

Masterthesis

Vor- und Zuname: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Steffen Tabeling [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Titel:

**Die kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung
Grundlagen, Methodik und empirische Validierung**

Abgabedatum:

07.07.2021

Betreuender Professor: Herr Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Zweiter Prüfender: Herr Prof. Nicholas Bishop

Fakultät Life Sciences

Department Medizintechnik

Studiengang:

Biomedical Engineering

Danksagung

Zunächst möchte ich mich vielmals bei Herrn Prof. Dr. Jürgen Lorenz bedanken, welcher mir dieses Projekt ermöglicht hat und mich mit Anregungen und konstruktiver Kritik jederzeit unterstützt hat. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Nicholas Bishop, welcher seine Zeit als Zweitgutachter zur Verfügung stellt.

Ein weiterer großer Dank geht an Nina Pfeiffer. Mit ihrer Vorarbeit bei der Datenerhebung hat sie den Grundstein meiner Studie gelegt und ermöglichte mir trotz Pandemie die Erprobung meiner Theorien an Messdaten von realen Menschen.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, welche mir während der Ausarbeitung der Arbeit den Rücken gestärkt haben.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
Anmerkung zur Genderschreibweise	x
1 Einleitung	1
2 Theorie	3
2.1 Grundlagen des Blutdruckes.....	3
2.1.1 Verbreitung des Blutes im Herzkreislaufsystem.....	4
2.1.2 Determinanten des Blutdrucks.....	5
2.1.3 Einfluss des peripheren vegetativen Nervensystems auf die Blutdruckregulation.....	8
2.1.4 Regulatoren des Blutkreislaufes.....	10
2.1.5 Einfluss bariatrischer Operationen auf den Blutdruck.....	12
2.1.6 Einfluss der Respiration auf das Herzkreislaufsystem.....	13
2.1.7 Einfluss der olfaktorischen Wahrnehmung auf die Blutdruckregulation.....	13
2.2 Messmethodik des Blutdrucks in der Medizin.....	14
2.2.1 Invasive arterielle Blutdruckmessung.....	15
2.2.2 Nicht-invasive Blutdruckmessung.....	15
2.2.3 Problematik der bekannten Blutdruckmessungen.....	17
2.3 Die Pulswellenlaufzeit.....	18
2.3.1 Definition.....	18
2.3.2 Medizinischer und physikalischer Zusammenhang von PTT und BP.....	19
2.3.3 Messmethodik.....	23
2.3.4 Kalibrierungsmodelle zur Umwandlung von PTT zu BP.....	25

2.3.5	Vor- und Nachteile der PTT basierten Blutdruckmessung	32
2.3.6	Recherche nach Anwendungsgebieten.....	34
2.4	Grundlagen der Herzratenvariabilität und Pulswellenlaufzeitvariabilität	36
2.4.1	Herzratenvariabilität.....	36
2.4.2	Pulswellenlaufzeitvariabilität	39
3	Empirische Erprobung der PTT und PTTV	44
3.1	Probanden.....	44
3.2	Versuchsaufbau	45
3.3	Durchführung	46
3.4	Datenaufbereitung und -auswertung	46
3.4.1	MATLAB Skript	47
3.4.2	SPSS Analyse.....	49
4	Ergebnisse	50
4.1	Darstellung der PTT	50
4.2	Darstellung der PTTV-Analyse.....	52
4.3	Darstellung der Zeit-Frequenz-Analyse der PTT	56
4.4	Ergebnisse der SPSS-Analyse.....	57
4.4.1	Ergebnisse der ANOVA.....	57
4.4.2	Pearson- Korrelation von HRV- und PTTV-Parametern	61
5	Diskussion	62
5.1	Berechnung der PTT und PTTV	62
5.2	Erhöhung der PTTs und PIs	64
5.3	Respiratorische PTT-Modellierung.....	65
5.4	Einfluss der olfaktorischen Wahrnehmung auf die PTT	65
5.5	Mangelnde Korrelation der restlichen PPTV Parameter	66
6	Fazit.....	67
	Zusammenfassung.....	68
	Literaturverzeichnis.....	69
	Anhang	77
	Eidesstattliche Erklärung.....	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Blutkreislaufes (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).....	4
Abbildung 2: Herz-Kreislauf-Diagramm mit Ausschüttung von Adrenalin (Daut, 2019, S. 176)	7
Abbildung 3: Herz-Kreislauf-Diagramm mit Änderung der TPR (Daut, 2019, S. 176)	7
Abbildung 4: Determinanten der Blutkreislaufregulation (Schubert und Brandes, 2019, S. 257)	8
Abbildung 5: Übersicht der Blutdruckregulatoren (Michael, Graham und Davis, 2017)	12
Abbildung 6: Beschreibung der invasive arterielle Blutdruckmessung: Über eine Kanüle wird die Arterie mit dem Druckaufnehmer verbunden. (Hillermann, 2013, S. 819).....	15
Abbildung 7: Beschreibung der Funktionsweise der Sphygmomanometrie: Durch aufblasen der Blutdruckmanschette entstehen Oszillationen des Manschettendrucks. (Marino, 2017, S. 109)	16
Abbildung 8: Darstellung der PAT, PEP und PTT. Mithilfe eines EKGs (dunkelgrün) wird der Zeitpunkt der R-Spitze bestimmt. Der Impedanzkardiograph (blau) wird verwendet, um den Zeitpunkt der Herzkontraktion (B-Point) zu berechnen. Die Differenz dieser Punkte ergibt die PEP. Das PPG dient zur Bestimmung der Pulsankunft, womit wiederum die PAT und PTT bestimmt wird. (Mukkamala et al., 2015)	19
Abbildung 9: Darstellung der Parameter für die Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit nach Moens-Korteweg	20

Abbildung 10: Darstellung des QRS-Komplexes eines EKGs (Rohrbach und Piper, 2019, S. 202)	23
Abbildung 11: Verlaufskurve eines PPGs (Alqaraawi, Alwosheel und Alasaad, 2016).....	24
Abbildung 12: Kategorisierung der randomisierten kontrollierten Studien mit PTT Thematik	35
Abbildung 13: Darstellung eines EKGs mit zugehörigen RR-Intervalle	36
Abbildung 14: Zusammenhang der RR-Intervalle und der PTT	39
Abbildung 15: Schematischer Versuchsaufbau (Nina Pfeiffer, 2020)	45
Abbildung 16: Ablauf der Messung [in min] (Nina Pfeiffer, 2020)	46
Abbildung 17: Rohdaten und berechnete PTTs (Olf-019-005; VT 1)	51
Abbildung 18: Rohdaten und berechnete PTTs (Olf-019-005; VT 2)	51
Abbildung 19: Histogramm und Leistungsdichtespektrum (Olf-019-005; VT 1).....	52
Abbildung 20: Histogramm und Leistungsdichtespektrum (Olf-019-005; VT 2).....	53
Abbildung 21: Mittlere LDS im Vergleich VT 1 zu VT 2 und TP 1 zu TP 2.....	54
Abbildung 22: Zeitabhänge Frequenzanalyse mit Bandpassfilter [0.04-0.4 Hz] vom Probanden Olf-019-005 am VT 2.....	56
Abbildung 23: Zeitabhänge Frequenzanalyse mit Bandpassfilter [0.1-0.4 Hz] vom Probanden Olf-019-005 am VT 2.....	56
Abbildung 24: Unterschied der PTT-Mittelwerte	57
Abbildung 25: Unterschied der Pulsintervall-Mittelwerte	58
Abbildung 26: Unterschied der Pulsintervall-Standardabweichung	58
Abbildung 27: Unterschiede (log) HF der PTT	59
Abbildung 28: Übersicht aller gefundenen signifikanten Unterschiede.....	59
Abbildung 29: Unterschiede der PTT-Varianz, PTT-Min-Wert, PTT-Max-Wert, SDPTT, RMSSD _{PTT} , (log)LF und LF/HF	61
Abbildung 30: Darstellung eines durch Störeinflüssen belastetes PPG und die daraus resultierende falsche Berechnung der PTT	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 31: Syntax der ANOVA mit Messwiederholungen in SPSS..... 79

Abbildung 32: Syntax der Pearson-Korrelation in SPSS 79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Kategorisierung der Schweregrade der Hypertonie abhängig vom systolischen und diastolischen Blutdruck (Rasier et al., 2009)	14
Tabelle 2: Auswertung der Recherche: Angabe von wissenschaftlichen Arbeiten, welcher relevante Punkt des PPGs für die Berechnung von der Pulswellenlaufzeit verwendet wurde.	25
Tabelle 3: Klassifizierung eines Blutdruckmessgeräts nach BIHS (O'Brien et al., 2001)	31
Tabelle 4: Darstellung der HRV-Paramater mit kurzer Erläuterung; angelehnt an (Sammito und Böckelmann, 2015)	37
Tabelle 5: Darstellung der PTT-Variabilitätsparameter: Die Parameter sind jeweils dem Zeit- und dem Frequenzbereich zugeordnet.	41
Tabelle 6: PTTV-Parameter von Proband Olf-019-005 am VT 1	54
Tabelle 7: PTTV-Parameter von Proband Olf-019-005 am VT 2	55
Tabelle 8: Suchanfragen in <i>PubMed</i> am 02.07.2021	77
Tabelle 9: Ergebnistabelle der PTTV-Parameter aller Probanden	78

Abkürzungsverzeichnis

AAMI	Association for the Advancement of Medical Instrumentation	LDS	Leistungsdichtespektrum
AI	Augmentations-Index	LF	Niedrigfrequenz
ANOVA	Varianzanalyse	LSM	Methode kleinster Fehlerquadrate
BIHS	British & Irish Hypertension Society	MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
BO	bariatrische Operation	PAT	Pulsankunftszeit
BP	Blutdruck	PEP	Präejektionsperiode
BPV	Blutdruckvariabilität	PI	Pulsintervall
BV	Blutvolumen	PPG	Photoplethysmogramm
DBP	diastolischer Blutdruck	PTT	Pulswellenlaufzeit
EEG	Elektroenzephalografie	PTTV	Pulswellenlaufzeitvariabilität
EHS	European Hypertension Society	PWV	Pulswellengeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm	RSA	respiratorische Sinusarrhythmie
FFT	Fast Fouriertransformation	SBP	systolischer Blutdruck
HF	Hochfrequenz	SV	Schlagvolumen
HR	Herzrate	SVM	Support Vector Machine
HRV	Herzratenvariabilität	TPR	totale periphere Widerstand
HZV	Herzzeitvolumen	TP	Testphase
IPA	Wendepunktflächenverhältnis	UARS	Upper Airway Resistance Syndrom
ISO	International Organisation for Standardization	VNS	vegetatives Nervensystem
LASI	arterielle Steifheit	VT	Versuchstag
		ZVD	zentraler Venendruck

Anmerkung zur Genderschreibweise

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Masterthesis die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

1 Einleitung

Die Messung des Blutdrucks gehört zu den alltäglichen Mitteln, welche ein Arzt zur Diagnose von Krankheiten an Patienten anwendet. Zum einen kann hiermit eine Hypertonie und dessen Schweregrad bestimmt werden. Zum anderen ist es möglich, über die Schwankungen des Blutdrucks Beurteilungen der kardiovaskulären Kontrollmechanismen vorzunehmen (Parati et al. 1995).

Die Regulation des Blutdrucks ist Teil der Homöostase, welche über das vegetative Nervensystem gesteuert wird. Die Homöostase beschreibt den Gleichgewichtszustand des Körpers. Werden Frequenzen dieser Blutdruckschwankungen analysiert, kann aufgrund deren Dominanz auf die Aktivität des Sympathikus und Parasympathikus geschlossen werden. Üblicherweise werden die Aktivitäten über eine Analyse der Herzratenvariabilität bestimmt. Bei der Herzratenvariabilität werden hierbei die Intervalländerungen der einzelnen Herzschläge überprüft. Im Allgemeinen wurden Zusammenhänge der Herzratenvariabilität und der Blutdruckvariabilität gefunden. Es wurde herausgefunden, dass bei beiden eine dominante Frequenz im Bereich von 0,2-0,4 Hz auf die Atemfrequenz zurückzuführen ist (Parati et al. 1995).

