Hier beschreibt Honnef et al., dass die nicht-invasive Hb-Messung derzeit noch nicht genau genug sei, um die invasive Diagnostik ersetzen zu können. Auch Ke et al. kam zu einem ähnlichen Ergebnis, beschreibt jedoch zusätzlich die noch schlechtere Diagnosefähigkeit bei weiblichen Patientinnen.

Khalafallah et al. schlussfolgerte, dass die nicht-invasive Hb-Messung bei männlichen Patienten bereits genau genug für die Erkennung von niederen Hb-Werten sei, bei weiblichen Patientinnen sei dies jedoch nicht der Fall. (61,64,65)

4. Diskussion

4.1. Beantwortung der Forschungsfragen

4.1.1. Wie akkurat ist die nicht-invasive Hb-Messung im Vergleich zur herkömmlichen invasiven Hb-Messung?

Die erste Forschungsfrage richtet sich nach der Genauigkeit der nicht-invasiven Hämoglobin Messung im Vergleich zur derzeit etablierten invasiven Messung. Der Großteil der Studien beschreibt eine zu geringe Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung. Lediglich Chang et al. spricht von einer akzeptablen Akkuratheit. Viele Studien zeigen eine gute „Mean Difference“ jedoch auch weite „Limits of Agreement“, wodurch die Verlässlichkeit dieser Messtechnologie stark limitiert wird.

Auch Meta-Analysen wie Hiscock et al. kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Im derzeitigen Entwicklungsstand dieser Messtechnologie sollte also davon abgeraten werden, klinische Entscheidungen rein auf Basis einer nicht-invasiven Hb-Messung zu treffen. Sie könnte jedoch hinweisgebend für eine weitere invasive Diagnostik sein. (57,59,61,63,64,66,67)

Im Gegensatz zur Genauigkeit beschreiben einige Studien jedoch die gute Trendfähigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung. Sowohl De Rosa et al. als auch Adel et al. beschreiben die gute Leistung als Trendmonitor. Dies könnte in zeitkritischen Situationen eine Möglichkeit sein, unentdeckte Blutungen frühzeitig zu erkennen und Maßnahmen zu setzen, beziehungsweise weiterführende Diagnostik zu veranlassen. Diese Fähigkeit als Trendmonitor wird auch schon in den „Management of severe peri-operative bleeding“-Guidelines des European Journal of Anaesthesiologie erwähnt und mit dem Empfehlungsgrad 2C (schwache Empfehlung bei geringer Evidenz) empfohlen. Auch bei der Trendanalyse kommt Chang et al. zu einem anderen Ergebnis und beschreibt diese als nicht zufriedenstellend. (57,59,66,68)

4.1.2. Welche Einflussfaktoren können die Ergebnisse der nicht-invasiven Hb-Messung verfälschen?

Die zweite Forschungsfrage beschäftigte sich mit den Einflussfaktoren, die eine nicht-invasive Hämoglobinmessung beeinflussen könnten. Die beiden am besten untersuchten Einflussfaktoren sind hier der Perfusionsindex und das Geschlecht. Hinsichtlich des Perfusionsindex kamen Studien hier zu stark unterschiedlichen Ergebnissen. Adel et al. zeigte eine leicht verbesserte Genauigkeit bei höherem PI. Ein niedriger PI wurde in dieser Studie jedoch bereits ab einem Wert von unter 1,4 definiert. Des Weiteren wurde in den Messdaten kein PI unter 0,6 gemessen. Saito et al. untersuchte den Einfluss auf die Genauigkeit bei Hemmung der narkosebedingten PI-Erhöhung durch die Gabe von Phenylephrin. Die Daten dieser Studie zeigen, dass die Absolutwerte des PI keinen signifikanten Einfluss auf die Messgenauigkeit haben. Änderungen des PI-Wertes und vor allem schnelle Änderungen führen jedoch zu größeren Diskrepanzen zwischen dem nicht-invasiv und dem invasiv gemessenen Hämoglobinspiegel.

