

Aus dem Interdisziplinären schlafmedizinischen Zentrum
des CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kontinuierliche nichtinvasive Bestimmung des nächtlichen
Blutdruckverlaufs unter Verwendung von
photoplethysmographischen Pulswellensignalen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Fischer
aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 13. Dezember 2019

Inhaltverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
1.1	Abstract	3
1.1.1	Deutsches Abstract	3
1.1.2	English Abstract	4
1.2	Einführung	6
1.3	Methodik	10
1.3.1	Personenkollektive	10
1.3.2	Signalverarbeitung	13
1.4	Ergebnisse	17
1.5	Diskussion	19
1.6	Literaturverzeichnis	25
2	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	28
2.1	Eidesstattliche Versicherung	28
2.2	Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	29
3	Ausgewählte Publikationen	31
4	Lebenslauf	69
5	Publikationsliste	71
6	Danksagung	74

1 Zusammenfassung

1.1 Abstract

1.1.1 Deutsches Abstract

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die häufigste Todesursache dar. Dabei bildet der ambulant gemessene nächtliche Blutdruck einen bedeutenden Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko. Bekannte Methoden zur kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung wie Volume Clamp und Pulse Transit Time (PTT) können jedoch den Schlaf stören und sind zudem nicht für die ambulante Anwendung durch Laien geeignet. Die Analyse des nur am Finger mit einem Pulsoximeter gemessenen Photoplethysmogramm (PPG) bildet einen vielversprechenden Ansatz zur kardiovaskulären Risiko- und wie auch zur kontinuierlichen Blutdruckbestimmung. Allerdings fehlen Validierungsstudien. Überdies können Bewegungs- und Rauschartefakte das PPG unbrauchbar machen.

Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen dreier Studien neuartige PPG-Analysen zur kardiovaskulären Risikostratifikation sowie zur nichtinvasiven Blutdruckbestimmung erforscht. Als Basis hierfür wurden überdies eine Artefakterkennung und eine Pulswellensegmentierung in Echtzeit entwickelt. Der Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass die Morphologie der Pulswelle durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, den Blutdruck und Artefakte beeinflusst werden und diese sich daher mit Verfahren der Mustererkennung aus der Pulswelle bestimmen lassen. Die vorliegende Arbeit beschreibt Blutdruckmessverfahren und stellt die neuen PPG-Analysen sowie den zugehörigen Validierungsprozess vor.

In der ersten Studie wurde der erweiterte Autonomic-State-Indicator-Algorithmus (ASI-Algorithmus) zur kardiovaskulären Risikobestimmung mit 495 Personen validiert. Der so berechnete Risikofaktor zeigte eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung zu etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und fiel bei Personen mit obstruktiver Schlafapnoe erhöht aus.

In der zweiten Studie wurde eine neuartige Pulswellenform-Analyse (PWF-Analyse) zur Pulswellensegmentierung und Artefakterkennung mit Aufzeichnungen von 63 Personen aus Ergometrielabor, Schlaflabor und Intensivstation validiert. Der Algorithmus erreichte im Vergleich zur Expertenauswertung eine Sensitivität von 99,5 %, eine Spezifität von 91,6 %, eine Präzision von 98,6 % und eine Vertrauenswahrscheinlichkeit von 98,4 %.

In der dritten Studie wurde die Pulse Propagation Time (PPT) – definiert als die Zeit zwischen dem systolischen und dem diastolischen Peak im PPG – zur Bestimmung des Blutdrucks untersucht. Die PPT-Methode wurde anhand der Daten von 42 Personen aus einem Ergometrie- und Schlaflabor validiert. Der abgeleitete systolische Blutdruck erreichte eine signifikante Korrelation mit der Referenzblutdruckmessung von 0,89 bzw. 0,95 bei einem Mittelwert von 0,1 mmHg bzw. 0,2 mmHg und Grenzen der Übereinstimmung von -29,8 bis 30,0 mmHg bzw. -18,3 bis 18,8 mmHg.

Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass der erweiterte ASI-Algorithmus zur kardiovaskulären Risikoerkennung geeignet ist und die PWF-Analyse eine verlässliche Methode zu PPG-Signalqualitätsbestimmung, Echtzeitannotierung, Datenkompression und Berechnung von Pulswellenmetriken darstellt. Weiterhin bildet die PPT-Methode eine vielversprechende Alternative zur kontinuierlichen Bestimmung des systolischen Blutdrucks. Die entwickelten PPG-Analysen eröffnen Krankenhäusern, Hausärzten und Gesundheitsdienstleistern neue Möglichkeiten zur vereinfachten ambulanten Kontrolle kardiovaskulärer Funktionen.

1.1.2 English Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and measurements of nocturnal ambulatory blood pressure (BP) are an important predictor of cardiovascular risk (CR). Known methods for conducting continuous noninvasive BP measurement, such as the volume-clamp and pulse transit time (PTT) methods, can disturb sleep and are not suitable for ambulatory use by laypersons. The analysis of the photoplethysmogram (PPG), which are measured only with a pulse oximeter placed on the subject's fingertip, is a promising approach for conducting continuous BP determination and assessing CR. However, no validation studies are currently available. Furthermore, motion and noise artifacts can render the PPG unusable.

For the present work, therefore, three studies have been carried out in which novel PPG analyses are investigated for the purposes of CR stratification and noninvasive BP determination. In addition, as basis for these a real-time artifact detection and pulse waveform (PWF) segmentation was developed. The underlying hypothesis assumes that the morphology of the PWF is affected by CR factors, BP and artifacts which could be extracted from the PWF with methods of pattern recognition. This work describes BP

measurement methods, presents these novel PPG analyses, and demonstrates their clinical validity.

In the first study, an extended autonomic state indicator (ASI) algorithm for CR determination is validated with a sample of 495 subjects. The calculated risk score indicates a significant dose–response relationship with established CR factors that is elevated in subjects with obstructive sleep apnea.

In the second study, a novel PWF analysis for pulse wave segmentation and artifact detection is validated with records from 63 subjects acquired from an ergometry laboratory, sleep laboratory, and intensive care unit. In comparison with experts' annotations, the algorithm achieved a sensitivity of 99.5 %, specificity of 91.6 %, precision of 98.6 %, and accuracy of 98.4 %.

In the third study, the measure of pulse propagation time (PPT), defined as the time between systolic and diastolic peaks in a PPG, is investigated as a means of BP determination. The PPT method is validated with records from 42 subjects acquired from an ergometry laboratory and sleep laboratory. A significant correlation is found to exist between measurements of systolic blood pressure and the reference BP measurement of 0.89 and 0.95, with bias of 0.1 mmHg and 0.2 mmHg and limits of agreement of -29.8 to 30.0 mmHg and -18.3 to 18.8 mmHg, respectively.

It is therefore concluded that use of the extended ASI algorithm is appropriate for CR detection; the PWF analysis is a suitable method for determining PPG signal quality and conducting real-time annotation, data compression, and pulse wave metric calculation; and for performing continuous systolic BP determination, the PPT method provides a promising alternative to methods requiring more expensive devices, such as the volume-clamp and PTT methods. The PPG analyses developed in this work will provide hospitals, general practitioners, and healthcare providers with new, simplified possibilities for conducting ambulatory monitoring of cardiovascular functions.

1.2 Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die häufigste Todesursache dar. Dabei bildet Bluthochdruck einen der maßgeblichen Risikofaktoren [1]. Die Prävalenz für Bluthochdruck fällt mit 46 % bei Erwachsenen ab 25 Jahren in afrikanischen Regionen am höchsten aus, während die niedrigste Prävalenz mit 35 % in Amerika zu verzeichnen ist. Bei 25 % bis 60 % der Betroffenen liegt zudem ein diagnostiziertes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) vor [2]. Verschiedene Studien zeigen den prädikativen Wert des ambulant erfassten nächtlichen Blutdrucks für kardiovaskuläre Mortalität, Herzinfarkt und Schlaganfall [3].

Gegensteuernde Präventionsmaßnahmen basieren auf einer Erkennung und Beeinflussung von Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen, Dyslipidämie und Diabetes Mellitus. Um den Ausgang von kardiovaskulären Erkrankungen vorherzusagen, wird das sich aus diesen Faktoren zusammensetzende Risiko in Punktzahlen (engl. Scores) übersetzt – etwa den ‚ESH/ESC CV Risk Score‘ [4], den ‚Framingham Risk Prediction Score‘ [5], den ‚Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Score‘ [6], den ‚Heart SCORE‘ [7] oder den ‚Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)‘ [8]. Die Sensitivität und Spezifität dieser Scores fallen allerdings verhältnismäßig gering aus, weswegen verschiedene Ansätze untersucht wurden, Biomarker oder Biosignale zu identifizieren, um den Vorhersagewert zu verbessern [9].

Ein in diesem Zusammenhang interessantes Biosignal ist das Photoplethysmogramm (PPG). Es kann mit Pulsoximetern erfasst werden, wie sie in der klinischen Medizin bereits zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung (SpO₂) eingesetzt werden. Wenn das Gewebe mit einer infraroten LED bei einer Wellenlänge größer 830 nm beleuchtet wird, verhält sich die erfasste Lichtintensität proportional zum pulsierenden Blutvolumen. Hieraus ergibt sich das PPG [10]. Der pulsierende Anteil des PPG wird daher auch als photoplethysmographisches Pulswellensignal (engl. pulse waveform, abgekürzt PWF) bezeichnet [11,12]. In einer vorangegangenen Machbarkeitsstudie konnte gezeigt werden, dass sich spezifische Eigenschaften des Pulswellensignals mittels des entwickelten Autonomic-State-Indicator-Algorithmus (ASI-Algorithmus) verarbeiten lassen, um das kardiovaskuläre Risiko mit einer dem ‚ESH/ESC CV Risk Score‘ vergleichbaren Genauigkeit zu bestimmen [13].