Um den Blutdruck zu messen, gibt es verschiedene invasive und nicht invasive Messmethoden. Jedoch lassen sich diese kaum für die Bestimmung der Blutdruckvariabilität anwenden. Grundvoraussetzung für die Blutdruckvariabilität ist das Vorliegen von kontinuierlichen Blutdruckwerten. Dies gewährleisteten bisher nur die invasive Messmethode und daher ist eine alternative Blutdruckmessmethode notwendig. Diese Alternative kann mithilfe der Pulswellenlaufzeit gegeben werden. Die Pulswellenlaufzeit beschreibt eine Zeit, die die Pulswelle für eine bestimmte Distanz benötigt. Diese Distanz wird in den meisten Fällen als Weg vom Herzen zum Zeigefinger definiert. Im Jahr 2000 wurde von Chen eine Methode entwickelt, die die Pulswellenlaufzeit in den Blutdruck umrechnen kann (Chen et al. 2000). Das hat zur Folge, dass für

jede Pulswelle ein Blutdruckwert bestimmt werden kann und somit kontinuierliche Werte für die Analyse der Blutdruckvariabilität vorliegen.

In der Bachelorthesis von Nina Pfeiffer konnte die Hypothese bestätigt werden, dass sich die kardio-vagale Reaktivität nach einer bariatrischen Operation erhöht (Nina Pfeiffer 2020). An zwölf Adipositaspatienten wurden prä- und postoperativ einer bariatrischen Operation Messungen der Herzratenvariabilität durchgeführt. Während der Messungen wurden die Probanden aufgefordert in einer Frequenz von 0,2 Hz zu atmen, damit man den Einfluss der Respiration auf diese beurteilen kann. Zusätzlich wurden Riechstifte eingesetzt, um eine Änderung der olfaktorischen Wahrnehmung aufzuzeichnen. Die aufgezeichneten Daten ermöglichen eine Bestimmung der Pulswellenlaufzeit, lassen jedoch eine Umwandlung aufgrund fehlender Kalibrierung nicht zu.

In dieser Masterthesis werden die Grundlagen des Blutdruckes vorgestellt. Hierbei sollen dessen Determinanten sowie vorhandene Kenntnisse über die Einflüsse des vegetativen Nervensystems, der Respiration und der olfaktorischen Wahrnehmung erläutert werden. Anschließend werden die konventionell genutzten Varianten der Blutdruckmessung vorgestellt, um über deren Problematik eine Überleitung zur Pulswellenlaufzeit zu geben. Danach soll diese mit den Grundlagen zum medizinisch physikalischen Zusammenhang, deren Berechnung und Kalibrierung vorgestellt werden. Darauf folgend werden die Vor- und Nachteile der Pulswellenlaufzeit erläutert und eine Einordnung in den Anwendungsbereichen gegeben. Abschließend werden Theorien zu Berechnung einer Pulswellenlaufzeitvariabilität vorgestellt. Mit der herausgestellten Theorie soll dann eine empirische Erprobung an den von Nina Pfeiffer aufgezeichneten Daten getätigt werden. Anhand dieser sollen folgende Pulswellenlaufzeit bezogene Hypothesen überprüft werden:

- 1) Kann die Pulswellenlaufzeit einen Behandlungseffekt der bariatrischen Operation belegen?
- 2) Lässt sich ein respiratorischer Effekt auf die Pulswellenlaufzeit zeigen?
- 3) Haben olfaktorische Reize einen Einfluss auf die Pulswellenlaufzeit?

2 Theorie

In den folgenden Kapiteln werden alle für das Verständnis des empirischen Teils benötigten Grundlagen vorgestellt. Zunächst soll der Blutdruck mit dessen Entstehung, Verbreitung sowie Regulation beschrieben werden. Anschließend wird die Messmethodik, welche in der alltäglichen Medizin eingesetzt wird, vorgestellt. Danach kann die in dieser Masterthesis angewandte Messmethode der Pulswellenlaufzeit erläutert werden. Abschließend wird der aktuelle Kenntnisstand der Herzratenvariabilität beschrieben und die eigene Theorie zur Berechnung einer Pulswellenlaufzeitvariabilität vorgestellt.

2.1 Grundlagen des Blutdruckes

Der Blutdruck (BP) ist der Kennwert, welcher den ortsbezogenen Druck des Blutes im Herzkreislauf wiedergibt. Diese physiologische Größe wird hierbei unterteilt in den systolischen (SBP), den diastolischen (DBP) und den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP). SBP und DBP sind die Drücke, welche bei einer Systole und bei einer Diastole gemessen werden. Die Systole ist hierbei die Anspannungs- und Kontraktionsphase des Herzens und die Diastole die Erschlaffungsphase (Daut 2019, 165). Der SBP gibt somit den Spitzendruck und der DBP den minimalen Druck an. Der MAP wird über den Mittelwert der Blutdruckschwankung innerhalb einer Blutdruckwelle bestimmt. Eine Blutdruckwelle beschreibt die impulsartige Schwankung des Blutdrucks. Wenn die Blutdruckwerte der Blutdruckwelle zu jedem Zeitpunkt bekannt sind, lässt sich dieser Mittelwert bestimmen, indem man das Integral der Blutdruckwerte errechnet und dieses durch die Periodendauer der Blutdruckwelle teilt. Sind die Blutdruckwerte nicht bekannt, lässt sich der mittlere Blutdruck durch folgende Gleichung annäherungsweise bestimmen (Gl. 1) (Marino 2017).

$$MAP = \frac{1}{3} SBP + \frac{2}{3} DBP$$

Gl. 1

Grundlegend wird der Blutdruck aufgebaut über die Kontraktionen des Herzens. Hierbei wird über den linken Ventrikel des Herzens das sauerstoffreiche Blut in den großen Kreislauf des Körpers gepumpt (Abbildung 1).

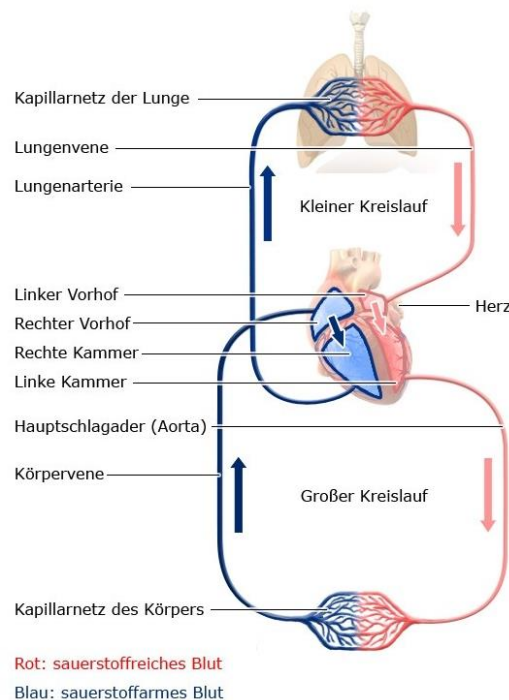


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Blutkreislaufes (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2019)

Dabei entstehen bei einem gesunden Menschen BPs von etwa 120/80 mmHg (SBP/DBP) (Daut 2019, 166). Das Blut fließt dann wiederum in den rechten Ventrikel und wird mit einem BP von ca. 20/7 mmHg durch den kleinen Kreislauf zur Lunge gepumpt (Daut 2019, 166).

2.1.1 Verbreitung des Blutes im Herzkreislaufsystem

Wie zuvor beschrieben, führt die Kontraktion des Herzens zu einem Blutdruckaufbau. Dabei werden vom Herzen Pulswellen generiert, welche durch den Körper laufen. Bei diesen Puls-

wellen lassen sich zwei Phänomene, der Strompuls und der Druckpuls, beobachten. Der Strompuls gibt die Geschwindigkeit des Blutes und der Druckpuls den BP an. Das Verhältnis der Druckamplitude einer Welle zur Stromstärkeamplitude wird als Wellenwiderstand oder auch als Wellenimpedanz bezeichnet (Brandes 2019, 231). Der Wellenwiderstand ist beeinflusst vom Radius der Blutgefäße, der Wanddicke sowie die Elastizität. Eine Änderung dieser Parameter kann dazu führen, dass die Pulswelle reflektiert wird. Dies ist vor allem bei älteren Menschen zu beobachten. Verursacht wird dies durch den Abbau der Elastizität. Eine Pulswellenreflexion bedeutet, dass Wellendrucke, der sich nun entgegenlaufenden Pulswellen, addieren und Wellenstromstärken sich subtrahieren (Brandes 2019, 231). Dies führt zu einer, durch den Druck verursachten, höheren Belastung der Blutgefäße und einer, durch den geringeren Strom verursachten, schlechteren Versorgung der Organe mit sauerstoffreichem Blut.

2.1.2 Determinanten des Blutdrucks

Eine der Determinanten des BPs ist das Herz. Hierbei wird das Schlagvolumen (SV) und die Herzfrequenz (HF) zum Herzzeitvolumen (HZV) zusammengefasst. Das SV beschreibt die Menge an Blut, welches pro Herzkontraktion ausgeworfen wird. Die Herzfrequenz ist die Anzahl der Herzschläge pro Minute. Das HZV ist das Produkt der SV und HF (siehe Gl. 2) und gibt das Blutvolumen pro Minute an, welches vom Herzen in den Kreislauf gepumpt wird (Daut 2019, 166).

$$SZV \left[in \frac{l}{min} \right] = SV [in l] * HF \left[in \frac{1}{min} \right] \quad \text{Gl. 2}$$

Das SV kann von der Vor- und Nachlast sowie der Kontraktilität (Kontraktionsfähigkeit) beeinflusst werden. Hierbei beschreibt die Vorlast die Wandspannung, welche am Ende der Diastole im Ventrikel vorliegt und ist abhängig von dem herznahen Venendruck (Daut 2019, 173). Die Nachlast wird durch den Aortendruck beeinflusst und beschreibt die bei einer Systole auf den linken Ventrikel wirkende Wandspannung (Daut 2019, 173). Die Kontraktilität beschreibt die Kontraktionskraft, welche unabhängig von Vordehnung des Herzens und Herzfre-

quenz vorliegt (Daut 2019, 173). Bei einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks liegt eine Erhöhung der Nachlast vor. Das führt dazu, dass die Aortenklappe sich bei gleichbleibender Kontraktilität später öffnet und früher schließt. Die Öffnung und das Schließen der Aortenklappe ist abhängig von dem Druck in der Aorta. Sie öffnet sich nur, wenn der Druck im Ventrikel den der Aorta überschritten hat. Da folglich die Aortenklappe in einem kleineren Zeitraum offen war, konnte weniger Blut aus dem Herzen herausgepumpt werden. Daher führt eine erhöhte Nachlast zu einem geringeren Schlagvolumen (Daut 2019, 174). Wird nun zusätzlich auch die Kontraktilität erhöht, ist der Druck im linken Ventrikel bei der Kontraktion höher. Damit kann die Nachlast, also der Druck der Aorta, überwunden werden und die Aortenklappe bleibt länger geöffnet. Dies führt dazu, dass das Schlagvolumen bei einem höheren arteriellen Blutdruck beibehalten werden kann (Daut 2019, 174). Dieses Szenario tritt ein bei der Aktivierung des Sympathikus. Der weitere Zusammenhang des Sympathikus soll zu einem späteren Zeitpunkt vertieft werden (siehe Kapitel 2.1.3)

Der zentrale Venendruck (ZVD) beschreibt den Druck, welcher an der herznahen Hohlvene wirkt. Dieser hat Einfluss auf die Füllung des rechten Ventrikels. Ist der ZVD hoch, wird dieser mehr befüllt und das SV nimmt zu (Daut 2019, 174).

Zwischen dem ZVD und dem HZV gibt es eine Beziehung, welche mit der Gefäßfunktionskurve und Herzfunktionskurve dargestellt werden kann (siehe Abbildung 2). Der zuvor beschriebene Zusammenhang des ZVDs mit dem erhöhtem SV wird mit der Herzfunktionskurve dargestellt. Der gegenteilige Effekt wird mithilfe der Gefäßfunktionskurve dargestellt. Hierbei nimmt bei Erhöhung des HZV der ZVD ab. Die Gefäßfunktionskurve wird beeinflusst durch den Widerstand der Blutgefäße (Daut 2019, 175). Der Schnittpunkt der beiden Kurven beschreibt den Arbeitspunkt des Herzens. Dies ist der Punkt bei dem nach kurzzeitiger Auslenkung einer der beiden Kurven, das Herz-Kreislauf-System immer wieder zurückkommt. So führt eine Ausschüttung von Adrenalin oder eine Aktivierung des Sympathikus zu einer Erhöhung des HZVs und eine Verringerung des ZVDs. Grafisch lässt sich dies durch eine zeitweise angehobene Kurve der Herzfunktionskurve beschreiben (siehe Abbildung 2).