Chang et al. zeigte keinen signifikanten Einfluss des PI auf die Messgenauigkeit und bei Khalafallah et al. konnten Unterschiede nur bei Frauen festgestellt werden. Bei Frauen führte die Zunahme des PI zu größeren Differenzen zwischen invasiv und nicht-invasiv gemessenem Hb Spiegel. Abschließend lässt sich sagen, dass der Einfluss des Perfusionsindex noch nicht ausreichend erforscht ist. Es braucht weitere Studien, welche diesen Einflussfaktor untersuchen. (59,62,65,66)

Auch beim Einfluss des Geschlechtes kamen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die aktuellste Studie mit der größten PatientInnenpopulation von Honnef et al. konnte keinen Unterschied hinsichtlich der Diagnosefähigkeit einer Anämie durch die nicht-invasive Hb-Messung feststellen. Diese Studie hatte jedoch die Limitation, dass die weibliche Patientinnenpopulation signifikant jünger war als die männliche. Dies könnte durch die damit einhergehende geringere Rate an Gefäß- sowie Herzerkrankungen diese Ergebnisse erklären.

Auch Ke et al. untersuchte den Einfluss des Geschlechts. Hier zeigte sich eine größere „Mean Difference“ bei Frauen im Vergleich zu Männern (0,38 g/dl (SD 0,99; 95%CI 0,24-0,52) gegen -0,08 g/dl (SD 1,09; 95%CI 0,23-0,07). Auch Khalafallah et al. beschäftigte sich mit diesem Einflussfaktor. Hier zeigte sich, dass die Identifikation von Männern mit Anämie möglich war, bei Frauen war die

Genauigkeit hierfür jedoch nicht akkurat genug. Die ForscherInnen führten diesen Unterschied möglicherweise auf den oben beschriebenen Einfluss des PI zurück. Weitere mögliche Erklärungen für den Genauigkeitsunterschied der beiden Geschlechter könnten eine für Männer optimierte Messtechnologie oder auch die unterschiedlichen Grenzwerte in der Anämiediagnostik bei Männern und Frauen sein. Auch beim Einfluss des Geschlechtes lässt sich dies noch nicht abschließend beantworten. Es gibt Hinweise für eine Überlegenheit der nicht-invasiven Hb-Messung bei Männern gegenüber Frauen, es wird jedoch noch weitere Forschung benötigt. (61,64,65)

Neben diesen beiden Einflussfaktoren wurden noch die Flüssigkeitsgabe (kolloidale sowie kristalloide), der Herzindex, der zentral-venöse Druck, die Bluttransfusionen, das Fresh-Frozen-Plasma, der totale Blutverlust, die zentral-venöse Sauerstoffsättigung, der pH-Wert, das Laktat, der Base Excess und die Vasopressorgabe untersucht. Dies wurde jedoch nur in einer einzigen Studie von De Rosa et al. anhand einer linearen Regressionsanalyse erforscht. In der Studie zeigte sich jedoch kein Einfluss dieser Faktoren auf die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung.

Zuletzt wird in einigen Studien ein möglicher Einfluss von exogenem Licht auf die Messung erwähnt. Der Sensor ist zwar von einem undurchsichtigen Schirm geschützt, dennoch wäre ein Einfluss denkbar. (57)

4.1.3. Ist es möglich mit der nicht-invasiven Hb-Messung eine Anämie mit hinreichender Genauigkeit zu diagnostizieren?

Mit diesem Thema haben sich drei der eingeschlossenen Studien beschäftigt. Honnef et al. hat dies an 1260 PatientInnen im Rahmen einer präoperative Narkoseuntersuchung erforscht. Definiert wurde eine Anämie hier bei einem LabHb Wert unter 12 g/dl bei Frauen bzw. unter 13 g/dl bei Männern. Hier zeigte die nicht-invasive Hb-Messung bei Männern eine Sensitivität von 30,2% bei einer Spezifität von 96,8% und bei Frauen eine Sensitivität von 50% bei einer Spezifität von 93%. Aus diesen Daten schlussfolgerten die ForscherInnen, dass die nicht-invasive Hb-Messung derzeit zu ungenau sei, um eine invasive Diagnostik ersetzen zu können. (61)