Eine dieser Pulswelleneigenschaften bildet die Pulse Propagation Time (PPT). Sie ist als die Zeitdauer definiert, die einer Pulswelle im PPG zwischen dem systolischen Peak (PWSP) und dem diastolischen Peak (PWDP) entspricht (siehe Abbildung 1). Der PWSP entsteht durch einen Anstieg des Blutvolumens in der systolischen Phase, der durch eine entlang eines direkten Pfades übertragene Druckwelle vom linken Ventrikel zu den Extremitäten verursacht wird. Der PWDP tritt in der diastolischen Phase auf und ist hauptsächlich auf Druckwellen zurückzuführen, die über die Aorta auf kleinere Arterien in den unteren Extremitäten übertragen und von dort reflektiert werden [11]. Die PPT-Methode bietet eine Alternative zum Messen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und spiegelt die Blutdruckwelle wider [11,12]. Der ASI-Algorithmus legt jedoch ausschließlich den Mittelwert der PPT über die gesamte Messung zugrunde und berücksichtigt nicht den Blutdruck und dessen Variation während der Nacht.

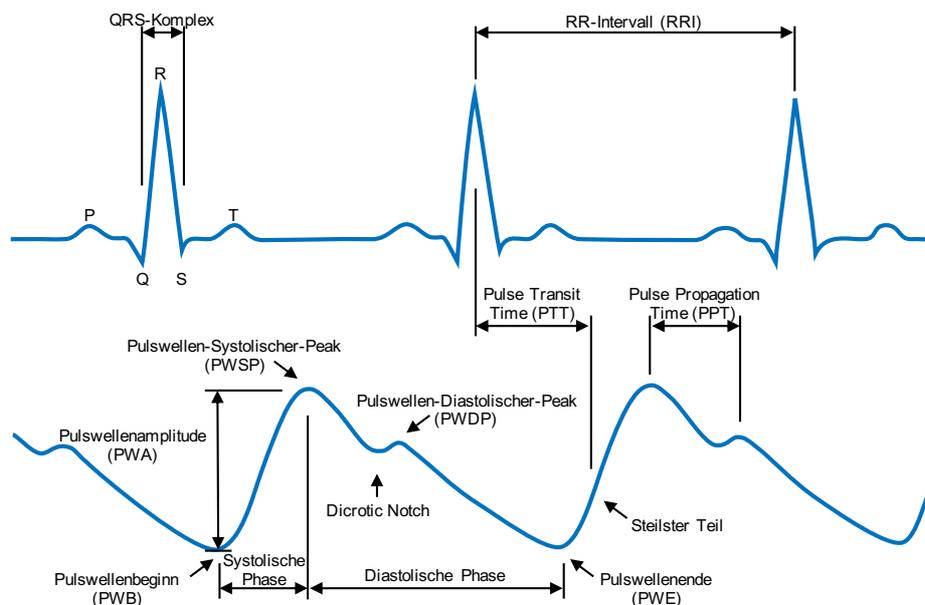


Abbildung 1: Elektrokardiogramm (EKG) und PPG mit ihren Eigenschaften

Abhängig von der EKG-Elektrodenplatzierung und der Person kann das EKG eine P-, Q-, R-, S- und T-Welle enthalten, wobei die Kombination von Q-, R- und S-Welle auch QRS-Komplex genannt wird.

Für die nächtliche nichtinvasive Blutdruckmessung werden die oszillometrische, die Volume-Clamp- und die Pulse-Transit-Time-Methode verwendet. Bei der oszillometrischen Methode ist das hierfür erforderliche Aufpumpen der Manschette als problematisch anzusehen. Dieses Verfahren kann eine Weckreaktion hervorrufen, die auch bei gesunden Menschen eine Blutdruckerhöhung und somit Messwertverfälschungen zur Folge haben kann. Außerdem erfolgt die Messung mit der

Manschette diskontinuierlich, sodass kurzfristige Blutdruckänderungen und Extremwerte nicht immer erfasst werden.

Die Volume-Clamp-Methode erlaubt eine Bestimmung der vollständigen Wellenform des arteriellen Blutdrucks am Finger [14,15]. Hierzu wird das Arterienvolumen im Finger über dessen Durchmesser photoplethysmographisch bestimmt und mit Hilfe eines schnellen Druckregelventils über eine Fingermanschette konstant gehalten. Wenn die Arterie bei ihrem unbelasteten Durchmesser abgeklemmt wird, ist die Druckdifferenz entlang der Arterienwand gleich Null. In diesem Fall entspricht der von außen angelegte Druck dem arteriellen Blutdruck. Doch auch hier können die Geräusche des Druckregelventils und der Fingermanschettendruck den Schlaf stören [16]. Zudem sind die verfügbaren Geräte aufwändig in der Handhabung und für die ambulante Messung zu kostenintensiv.

Die Pulse Transit Time (PTT) entspricht der Zeitdauer zwischen der im Elektrokardiogramm (EKG) bestimmten Initialphase der Systole und dem über das PPG erfassten Auftreten der peripheren Pulswelle (siehe Abbildung 1). Sie verhält sich umgekehrt proportional zum Blutdruck [17]. Die PTT variiert mit jedem Herzschlag und ist von verschiedenen Faktoren abhängig – z. B. der Herzfrequenz, intrathorakalen Druckschwankungen, der sympathischen Aktivität, vaskulären Funktionen und dem Blutdruck. Die PTT wird signifikant durch die nicht konstante Preejection Period (PEP) beeinflusst, die 12 bis 35 % der PTT ausmacht [18]. Die PEP gibt die Zeitverzögerung zwischen dem Beginn der elektrischen Herzaktivität und dem Start der mechanischen Auswurfsphase des Herzens wieder. Dies macht eine individuelle Kalibrierung erforderlich (siehe Gleichung 1 bis 4, Parameter a bis c), die bei Langzeitmessungen zu wiederholten Malen vorgenommen werden muss. In der Literatur wurden in diesem Zusammenhang verschiedene Kalibrierfunktionen untersucht [19,20]:

$$\text{Blutdruck} = a - b \cdot PTT \quad (1)$$

$$\text{Blutdruck} = a + \frac{b}{PTT} \quad (2)$$

$$\text{Blutdruck} = a - b \cdot \ln(PTT) \quad (3)$$

$$\text{Blutdruck} = a + \left(\frac{b}{PTT-c}\right)^2 \quad (4)$$

Das PPG selbst wiederum wird vor allem durch Bewegungs- und Rauschartefakte gestört, die die Hauptursache für Falschalarme, Signalverluste und ungenaue Messungen im klinischen Umfeld darstellen [21]. Diese Artefakte sind schwierig herauszufiltern, da sie kein bestimmtes Frequenzband aufweisen und sich ihr Spektrum

mit demjenigen des PPG überschneidet [22]. Die Amplitude und Frequenz dieser Artefakte nimmt zudem signifikant zu, wenn die Datenerfassung zu Hause erfolgt [23]. Daher sind Algorithmen, die dazu in der Lage sind, Artefakte im PPG zu erkennen, von zentraler Bedeutung [24,25].

Wie bereits angedeutet, stellt der Schlaf möglicherweise das physiologisch ideale Fenster zur Untersuchung der kardiovaskulären Gesundheit dar, sodass einer Erfassung des nächtlichen Blutdruckverlaufs eine besondere Bedeutung zukommt. Folglich bildet die Erweiterung von kardiorespiratorischer Polysomnographie (PSG), Polygraphie (PG) und Schlafscreening (SC) um die nichtinvasive Bestimmung des Blutdruckverlaufs einen interessanten Ansatz.

Im Rahmen des vorliegenden Promotionsvorhabens soll in diesem Sinne eine neue Methode zur kontinuierlichen nichtinvasiven Bestimmung des nächtlichen Blutdruckverlaufs entwickelt werden, die sich auf eine Auswertung der mit einem Pulsoximeter gemessenen photoplethysmographischen Pulswelle beschränkt. Der Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, dass die Morphologie der Pulswelle durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, den Blutdruck und Artefakte beeinflusst werden und diese sich daher mit Verfahren der Mustererkennung aus der Pulswelle bestimmen lassen. Das Ziel des Projekts ist es, das diagnostische Potenzial der photoplethysmographischen Pulswellenanalyse als mögliche Methode zur nichtinvasiven Bestimmung des kardiovaskulären Risikos und des nächtlichen Blutdruckverlaufs aufzuzeigen.

Vor diesem Hintergrund wird den folgenden aufeinander aufbauenden Fragestellungen nachgegangen:

1. Ausgangsposition (Publikation 1): Wie gut kann aus dem nächtlich gemessenen photoplethysmographischen Pulswellensignal das kardiovaskuläre Risiko bei Personen mit Verdacht auf Schlafapnoe ambulant und stationär bestimmt werden?
2. Optimierung (Publikation 2): Welche Möglichkeiten gibt es, die photoplethysmographische Pulswellenanalyse im Hinblick auf Pulswellensegmentierung und Artefakterkennung zu optimieren?
3. Anwendung (Publikation 3): Ist eine kontinuierliche nichtinvasive Bestimmung des nächtlichen Blutdruckverlaufs unter Verwendung von photoplethysmographischen Pulswellensignalen möglich?

1.3 Methodik

1.3.1 Personenkollektive

Je nach Fragestellung wurden für diese Arbeit eines oder mehrere Kollektive aus den Bereichen ‚ASI Multicenter‘, ‚Ergometrielabor‘, ‚Schlaflabor‘ und ‚Intensivstation‘ ausgewählt. Die Personen- und Messungseigenschaften sowie die Bedeutung im Rahmen der genannten drei Publikationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Personen- und Messungseigenschaften

Parameter	ASI Multicenter	Ergometrielabor	Schlaflabor	Intensivstation
Personen Entwicklung/Validierung	115/380	2/21	2/21	2/21
Geschlecht Frauen/Männer	170/325	4/19	9/14	9/14
Alter in Jahren	54,0 ± 13,0	61,1 ± 11,6	56,9 ± 10,9	60,4 ± 14,6
Body-Mass-Index in kg/m ²	29,9 ± 5,9	27,6 ± 7,2	32,5 ± 6,6	n/a
Raucher in nie/momentan/früher	327/52/116	9/2/12	17/6/0	n/a
Aufzeichnungsdauer in min	n/a	31,0 ± 2,5	441,5 ± 36,5	6729,2 ± 5091,0
Signale	PSG/PG/SC u. a. mit SpO2 (16 Hz), PPG (100 Hz); Praxis-Blutdruck	PG u. a. mit PPG (50 Hz), EKG (256 Hz); Portapres Blutdruckkurve (128 Hz); Ergometer Blutdruck (alle 2 min)	PSG u. a. mit PPG (50 Hz), EKG (256 Hz); Portapres Blutdruckkurve (128 Hz)	u. a. mit PPG (125 Hz), EKG (125 Hz), arterielle Blutdruckkurve (125 Hz)
Verwendung in Publikation	1	2, 3	2, 3	2

Daten dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben.