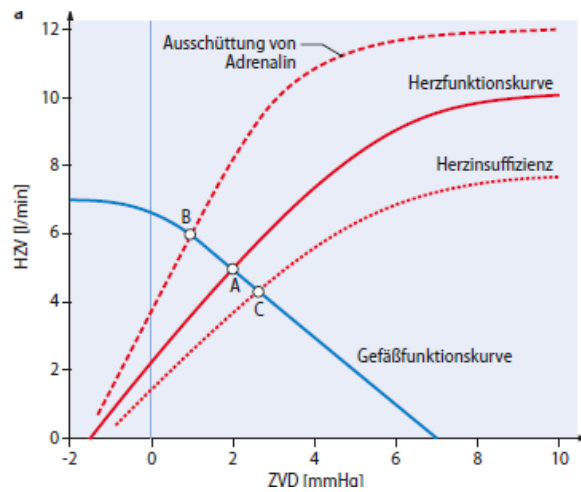


Abbildung 2: Herz-Kreislauf-Diagramm mit Ausschüttung von Adrenalin (Daut 2019, 176)

Die zweite Determinante des BP's ist der totale periphere Widerstand (TPR). Der TPR wird grundlegend beeinflusst durch den Radius der Blutgefäße. Eine Veränderung des Radius kann an verschiedenen Organstromgebieten verursacht werden (Schubert und Brandes 2019, 260). Dieser Vorgang wird als Vasokonstriktion bezeichnet. Im Folgenden soll die Wirkung des TPRs in einem weiteren Herz-Kreislaufdiagramm dargestellt werden (Abbildung 3). Hierbei führt ein Anstieg des TPRs zu einer Linksneigung der Gefäßfunktionskurve. Dies hat zur Folge, dass das HZV und der ZVD sinkt. Hierbei steigt der arterielle BP an (Daut 2019, 176).

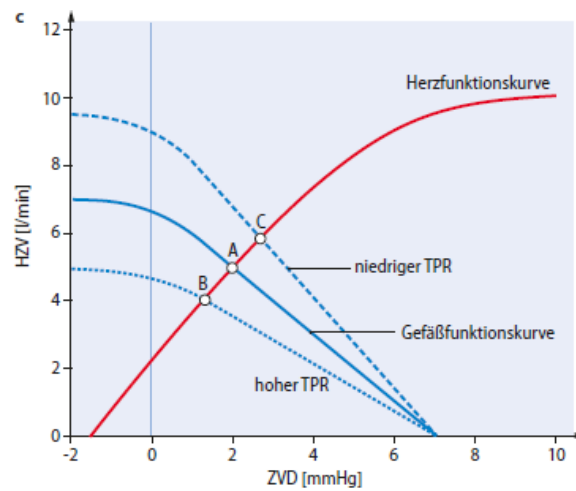


Abbildung 3: Herz-Kreislauf-Diagramm mit Änderung der TPR (Daut 2019, 176)

In der folgenden Abbildung sind die Determinanten der Blutkreislaufregulation zusammengefasst dargestellt (Abbildung 4).

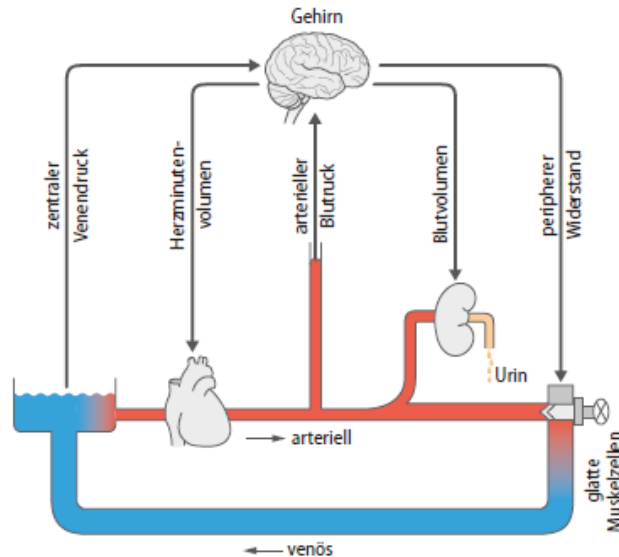


Abbildung 4: Determinanten der Blutkreislaufregulation (Schubert und Brandes 2019, 257)

Zu diesen gehört die HZV, TPR und das Blutvolumen (BV). Grundlegend lässt sich der MAP entsprechend des Ohm'schen Gesetzes aus dem Produkt des HZVs und TPRs bestimmen (Gl. 3) (Schubert und Brandes 2019, 259). Das BV wird festgelegt durch Filtrations-Reabsorptionsrate und durch die Flüssigkeitsausscheidung an der Niere und hat bei Änderung einen Einfluss auf das HZV.

$$MAP = HZV * TPR$$

Gl. 3

2.1.3 Einfluss des peripheren vegetativen Nervensystems auf die Blutdruckregulation

Um die Regulation des Blutdrucks im nachfolgenden Kapitel zu beschreiben, werden in diesem Kapitel einige Grundlagen zum peripheren vegetativen Nervensystem erläutert. Das periphere

vegetative Nervensystem (VNS) ist für die Homöostase, also dem Gleichgewicht von physiologischen Körperfunktionen, verantwortlich. Dieses besteht aus den drei Anhäufungen von in Serie geschalteten Neuronen, welche als Sympathikus, Parasympathikus und Darmnervensystem bezeichnet werden. Das Darmnervensystem wird in dieser Erläuterung vernachlässigt, um den Fokus auf den anderen beiden Systemen zu setzen. Vom Brustmark und dem oberen Lendenmark leitet sich der Sympathikus ab und vom Hirnstamm und dem Sakralmark der Parasympathikus (Jänig und Baron 2019, 884). Die terminalen Neuronen beider Systeme liegen in den vegetativen Ganglien. Dessen Axone verbinden die Ganglien mit den Erfolgsorganen. Daher werden diese Neuronen auch als postganglionär oder ganglionär bezeichnet (Jänig und Baron 2019, 880). Die Neuronen, deren Axone zu den Ganglien führen, werden als präganglionär bezeichnet (Jänig und Baron 2019, 880). Der Sympathikus und der Parasympathikus sind an verschiedenen Organen angebunden. Hierbei wird sich nur auf den Einfluss am Herzen, der Niere, den Blutgefäßen und der Lunge beschränkt. Die nachfolgenden Beschreibungen der Einflüsse sind einer Tabelle aus dem Lehrbuch Physiologie des Menschen von Brandes, Lang und Schmidt entnommen (Jänig und Baron 2019, 882f.). Am Herzen kann der Parasympathikus die Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft der Vorhöfe bewirken. Der Sympathikus sorgt für eine Zunahme beider Parameter. Auf den Blutgefäßen kann der Sympathikus mit einer Vasokonstriktion wirken. Des Weiteren kann dieser bei den Nieren in den juxtaglomerulären Zellen eine Reninfreisetzung erhöhen. Die Bedeutung der Reninfreisetzung wird zu einem späteren Zeitpunkt erläutert (siehe Kapitel 2.1.4). In der Lunge fördert der Parasympathikus die Kontraktion der Tracheal-/Bronchialmuskulatur, wobei der Sympathikus für eine Erschlaffung sorgt. Die Reizung der Organe findet über die Transmitter Acetylcholin und Noradrenalin statt. Acetylcholin wirkt hierbei auf nikotinische und muskarinische Rezeptoren, wobei Noradrenalin auf die Adrenozeptoren wirkt (Jänig und Baron 2019, 887).

Sympathikus und Parasympathikus wirken immer parallel auf die jeweiligen Organe. Hierbei wird durch die Dominanz der beiden Systeme entweder eine sympathische oder eine parasympathische Wirkungsweise durchgesetzt. Grundsätzlich überwiegt der Sympathikus bei einer stressinduzierten Anspannung und wirkt daher leistungssteigernd (ergotrop) auf den Körper. In Erholungs- oder Ruhephasen überwiegt der Parasympathikus. Dies hat Auswirkung auf den Ernährungs- oder Wachstumszustand des Organismus (trophotrop).

2.1.4 Regulatoren des Blutkreislaufes

Die Regulation des Blutdrucks ist von besonderer Wichtigkeit. Ein über einen langen Zeitraum erhöhter Blutdruck wird als Hypertonie bezeichnet und kann dazu führen, dass Herz, Niere und die Arterien zu hoch belastet und damit beschädigt werden. Daraus resultierende Schädigungen können beispielsweise Vernarbungsreaktionen in der Niere oder der hämorrhagische Schlaganfall sein (Schubert und Brandes 2019, 258). Daher ist es wichtig, dass der Körper in der Lage ist, den BP beispielsweise nach einem Anstieg auf ein höheres Level wieder zum Ursprung zurück zu setzen. Hierzu gibt es kurzfristige und langfristige Mechanismen, welche die zuvor beschriebenen Blutdruckdeterminanten regulieren. Die kurzfristigen Regulationen weisen hierbei einen Effekt von nur wenigen Sekunden auf, wobei langfristige erst nach längerer Zeit wirken. Einige dieser Regulationsmechanismen sollen in diesem Kapitel vorgestellt werden.

Der erste kurzfristige Mechanismus ist der Pressorezeptorenreflex, welcher auch als Baroreflex bezeichnet wird. Hierbei werden über sogenannte Barorezeptoren am Aortenbogen und Karotissinus die Dehnung der Gefäßwände gemessen und in Signale auf die Nervenfasern übertragen. Diese Signale gelangen dann zur Medulla oblongata und werden dort verarbeitet, um eine Änderung von sympathischen und parasympathischen Impulsen umzusetzen. Ein höherer BP führt zu einer hohen Aktivität der Barorezeptoren. Die in der Medulla oblongata verarbeiteten Signale führen zu einer Hemmung von sympathischen Impulsen am Herzen und an den Blutgefäßen. Parallel werden parasympathische Pulse am Herzen erhöht (Schubert und Brandes 2019, 265). Dies hat zur Folge, dass der TPR durch Erweiterung des Gefäßradius und das HZV durch Senkung der Herzfrequenz und der Kontraktilität verringert werden (Schubert und Brandes 2019, 265). Das Ergebnis ist eine Senkung des BPs. Bei einem niedrigen BP ist der gegenteilige Effekt zu beobachten. Die Barorezeptoren sind weniger aktiv und senden damit weniger Signale zur Medulla oblongata. Sympathische Impulse werden am Herzen und an den Blutgefäßen erhöht und parasympathische Impulse am Herzen verringert. Dies führt zur Erhöhung des HZVs und der TPR und somit zur Erhöhung des BPs.

Der nächste Mechanismus zeigt seinen Effekt ebenfalls nach kurzer Zeit. Chemorezeptoren im Glomus caroticum und aorticum messen den Sauerstoff-, Kohlenstoff- und Wasserstoffkationenanteil. Bei einer Sauerstoffabnahme werden hierbei die Chemorezeptoren erregt. Eine Sau-

erstoffabnahme kann durch einen Abfall des BPs verursacht werden. Die erregten Chemorezeptoren senden Signale zur Medulla oblongata, welche zu sympathischen Impulsen umgewandelt werden. Daraus folgt eine Vasokonstriktion und Tonuszunahme an den Blutgefäßen und somit zu einer Erhöhung des BPs (Schubert und Brandes 2019, 269).

Bei der langfristigen Blutdruckregulierung wird das BV beeinflusst. Dies geschieht über die vasomotorischen Reaktionen der Kapazitätsgefäße und dem renalen Volumenregulationssystem (Schubert und Brandes 2019, 269). Das renale Volumenregulationssystem steuert den Flüssigkeitsaustausch in der Niere. Ein hoher BP führt zu einer höheren Durchblutung der Niere und somit zu einer höheren Flüssigkeitsausscheidung, welches eine Verringerung des BVs zur Folge hat. Das geringere BV verursacht eine geringere HZV, welches dann zu einem geringeren BP führt (Schubert und Brandes 2019, 269). Ein Abfall des BPs kann durch die in der Niere befindlichen Barorezeptoren detektiert werden. Dadurch wird eine vermehrte Freisetzung von Renin und somit die Bildung von Angiotensin II verursacht. Angiotensin II fördert zum einen die über den Sympathikus vermittelte Vasokonstriktion und zum anderen den Aufbau des BVs über Salz- und Wasserretention (Schubert und Brandes 2019, 270). Gleichzeitig wird die renale Flüssigkeitsausscheidung gehemmt (Schubert und Brandes 2019, 271). Das erhöhte BV führt nun zu einer Erhöhung des HZVs und somit zu einer Normalisierung des BPs.