Bereits bis 2014 beschäftigte sich Khalafallah et al. mit diesem Thema. Hierbei wurde die Fähigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung zur Anämiediagnostik an 638 PNU-PatientInnen sowie an 88 onkologischen-PatientInnen getestet. Die onkologischen PatientInnen wurden hierbei eingeschlossen, um den Pool an PatientInnen mit Anämie zu vergrößern. Als Grenzwerte für die Diagnostik einer Anämie wurde dieselben wie bei Honnef et al. verwendet. Die Studie zeigte in der gesamten männlichen Patientenpopulation, in der männlichen PNU-Gruppe und in der männlichen onkologischen Patientengruppe eine Sensitivität von 92,9%, 91,8% bzw. 94,9% bei einer Spezifität von 76,6%, 74,4% bzw. 100%. Bei Frauen zeigte sich hingegen in der gesamten Patientinnenpopulation, in der PNU-Gruppe und in der onkologischen Patientinnen Gruppe eine Sensitivität von 75,3%, 57,1% bzw. 96,7% bei einer Spezifität von 81,3%, 81,9% bzw. 50%. Die ForscherInnen schlussfolgerten anhand dieser Daten, dass die nicht-invasive Hb-Messung in der Lage sei, Männer mit Anämie genau genug zu erkennen, bei Frauen sei diese Messtechnologie jedoch weniger effektiv. (65)

Auch Ke et al. untersuchte die nicht-invasive Hb-Messung in der Anämie-Diagnostik. Hierzu wurden 392 PatientInnen während einer präoperativen Narkoseuntersuchung in die Studie eingeschlossen. Grenzwerte für die Diagnose einer Anämie waren hier bei beiden Geschlechtern unter 13 g/dl. In den Studiendaten konnte eine präoperative Anämie bei Männern mit einer Sensitivität von 50%, bei einer Spezifität von 96% und bei Frauen mit einer Sensitivität von 66% bei einer Spezifität von 75% erkannt werden.

Aus diesen Ergebnissen schlossen die ForscherInnen, dass die nicht-invasive Hb-Messung für die Diagnose einer präoperativen Anämie nicht empfohlen werden kann. Vor allem bei Frauen ist diese zu ungenau. (64)

Abschließend lässt sich sagen, dass die nicht-invasive Hb-Messung mit der derzeitigen Messtechnologie noch zu ungenau ist, um eine sichere Diagnose einer Anämie stellen zu können. Vor allem wenn folgend dieser Diagnostik klinische Entscheidungen getroffen daraus werden.

4.2. Limitationen

Diese Diplomarbeit weist einige Limitationen auf. Zum einen wurden nur neun Studien in die endgültige Auswertung eingeschlossen. Die Datenlage zur nicht-invasiven Hb-Messung ist zum derzeitigen Stand jedoch nicht sehr umfangreich. Eine weitere Limitation liegt in den ausgewählten Studien selbst. Viele davon schlossen PatientInnen mit Gefäßerkrankungen, Minderjährige sowie PatientInnen unter bestimmten PI-Werten von der Studie aus. Im klinischen Alltag wäre ein Ausschluss dieser PatientInnen jedoch nicht möglich, somit sind die ausgewerteten Forschungsdaten nur bedingt auf den klinischen Alltag übertragbar. Ebenso wurden meist nur PatientInnen bei elektiven Eingriffen untersucht. Daher sind die Forschungsergebnisse auch nur bedingt auf Akut-PatientInnen übertragbar. Lediglich Adel et al. untersuchte die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung bei akut blutenden PatientInnen, jedoch auch im Zuge elektiver Operationen.

Ebenso wurde die Genauigkeit der nicht-invasiven Hb-Messung gemeinsam ausgewertet, ohne das genaue Messgerät zu berücksichtigen. Bei allen Messungen kamen Messtechniken der Firma Masimo (Irvine, California, U.S.) bei jedoch unterschiedlichen Gerätetypen zum Einsatz.