ASI Multicenter

Aus den Schlafzentren Nürnberg, Solingen, Berlin, Wuppertal (alle in Deutschland) und Göteborg (Schweden) wurden insgesamt 631 Personen in die Studie aufgenommen. Die Auswahl der Personen für die Schlafuntersuchung erfolgte nach einem Zufallsverfahren. Von jeder Person wurde vor Aufnahme in die Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Das Studienprotokoll wurde separat von den einzelnen lokalen Ethikkommissionen genehmigt (Charité-Universitätsmedizin Antrag-Nr. EA1/257/09).

Die Personen wurden mit einem ambulanten oder überwachten PG/PSG-System entsprechend den lokalen Routinen für Schlafuntersuchungen ausgestattet. Zusätzlich wurden Pulsoximeter-Geräte (SOMNOcheck II R&K, SOMNOcheck II oder SOMNOcheck micro, Weinmann Geräte für Medizin GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) mit dem gleichen Pulsoximetermodul an die Hand angelegt, die nicht bei der Routine-Schlafuntersuchung zum Einsatz kommt. Spezifische Einschluss- oder Ausschlusskriterien waren nicht vorgesehen.

Unvollständige klinische Daten, technische Probleme, ein vom Schlafzentrum nachträglich ausgeschlossener Proband und ein medizinischer Notfall (Aortendissektion) führten zum Ausschluss von 55 Personen. Weitere 81 Personen wurden aufgrund einer laufenden CPAP-Therapie ausgeschlossen. Die finale Analyse wurde mit den verbleibenden 495 Personen durchgeführt. Von diesen wurden 115 Personen dem Trainingsset zur Optimierung des ASI-Algorithmus und 380 Personen dem Validierungsset zugeordnet. Die beiden Kohorten wurden bezüglich des kardiovaskulären Risikos entsprechend ‚ESH/ESC CV Risk Score‘ ausgeglichen.

Ergometrielabor

Aus dem Ergometrielabor Ulm wurden 23 Personen randomisiert rekrutiert. Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahren, Indikation für einen Belastungstest und eine Erfassung von PPG, EKG sowie kontinuierlichem Blutdruck. Personen mit akuten oder lebensbedrohlichen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Sämtliche Personen gaben eine schriftliche Erklärung zur Teilnahme vor der Aufnahme in Studie ab und das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Universität Ulm Antrag-Nr. 346/11).

Die Personen führten halbliegend auf einem Fahrradergometer (Ergoselect 1000, ergoline GmbH, Bitz, Deutschland) einen maximalen Belastungstest durch. Die initiale Last von 0 W wurde über eine individualisierte Arbeitsrate linear erhöht, um nach ungefähr 10 min eine maximale Belastung zu erreichen. Die Testprozedur umfasste zusätzlich eine 10-minütige Referenzperiode vor und eine 10-minütige Erholungsphase nach der Belastung. Der Blutdruck wurde über eine Armmanschette mit dem kombinierten auskultatorischen und oszillometrischen Blutdruck-Modul des Ergometers (BP_{Sphy}) alle 2 min am rechten Arm gemessen. Zusätzlich zur klinischen Routine wurde zur Erfassung der kontinuierlichen Blutdruckkurve (BP_{VC}) das Portapres-Model-2-System (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Niederlande) an die linke Hand angelegt. Für die Bestimmung von PPT, PTT und RR-Intervall (RRI) wurde ein PG-System (SOMNOlab 2/S, Weinmann Geräte für Medizin GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) eingesetzt, das ein Ein-Kanal-EKG und ein PPG vom Zeigefinger der linken Hand erfasst. Die Aufzeichnungen wurden randomisiert in ungefähr 10 % Entwicklungsset ($n = 2$) und 90 % Validierungsset ($n = 21$) aufgeteilt, wobei für die Entwicklung der Signalverarbeitung ausschließlich das Entwicklungsset berücksichtigt wurde.

Schlaflabor

Für die Schlaflaboraten wurden 112 Personen randomisiert rekrutiert, die sich zur Durchführung einer Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor Ulm vorgestellt hatten. Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahren, das Vorliegen einer vermuteten bzw. bereits behandelten Schlafapnoe und eine Erfassung von PPG, EKG sowie kontinuierlichem Blutdruck. Personen mit akuten oder lebensbedrohlichen Erkrankungen oder einer bekannten Abhängigkeit von Alkohol, Beruhigungsmitteln oder Schlaftabletten wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Alle Personen stimmten vor Beginn einer Teilnahme an der Studie schriftlich zu und das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Universität Ulm Antrag-Nr. 234/11).

Die Messung wurde über die gesamte Nacht mit einem Standard-PSG-System (SOMNOlab 2/S, Weinmann Geräte für Medizin GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Zusätzlich zur klinischen Routine wurde für die Erfassung der kontinuierlichen Blutdruckkurve (BP_{VC}) das Portapres-Model-2-System (Finapres Medical Systems, Amsterdam, Niederlande) angelegt. Um die 23 Aufzeichnungen des Ergometrielabor Kollektivs nicht zu übersteigen, wurden zwei Aufzeichnungen als Entwicklungsset ($\approx 10\%$) und 21 Aufzeichnungen als Validierungsset ($\approx 90\%$) randomisiert ausgewählt, wobei ausschließlich das Entwicklungsset für die Entwicklung der Signalverarbeitung berücksichtigt wurde.

Intensivstation

Die Datenbank ‚PhysioBank MIMIC II Waveform Database‘ mit Aufzeichnungen von Erwachsenen auf der Intensivstation wurde für die Intensivstationsdaten ausgewählt [26]. Um zusätzlich Zugriff auf klinische Daten zu erhalten, wurde die klinisch abgestimmte Untergruppe (mimic2wdb-matched) verwendet. Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahren und eine Erfassung von PPG und EKG. Diese Kriterien wurden von 470 Personen erfüllt. Um die 23 Aufzeichnungen des Ergometrielabor Kollektivs nicht zu übersteigen, wurden randomisiert zwei Aufzeichnungen als Entwicklungsset ($\approx 10\%$) und 21 Aufzeichnungen als Validierungsset ($\approx 90\%$) ausgewählt, wobei ausschließlich das Entwicklungsset für die Entwicklung der Signalverarbeitung berücksichtigt wurde.

1.3.2 Signalverarbeitung

Entsprechend den Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung (siehe 1.2 Einführung) wurde in aufeinander aufbauenden Arbeitspaketen die entsprechende Signalverarbeitung in Matlab (The MathWorks Inc, Natick, MA, USA) und in der Programmiersprache ANSI C für Mikrocontroller entwickelt. In der ersten Studie wurde die Ausgangsposition für die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos erfasst (Publikation 1). In der zweiten Studie wurden die PWF-Analyse zur Optimierung der kontinuierlichen Pulswellensegmentierung und Artefakterkennung entwickelt (Publikation 2). In der dritten und letzten Studie schließlich wurde die Signalverarbeitung zur Bestimmung des nächtlichen Blutdruckverlaufs vervollständigt und angewendet (Publikation 3).

Publikation 1: Ausgangsposition

Der ASI-Algorithmus zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos umfasst verschiedene Signalverarbeitungsschritte (siehe Abbildung 2). Fünf physiologische Parameter inklusive Pulswellenamplitude (PWA), PPT, atmungsbezogener Pulsoszillation (engl. Respiratory-related Pulse Oscillation, abgekürzt RRPO), Pulsrate (PR) und SpO₂ wurden aus dem Schlag-zu-Schlag-Signal des PPG abgeleitet. Bei der Merkmalextraktion wurden Zeit- und Frequenzinformationen von PWA, PR und SpO₂ mit Hilfe des Matching-Pursuit-Verfahrens (MP-Verfahren) extrahiert. In der ersten Version des ASI-Algorithmus wurden Indizes für das Vorhandensein von PWA-Dämpfungen, PR-Beschleunigungen und SpO₂-Entsättigungen gebildet sowie der Mittelwert von PPT und RRPO bestimmt [13].

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden vier weitere Parameter hinzugefügt und der erweiterte ASI-Algorithmus mit den folgenden etablierten Scores validiert: ‚ESH/ESC CV Risk Score‘, ‚Framingham Risk Prediction Score‘, ‚PROCAM Score‘ und ‚SCORE‘. Die zusätzlichen Parameter entsprechen kardiovaskulären Funktionen:

1. Periodische und symmetrische Entsättigung: Der Parameter ist als Zeitspanne in Minuten definiert, während derer symmetrisch geformte periodische SpO₂-Entsättigungen detektiert werden, die auf eine Cheyne-Stokes-Atmung hinweisen.
2. Zeit unter 90 % SpO₂: Der Parameter ist als Gesamtzeit in Minuten definiert, während derer SpO₂ unter 90 % liegt. Dies ist ein Hinweis auf eine mögliche

Ateminsuffizienz, wie sie beispielsweise durch eine chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD), das Hypoventilationssyndrom oder eine schwere Schlafapnoe verursacht wird.

3. Differenz zwischen PR-Index und SpO2-Index: Eine reduzierte chronotrope Reaktion auf Enttächtigungen kann die Folge normaler Alterung sein sowie ein Hinweis auf medikamentöse Effekte, das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, Diabetes Mellitus oder einer fortgeschrittenen Lungenkrankheit.
4. Unregelmäßige PR: Der Parameter basiert auf dem berechneten Puls-zu-Puls-Zeitintervall und wird verwendet, um Abschnitte mit Arrhythmien zu erkennen.