Abschließend wird nun eine Übersicht der Blutdruckregulatoren in der folgenden Abbildung gegeben (siehe Abbildung 5):

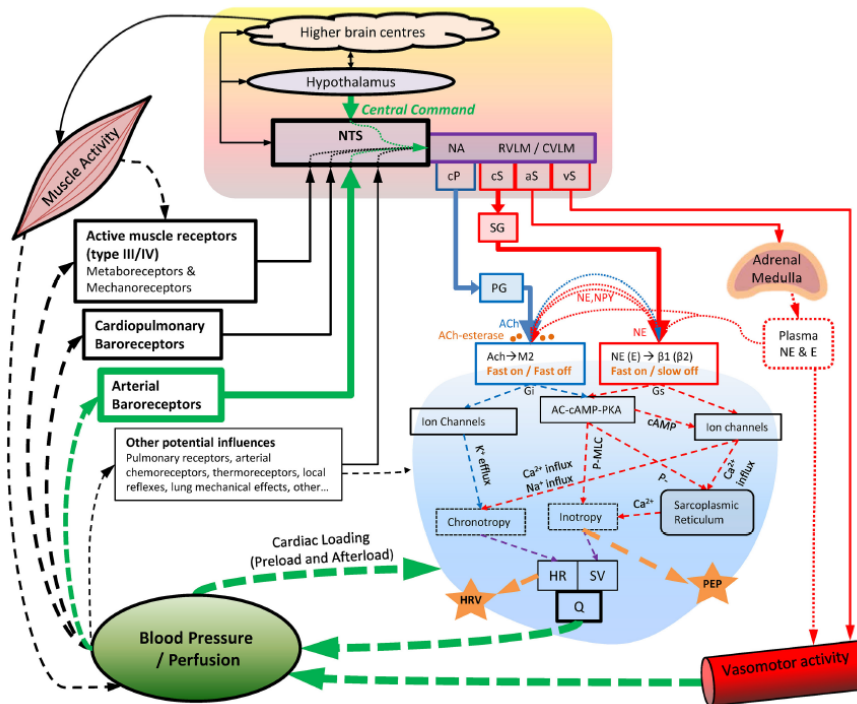


Abbildung 5: Übersicht der Blutdruckregulatoren (Michael et al. 2017)

Ohne ins Detail zu gehen, sieht man die vom Herzen bestimmten Determinanten HR und SV, welche zusammen das HZV bilden (unten am bläulich dargestellten Herz). Der Einfluss der Determinanten wird mit einem grün-gestrichelten Pfeil angezeigt. Ein weiterer Pfeil wird von der Vasokonstriktion und der damit eingehenden Änderung der TPR zum BP dargestellt (siehe unten rechts). Wie zuvor beschrieben, kann die Nachlast und Vorlast, als Effekt vom BP auf das Herz wirken (grün-gestrichelter Pfeil zum Herz). Schließlich wird der Effekt über den Barorezeptor (grüner Pfeil), welcher einen Effekt des Parasympathikus und Sympathikus am Herzen und den Blutgefäßen (rote Pfeile) auslöst, dargestellt.

2.1.5 Einfluss bariatrischer Operationen auf den Blutdruck

Die bariatrische Operation (BO) ist ein chirurgischer Eingriff, bei dem am Magen Änderungen vorgenommen werden. Über Verfahren, wie die Schlauchmagenbildung und der Roux-en-Y Magenbypass, kann ein langzeitiger Gewichtsverlust bei den Probanden eingeleitet werden

(DGAV 2018, 88). Gleichzeitig kann eine BO die Mortalität der Patienten nachhaltig reduzieren (Sjöström 2013). Es wurde bereits belegt, dass eine BO einen Einfluss auf den BP hat. Eine Studie mit 48 Probanden mit Bluthochdruck fand heraus, dass bei 51% dieser ein Rückgang der Hypertonie zu beobachten war (Schiavon et al. 2018). 83,7% der Probanden konnten die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten um 30% reduzieren. Jedoch konnten bisher keine Studien gefunden werden, welche den Einflussfaktoren einer bariatrischen Operation auf die Regulierung des Blutdrucks bestimmt.

2.1.6 Einfluss der Respiration auf das Herzkreislaufsystem

Die Respiration hat verschiedene Einflüsse auf das Herzkreislaufsystem. So hat die Atmung einen direkten Einfluss auf den Herzschlag. Bei der Inspiration beschleunigt sich der Herzschlag und bei der Expiration verlangsamt sich dieser wieder. Dieser Zusammenhang wird als respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) bezeichnet. Verursacht wird dies durch die Hemmung beim Einatmen von parasympathischen Reizen auf das Herz. Hierbei bekommt der Sympathikus einen größeren Einfluss und löst einen höheren Herzschlag aus. Bei der Expiration hemmt der Parasympathikus nicht mehr und der Herzschlag sinkt.

Ein ähnliches Phänomen ist beim Blutdruck zu beobachten. Durch die Inspiration fällt der BP und durch die Expiration steigt dieser. Verursacht wird dies durch die Vergrößerung des Lungengefäßbetts und die damit einhergehende Verringerung des SV des linken Ventrikels (Schubert und Brandes 2019, 258).

2.1.7 Einfluss der olfaktorischen Wahrnehmung auf die Blutdruckregulation

Das Riechsystem ist sich grundlegend in den Nasenhöhlen, in denen sich das Riechepithel befinden. Dieses besteht wiederum aus den drei Zelltypen Riechzellen, Stützzellen und Basalzellen (Hatt 2019, 782). Über die Riechzellen können Gerüche aufgenommen werden, welche als Reize über die Axone zu den Glomeruli zusammengefasst werden. Über die davon abgeleiteten Mitralzellen werden die Reize weiter geleitet zu den höheren Hirnzentren (Hatt 2019, 782).

Im Bereich der BP-Regulation gibt es bisher wenig Erkenntnisse, inwiefern olfaktorische Reizung den Blutdruck verändern können. Jedoch ließ sich bei verschiedenen Studien eine Änderung des Blutdruckes durch eine beispielsweise durchgeführte Aromatherapie nachweisen (Köteles und Babulka 2014; Montibeler et al. 2018; Bahrami et al. 2017). Bislang ist unklar inwiefern eine Geruchstimulation einen Einfluss auf das VNS haben kann und somit den BP beeinflussen kann.

2.2 Messmethodik des Blutdrucks in der Medizin

In der Medizin wird der BP gemessen, um eine Hypertonie festzustellen. Der Schweregrad einer Hypertonie ist in sechs Bereiche kategorisiert. Diese Kategorien sind optimal, normal, hoch-normal und Hypertonie Grad 1-3. Im Folgenden ist eine Tabelle mit diesen Kategorien dargestellt (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1:Kategorisierung der Schweregrade der Hypertonie abhängig vom systolischen und diastolischen Blutdruck (Rasier et al. 2009)

Blutdruck Kategorie	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
optimaler Blutdruck	<120	<80
normaler Blutdruck	120-129	80-84
hoch-normaler Blutdruck	130-139	85-89
milde Hypertonie (Grad 1)	140-159	90-99
mittlere Hypertonie (Grad 2)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (Grad 3)	>=180	>=110

In den folgenden Kapiteln werden die konventionellen Messmethoden zur Aufnahme des BPs beschrieben. Die Beschreibung beschränkt sich in dieser Masterthesis nur auf den arteriellen BP. Hierbei wird zwischen invasiven und nicht-invasiven Messmethoden unterschieden. Im letzten Unterkapitel werden dann die Problematiken der beschriebenen Methoden gelistet.

2.2.1 Invasive arterielle Blutdruckmessung

Bei der invasiven arteriellen Blutdruckmessung wird eine Arterie (A. radialis, A. brachialis, A. axillaris oder A. femoralis) punktiert (Hillermann 2013, 819). Hierbei wird ein Drucksensor über eine Kanüle mit der Arterie verbunden (siehe Abbildung 6). Der BP kann durch den Drucksensor direkt abgelesen werden. Zusätzlich wird die Kanüle durchgängig mit einer Elektrolytlösung gespült, um eine Thrombose des Bluts in dieser zu vermeiden. Hierzu wird mithilfe eines Druckbeutels ein Fluss von 3 ml/h dieser Lösung erzeugt (Hillermann 2013, 819).

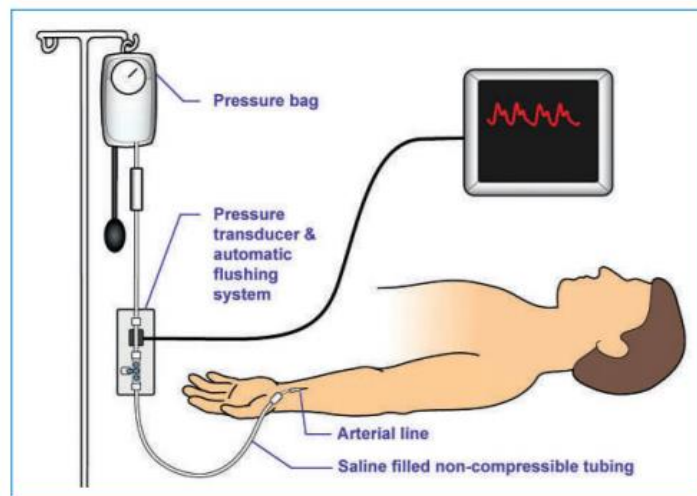


Abbildung 6: Beschreibung der invasiven arteriellen Blutdruckmessung: Über eine Kanüle wird die Arterie mit dem Druckaufnehmer verbunden. (Hillermann 2013, 819)

Die Auswahl der punktierten Arterie hat Auswirkung auf den gemessenen SBP. Je weiter sich der Puls vom Herzen entfernt hat, desto größer wird der SBP. Die Amplitude der Druckwelle erhöht sich um bis zu 20 mmHg (Hillermann 2013, 820). Dies hat jedoch keinen Einfluss auf den MAP, da die Druckwelle im Verlauf immer schmaler wird.

2.2.2 Nicht-invasive Blutdruckmessung

Die gängigste Methode der indirekten Blutdruckmessung ist die Sphygmomanometrie. Hierbei wird durch das Aufblasen einer stoffbezogenen Gummimanschette die beispielsweise am Oberarm liegende Arterie (Arteria brachialis) komprimiert (Marino 2017, 108). Durch das

Komprimieren der Arterie entstehen Pulsationen, welche erst zu und ab einem bestimmten Druck wieder abnehmen, bis keine mehr aufgrund von vollständig abgedrückter Arterie da sind (Marino 2017, 108). Diese Pulsationen erzeugen wiederum Oszillationen im Manschettendruck (siehe Abbildung 7), welche für die Bestimmung des BPs verwendet werden. Diese Verwendung wird als oszillometrische Methode beschrieben. Die Pulsationen in der Arterie werden ebenfalls in Schallwellen umgewandelt. Mithilfe eines Stethoskops können diese Korotkow-Töne abgehört werden und somit der SBP und DBP bestimmt werden (Marino 2017, 108). Dieses wird dann als auskultatorische Methode der Blutdruckmessung bezeichnet. In beiden Fällen spiegelt der Manschettendruck den jeweiligen Blutdruck wieder. Die Sphygmomanometrie kann ebenfalls durch andere Manschetten am Unterarm oder Finger durchgeführt werden.