Abschließend wurden nur englisch-sprachige Studien inkludiert. Andere Sprachen wurden von vornherein ausgeschlossen. (57,59–66)

4.3. Conclusio

Beim derzeitigen Stand dieser Messtechnologie ist die nicht-invasive Hb-Messung noch zu ungenau, um auf Basis von ihr, klinische Entscheidungen treffen zu können. Sie muss noch weiterentwickelt und optimiert werden, um eine gute Alternative zur invasiven Messung darzustellen. Als Äquivalent zur Pulsoxymetrie lässt sich jedoch sagen, dass auch diese über den Zeitraum von mehreren Jahrzehnten entwickelt werden musste und heute aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken ist. Vielleicht wird dies in einigen Jahren auch bei der nicht-invasiven Hb-Messung der Fall sein. Derzeit ist sie jedoch für den klinischen Gebrauch, abgesehen von der Trendmessung, noch zu ungenau.

Die Trendmessung kann bereits jetzt helfen, kritische Änderungen der Hämoglobinkonzentration frühzeitig zu erkennen. Auch hier benötigt es jedoch noch weitere Forschung. (69)

5. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization; 2011.
2. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung 2024. Köln: Gerd Herold; 2024. 1003 S.
3. Dieing A. Facharztwissen Hämatologie Onkologie. 5. Auflage. Possinger K, Regierer AC, Eucker J, Herausgeber. München: Elsevier; 2020. 1163 S.
4. Harrisons innere Medizin. 20. Auflage, deutsche Ausgabe. New York: McGraw-Hill Education; 2020. 176 S.
5. Altiok E. Basislehrbuch Innere Medizin. 7. Auflage. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Schaaf B, Krautzig S, Herausgeber. München: Elsevier; 2022. 1184 S.
6. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, u. a. Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. 1532 S. (Duale Reihe).
7. Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 3. Januar 2019;133(1):30–9.
8. Silbernagl S, Lang F, Gay R, Rothenburger A. Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020. 440 S.
9. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. Am Fam Physician. 15. Januar 2013;87(2):98–104.
10. Hastka J, Heimpel H, Metzgeroth G, Wollmer E. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Eisenmangel Eisenmangelanämie Onkopedia-DGHO Dtsch Ges Für Hämatol Med Onkol Berl Httpst1p De9s3ak. 2022;
11. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Pak J Med Sci. 2016;32(3):604–7.
12. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, u. a. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. Haematologica. November 2014;99(11):1671–6.
13. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant. 1. Februar 2006;21(2):378–82.

14. Maslovsky I. Intravenous iron in a primary-care clinic. *Am J Hematol.* 2005;78(4):261–4.
15. Scholz J, Aurbek N, Herausgeber. *Notfallmedizin. 3., vollst. überarb. u. erw. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 736 S. (Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis).*
16. Andreesen R. *Klinische Hämatologie. 3rd ed. Chantilly: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2013. 1 S. (MONOGRAPHIE - Fachbuch - Urban and Fischer-Verlag Series).*
17. Höfler G, Kreipe HH, Moch H, Agaimy A, Herausgeber. *Pathologie: das Lehrbuch. 7. Auflage. München: Elsevier; 2024. 1 S.*
18. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Herausgeber. *S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung. [zitiert 2. Juli 2024];(2022). Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/187-023.html>*
19. Rotondo MF, Zonies DH. THE DAMAGE CONTROL SEQUENCE AND UNDERLYING LOGIC. *Surg Clin North Am.* 1997;77(4):761–77.
20. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the Gastrointestinal Tract in Patients with Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med.* 1993;329(23):1691–5.
21. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients.* 16. Juni 2020;12(6):1784.
22. Amann-Vesti B, Arnold C, Panzer U, Stahl RAK, Thaiss F, Wenzel U. *Klinische Pathophysiologie. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Blum HE, Müller-Wieland D, Siegenthaler W, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 1 S.*
23. Moll R, Davis B. Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine (Baltimore).* 2017;45(4):198–203.
24. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* September 2015;102(11):1314–24.
25. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Präoperative Anämie. 11. April 2018; Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-024m_S3_Praeoperative-Anaemie_2018-04-abgelaufen.pdf*