Bei der Klassifikation wurden die Indizes, die Mittelwerte und die neuen Parameter in zwei Stufen verwendet, um das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen:

- I. Bei der Detektion einer Arrhythmie wird der biologische Risikofaktor auf 1 gesetzt, was für ein hohes Risiko steht.
- II. Wenn keine Arrhythmie festgestellt wird, werden die verbleibenden acht Parameter an die Eingabeschicht des Neuro-Fuzzy-Klassifikators übergeben. Die Ausgabeschicht stellt dann den biologischen Risikofaktor (Wertebereich 0 bis 1) bereit.

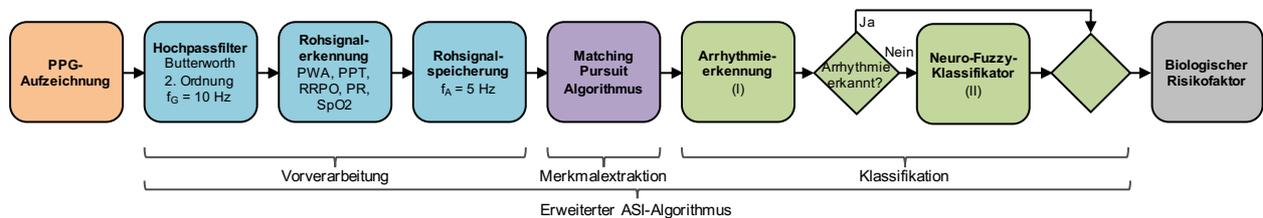


Abbildung 2: Flussdiagramm – Erweiterter ASI-Algorithmus

Die Abkürzungen (I) und (II) stehen für die zwei Stufen in der Klassifikation, f_G für Grenzfrequenz und f_A für Abtastfrequenz.

Publikation 2: Optimierung

Die PWF-Analyse unterscheidet kontinuierlich und in Echtzeit Artefakte und Pulswellen. Dabei handelt es sich um einen Klassifikationsalgorithmus mit drei Entscheidungslisten, der eine Implementierung auf Mikrocontrollern unterstützt (siehe Abbildung 3). Die 13 unkomplizierten Tests der Entscheidungslisten überprüfen verschiedene Zeitbereicheigenschaften des Aufzeichnungssystems und der Pulswelle, um gestörte Pulswellen zu erkennen. In diesem Zusammenhang wurden bestimmte

Pulswelleneigenschaften ausgewählt. Schlägt der entsprechende Test fehl, so wird die Pulswelle als gestört ausgewiesen. Als Schwellwert wurden der absolute Minimal- und/oder Maximalwert für diese Eigenschaften aus der Literatur übernommen. Wo derartige Schwellwerte nicht auffindbar waren, wurden diese über das Entwicklungsset bestimmt (d. h. die Kombination von Ergometrielabor-, Schlaflabor- und Intensivstationsaufzeichnungen gemäß Tabelle 1), so dass kein weiteres Gruppen- oder Personen-individuelles Training erforderlich war. Die grundsätzliche Idee besteht darin, dass jeder einzelne Test bereits für sich valide ist, aber eventuell nur eine limitierte Anzahl von gestörten Pulswellen erkennt. Mit jedem weiteren Test steigt die Anzahl der erkannten gestörten Pulswellen, ohne dass es zu einer erhöhten Falschklassifikation von ungestörten Pulswellen kommt. Im Rahmen einer weiteren Publikation wurde die PWF-Analyse durch Erweiterung der vierten Stufe ‚Pulswellent- und Peak-Erkennung‘ und das Hinzufügen einer siebten Stufe ‚Doppel-Pulswellen-Korrektur‘ optimiert. Zusätzlich wurde die PWF-Analyse in einer achten Stufe ‚Pulswellen-Diastolischer-Peak-Erkennung‘ um die Erkennung von PWDP erweitert [27].

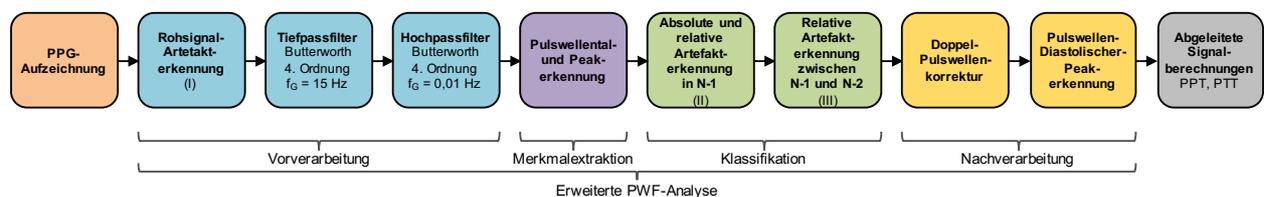


Abbildung 3: Flussdiagramm – Erweiterte PWF-Analyse

Die Artefakterkennung in Form von Entscheidungslisten wird durch die Blöcke (I) bis (III) dargestellt. In der Echtzeit-Signalverarbeitung bezieht sich der Begriff N-0 auf die aktuell erfasste Pulswelle, N-1 auf die zuvor erfasste Pulswelle und N-2 auf die Pulswelle vor N-1. Die Abkürzung f_G steht für Grenzfrequenz.

Publikation 3: Anwendung

Aufbauend auf der PWF-Analyse wurde das PPT-Signal über die Zeitdifferenz zwischen PWSP und PWDP bestimmt. Zur Ermittlung von PTT- und RRI-Signal wurde für die EKG-Signalverarbeitung eine Kombination aus Filtern und QRS-Detektor verwendet (siehe Abbildung 4). Die Auswahlkriterien waren die Echtzeit-Fähigkeit, die Unterstützung einer Implementierung auf Mikrocontrollern sowie eine Sensitivität von 99,59 % und eine Präzision von 99,56 % [28]. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde das PTT-Signal als die Zeit zwischen der R-Welle und dem steilsten Teil der folgenden Pulswelle definiert. Das RRI-Signal wird aus der Zeitdifferenz zwischen zwei R-Wellen berechnet, wie Abbildung 1 zeigt.

In zwei vorbereitenden Publikationen [20,29] wurde u. a. die Eignung von Volume Clamp als Referenzsignal während Belastung und Schlaf untersucht sowie die Korrelation von systolischem, mittlerem und diastolischem Blutdruck zur PTT. Daraufhin wurde der systolische Blutdruck (SBP_{ref}) aus BP_{Sphy} für die Ergometrielaboraufzeichnungen und aus BP_{VC} für die Schlaflaboraufzeichnungen als Referenzsignal extrahiert.

Zur Kalibrierung und zum Vergleich von PPT, PTT und RRI mit SPB_{ref} wurden zeitlich synchrone Datenpaare gebildet. Für die Ergometrielaboraufzeichnungen wurden elf Referenzpunkte bestimmt. Diese entsprechen einer Verteilung, wie sie u. a. im Rahmen der vorbereitenden Publikation entwickelt wurde [20]. Für die Schlaflaboraufzeichnungen wurden sieben Referenzpunkte festgelegt. Aufgrund der physiologischen Unterschiede bei Schlaf und Belastung orientiert sich das Profil am minimalen und nicht am maximalen Blutdruckwert.

Das Entwicklungsset dient dem Zweck, die beste Kalibrierfunktion (Gleichung 1 bis 4) für PPT, PTT und RRI zu bestimmen. Der Grad der Anpassungsgüte wurde über das Bestimmtheitsmaß R^2 quantifiziert [30]. Die Gleichung mit der besten Anpassungsgüte wurde als Kalibrierfunktion für alle Signale im Validierungsset ausgewählt. Aufgrund des vergleichenden Charakters dieser Arbeit wurden Personen-individuelle Kalibrierungsparameter berechnet. Die Parameter wurden verwendet, um aus PPT, PTT und RRI einen abgeleiteten systolischen Blutdruck SBP_{PPT} , SBP_{PTT} und SBP_{RRI} zu schätzen.

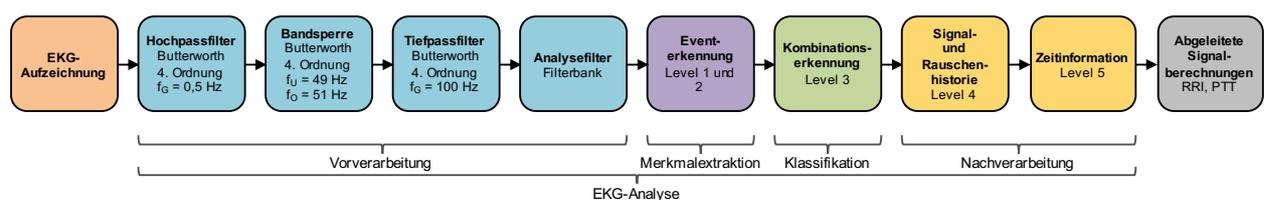


Abbildung 4: Flussdiagramm – EKG-Analyse

Die Abkürzungen Level 1 bis 5 stehen für verschiedene Stufen in der R-Wellenerkennung, f_G für Grenzfrequenz, f_U für untere Grenzfrequenz und f_O für obere Grenzfrequenz.

1.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse setzen sich aus der Bestimmung des kardiovaskulären Risikos als Ausgangsposition (Publikation 1), der Optimierung der Messung durch die PWF-Analyse (Publikation 2) und der Anwendung in der kontinuierlichen nichtinvasiven Bestimmung des nächtlichen Blutdruckverlaufs (Publikation 3) zusammen.

Publikation 1: Ausgangsposition

Die Untersuchung der anthropometrischen Daten anhand des ASI-Multicenterkollektivs zeigt eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Körpermasseindex (BMI) mit Maßen von Gefäßsteifigkeiten und Pulsratenvariabilität (PPT und Alter $r = -0,54$, $p < 0,001$, PR und Alter $r = -0,36$, $p < 0,01$) sowie SpO₂-Entsättigungen (SpO₂-Index und BMI $r = 0,43$, $p < 0,01$). Der biologische Risikofaktor wurde auf zehn kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter (Männer > 55 Jahre, Frauen > 65 Jahre), Obesitas, Rauchen, Auftreten vorzeitiger kardiovaskulärer Krankheit oder Tod in der Familienanamnese, Hypertonie, ischämische Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Arrhythmie, Diabetes Mellitus und chronisch-obstruktive Lungenkrankheit untersucht. Er zeigt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (ANOVA, $p < 0,001$) und ist noch weiter erhöht bei Personen mit OSAS und einem Apnoe-Hypopnoe-Index ≥ 15 (ANOVA $p < 0,001$) wie in Abbildung 5 dargestellt. Die technische Ausfallrate des ASI-Algorithmus lag bei 1,4 %.