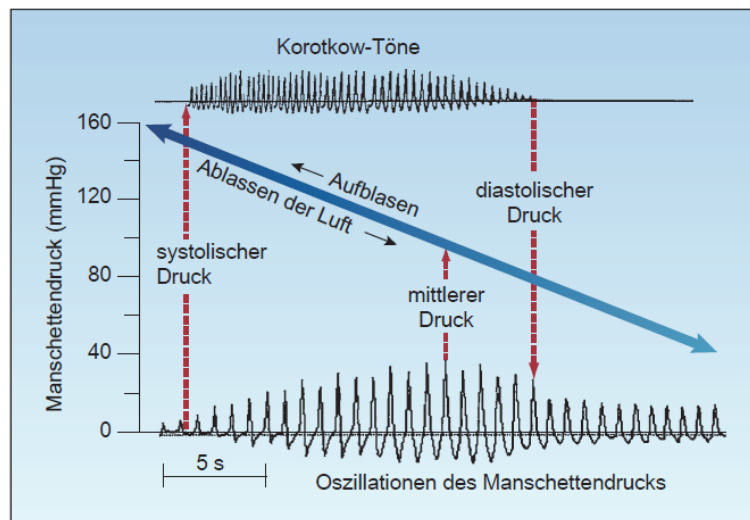


Abbildung 7: Beschreibung der Funktionsweise der Sphygmomanometrie: Durch aufblasen der Blutdruckmanschette entstehen Oszillationen des Manschettendrucks. (Marino 2017, 109)

Eine sehr neue Methode aus dem Jahr 2007 ist das Volume Clamping. Bei dieser Methode wird mithilfe eines Photoplethysmogramms (PPG) die Pulskontur aufgezeichnet (M.K. Kerstens, M. Wijnberge, B.F. Geerts, A.P. Vlaar, D.P. Veelo 2017). Ein Algorithmus wird dann benutzt, um anhand dieser aufgezeichneten Pulsconturen den BP zu bestimmen. Diese Methode bietet kontinuierliche Blutdruckwerte und kann daher gut eingesetzt werden, wenn Blutdruckschwän-

kungen in kurzer Zeit aufgezeichnet werden müssen. Jedoch ist die Genauigkeit dieser Methode nur moderat bis gut. Verglichen mit dem zuvor beschriebenen invasiven Goldstandard bietet diese Methode nur eine Übereinstimmung von $r=0,71$ für den gewichteten Mittelwert (M.K. Kerstens, M. Wijnberge, B.F. Geerts, A.P. Vlaar, D.P. Veelo 2017).

2.2.3 Problematik der bekannten Blutdruckmessungen

Die beschriebene Blutdruckmessung über die Punktierung der Arterie ist heutzutage immer noch der Goldstandard, weil es den BP am genauesten wiedergibt. Jedoch hat diese Methodik den großen Nachteil, dass diese invasiv ist. Da die Blutgefäße direkt punktiert werden, birgt dies die Gefahr von Blutungen und Infektionen. Diese invasive Messmethode kann daher nur im klinischen Umfeld und unter Beaufsichtigung einer Fachkraft angewandt werden.

Bei der Sphygmomanometrie, der nicht-invasiven Blutdruckmessung, bestehen diese Gefahren nicht und lassen eine Anwendung überall zu. Das Defizit ist hierbei, dass die Messmethode, im Vergleich zur Invasiven deutlich ungenauer ist. Hierbei entstehen oft Fehler durch das falsche Anlegen der Blutdruckmanschetten. Auch die Manschettengröße wird in den meisten Fällen nicht beachtet (Marino 2017, 109). Zudem sind diese bei Langzeitmessungen störend für den jeweiligen Patienten, da das Aufblasen der Manschette stark wahrgenommen wird. Dies ist beispielsweise gerade bei Anwendungen in Schlaflaboren problematisch, da das Schlafverhalten des Patienten beeinflusst wird. Der größte Nachteil ist jedoch, dass die Sphygmomanometrie keine kontinuierlichen Ergebnisse liefert. Zwischen der Messung einzelner Blutdruckwerte vergehen immer einige Minuten. Methoden wie das Volume Clamping, bieten zwar kontinuierliche Blutdruckwerte, jedoch sind diese meist ungenau.

Zusammengefasst haben sowohl invasive als auch nicht-invasive Blutdruckmessungen ihre Vor- und Nachteile. Eine neuere Messmethode, die Messung der Pulswellenlaufzeit, verbindet die Vorteile der vorherig beschriebenen Methoden. Hierbei kann die gemessene Pulswellenlaufzeit durch verschiedene Formeln und Algorithmen zum Blutdruck umgerechnet werden.

2.3 Die Pulswellenlaufzeit

In diesem Kapitel sollen alle Grundlagen und Erkenntnisse in ausführlicher Form beschrieben werden. Hierzu wurde eine umfangreiche Recherche nach wissenschaftlichen Artikeln gemacht, um den aktuellen Wissenstand in dieser Arbeit zusammen zu führen. Hierbei wird zunächst auf die Definition der Pulswellenlaufzeit, dann auf deren medizinischen Zusammenhang mit dem Blutdruck, sowie auf die Messmethodik dieser eingegangen. Danach werden Kalibrierungsmethoden zur Umrechnung von der Pulswellenlaufzeit zum BP vorgestellt. Abschließend sollen die Vor- und Nachteile dieser Messmethodik beschrieben werden und Überblick der Anwendungsbereiche gegeben werden.

2.3.1 Definition

Bei der Recherche nach der Pulswellenlaufzeit fällt auf, dass diese in verschiedener Weise definiert wird. Grundlegend beschreibt die Pulswellenlaufzeit (PTT) die Zeit, die der Puls braucht, um eine bestimmte Strecke in der Blutbahn zurückzulegen. Gemessen wird diese Zeit, indem man, wie üblich, die Differenz von einem Start- und einem Endpunkt berechnet. An diesem Punkt unterscheiden sich die Definitionen. Konventionell wird beim Start der Zeitpunkt der R-Spitze eines Elektrokardiogramms (EKG) und beim Ende der Zeitpunkt eines markanten Punktes (Minimum, Maximum oder Wendepunkt) eines Photoplethysmogramms (PPG), welches am Finger gemessen wird, verwendet. In einigen Studien wird dies jedoch als Pulsankunftszeit definiert (Deb et al. 2007).

Die Pulsankunftszeit (PAT) setzt sich aus der PTT und der Präejektionsperiode zusammen. Die Präejektionsperiode (PEP) beschreibt die Verzögerung zwischen der elektrischen Stimulation und mechanischen Kontraktion des Herzens (Choi et al. 2013). Nachfolgend wird dieser Zusammenhang grafisch veranschaulicht (Abbildung 8):

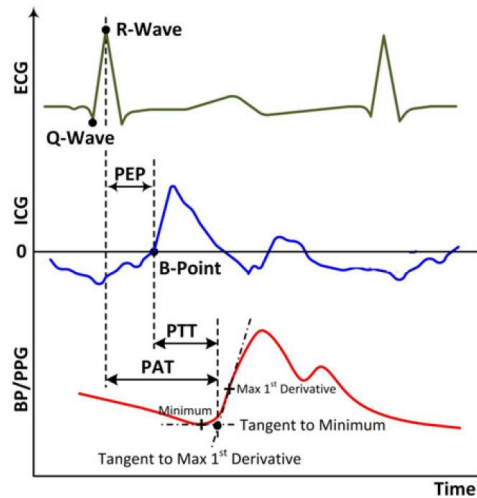


Abbildung 8: Darstellung der PAT, PEP und PTT. Mithilfe eines EKGs (dunkelgrün) wird der Zeitpunkt der R-Spitze bestimmt. Der Impedanzkardiograph (blau) wird verwendet, um den Zeitpunkt der Herzkontraktion (B-Point) zu berechnen. Die Differenz dieser Punkte ergibt die PEP. Das PPG dient zur Bestimmung der Pulsankunft, womit wiederum die PAT und PTT bestimmt wird. (Mukkamala et al. 2015)

In den meisten Studien wird jedoch die PAT als PTT betitelt. Es kann sinnvoll sein, dass die PEP separat betrachtet wird, da zwischen dieser und dem BP je nach Anwendungsfall andere Kausalitäten bestehen, als zwischen PTT und BP.

2.3.2 Medizinischer und physikalischer Zusammenhang von PTT und BP

Grundsätzlich geht mit einem hohen BP eine schnellere PTT einher. Sinkt der BP verlangsamt sich die PTT und wird somit kleiner. Mithilfe der Moens-Kortewegs Gleichung konnte dieser Zusammenhang zwischen BP und PTT genauer erläutert werden. In den folgenden Kapiteln wird dies grundlegend beschrieben und die sich daraus ergebenden Vorgehensweisen zur Abschätzung des BPs gezeigt. Bei der Berechnung des BPs wird auf die bekanntesten Gleichungen, der Chens Gleichung und der Poons-Zhangs Gleichung, eingegangen.

Moens-Kortewegs Gleichung

Die Moens-Kortewegs Gleichung (Gl. 4) dient zur Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Diese Gleichung wird als grundlegende Gesetzmäßigkeit bei der Bestimmung des BPs mithilfe der PTT verwendet (Ding et al. 2016).

$$PWV = \sqrt{\frac{Eh}{pd}} \quad \text{Gl. 4}$$

E steht hierbei für das Elastizitätsmodul der Blutgefäßwand, p für die Blutdichte, h für die Gefäßdicke und d für den arteriellen Durchmesser. Zur Vereinfachung wurden diese Parameter skizzenhaft dargestellt (Abbildung 9):

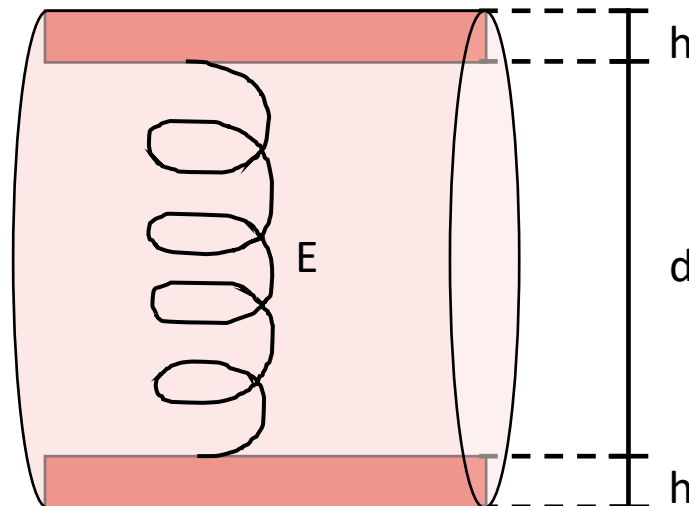


Abbildung 9: Darstellung der Parameter für die Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit nach Moens-Korteweg

Zwischen der PWV und der PTT gilt folgender Zusammenhang (Gl. 5):

$$PWV = \frac{k}{PTT} \quad \text{Gl. 5}$$

k steht hierbei für die Distanz, die die Pulswelle während der PTT zurückgelegt hat.

Wie in Gl. 4 beschrieben, wird für die Berechnung der PWV das Elastizitätsmodul benötigt. Untersuchungen ergaben, dass das Elastizitätsmodul zum BP exponentiell korreliert (D J.

Hughes, Charles F. Babbs, L. A. Geddes, and J. D. Bourland 1979). Folgende Gleichung stellt diese Korrelation dar (Gl. 6):

$$E = E_0 e^{\gamma P} \quad \text{Gl. 6}$$

E_0 beschreibt das Elastizitätsmodul ohne vorhanden Blutdruck, P den Blutdruck und γ ist der Koeffizient für das jeweilige Blutgefäß.

Bei den zuvor genannten Gleichungen wird angenommen, dass sich die verwendeten Variablen in den betrachteten Bereich nur minimal ändern.

Chens Gleichung

Chen veröffentlichte im Jahr 2000 einen Artikel, indem er die zuvor beschriebenen Zusammenhänge für die Berechnung des BPs mithilfe der PTT nutzte. Zunächst verband er die Gleichung zur Berechnung des Elastizitätsmoduls in Blutgefäßen mit der Moens-Kortewegs Gleichung. Chen vernachlässigte hierbei die Änderung der Gefäßdicke, des arteriellen Durchmessers und des Elastizitätsmoduls in dem betrachteten Bereich (Chen et al. 2000). Das Ergebnis ergab hierbei eine Gleichung (Gl. 7), die die Blutdruckdifferenz berechnet (Chen et al. 2000):

$$\Delta P = - \frac{2}{\gamma T} \Delta T \quad \text{Gl. 7}$$

T gibt hierbei die Pulswellenlaufzeit zu einem bestimmten Zeitpunkt an, ΔT die Differenz von T zu einer Pulswellenlaufzeit zu einem späteren Zeitpunkt und γ den Koeffizienten, welcher in Gl. 6 bereits verwendet wurde.

