



Doctoral Thesis

## **Cerebral oxygenation monitoring in neonates: improving and validating instrumentation**

**Author(s):**

Kleiser, Stefan

**Publication Date:**

2017

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000175281> →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Dissertation ETH Zurich No. 24037

# **Cerebral oxygenation monitoring in neonates: improving and validating instrumentation**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH Zurich

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

**STEFAN KLEISER**

Dipl.-Ing., Albert-Ludwigs Universität Freiburg, Germany

born on 03.03.1984

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Markus Rudin, examiner

Prof. Dr. Martin Wolf, co-examiner

Prof. Dr. Roger Gassert, co-examiner

2017

# Summary

The brain is a very vulnerable organ and damage to it is often followed by severe implications such as long-term disabilities and it may even lead to death. Cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy (NIRS) has repeatedly been cited as promising technology, potentially enabling clinicians to prevent these outcomes. Preterm neonates are likely to suffer from complications leading to brain damage and may thus benefit strongly from NIRS monitoring. Although a number of commercial NIRS oximeters are clinically approved, the method has not yet been widely established. Two of the major reasons for this are poor precision of instruments and that tissue oxygen haemoglobin saturation ( $StO_2$ ) obtained from different oximeters and sensors are incomparable. This thesis addresses these two problems and provides solutions.

OxyPrem was developed with the objective to provide an instrument with increased precision to clinicians. Two versions, OxyPrem v1.2 and v1.3, are introduced in this thesis and their performance is validated *in vivo* and *in vitro*. Both sensors are based on symmetric arrangement of light sources and detectors and employ a self-calibrating algorithm.

OxyPrem v1.2 performed excellently *in vivo* in a precision assessment on the forearm of adults (repeatability = within-subject standard deviation ( $S_w$ ) = 1.7 %). Repeatability in preterm neonates was  $S_w = 3.3\%$  which is still good, taking into account that  $S_w$  in neonates is typically higher than in adults.

An improved version of the instrument, OxyPrem v1.3, was assessed *in vivo* in neonates as well. The study demonstrated  $S_w$  as good as 2.8 %. Simultaneous measurements with another OxyPrem v1.3 sensor and a pulse oximeter revealed unstable physiology in some neonates. In a second analysis without these confounding subjects,  $S_w$  improved drastically to 1.9 % which is amongst the best precision values ever achieved for NIRS oximeters.

To overcome the lack of comparability of different oximeters and sensors, we have performed several studies with liquid phantoms simulating optical properties of neonatal brain tissue. We first conducted experiments with a simple, homogeneous phantom and then refined the set-up to model a more realistic two-layer geometry resembling skull and brain. Our studies showed substantially different  $StO_2$  readings provided by different oximeters which, however, were mostly linearly related. With the improved set-up, we characterized a large number of commercially available oximeters and sensors and provided coefficients for their pairwise linear relation. The method showed good repeatability and helps establishing comparability.

As neonates are a very heterogeneous group, we investigated the effect that a variation in total haemoglobin concentration ( $c_{tHb}$ ) has on  $StO_2$  readings by NIRS oximeters. We found strong influence of  $c_{tHb}$  on  $StO_2$  while only OxyPrem v1.3 proved to be largely immune to this effect, which causes substantial uncertainty to readings of other instruments.

As the presented phantom set-up is very versatile, we additionally investigated several other effects with slight adaptations. These showed that  $\text{StO}_2$  readings were unaffected by a thin superficial layer, while sensitivity decreased substantially for a layer with 16 mm thickness. In another experiment, we did not observe a change in  $\text{StO}_2$  readings for very thin clear layers such as oil on the skin of neonates, whereas thicker layers must be avoided. Partial placement of sensors on top of hair and birth marks may seriously flaw  $\text{StO}_2$  of sensors without symmetric source-detector arrangement and self-calibrating algorithm.

In summary, this thesis provides solutions to two of the problems mentioned most often in association with cerebral oxygenation monitoring by NIRS. We have introduced OxyPrem v1.2 and v1.3 and demonstrated superior precision of the instruments *in vivo*. OxyPrem v1.3 proved to be largely immune to variation in  $c_{\text{tHb}}$ , which reduces this considerable uncertainty in  $\text{StO}_2$  readings to a minimum. By a series of *in vitro* experiments with liquid phantoms we were able to establish comparability of different instruments and systematically assessed several types of influences to  $\text{StO}_2$  readings.

# Zusammenfassung

Das Gehirn ist ein sehr verwundbares Organ und Hirnschäden ziehen häufig schwerwiegende Folgen wie dauerhafte Behinderungen nach sich oder führen sogar zum Tod. Zerebrales Sauerstoffmonitoring mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) wurde bereits oft als vielversprechende Technologie bezeichnet, die helfen könnte, diese Folgen zu vermeiden. Frühgeborene leiden in vielen Fällen unter Komplikationen, die Hirnschädigungen mit sich bringen können und können daher in besonderem Masse von Sauerstoffmonitoring durch NIRS profitieren. Obwohl es eine Reihe für den medizinischen Einsatz zugelassener Geräte gibt, hat sich die Methode bisher nicht flächendeckend durchgesetzt. Zwei der wesentlichen Gründe hierfür sind eine ungenügende Präzision (Wiederholgenauigkeit) und fehlende Vergleichbarkeit der Messwerte, die verschiedene Geräte und Sensoren liefern. Diese Doktorarbeit liefert Lösungsansätze für die beiden eben genannten Probleme.