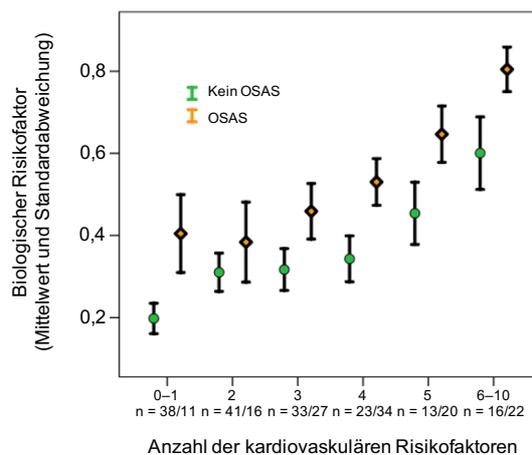


Abbildung 5: Dosis-Wirkungs-Beziehung des biologischen Risikofaktors

Mittelwert und Standardabweichung für den biologischen Risikofaktor über der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (von Minimum 0–1 zu Maximum 6–10) für Personen ohne (grüner Kreis, $n = 164$) und mit OSAS (orangefarbene Vierecke, $n = 130$).

Publikation 2: Optimierung

Die PWF-Analyse wurde mit den Aufzeichnungen von 63 Personen validiert – erfasst zu gleichen Teilen im Ergometrielabor, im Schlaflabor und auf der Intensivstation. Die Ergebnisse des Algorithmus wurden mit Expertenauswertungen abgeglichen. Die PWF-Analyse erreichte beim Pulswelle-zu-Pulswelle-Vergleich eine Sensitivität von 99,6 %, eine Spezifität von 90,5 %, eine Präzision von 98,5 % und eine Vertrauenswahrscheinlichkeit von 98,3 %. Die Interrater-Reliabilität lag nach dem Cohen-Kappa-Koeffizient bei 0,927 und das F-Maß bei 0,990. Die embedded Implementierbarkeit wurde auf einem 32-bit ARM-Mikrocontroller gezeigt. Die erste Version der PWF-Analyse wurde im Rahmen einer weiteren Studie um eine Erkennung von PWDPs und von im Anfangsbereich gestörten Pulswellen erweitert [27]. Der Vergleich zwischen der erweiterten und der Original-PWF-Analyse zeigte eine auf 99,5 % reduzierte Sensitivität, während sich die Spezifität auf 91,6 %, die Präzision auf 98,6 %, die Vertrauenswahrscheinlichkeit auf 98,4 %, der Cohen-Kappa-Koeffizient auf 0,932 und das F-Maß auf 0,991 verbesserten. Die Erkennung der PWDPs bildete zudem eine Voraussetzung für die Anwendung in Publikation 3.

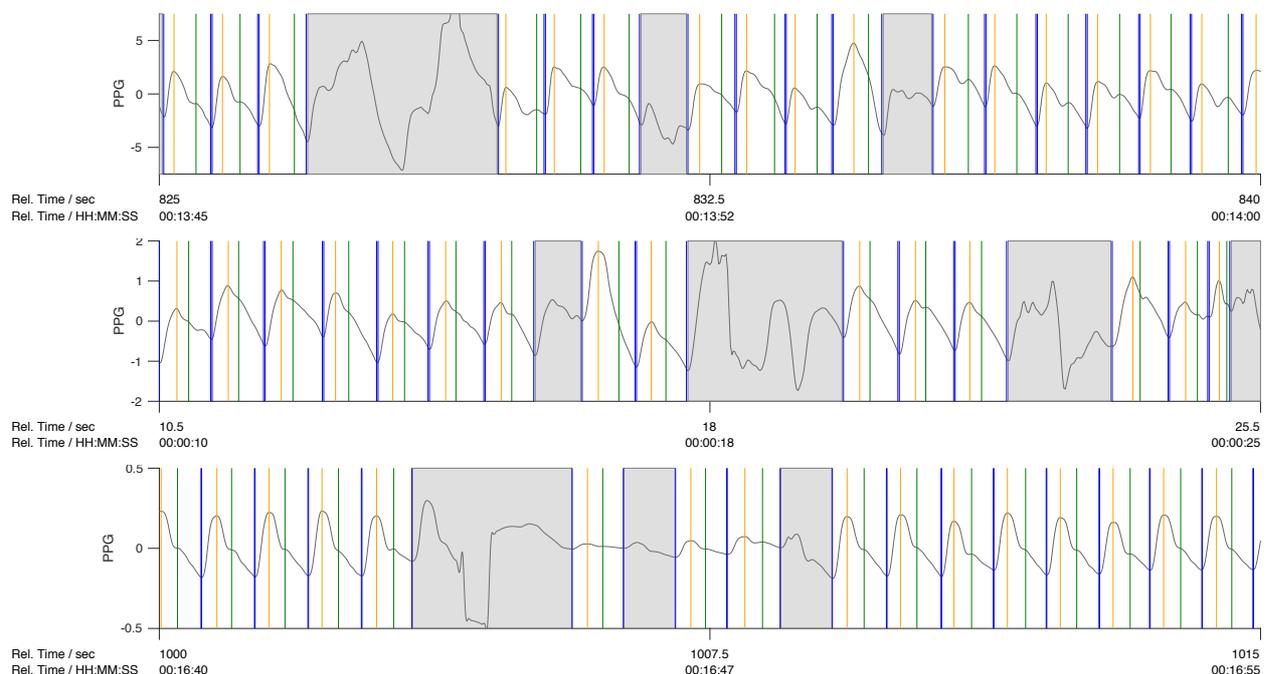


Abbildung 6: Kontinuierliche Erkennung von Pulswellen und Artefakten durch PWF-Analyse

Ausgabe der PWF-Analyse mit PPG, Pulswellensegmentierung (blaue Linien für PWB und PWE, orange Linie für PWSP und grüne Linie für PWDP) und Artefakterkennung (graue Bereiche) an Beispielen von Schlaflabor- (oben), Ergometrielabor- (mitte) und Intensivstationsaufzeichnungen (unten).

Publikation 3: Anwendung

Um zu überprüfen, ob die PPT-Methode zur nächtlichen Blutdrucküberwachung geeignet ist, wurden geschätzte systolische Blutdruckwerte (SBP) – abgeleitet von PPT, PTT und RRI – mit parallel aufgezeichneten Referenzblutdruckmessungen SBP_{ref} verglichen. Die RRI-abgeleiteten Werte dienten dabei als Bezugspunkt zur Feststellung des Vorliegens einer Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Die Signalverarbeitung wurde mit den Aufzeichnungen von 42 Personen – erfasst zu gleichen Teilen im Ergometrie- und im Schlaflabor – validiert. Der auf die Ergometrielaboraufzeichnungen angewendete Algorithmus erreichte zwischen SBP_{ref} und dem abgeleiteten SBP_{PPT} einen Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten von 0,89. Für SBP_{PTT} lag er bei 0,97 und für SBP_{RRI} bei 0,96 (jeweils $p < 0,001$). Die Schlaflaboraufzeichnungen ergaben für SBP_{PPT} einen Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten von 0,95 sowie für SBP_{PTT} und SBP_{RRI} einen solchen von 0,88 (jeweils $p < 0,001$). Die entsprechenden Bland-Altman-Diagramme sind in Abbildung 7 dargestellt. Eine Herzfrequenzabhängigkeit von PPT oder PTT konnte nicht festgestellt werden. Weiterhin zeigte die ANOVA weder für die Ergometrielaboraufzeichnungen [$F(3, 627) = 2,27, p = 0,08$] noch für die Schlaflaboraufzeichnungen [$F(3, 327) = 2,28, p = 0,08$] signifikante Unterschiede zwischen SBP_{ref} und den abgeleiteten Werten.

1.5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte mittels dreier aufeinander aufbauender Studien das diagnostische Potenzial der PPG-Analyse als Methode zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos (Publikation 1), zur kontinuierlichen Pulswellensegmentierung und Artefakterkennung (Publikation 2) sowie zur Ermittlung des nächtlichen Blutdruckverlaufs (Publikation 3) gezeigt werden.

Publikation 1: Ausgangsposition

Die vorangegangene Machbarkeitsstudie zum ASI-Algorithmus ergab, dass das während des Schlafs aufgezeichnete Pulswellensignal kardiale autonome Funktionen widerspiegelt und einen Surrogatmarker für vaskuläre Funktionen darstellt [13]. Sie demonstriert zudem, dass ein aus dem PPG abgeleiteter biologischer Risikofaktor mit dem über den ‚ESH/ESC CV Risk Score‘ definierten kardiovaskulären Risiko korreliert.