Auf Grundlage der folgenden Gleichung (Gl. 8)

$$P_e = P_b + \Delta P \quad \text{Gl. 8}$$

ergab sich dann die finale Gleichung zur Bestimmung des Blutdruckes (Gl. 9):

$$P_e = P_b - \frac{2}{\gamma T_b} \Delta T \quad \text{Gl. 9}$$

P_b und T_b ist der gemessene Blutdruck und die Pulswellenlaufzeit, welche für die Kalibrierung verwendet werden, und ΔT die Differenz der aktuellen Pulswellenlaufzeit zu T_b .

Der in Gl. 9 genannte Koeffizient γ lässt sich durch mehrfache Kalibrierung bestimmen. Hierzu werden in einem späteren Zeitpunkt dieser Masterthesis verschiedene Methoden beschrieben (siehe Kapitel 2.3.4). Untersuchungen ergaben, dass sich diese Gleichung aufgrund der Linearität besonders gut bei der Berechnung des SBPs anwenden ließ (Chen et al. 2000).

Poon-Zhangs Gleichungen

Die Gleichungen von Poon und Zhang erweitern die Gleichung von Chen mit der Bestimmung des DBPs. Grundlegend werden hierbei die zuvor beschriebenen Kenntnisse von Hughes, Moen und Korteweg verwendet.

Die Poon-Zhangs Gleichung beruht auf der These, dass die Differenz des SBP und DBPs invers proportional zu dem Quadrat der PTT ist (Poon und Zhang 2005). Mit der Ergänzung von Hughes Aussage, dass sich der MAP aus einem Drittel des SBP und zwei Dritteln des DBPs zusammensetzt (D J. Hughes, Charles F. Babbs, L A. Geddes, and J D. Bourland 1979), konnten der SBP und DBP mit folgenden Gleichungen beschrieben werden:

$$DBP_e = \frac{SBP_b}{3} + \frac{2DBP_b}{3} + A \ln \frac{PTT_{W_b}}{PTT_W} - \frac{(SBP_b - DBP_b)}{3} \frac{PTT_{W_b}^2}{PTT_W^2} \quad \text{Gl. 10}$$

$$SBP_e = DBP_e + (SBP_b - DBP_b) \frac{PTT_{W_b}^2}{PTT_W^2} \quad \text{Gl. 11}$$

SBP_b , DBP_b und PTT_{W_b} beschreiben den gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die gewichtete Pulswellenlaufzeit, welche für die Kalibrierung verwendet werden. A steht für den subjekt-abhängigen Koeffizienten.

2.3.3 Messmethodik

Im folgenden Kapitel soll beschrieben werden, wie die zuvor in den Berechnungen der PTT genannten Variablen gemessen werden. Hierbei soll auf die Messmethodik und die Bestimmung der relevanten Punkte der EKG und der PPG eingegangen werden.

Grundsätzlich wird für die Bestimmung des PTT ein EKG und ein PPG verwendet. Das EKG zeichnet Veränderungen des extrazellulären elektrischen Felds auf. Hierbei werden durch Ableitelektroden die Potenzialunterschiede der Vorhöfe und der Ventrikel gemessen (Rohrbach und Piper 2019, 203). Mithilfe des EKGs können somit die elektrischen Stimulationen am Herzen aufgezeichnet werden. Das EKG gibt daher Aufschluss darüber, wann der Puls durch die Kontraktion am Herzen losgeschickt wird. Die charakteristische Kurve eines EKG wird als QRS-Komplex (siehe Abbildung 10) bezeichnet. Der relevante Punkt ist hier die R-Spitze. In allen recherchierten Studien zum Thema PTT wird auch dieser Punkt verwendet. Die R-Spitze lässt sich mittels Bestimmung eines lokalen Maximum festlegen.

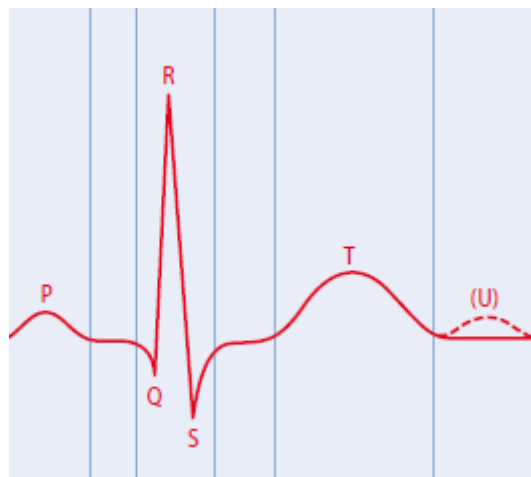


Abbildung 10: Darstellung des QRS-Komplexes eines EKGs (Rohrbach und Piper 2019, 202)

Das PPG wird in den meisten Fällen am Finger gemessen. In einigen Studien wird dieses zum Beispiel auch am Ohr gemessen oder an mehreren Punkten am Körper gleichzeitig. Über ein PPG kann die Änderung des Blutvolumens an einer Messstelle bestimmt werden. Hierbei wird Licht in den Messbereich emittiert. Dieses wird wiederum von Knochen, Gewebe und den Blutkörperchen absorbiert. Die Anzahl der Blutkörperchen schwankt mit der Pulswelle und

gibt die Größe des Blutvolumens an. Ist das Blutvolumen hoch, wird mehr Licht absorbiert und dadurch die Lichtintensität verringert. Die Lichtintensität wird über den PPG-Sensor gemessen. Die Differenz zwischen den Intensitäten des emittierten Lichts und des gemessenen Lichts bestimmt die Absorption und gibt somit Rückschluss auf das Blutvolumen. Ein typische Verlaufskurve eines PPGs ist in folgender Abbildung dargestellt (siehe Abbildung 11). Das PPG wird verwendet, um den Endpunkt der Pulswellenlaufzeit zu bestimmen.

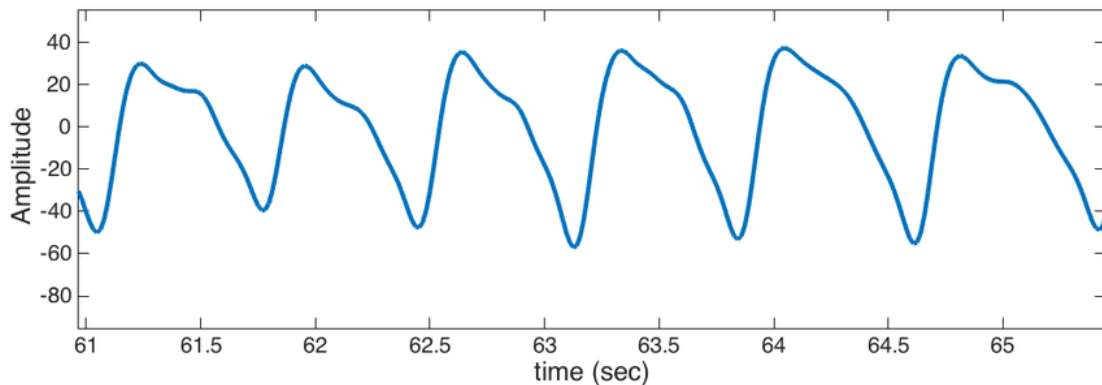


Abbildung 11: Verlaufskurve eines PPGs (Alqaraawi et al. 2016)

Bei der Festlegung, welcher Punkt im PPG relevant ist, weichen die Meinungen der Wissenschaftler voneinander ab. Hier werden verschiedene Punkte für die Berechnung der Pulswellenlaufzeit verwendet. Für das PPG wird entweder das Minimum, das Maximum oder der Wendepunkt mit der größten Steigung verwendet. Während der Recherche wurde bei 21 Artikeln, welche sich grundlegend mit der Berechnung der Pulswellenlaufzeit befassen, notiert, welcher Punkt des PPGs verwendet wurde. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 2 gelistet. Hierbei war das Ergebnis, dass in acht wissenschaftlichen Arbeiten der Wendepunkt des PPGs verwendet wurde. Obwohl dieser Punkt am häufigsten angewandt wurde, gab es in keiner der Arbeiten eine Begründung dafür. In fünf der Arbeiten wurde jedoch das Minimum des PPGs verwendet. Hierbei wurden zum einen die Begründung geliefert, dass dieser Punkt die besten Ergebnisse für die PTT liefert. Die PTTs sollen am besten mit dem SBP korrelieren (Wong und Zhang 2005; Li et al. 2014; Deb et al. 2007). Ein weiterer Grund für die Verwendung des Minimums sollen die geringen Störeinflüsse im PPG, welche von der reflektierten Pulswellen verursacht werden, sein. Gerade beim Minimum sollen diese Einflüsse deutlich geringer sein als beim Maximum oder Wendepunkt (Mukkamala et al. 2015).

Tabelle 2: Auswertung der Recherche: Angabe von wissenschaftlichen Arbeiten, welcher relevante Punkt des PPGs für die Berechnung von der Pulswellenlaufzeit verwendet wurde.

Minimum	Maximum	Wendepunkt (größte Steigung)	Alle Punkte	Keine Angabe
5	3	8	1	4

2.3.4 Kalibrierungsmodelle zur Umwandlung von PTT zu BP

Wie zuvor bei der Beschreibung der Gleichungen von Chen, Poon und Zhang erwähnt, gibt es für jede Person individuelle Parameter, die die Umwandlung von PTT zu BP beeinflussen. Da die Einflussnahme dieser noch nicht für jede Person bestimmt werden kann, wird eine Kalibrierung benötigt, um die fehlenden Koeffizienten zu bestimmen. Hierzu wurden auf Grundlage des physikalischen und medizinischen Zusammenhangs verschiedene Modelle aufgestellt. Diese Modelle sind linear, logarithmisch oder quadratisch. Im folgenden Kapitel soll die einfachste Methode einer Kalibrierung vorgestellt und auf Grundlage dessen können dann im Folgekapitel weitere Methoden erläutert werden.

Beschreibung eines linearen Kalibrierungsmodells

Das bekannteste Modell ist das lineare Modell mit der folgenden Gleichung (Gl. 12) (Choi et al. 2013):

$$BP_E = a * PTT + b \qquad \text{Gl. 12}$$

Dieses lineare Modell wird in den meisten Fällen durch weitere Parameter, wie zum Beispiel die Herzrate, erweitert. Hierzu werden zum späteren Zeitpunkt noch Modelle vorgestellt.

Hauptaufgabe bei der Kalibrierung ist es, die unbekanntenen Koeffizienten der obigen Gleichung zu bestimmen. Hierzu wird nun eine der Kalibrierungsmethoden aus einem wissenschaftlichen Artikel vorgestellt (Choi et al. 2013).

Folgende Formeln beziehen sich immer auf diesen Artikel. Diese Regelung wird auch für nachfolgende Kalibrierungsalgorithmen weitergeführt. Hierbei wird vor der Erläuterung des Algorithmus die jeweilige Studie erwähnt.

Verwendet wird hier eine der bekanntesten Methoden, die Methode der kleinsten Fehlerquadrate (LSM). Ziel der Methode ist es, die Koeffizienten so zu bestimmen, dass der quadrierte Fehler zwischen den berechneten und gemessenen BPs möglichst gering ist. Hierzu wird zunächst eine Matrix mit allen unbekanntem Koeffizienten aufgestellt (Gl. 13):

$$\beta = \begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \quad \text{Gl. 13}$$

Des Weiteren wird eine Kalibrierungsmessung mit beispielsweise 40 SBP-, DBP- und PTT-Werten aufgenommen. Diese werden dann als folgende Matrizen beschrieben (Gl. 14 & Gl. 15):

$$Y_n = \begin{bmatrix} BP_1 \\ \vdots \\ BP_n \end{bmatrix} \quad \text{Gl. 14}$$

$$X_n = \begin{bmatrix} PTT_1 & 1 \\ \vdots & \vdots \\ PTT_n & 1 \end{bmatrix} \quad \text{Gl. 15}$$

Wie zuvor erwähnt, soll bei der LSM der quadrierte Fehler möglichst gering sein. Dieser Fehler berechnet sich mit der Formel $\|Y_n - X_n\beta\|^2$. Daraus ergibt sich finale Formel zur Berechnung der Koeffizienten (Gl. 16):

$$\beta_n = [X_n^T X_n]^{-1} X_n^T Y_n \quad \text{Gl. 16}$$

Diese initiale Kalibrierung ist jedoch nicht ausreichend. Der gleiche Artikel beschreibt eine weitere Methode, wie eine zusätzliche Neukalibrierung durchlaufen wird. Hierzu wird ein einzelner SBP-, DBP- und PTT-Wert aufgenommen. Diese werden folglich mit $Y_{n+1} = [BP_{n+1}]$ und $X_{n+1} = [PTT_{n+1} \ 1]$ beschrieben.