OxyPrem wurde mit der Zielsetzung entwickelt, Ärzten ein präzise messendes Gerät an die Hand zu geben. Zwei Versionen des Geräts, OxyPrem v1.2 und OxyPrem v1.3, werden in dieser Doktorarbeit vorgestellt. Ihre Leistungsfähigkeit wird *in vivo* und *in vitro* validiert. Beide Sensoren basieren auf einer symmetrischen Anordnung von Lichtquellen und -detektoren und verwenden einen selbstkalibrierenden Algorithmus.

OxyPrem v1.2 lieferte eine hervorragende Präzision *in vivo* mit einer Wiederholgenauigkeit im selben Probanden von  $S_w = 1.7\%$  am Unterarm von Erwachsenen. Die Wiederholgenauigkeit bei Frühgeborenen betrug  $S_w = 3.3\%$ , was immer noch gut ist, wenn berücksichtigt wird, dass  $S_w$  bei Neugeborenen üblicherweise höher ist als bei Erwachsenen.

Eine verbesserte Version des Geräts, OxyPrem v1.3, wurde ebenfalls *in vivo* untersucht. Die Studie ergab eine  $S_w$  von  $2.8\%$ . Gleichzeitige Messungen mit einem weiteren OxyPrem v1.3 Sensor und einem Pulsoximeter zeigten jedoch, dass einige der Probanden starke physiologische Schwankungen aufzeigten. Eine zweite Analyse ohne die Daten dieser die Messung verfälschenden Probanden ergab eine wesentlich bessere  $S_w$  von  $1.9\%$ , was einen der besten jemals erzielten Präzisionswerte bei NIRS Oximetern darstellt.

Um diese fehlenden Vergleichbarkeit verschiedener Geräte und Sensoren zu überwinden, haben wir mehrere Studien mit Flüssigphantomen durchgeführt, die das Hirngewebe von Neugeborenen simulieren. Ausgehend von ersten Experimenten mit einem einfachen, homogenen Phantom, haben wir den Messaufbau erweitert zu einem realistischeren zweischichtigen Aufbau, der den Schädel und das Hirn nachbildete. Unsere Studien zeigten erhebliche Unterschiede zwischen den  $\text{StO}_2$  Werten verschiedener Geräte, die jedoch zumeist lineare Beziehungen aufwiesen. Mit diesem verbesserten Messaufbau haben wir eine grosse Anzahl kommerzieller Geräte und Sensoren charakterisiert und die Koeffizienten der paarweisen Beziehungen berechnet. Die Methode zeigte eine gute Wiederholgenauigkeit und leistet einen

Beitrag zur Herstellung von Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Geräten und Sensoren.

Da Neugeborene eine sehr heterogene Gruppe darstellen, haben wir den Effekt einer Variation des Hämoglobingehalts ( $c_{\text{tHb}}$ ) im Flüssigphantom auf die  $\text{StO}_2$  Werte von NIRS Geräten untersucht. Wir fanden heraus, dass dies einen grossen Einfluss hat und nur OxyPrem v1.3 weitestgehend unbeeinflusst war von diesem Effekt, der eine erhebliche Unsicherheit in die Interpretation der Messwerte bringt.

Da der Messaufbau sehr vielseitig verwendbar und leicht veränderbar ist, haben wir weitere Effekte untersucht.  $\text{StO}_2$  Messungen waren von dünnen, oberflächlichen Schichten nicht beeinflusst, aber die Empfindlichkeit war erheblich niedriger für eine Schicht von 16 mm Dicke. Ferner zeigten wir, dass sehr dünne, durchsichtige Schichten die NIRS Messung nicht beeinflussen, während dickere, klare Schichten unbedingt vermieden werden müssen. Die Platzierung eines Teils des Sensors auf Haaren oder Leberflecken ist hochproblematisch für Sensoren, die keine symmetrische Anordnung von Lichtquellen und -detektoren und keine selbstkalibrierenden Algorithmus aufweisen.

Diese Doktorarbeit bietet Lösungen für zwei der im Zusammenhang mit zerebralem Sauerstoffmonitoring durch NIRS meistgenannten Probleme. OxyPrem v1.2 und v1.3 wurden vorgestellt und deren herausragende Präzision *in vivo* gezeigt. Es konnte gezeigt werden, dass OxyPrem v1.3 weitestgehend unbeeinflusst ist von Änderungen des Hämoglobingehalts im Gewebe, was diese bedeutsame Quelle für Messfehler in  $\text{StO}_2$  auf ein Minimum reduziert. Durch eine *in vitro* Messreihe konnten wir Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Geräten schaffen und verschiedene Einflüsse auf die  $\text{StO}_2$  Bestimmung systematisch untersuchen.