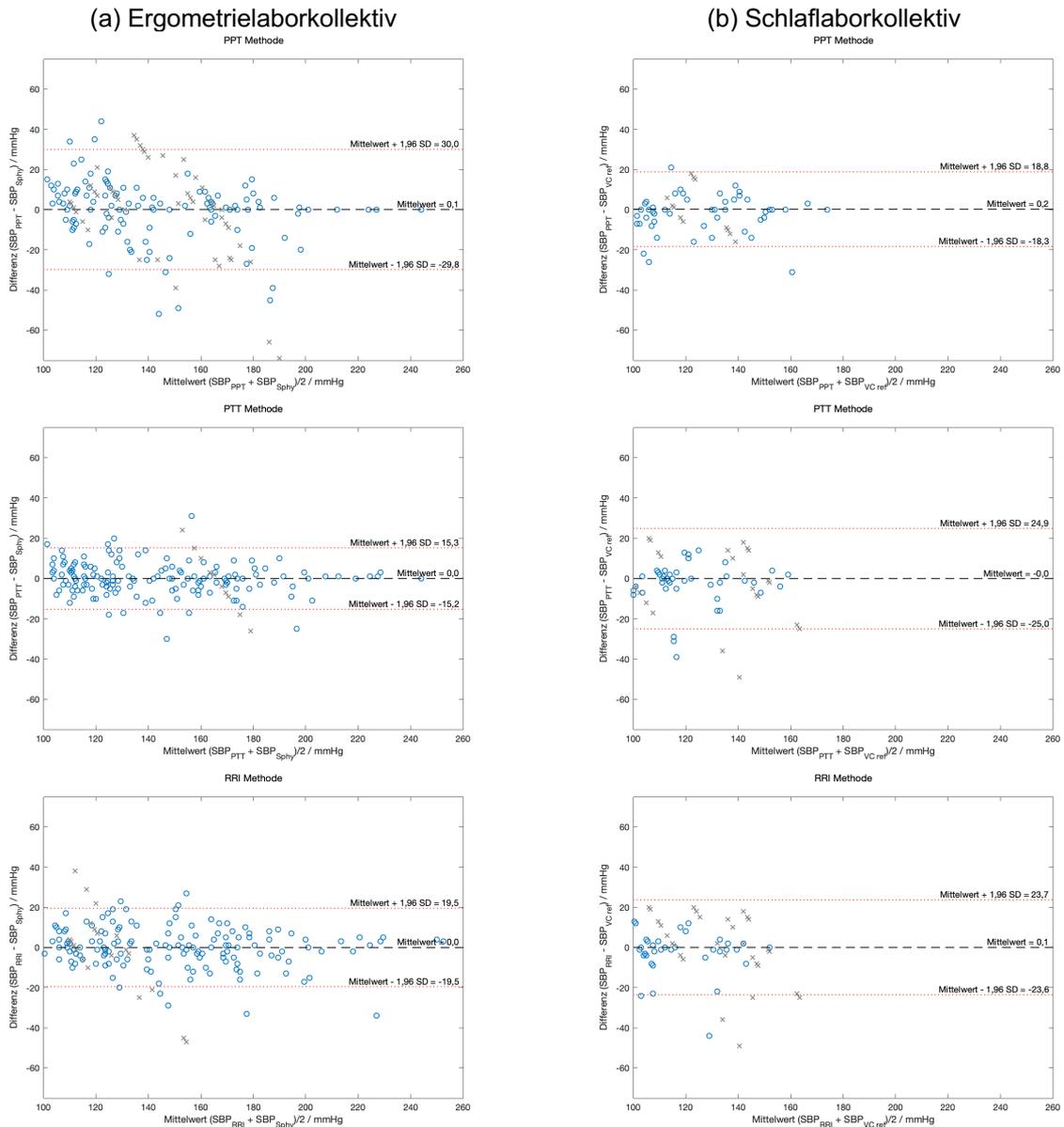


Abbildung 7: Bland-Altman-Diagramme für PPT-, PTT- und RRI-Methode

Die innere Linie (---) markiert den Mittelwert der Differenzen, die äußeren Linien (···) markieren die Grenzen der Übereinstimmung mit Mittelwert $\pm 1,96$ Standardabweichung (SD). Mit einem Kreuz (x) markierte Werte gehören zu ausgeschlossenen Aufzeichnungen, bei denen keine sinnvolle Kalibrationskurve bestimmt werden konnte – beispielsweise aufgrund von andauernden Arrhythmien oder fehlender PWDP.

Gemäß der ersten Fragestellung werden vier weitere Parameter berücksichtigt, die kardiovaskuläre Funktionen widerspiegeln. Der auf diese Weise erweiterte ASI-Algorithmus wurde in einer multizentrischen Studie anhand der Daten von 495 Personen mit stationären und ambulanten Messungen validiert. Zusätzlich wurde der berechnete biologische Risikofaktor neben dem ‚ESH/ESC CV Risk Score‘ auch mit den folgenden etablierten Scores abgeglichen: dem ‚Framingham Risk Prediction Score‘, dem ‚PROCAM Score‘ und dem ‚SCORE‘.

Aufgrund des deutlich größeren Kollektivs, des Vergleichs mit verschiedenen kardiovaskulären Risikobewertungen und des multizentrischen Studiendesigns mit klinischen und ambulanten Messungen adressiert diese Arbeit Limitationen der ursprünglichen Machbarkeitsstudie. Unserer Kenntnis nach stellt diese Methode den ersten automatischen Algorithmus dar, der auf dem nächtlichen Pulswellensignal zur kardiovaskulären Risikobewertung basiert. Die gezeigten Ergebnisse ermutigen zu weiteren Studien in anderen Personenkollektiven mit bekanntem kardiovaskulärem Risiko. Doch auch nach der Erweiterung des ASI-Algorithmus bleiben zwei Limitationen bestehen. Zum einen ist beim ambulanten Screening verstärkt mit Artefakten zu rechnen, weswegen eine Erweiterung des ASI-Algorithmus um eine optimierte Artefakterkennung vorteilhaft wäre. Weiterhin besteht Verbesserungspotential hinsichtlich der Berücksichtigung von Bluthochdruck und dessen Variation während der Nacht.

Publikation 2: Optimierung

Im Ausgang von der zweiten Fragestellung wurde eine neuartige PWF-Analyse zur Pulswellensegmentierung und Artefakterkennung entwickelt. Die Arbeit präsentiert die erste embedded PPG-Konturanalyse, die PWB, PWSP, PWDP, PWE und Pulswelle-zu-Pulswelle-Artefakte in Echtzeit erkennt.

Diese Studie ist limitiert hinsichtlich der Validierung anhand von Aufzeichnungen mit realen, aber unkontrollierten Artefakten. In den Daten finden sich Signalmuster, die auf das Vorhandensein von verschiedenen Artefakten wie beispielweise Bewegungen, Netzstöreinflüssen und Übersteuerung hindeuten. In den meisten Fällen ist es jedoch nicht möglich, die Ursache der Artefakte zu bestimmen. Außerdem sind fortlaufend gestörte Pulswellen nicht unterscheidbar. Daher kann die Anzahl der gestörten Pulswellen nur geschätzt werden. Eine Datensimulation könnte dieser Limitation entgegenwirken. Hierbei ist allerdings mit neuen Herausforderungen zu rechnen – etwa der Bestimmung eines korrekten physiologischen Modells für die Simulation eines PPG, verschiedenen Effekten (z. B. Arrhythmien, Körperbewegungen, Flüssigkeitsänderungen, koronarer Tonusregulation) und schließlich einer Überlagerung dieser Effekte.

Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass ein direkter Performancevergleich mit anderen publizierten PPG-Algorithmen nur eingeschränkt möglich ist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass mit unterschiedlichen Personenkollektiven und Akzeptanzintervallen gearbeitet wird. Eine Anwendung der verschiedenen PPG-

Algorithmen auf die gleiche Datenbank würde diese Limitation beseitigen, doch keiner der Algorithmen ist öffentlich verfügbar. Nur die Ergebnisse des Complex-Systems-Laboratory-Algorithmus (CSL-Algorithmus) stehen als Annotation in einer Datenbank zur Verfügung [31]. Der direkte Vergleich der Original-PWF-Analyse mit dem CSL-Algorithmus zeigt eine geringere Sensitivität von 99,7 % versus 99,8 %, eine größere Präzision von 99,5 % versus 95,3 % und ein höheres F-Maß von 0,996 versus 0,975. Die erweiterte PWF-Analyse kann verwendet werden zur:

- 1) Annotierung von PPG-Signalen in Echtzeit
- 2) Verbesserung der Qualität der SpO₂- und PR-Berechnung in Pulsoximetern durch ein Ignorieren von gestörten Signalteilen
- 3) Verbesserung der Datenspeicherung und Datenübertragung vom PPG durch Kompression auf relevante Punkte (d. h. PWB, PWSP, PWDP und PWE): Zum Beispiel kann bei einer Pulsrate von 60 Schlägen pro Minute und einer Abtastfrequenz von 50 Hz die Datenmenge von 50 Y-Werten und einer festen Abtastfrequenz auf vier X/Y-Datenpaare reduziert werden. Die Datenkompression liegt dann bei $51:8 = 6,3$ und die Platzeinsparung bei $(1 - 8/51) \cdot 100 \% = 84,3 \%$.
- 4) Bereitstellung von Metriken wie Pulswellenamplitude, Pulswellendauer, systolische Phasendauer, diastolische Phasendauer und deren Kombinationen
- 5) Berechnung von PPT und in Kombination mit einem QRS-Detektor von PTT

Publikation 3: Anwendung

Nach Kenntnis der Autoren wurde in dieser Studie zum ersten Mal die kontinuierliche nichtinvasive Bestimmung des nächtlichen Blutdruckverlaufs unter Verwendung von photoplethysmographischen Pulswellensignalen durch Vergleich von PPT, PTT und RRI untersucht.

Bei den kürzeren Ergometrielaboraufzeichnungen zeigt die PTT-Methode eine bessere Performance als die übrigen Methoden. Bei den längeren Schlaflaboraufzeichnungen schneidet dagegen die PPT-Methode am besten ab. Mögliche Gründe hierfür sind die bereits angesprochene nicht konstante PEP, die kleinere Blutdruckvariation während des Schlafs und die stärkere negative Beeinflussung der PPT-Methode durch Bewegungsartefakte. Eine Signalanalyse der Personen mit niedriger Performance der PPT-Methode ergab, dass bei diesen weder deutlich ausgeprägte PWSPs noch PWDPs vorliegen. Eine verschwindende PWDP bildet jedoch unabhängig von anderen

Blutdruckkomponenten einen Anhaltspunkt zur Vorhersage von kardiovaskulären Folgen und ist deshalb behandlungsrelevant [32]. Somit können Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko durch eine Analyse der absoluten PPT-Werte und der PPT-Variation sowie die Feststellung eines Fehlens von PWDPs identifiziert werden.