26. Harris AB, Badin D, Hegde V, Oni JK, Sterling RS, Khanuja HS. Preoperative Anemia is an Independent Risk Factor for Increased Complications and Mortalities After Total Knee Arthroplasty Regardless of Postoperative Transfusions. *J Arthroplasty*. 2023;38(7, Supplement 2):S177–81.
27. Oczenski W, Andel H. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 9., überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 832 S. (Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis).
28. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. *Die Anästhesiologie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2019. (Springer Reference Medizin).
29. WHO. Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management - Concept Paper [Internet]. Dubai, United Arab Emirates; 2011 15.03. Verfügbar unter: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/document-migration/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf?sfvrsn=f189661_3
30. Marx G, Herausgeber. *Die Intensivmedizin*. 13. Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2024. 1803 S. (Springer Reference Medizin).
31. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood Transfusion Reactions- A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *J Clin Med*. 19. Mai 2022;11(10):2859.
32. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. Mai 2013;110(5):690–701.
33. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, u. a. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients*: *Crit Care Med*. September 2006;34(9):2302–8.
34. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev*. 2007;21(6):327–48.
35. *The Urgent Need to Implement Patient Blood Management: Policy Brief*. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 S.
36. Gombotz H, Hofman A, Rehak P, Kurz J. Patient Blood Management (Teil 2) – Praktisches Vorgehen: die 3 Säulen. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther*. Juli 2011;46(07/08):466–74.
37. ÖGBT. *Klinische Hämotherapie Der klinische Transfusionsprozess - ÖGBT-Standards*. Juni 2019; Verfügbar unter:

<https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:1d2fb9c0-7315-4fd6-9afb-296375316576/Klinische>

38. Averbeck B. Biochemie und Molekularbiologie hoch2. 2. Auflage. Fluhrer R, Hampe W, Herausgeber. München: Elsevier; 2023. 1 S. (hoch2).
39. Horn F, Blaeschke F, Trugenberg K, Gröll M, Polzer C, Lechner K, u. a. Biochemie des Menschen. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2021. 1 S. (Thieme eRef).
40. Bleich M, Draguhn A, Ehmke H, Singer D. Physiologie. 10., vollständig überarbeitete Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klink R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2023. 1089 S.
41. McPherson RA, Pincus MR, Herausgeber. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 24. edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. 1663 S.
42. Thomas L, Herausgeber. Labor und Diagnose. Frankfurt am Main: Thieme; 2012. 1165 S.
43. Dörner K. Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. 9. vollständig überarbeitete Auflage. Kohse KP, Herausgeber. Stuttgart: Thieme; 2019. 1 S.
44. Whitehead Jr. RD, Mei Z, Mapango C, Jefferds MED. Methods and analyzers for hemoglobin measurement in clinical laboratories and field settings. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):147–71.
45. Darshana LGT, Uluwaduge DI. Validation of the WHO Hemoglobin Color Scale Method. *Anemia.* 2014;2014(1):531670.
46. Hoque M, Shanta S, Tahrin R, Chowdhury S, Tasnim Z, Shuvo MdAA, u. a. A benign way of measuring hemoglobin in blood – Towards developing a non-invasive technique. *Hybrid Adv.* April 2023;3:100039.
47. Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz. Informationen zur Nadelstichverordnung- NastV [Internet]. 2013 [zitiert 26. November 2024]. Verfügbar unter: https://www.arbeitsinspektion.gv.at/Zentrale_Dokumente/Arbeitsstoffe/Erlaesse/informationen_nadelstichverordnung_461202_0002_2013.pdf
48. Amrein K, Valentin A, Lanzer G, Drexler C. Adverse events and safety issues in blood donation—A comprehensive review. *Blood Rev.* 2012;26(1):33–42.

49. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, u. a. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA*. September 2002;288(12):1499–507.
50. Walsh TS, Saleh EED. Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):278–91.
51. Pintavirooj C, Ni B, Chatkobkool C, Pinijkij K. Noninvasive Portable Hemoglobin Concentration Monitoring System Using Optical Sensor for Anemia Disease. *Healthc Basel Switz*. 29. Mai 2021;9(6):647.
52. Rochmanto RA, Zakaria H, Alviana RD, Shahib N. Non-invasive hemoglobin measurement for Anemia diagnosis. 2017 4th Int Conf Electr Eng Comput Sci Inform EECSI. 2017;1–5.
53. Kraitl J, Klinger D, Fricke D, Timm U, Ewald H. Non-invasive Measurement of Blood Components: Sensors for an In-Vivo Haemoglobin Measurement. *Adv Sens Technol New Dev Pract Appl*. 2013;237–62.
54. Harten U. *Physik für Mediziner*. 17. Auflage, korrigierte Publikation 2024. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2024. 443 S. (Lehrbuch).
55. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl*. 8. Februar 1986;1(8476):307–10.
56. Bowers D. *Medical statistics from scratch: an introduction for health professionals*. Fourth edition. Hoboken NJ Chichester: Wiley Blackwell; 2020. 1 S.
57. De Rosa RC, Romano GM, Abbate R, Corcione A, De Robertis E. Accuracy and trending ability of hemoglobin measurement by the Pulse CO-Oximeter during vascular surgery. *J Clin Monit Comput*. Juni 2020;34(3):501–8.
58. Critchley LA, Yang XX, Lee A. Assessment of Trending Ability of Cardiac Output Monitors by Polar Plot Methodology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):536–46.
59. Adel A, Awada W, Abdelhamid B, Omar H, Abd El Dayem O, Hasanin A, u. a. Accuracy and trending of non-invasive hemoglobin measurement during different volume and perfusion statuses. *J Clin Monit Comput*. Dezember 2018;32(6):1025–31.
60. Frasca D, Mounios H, Giraud B, Boisson M, Debaene B, Mimos O. Continuous monitoring of haemoglobin concentration after in-vivo adjustment in patients undergoing surgery with blood loss. *Anaesthesia*. Juli 2015;70(7):803–9.

61. Honnef G, Auinger D, Eichinger M, Eichlseder M, Metnitz PGH, Rief M, u. a. Evaluation of the usefulness of non-invasive serum haemoglobin measurement in a perioperative setting in a prospective observational study. *Sci Rep.* 31. Mai 2022;12(1):9065.
62. Saito J, Kitayama M, Amanai E, Toyooka K, Hirota K. Impact of acute changes in perfusion index and blood pressure on the accuracy of non-invasive continuous hemoglobin concentration measurements during induction of anesthesia. *J Anesth.* April 2017;31(2):193–7.
63. Damén T, Reinsfelt B, Redfors B, Nygren A. Pressure-dependent changes in haematocrit and plasma volume during anaesthesia, a randomised clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* Mai 2016;60(5):560–8.
64. Ke YH, Hwang KY, Thin TN, Sim YE, Abdullah HR. The usefulness of non-invasive co-oximetry haemoglobin measurement for screening pre-operative anaemia. *Anaesthesia.* Januar 2021;76(1):54–60.
65. Khalafallah AA, Chilvers CR, Thomas M, Chilvers CM, Sexton M, Vialle M, u. a. Usefulness of non-invasive spectrophotometric haemoglobin estimation for detecting low haemoglobin levels when compared with a standard laboratory assay for preoperative assessment. *Br J Anaesth.* April 2015;114(4):669–76.
66. Chang FC, Lin JR, Liu FC. Validity of accuracy and trending ability of non-invasive continuous total hemoglobin measurement in complex spine surgery: a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 4. Juli 2019;19(1):117.
67. Hiscock R, Kumar D, Simmons SW. Systematic review and meta-analysis of method comparison studies of Masimo pulse co-oximeters (Radical-7™ or Pronto-7™) and HemoCue® absorption spectrometers (B-Hemoglobin or 201+) with laboratory haemoglobin estimation. *Anaesth Intensive Care.* Mai 2015;43(3):341–50.
68. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, u. a. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* April 2023;40(4):226–304.
69. Severinghaus JW, Honda Y. History of blood gas analysis. VII. Pulse oximetry. *J Clin Monit.* April 1987;3(2):135–8.