Die Neukalibrierung der Koeffizienten wird mit folgender Formel beschrieben (Gl. 17):

$$\beta_{n+1} = \beta_n + L_{n+1}(Y_{n+1} - X_{n+1}\beta_n) \quad \text{Gl. 17}$$

L_{n+1} wird mit folgender Formel berechnet (Gl. 18):

$$L_{n+1} = \lambda^{-1}[X_n^T X_n]^{-1} X_{n+1}^T (1 + \lambda^{-1} X_{n+1} [X_n^T X_n]^{-1} X_{n+1}^T)^{-1} \quad \text{Gl. 18}$$

Die Gewichtung λ kann als Wert zwischen 0-1 angepasst werden.

Vorgehensweise von anderen Kalibrierungsmethoden

Die großen Probleme der zuvor beschriebenen Kalibrierung sind, dass diese zum einen sehr viele Eingangsmesswerte benötigt und zum anderen nach einer gewissen Zeit erneuert werden muss. Eine Studie ergab, dass eine Neukalibrierung schon nach 60 Herzschlägen notwendig ist (Zhang 2008). Mit dieser Problematik haben sich andere Wissenschaftler beschäftigt und verschiedene Lösungen entwickelt. Einige dieser Lösungen sollen nun vorgestellt werden.

Um die Kalibrierungsdauer zu verkürzen, hat eine Studie das lineare Modell mit einem zusätzlichen Parameter, der Pulswellenweite, ergänzt (Adriana Arza et al. 2013). Hierbei war es möglich, mit nur fünf initialen Messungen Blutdruckwerte zu bestimmen, welche die Kriterien der *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI) erfüllen. Die Gleichung für dieses Modell sieht wie folgt aus (Gl. 19):

$$BP_e = a * PTT + b * PW + c \quad \text{Gl. 19}$$

Der Vergleich zu den gemessenen BPs ergab eine mittlere Abweichung von $2,72 \pm 9,202$ mmHg zu den SBPs und $16 \pm 5,994$ mmHg zu den DBPs.

Eine weitere Studie traf die Annahme, dass die Herzrate (HR) einen Einfluss auf den BP hat und verwendete folgende Gleichung (Gl. 20) für die Bestimmung von SBP und DBP (Jadooei et al. 2013):

$$BP_e = a + b * PTT + c * HR$$

Gl. 20

Für die Bestimmung der Koeffizienten wurden hier zwei Methoden miteinander verglichen. In der ersten Methode wurden diese mithilfe der Maximum Likelihood Methode bestimmt. Hierbei werden Anpassungen an die Koeffizienten gemacht, wenn sich die berechneten Blutdruckwerte von denen mit einer Blutdruckmanschette bestimmten Werten unterscheiden. Die dadurch berechneten SBPs und DBPs haben eine sehr gute Genauigkeit. Jedoch sind beim Voranschreiten der Messungen sehr viele Neukalibrierungen notwendig. Daher wurde in einer zweiten Methode ein adaptiver Kalman Filter verwendet, um eine Vorhersage der Blutdruckwerte zu machen. Hierbei werden die vorhergesagten Blutdruckwerte mit den realen Blutdruckwerten verglichen und wieder Anpassungen bei den Koeffizienten gemacht. Diese Methode hatte ebenfalls eine sehr gute Genauigkeit. Jedoch waren anders als bei der Maximum Likelihood Methode nur Kalibrierungen zu Anfang der Messung notwendig.

Eine weitere Studie stellte eine andere Formel auf (Wang et al. 2014). Hier wurde ebenfalls die These übernommen, dass der BP abhängig von der HR ist. Zusätzlich wurde noch eine weitere Abhängigkeit vom vorherig bestimmten BP hinzugezogen. Die Formel wird im Folgenden beschrieben (Gl. 21):

$$BP_n = a \ln PTT + b * HR + c * BP_{n-1} + d$$

Gl. 21

Die Koeffizienten wurden mit der LSM bestimmt. Dafür wurde eine Messung mit vorhandenen BP-Werten am Anfang für die Kalibrierung übernommen. Hierbei wurde diese Messung in zehn gleiche Abschnitte unterteilt. Neun willkürliche Abschnitte dienten dann als Trainingsdaten, um mit der LSM eine lineare Regression durchzuführen. Der übrige Abschnitt diente zur Überprüfung der Regression. Diese bestimmten BPs bei der Verwendung von dieser Methode hatten eine mittlere Abweichung von 1 mmHg zur gemessenen BP.

Alle beschriebenen Methoden konnten die Probleme bisher nicht lösen. Es wurde ein wissenschaftlicher Artikel gefunden, bei dem eine Kalibrierung für mehrere Personen über jeweils eine einzelne Messung des BPs und der dazugehörigen PTT gemacht wurde (Gesche et al. 2012). In dieser von Somnomedics GmbH patentierten Methode wird die Bestimmung des BPs

nicht über die PTT gemacht, sondern indirekt über die PWV. Die Berechnung der PWV erfolgt, wie in folgender Gleichung (Gl. 22) beschrieben:

$$PWV = \frac{BDC * \text{Körpergröße [in cm]}}{PTT [\text{in ms}]} \quad \text{Gl. 22}$$

Der BDC ist der Body Correlation Factor (dt. Körperkorrelationsfaktor) und hat bei Erwachsenen einen Wert von 0,5. Das für die Berechnung des BP verwendete Model ist in folgender Gleichung dargestellt (Gl. 23):

$$BP_{PTT} = a * PWV * e^{(c*PWV)} + b * PWV^d - (BP_{PTT,cal} - BP_{cal}) \quad \text{Gl. 23}$$

$BP_{PTT,cal}$ ist der Blutdruck, welcher durch den Kalibrierungswert der PTT bestimmt wird und BP_{cal} der Blutdruck, welcher bei der Kalibrierung gemessen wurde. Die Subtraktion der Differenz dieser Werte dient als Korrektur der restlichen Gleichung. Die Koeffizienten $a-d$ wurden über die LSM bestimmt und ergaben die Werte $a = 700$, $b = 766.000$, $c = -1$ und $d = 9$. Das Ergebnis der Studie fand heraus, dass die Verwendung dieser Methode eine starke Korrelation zum SBP aufweist. Jedoch waren starke Abweichung zum gemessenen BP von bis zu 20 mmHg erkennbar.

Kalibrierungsfreie Methode

Im optimalen Fall wird eine Methode gefunden, mit der es möglich ist den BP zu bestimmen ohne, dass eine Kalibrierung durchgeführt werden muss. Hierzu wird nun eine Studie vorgestellt, die dies entwickelt hat (Kachuee et al. 2015).

In dieser wurde für die Berechnung die HR und einige PPG basierende Parameter aufgenommen. Diese Parameter sind der Augmentations-Index (AI), die arterielle Steifheit (LASI) und das Wendepunktflächenverhältnis (IPA). Zusätzlich wurden alle drei relevanten Punkte des PPG (Minimum, Maximum und Wendepunkt) für die Bestimmung von drei verschiedenen PTTs verwendet. Wie diese Parameter zusammengesetzt werden, um den SBP und DBP zu bestimmen, wurde leider nicht in einer Gleichung beschrieben. Es wurden mit dieser Gleichung dann vier verschiedene Algorithmen für das maschinelle Lernen getestet. Die beste Methode

hierbei war eine Support Vector Machine (SVM). Die Berechneten BP wurden dann mit den gemessenen verglichen. Mit dem *British & Irish Hypertension Society Standard* (BIHS) wurde diese Methode mit dem Grad B bewertet. Dies besagt, dass bei über 50% der berechneten BPs nur eine Abweichung von unter 5 mmHg zu den realen BPs, bei 75% eine Abweichung unter 10 mmHg und bei 90% eine Abweichung von unter 15 mmHg gewährleistet ist. Verglichen mit den zuvor beschriebenen Methoden ist dies ein deutlich höherer Fehler.

Standards zur Beurteilung der Genauigkeit

Abschließend sollen in diesem Kapitel die beiden meistverwendeten Standards zur Bewertung der Genauigkeit vorgestellt werden. Zum einen gibt es die Richtlinien der *British & Irish Hypertension Society* (BIHS) und die *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI).

Die BIHS wurde 1981 gegründet und ist ein Experten-Forum, welches sich mit Hypertonie und kardiovaskulären Krankheiten beschäftigt. Sie stellt beispielsweise Richtlinien auf, welche den Schweregrad der Hypertonie einordnen und die Genauigkeit von Blutdruckmessmethoden klassifizieren (British and Irish Hypertension Society | Registered UK Charity No. 287635 2021). Diese Klassifizierung wird in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 3):

Tabelle 3: Klassifizierung eines Blutdruckmessgeräts nach BIHS (O'Brien et al. 2001)

	Absolute Differenz zwischen Standard und Testgerät [in %]		
Grad	≤ 5 mmHg	≤ 10 mmHg	≤ 15 mmHg
A	60	85	95
B	50	75	90
C	40	65	85
D	schlechter als C		

Der Grad eines Blutdruckmessgeräts wird nach der Fehlerhäufigkeit bestimmt. Hierzu werden Differenzen zwischen diesem und einem Goldstandard der Blutdruckmessungen für jeden Messwert bestimmt. Damit wird dann der Anteil bestimmt, wie viele Differenzen unter 5 mmHg, unter 10 mmHg und unter 15 mmHg liegen. Diese Anteile können dann mit der obigen Tabelle abglichen werden. So wird ein Grad A vergeben, wenn mindestens 60% der Differenzen unter 5 mmHg, mindestens 85 Prozent unter 10 mmHg und mindestens 95 unter 15 mmHg liegen. Grad A ist bei dieser Klassifizierung der Beste und Grad D der Schlechteste.

Die AAMI wurde 1967 gegründet und ist eine gemeinnützige Organisation, welche sich mit der Entwicklung, dem Management und der sicheren Verwendung von gesundheitsspezifischer Technologie befasst. Diese liefert nationale und internationale Standards für die Industrie der Medizinprodukte (AAMI 2020). Bei der Richtlinie zur Validierung eines Blutdruckmessgeräts wird überprüft, ob die mittlere Abweichung aller Messwerte zu einem Goldstandard unter 5 mmHg liegt und die Standardabweichung unter 8 mmHg liegt. Diese Abgleichungen werden für den SBP, DBP und dem mittleren BP gemacht (O'Brien et al. 2001).

Ein Zusammenschluss der AAMI, der *European Hypertension Society* (EHS) und der *International Organization for Standardization* (ISO) zu dieser Thematik hat dazu geführt, dass ein gemeinsames Protokoll bei der Validierung einer neuen Blutdruckmessmethode aufgestellt wurde (Stergiou et al. 2018).

2.3.5 Vor- und Nachteile der PTT basierten Blutdruckmessung

Das folgende Kapitel befasst sich mit den Vor- und Nachteilen der PTT basierten Blutdruckmessung. Hierbei sollen die Probleme dieser Messmethodik und der Nutzen, welcher im Vergleich mit den anderen Messmethoden erkennbar ist, herausgestellt werden.

Nachteile

Das größte Problem dieser Messmethode ist die Kalibrierung und die davon abhängige Genauigkeit der ermittelten Blutdruckwerte. Die zuvor beschriebenen Kalibrierungsmethoden weichen in ihrer Art sehr stark voneinander ab. Bisher konnte noch kein auf physikalischen Formeln basierendes Modell erstellt werden, welches personenabhängige Parameter belegbar mit in die Messungen einfließen lässt. Dies führt dazu, dass Regressionen durchgeführt werden, die die noch unbekanntes Einflussnahmen der verschiedenen Parameter als Annäherung einbeziehen. Die Abhängigkeit zwischen Kalibrierung und Genauigkeit zeigt sich insofern, dass je kürzer die Kalibrierung ist, desto ungenauer sind die Blutdruckwerte. Eine sehr lange Kalibrierung ist für den Anwender ein Ausschlusskriterium, diese Messmethode überhaupt zu benutzen. Daher stehen Kalibrierung und Genauigkeit in einem Konflikt, bei der das richtige Maß der zumutbaren Kalibrierungslänge gefunden werden muss.