Die RRI-Methode wurde verwendet, um feststellen zu können, ob die von PPT und PTT abgeleiteten Blutdruckwerte unabhängig von der Herzfrequenz sind. Die Ergebnisse lassen eine eindeutige Beantwortung dieser Frage nicht zu. Die Messungen stützen jedoch die Annahme, dass die abgeleiteten Blutdruckwerte vom RRI unabhängig sind, da die RRI-Methode nicht bei allen Personen gleichermaßen gute Ergebnisse erzielt. Auch die ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Methoden, aber die RRI-Methode schätzt im Vergleich zu den anderen Methoden ein höheres mittleres SBP unter Belastung und ein niedrigeres während des Schlafs. Zusammenfassend lässt sich als Antwort auf die dritte Fragestellung feststellen, dass die PPT-Methode zur Schätzung des SBP geeignet ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung müssen im Kontext bestimmter Limitationen interpretiert werden. So wäre eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung notwendig, um die geschätzten Werte mit dem Goldstandard zu vergleichen. Aufgrund ethischer Bedenken können solche Experimente fast ausschließlich bei Personen mit kardiovaskulären Krankheiten durchgeführt werden, bei denen aus medizinischen Gründen eine arterielle Katheterisierung vorgesehen ist. Ausgehend von dieser Limitation wurde beim Ergometrielaborkollektiv ein automatisches Sphygmomanometer zum Messen dedizierter Blutdruckreferenzwerte ausgewählt. Das zusätzlich mit der Volume-Clamp-Methode aufgezeichnete kontinuierliche Blutdrucksignal wurde nicht verwendet, da die verfügbare Literatur [33,34] und eine zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführte Studie [20] darauf hindeuten, dass diese Methode generell bei Belastung zu einer Überschätzung des SBP führt. Für das Schlaflaborkollektiv wurde die Volume-Clamp-Methode ausgewählt, da diese in einer vorangegangenen Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Schlafqualität zeigte [29], wohingegen Sphygmomanometer erwiesenermaßen den Schlaf stören [16]. Aus diesem Grund können die Performanceergebnisse für die PPT-, PTT- und RRI-Methode nur relativ zueinander betrachtet und nicht zwischen den Kollektiven verglichen werden. Zudem wurde der diastolische Blutdruckwert in der vorliegenden Studie nicht untersucht, da dieser bei Belastung nur geringe Änderungen zeigt. Physiologische Beobachtungen

lassen es indessen fraglich erscheinen, ob der diastolische Blutdruck verlässlich mit der PPT- oder PTT-Methode geschätzt werden kann [19,35].

Eine weitere Limitation des Projekts besteht darin, dass sich die Studienpopulationen hauptsächlich aus Personen mit Verdacht auf oder tatsächlich diagnostizierter Lungenkrankheit zusammensetzt. Somit lassen sich die vorgestellten Erkenntnisse und Schlussfolgerungen nicht ohne Weiteres generalisieren. Weitere Studien sind notwendig, um den Effekt von Kollektiv- und Krankheitseigenschaften auf die PPT, PTT und RRI sowie deren Beziehung zum Blutdruck zu untersuchen.

Ausblick

Bei der am Finger angewandten Pulsoximetrie handelt es sich um eine bekannte, unkomplizierte und nichtinvasive Messmethode. Durch eine Erweiterung um die in der vorliegenden Untersuchung vorgestellten PPG-Analysen ergeben sich für Krankenhäuser, Hausärzte und Gesundheitsdienstleister neue Möglichkeiten zur vereinfachten ambulanten Kontrolle kardiovaskulärer Funktionen. So ermöglichten die Ergebnisse der ersten Studie bereits eine Erweiterung des Schlafscreening-Gerätes SOMNOcheck micro um die kardiovaskuläre Risikobestimmung zu SOMNOcheck micro CARDIO (Weinmann Geräte für Medizin GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland). Die erweiterte PWF-Analyse stellt eine neue Methode zur PPG-Signalqualitätsbestimmung, Echtzeitannotierung, Datenkompression und Berechnung von Pulswellenmetriken wie Amplitude und Dauer dar. Die darauf aufbauende PPT-Methode bietet eine vielversprechende Alternative zu den aufwendigeren Methoden wie der Volume-Clamp- und der PTT-Methode zur kontinuierlichen Bestimmung des SBP. Die Ergebnisse der zweiten und dritten Studie können zur Verbesserung des ASI-Algorithmus genutzt werden. So ist es möglich, die PWF-Analyse dem ASI-Algorithmus vorzuschalten, um diesen robuster gegen Artefakte zu machen. Die PPT-Methode kann alternativ zur Ermittlung eines statischen Mittelwertes der PPT über die gesamte Nacht zur Betrachtung der dynamischen PPT-Variation verwendet werden und ermöglicht Rückschlüsse auf den Blutdruckverlauf. Ein aufgrund fehlender PWDPs nicht erkanntes PPT-Signal kann als weiterer Risikofaktor einfließen. Eine Umsetzung und Validierung der angesprochenen Verbesserungsmöglichkeiten sollte Gegenstand weiterer Studien in verschiedenen Personenpopulationen mit etabliertem kardiovaskulärem Risiko sein.

1.6 Literaturverzeichnis

1. WHO. A global brief on hypertension [Internet]. World Health Organization. 2013 [cited 10 March 2019]. Available from: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf
2. Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Råstam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 2006;27(3):564–70.
3. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3–10.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAS, Zanchetti A, ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertension*. 2007;25(9):1751–62.
5. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1990;120(4):963–9.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310–5.
7. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Respir J*. 2003;24(11):987–1003.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;39(33):3021–104.
9. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GDO, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387–97.
10. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*. IOP Publishing; 2007;28(3):R1–39.
11. Millasseau SC, Ritter JM, Takazawa K, Chowienczyk PJ. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *J Hypertens*. 2006;24(8):1449–56.

12. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness indices in healthy volunteers using non-invasive digital photoplethysmography. *Blood Press.* 2008;17(2):116–23.
13. Grote L, Sommermeyer D, Zou D, Eder DN, Hedner J. Oximeter based autonomic state indicator algorithm for cardiovascular risk assessment. *Chest.* 2011;139(2):253–9.
14. Penzel T, Mayer J, Peter JH, Podszus T, Voigt KH, Wichert von P. Continuous non-invasive blood pressure monitoring in patients with sleep disorders. *Physiol Res.* 1992;41(1):11–7.
15. Imholz BP, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res.* 1998;38(3):605–16.
16. Lenz MCS, Martinez D. Awakenings change results of nighttime ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 2007;12(1):9–15.
17. Gesche H, Grosskurth D, Küchler G, Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(1):309–15.
18. Payne RA, Symeonides CN, Webb DJ, Maxwell SRJ. Pulse transit time measured from the ECG: an unreliable marker of beat-to-beat blood pressure. *J Appl Physiol.* 2006;100(1):136–41.
19. Mukkamala R, Hahn J-O, Inan OT, Mestha LK, Kim C-S, Toreyin H, Kyal S. Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015;62(8):1879–901.
20. Wibmer T, Denner C, Fischer C, Schildge B, Rüdiger S, Kropf-Sanchen C, Rottbauer W, Schumann C. Blood pressure monitoring during exercise: Comparison of pulse transit time and volume clamp methods. *Blood Press.* 2015;24(6):353–60.
21. Petterson MT, Begnoche VL, Graybeal JM. The effect of motion on pulse oximetry and its clinical significance. *Anesth Analg.* 2007;105(6 Suppl):78–84.
22. Chong JW, Dao DK, Salehizadeh SMA, McManus DD, Darling CE, Chon KH, Mendelson Y. Photoplethysmograph signal reconstruction based on a novel hybrid motion artifact detection-reduction approach. Part I: Motion and noise artifact detection. *Ann Biomed Eng.* 2014;42(11):2238–50.
23. Sweeney KT, Ward TE, McLoone SF. Artifact removal in physiological signals- Practices and possibilities. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2012;16(3):488–500.
24. Chan M, Estève D, Fourniols J-Y, Escriba C, Campo E. Smart wearable systems: current status and future challenges. *Artif Intell Med.* 2012;56(3):137–56.

25. Zheng Y-L, Ding X-R, Poon CCY, Lo BPL, Zhang H, Zhou X-L, Yang G-Z, Zhao N, Zhang Y-T. Unobtrusive sensing and wearable devices for health informatics. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014;61(5):1538–54.
26. Saeed M, Villarroel M, Reisner AT, Clifford G, Lehman L-W, Moody G, Heldt T, Kyaw TH, Moody B, Mark RG. Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II: a public-access intensive care unit database. *Crit Care Med.* 2011;39(5):952–60.
27. Fischer C, Glos M, Penzel T, Fietze I. Extended algorithm for real-time pulse waveform segmentation and artifact detection in photoplethysmograms. *Somnologie.* 2017;21(2):110–20.
28. Afonso VX, Tompkins WJ, Nguyen TQ, Luo S. ECG beat detection using filter banks. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999;46(2):192–202.
29. Wibmer T, Schildge B, Fischer C, Brunner S, Kropf-Sanchen C, Rüdiger S, Blanta I, Stoiber KM, Rottbauer W, Schumann C. Impact of continuous, non-invasive blood pressure measurement on sleep quality during polysomnography. *Sleep and Biological Rhythms.* 2013;11(4):254–60.
30. Dodge Y. *The concise encyclopedia of statistics.* Springer Science + Business Media, LLC; 2008.
31. Aboy M, McNames J, Thong T, Tsunami D, Ellenby MS, Goldstein B. An automatic beat detection algorithm for pressure signals. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005;52(10):1662–70.
32. Fok H, Cruickshank JK. Future Treatment of Hypertension: Shifting the Focus from Blood Pressure Lowering to Arterial Stiffness Modulation? *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(8):1–8.
33. Silke B, Spiers JP, Boyd S, Graham E, McParland G, Scott ME. Evaluation of non-invasive blood pressure measurement by the Finapres method at rest and during dynamic exercise in subjects with cardiovascular insufficiency. *Clin Auton Res.* 1994;4(1-2):49–56.
34. Blum V, Carrière EG, Kolsters W, Mosterd WL, Schiereck P, Wesseling KH. Aortic and peripheral blood pressure during isometric and dynamic exercise. *Int J Sports Med.* 1997;18(1):30–4.
35. Naschitz JE, Bezobchuk S, Mussafia-Priselac R, Sundick S, Dreyfuss D, Khorshidi I, Karidis A, Manor H, Nagar M, Peck ER, Peck S, Storch S, Rosner I, Gaitini L. Pulse transit time by R-wave-gated infrared photoplethysmography: review of the literature and personal experience. *J Clin Monit Comput.* 2004;18(5-6):333–42.

2 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

2.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Fischer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kontinuierliche nichtinvasive Bestimmung des nächtlichen Blutdruckverlaufs unter Verwendung von photoplethysmographischen Pulswellensignalen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

2.2 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Christoph Fischer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ausgangsposition

Sommermeyer D, Zou D, Ficker JH, Randerath W, Fischer C, Penzel T, Sanner B, Hedner J, Grote L. Detection of cardiovascular risk from a photoplethysmographic signal using a matching pursuit algorithm. *Med Biol Eng Comput.* 2016;54(7):1111–21.

Beitrag im Einzelnen: Erweiterung/Optimierung/Verifikation der Signalverarbeitung im verwendeten Pulsoximeter-Modul, Erweiterung/Optimierung/Verifikation der Signalverarbeitung im verwendeten Screeninggerät, Vorbereitung der Datenerhebung, Modellierung/Optimierung der Datenauswertung, Abbildungen 1 bis 5 im Manuskripts erstellt, Review des Manuskripts und Unterstützung bei Review-Korrekturen.

Publikation 2: Optimierung

Fischer C, Dömer B, Wibmer T, Penzel T. An Algorithm for Real-Time Pulse Waveform Segmentation and Artifact Detection in Photoplethysmograms. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2016;21(2):372–81.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung des technischen Teils des Studiendesign, Vorbereitung/Aufbau/Betreuung der Datenerhebung, Einer der drei Signal-Scorer, Entwicklung der Signalverarbeitung, Datenauswertung, Erstellen des Manuskripts und Review-Korrekturen.

Publikation 3: Anwendung

Fischer C, Penzel T. Continuous non-invasive determination of the nocturnal blood pressure variation using photoplethysmographic pulse wave signals - comparison of pulse propagation time, pulse transit time and RR-interval. *Physiol Meas.* 2019;40(1):1–14.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung des technischen Teils des Studiendesign, Vorbereitung/Aufbau/Betreuung der Datenerhebung, Entwicklung der Signalverarbeitung, Datenauswertung, Erstellen des Manuskripts und Review-Korrekturen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

3 Ausgewählte Publikationen

Publikation 1: Ausgangsposition

Sommermeyer D, Zou D, Ficker JH, Randerath W, Fischer C, Penzel T, Sanner B, Hedner J, Grote L. Detection of cardiovascular risk from a photoplethysmographic signal using a matching pursuit algorithm. *Med Biol Eng Comput.* 2016;54(7):1111–21.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11517-015-1410-8>

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538425>

Impact-Faktor in 2018: 1,971

Publikation 2: Optimierung

Fischer C, Dömer B, Wibmer T, Penzel T. An Algorithm for Real-Time Pulse Waveform Segmentation and Artifact Detection in Photoplethysmograms. IEEE J Biomed Health Inform. 2016;21(2):372–81.

DOI: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2016.2518202>

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780821>

Impact-Faktor in 2018: 3,850

Publikation 3: Anwendung

Fischer C, Penzel T. Continuous non-invasive determination of the nocturnal blood pressure variation using photoplethysmographic pulse wave signals - comparison of pulse propagation time, pulse transit time and RR-interval. *Physiol Meas.* 2019;40(1):1–14.

DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aaf298>

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523856>

Impact-Faktor in 2018: 2,006

4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5 Publikationsliste

Artikel

Fischer C, Penzel T. Continuous non-invasive determination of the nocturnal blood pressure variation using photoplethysmographic pulse wave signals - comparison of pulse propagation time, pulse transit time and RR-interval. *Physiol Meas*. 2019;40(1):1–14.

Fischer C, Glos M, Penzel T, Fietze I. Extended algorithm for real-time pulse waveform segmentation and artifact detection in photoplethysmograms. *Somnologie*. 2017;21(2):110–20.

Fischer C, Dömer B, Wibmer T, Penzel T. An Algorithm for Real-Time Pulse Waveform Segmentation and Artifact Detection in Photoplethysmograms. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2016;21(2):372–81.

Sommermeier D, Zou D, Ficker JH, Randerath W, **Fischer C**, Penzel T, Sanner B, Hedner J, Grote L. Detection of cardiovascular risk from a photoplethysmographic signal using a matching pursuit algorithm. *Med Biol Eng Comput*. 2016;54(7):1111–21.

Wibmer T, Denner C, **Fischer C**, Schildge B, Rüdiger S, Kropf-Sanchen C, Rottbauer W, Schumann C. Blood pressure monitoring during exercise: Comparison of pulse transit time and volume clamp methods. *Blood Press*. 2015;24(6):353–60.

Wibmer T, Schildge B, **Fischer C**, Brunner S, Kropf-Sanchen C, Rüdiger S, Blanta I, Stoiber KM, Rottbauer W, Schumann C. Impact of continuous, non-invasive blood pressure measurement on sleep quality during polysomnography. *Sleep and Biological Rhythms*. 2013;11(4):254–60.

Barrón-González HG, Martínez-Espronedada M, Led S, Serrano L, **Fischer C**, Clarke M. New use cases for remote control and configuration of interoperable medical devices. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:4787–90.

Poster

Fischer C, Glos M, Penzel T, Fietze I. Echtzeit-Algorithmus zur Pulswellensegmentation und Artefakterkennung in Photoplethysmogrammen. 24th DGSM Annual Congress, Dresden, 2016.

Fischer C. PHD Cybersecurity – International Standardization of secure Plug & Play interoperability. 10th Diagnostics R&D Fair, Burlingame, 2016.

Wibmer T, Schildge B, **Fischer C**, Brunner S, Kropf C, Stoiber KM, Rüdiger S, Blanta I, Rottbauer W, Schumann C. Impact of continuous, non-invasive blood pressure measurement on sleep quality during polysomnography. 22nd ERS Annual Congress, Wien, 2012.

Fischer C, Lasthaus H, Dehm J, Gitt F, Kube M, Mumme S. Homecare Communication Interface for Sleep Apnoea Breathing Therapy Equipment. 20th DGSM Annual Congress, Berlin, 2012.

Wibmer T, Schildge B, **Fischer C**, Brunner S, Kropf C, Stoiber KM, Rüdiger S, Blanta I, Rottbauer W, Schumann C. Einfluss einer kontinuierlichen, nicht-invasiven Blutdruckmessung auf die Schlafqualität während der Polysomnographie (PSG). 20th DGSM Annual Congress, Berlin, 2012.

Fischer C, Grote L, Schwaibold M, Schöller B, Hedner J, Sommermeyer D. Sleep screening by means of photoplethysmographically derived pulse wave parameters. 19th ERS Annual Congress, Wien, 2009.

Patente

Fischer C, Dömer B, Schwaibold M. Verfahren und Vorrichtung zur Nutzungsüberwachung von Beatmungsgeräten. German Patent Office; DE 10 2015 003 953, 2015.

Fischer C, Dömer B, Roth H, Schröter C, Schwaibold M. Modulares Beatmungssystem. German Patent Office; DE 10 2015 003 967, 2015.

Schwaibold M, **Fischer C**, Schoeller B. Medizintechnisches Gerät mit Schnittstelle. German Patent Office; DE 10 2009 008 070, 2010.

Fischer C, Peter E, Schoeller B. Vorrichtung zur Überprüfung eines Pulsoximeters. German Patent Office; DE 10 2006 041 016, 2007.

6 Danksagung

Von ganzem Herzen danke ich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel, wissenschaftlicher Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité, für dessen unermüdliche Motivation, fachlichen Rat und immer äußerst kompetente Unterstützung in der Planung und Durchführung dieser Arbeit. In gleicher Weise möchte ich Herrn Prof. Dr. Ingo Fietze, medizinischer Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums, für die Möglichkeit, im Schlaflabor zu hospitieren, die Arbeit in Kooperation mit der Unternehmensgruppe Weinmann zu beginnen und trotz erschwelter Bedingungen, wie räumlicher Distanz zwischen Berlin und meinem Wohnort, den Abbruch der Unterstützung durch Weinmann aufgrund des Verkaufs und folgender Umstrukturierung des Unternehmens, abschließen zu können, meinen Dank aussprechen. Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums danken, besonders Herrn Dr. Martin Glos für dessen umfassende Unterstützung bei Fragen zur Promotion, hilfreiches Feedback zu den Manuskripten und dafür, dass er mir die Arbeit auf Distanz vereinfachte.

Zudem möchte ich allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Studien danken, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums der Universitätsklinik Ulm, insbesondere Herrn Dr. Thomas Wibmer, Herrn Dr. Benedikt Schildge und Herrn Dr. Coy Denner, ohne die die Probandengewinnung, Erhebung und Auswertung der vielen Daten dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ein großer Teil der Studien konnte darüber hinaus nur durch die strukturelle Unterstützung der Unternehmensgruppe Weinmann erfolgreich durchgeführt werden. Hierfür herzlichen Dank an Herrn Dr. Benno Dömer, Karin Pietruska, Bernd Schöller und Matthias Schwaibold.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Saskia Fischer, Nathaniel Hamming, Herrn Dr. Benno Dömer und Herrn Dr. Dirk Sommermeyer für das hilfreiche Feedback zu den Manuskripten der Publikationen und zu dieser Arbeit.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meiner Familie für den Zuspruch, die Geduld und die zur Verfügung gestellten Freiräume bedanken, ohne die diese berufsbegleitende Promotion nicht möglich gewesen wäre, insbesondere bei meiner Frau Dr. Saskia Fischer, meinen Kindern Anna Sophie und Noah Lennart, meinen Eltern Beate und Bernhard Fischer und meinen Schwiegereltern Anne und Ernst Riedel.