Ein weiterer Nachteil kann die Synchronisation des EKGs und PPGs sein, welche für die Bestimmung der PTT verwendet wird. Da sich die PTTs in einem kurzen Bereich von etwa 250 ms bewegen, muss die Synchronisation möglichst exakt sein.

Die für die Bestimmung der PTT verwendeten PPGs haben eine Abhängigkeit zum Zustand des Körpers. So kann eine starke Körperbewegung oder eine falsche Haltung des Fingers dazu führen, dass die Pulswellen, welche durch das PPG bestimmt werden, beeinflusst werden (Peter et al. 2014). Dieser Einfluss kann so stark werden, dass es nicht möglich ist, die relevanten Punkte des PPGs zu bestimmen. Sollen Blutdruckmessungen in dieser Art und Weise bei schnellen körperlichen Bewegungen gemacht werden, muss eine Alternative verwendet werden

Vorteile

Die PTT nutzt die schon vorhandenen Messmethoden von anderen biologischen Signalen wie dem EKG und dem PPG (Peter et al. 2014). In den meisten Fällen ist die Betrachtung des BPs allein nicht ausreichend und es wird dementsprechend ein EKG und PPG aufgezeichnet. Damit besteht die Möglichkeit, dass ein Messgerät für den BP nicht mehr an den Patienten angeschlossen werden muss, da dieser schon indirekt von den anderen gemessen wird. Dies hat ebenfalls zur Folge, dass sich nur um die Synchronisation von zwei Messgeräten gekümmert werden muss. Gerade bei Herzraten- und Blutdruckvariabilitätsanalysen ist eine Synchronität aller Messgeräte sehr wichtig.

Ein weiterer Vorteil ist, dass der Patient bei der Messung nicht überwacht werden muss. Die Messung selbst löst zu keinem Zeitpunkt eine Gefahr aus (Peter et al. 2014). Das Anbringen der Elektroden des EKGs, benötigt für eine optimale Messung etwas Erfahrung. Jedoch können durch gute Algorithmen die R-Spitzen auch bei schlechten Messungen selektiert werden.

PTT-Messungen sind für Patienten, verglichen zu den herkömmlichen Methoden, weniger störend. So ist es beispielsweise möglich, über Nacht Aufnahmen zu machen, ohne dass der Patient beim Schlafen geweckt wird. Blutdruckmanschetten, welche sich alle paar Minuten aufpumpen, können den Schlaf des Patienten deutlich beeinträchtigen. Gerade bei Schlafanalysen kann dies zu einem systematischen Fehler führen.

Ein weiterführendes Argument, ist, dass diese Messmethode dem Phänomen der Weißkittelhypertonie entgegenwirken kann. Dieses Phänomen beschreibt die Beobachtungen, dass Blutdruckmessungen, welche in einer Arztpraxis und zu Hause gemacht worden sind, sich stark voneinander unterscheiden können. Das Umfeld einer Arztpraxis kann bei Patienten zu einer grundlegenden Anspannung oder Aufregung führen, welches dann erhöhte Blutdruckwerte zur Folge haben kann. Es gibt hierbei auch den gegenteiligen Effekt, dass Patienten eher entspannter in Arztpraxen sind, welches dann zu niedrigen Blutdruckwerten führt. Da die PTT-Messmethode keine Bewachung eines Arztes benötigt, erlaubt diese eine selbst durchgeführte Heimmanwendung, bei dem ein neutrales Umfeld geschaffen ist. Ähnlich wie die Weißkittelhypertonie gibt es noch ein weiteres Phänomen, dass Blutdruckwerte durch die Messmethode selbst erhöht sein können. Das Aufblasen der Blutdruckmanschette führt zu dem Bewusstsein des

Patienten, dass eine Messung durchgeführt wird. Mit der Hoffnung auf einen niedrigen Blutdruck gerät der Patient in einen erregten bis gestressten Zustand, welches als Ergebnis zu einem höheren Blutdruck führen kann. Bei der PTT-Messmethode bekommt der Patient keine physikalische Rückmeldung und merkt daher nicht, ob und wann gemessen wird.

Einer der größten Vorteile der PTT-Messmethode ist es, dass diese kontinuierlich Werte liefern. Bisher war es nur bei der invasiven Methode möglich, dies zu erreichen. Bei allen nicht-invasiven Messmethoden ist eine Pause von einigen Minuten notwendig. Hierbei ergibt sich eine große Datenlücke der Blutdruckwerte. Mit der PTT-Messmethode ist es möglich, für jeden Herzschlag einen neuen Blutdruck zu bestimmen.

Durch die kontinuierlichen Blutdruckwerte ist es möglich, dass durch Schwankungen dieser eine Variabilitätsanalyse durchgeführt werden kann. So können ähnlich, wie bei der Herzratenvariabilitätsanalyse, Beurteilungen über die Balance des Sympathikus und Parasympathikus getroffen werden. Für die Anwendung in Schlaflaboren wurden Parameter entwickelt, die zum Beispiel eine Erregung im Schlaf bestimmen und zu Analyse Zwecke verwendet werden können (Pitson und Stradling 1998; Pitson et al. 1995; Katz et al. 2003). Die daraus entstehenden Möglichkeiten können die Forschungen in unterschiedlichen Bereichen vorantreiben.

2.3.6 Recherche nach Anwendungsgebieten

In diesem Kapitel wird nun eine Übersicht mit PTT basierten randomisierten kontrollierten Studien gezeigt. Hierzu wurde eine erweiterte Suchanfrage in *PubMed* gemacht. *PubMed* ist eine von *National Library of Medicine* bereitgestellte Datenbank, welche als Bibliothek für Artikel im biomedizinischen Bereich genutzt wird. Die am 02.07.2021 durchgeführten Suchanfragen dienen dazu zu zeigen, wie viele Studien in den letzten 15 Jahren die PTT thematisieren. Gleichzeitig sollen diese durch Kombinationen von verschiedenen Suchanfragen auf weitere Themengebiete kategorisiert werden. Diese Themengebiete sind arterielle Hypertonie, Ernährung und Diät, körperliche Bewegung, Schlafapnoe, Blutdrucksenkende Medikamente und olfaktorische Wahrnehmung. Alle Suchanfragen sind im Anhang (siehe Tabelle 8) dokumentiert. Folgendes Kreisdiagramm stellt diese Übersicht dar (siehe Abbildung 12).

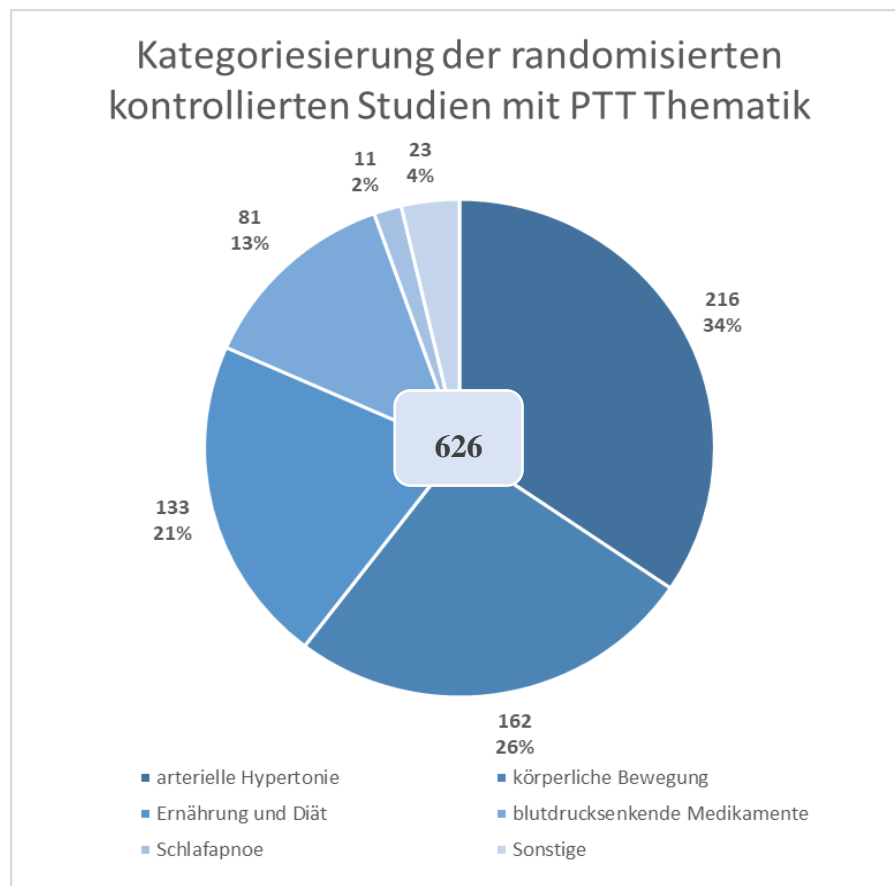


Abbildung 12: Kategorisierung der randomisierten kontrollierten Studien mit PTT Thematik

Insgesamt weisen 626 der in den letzten 15 Jahren in *PubMed* veröffentlichten Studien eine PTT Thematik auf. Rund 34% beschäftigen sich dabei mit der arteriellen Hypertonie und 16 % mit blutdrucksenkenden Medikamenten. Diese beiden Kategorien bilden schon die Hälfte aller Studien ab. Jeweils 7 % der gesamten Studien lassen sich den Kategorien Ernährung und Diät sowie körperliche Bewegung zuordnen. Nur fünf Studien beschäftigten sich mit Schlafapnoe und keine dieser ließ sich zur olfaktorischen Wahrnehmung zuordnen.

2.4 Grundlagen der Herzratenvariabilität und Pulswellenlaufzeitvariabilität

In diesem Kapitel sollen die Grundlagen der Herzratenvariabilität kurz erläutert werden. Ausgehend von der Herzratenvariabilität sollen die verschiedenen Parameter beschrieben werden und deren Aussagekraft kurz geschildert werden. Die Theorie der HRV soll dann abschließend auf die Änderungen der PTT übertragen werden. Hierzu sollen die eigens entwickelten Pulswellenlaufzeitvariabilitätsparameter beschrieben werden.

2.4.1 Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität (HRV) beschreibt die Änderung der Zeitintervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen (Shaffer et al. 2014). Hierzu werden aus dem EKG aufgenommene R-Spitzen des QRS-Komplexes bestimmt und deren Differenzen als Zeitintervalle berechnet. Bezeichnet werden diese Intervalle als RR-Intervalle. Die RR-Intervalle ändern sich für jeden Herzschlag (siehe Abbildung 13). Alternativ kann auch über die Bestimmung der PPG-Maxima die Pulsintervalle (PI) für die HRV verwendet werden.

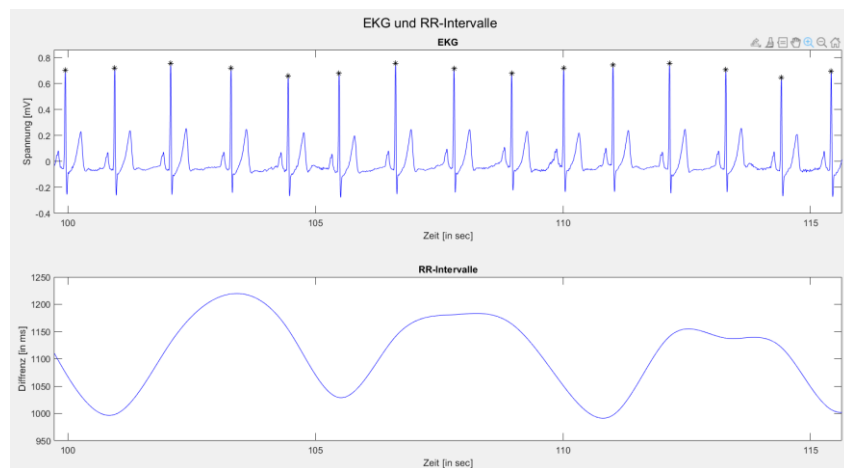


Abbildung 13: Darstellung eines EKGs mit zugehörigen RR-Intervalle

Einfluss auf diese Schwankungen haben das VNS und die Respiration. Um diese Schwankungen zu überprüfen, wird eine zeitbezogene HRV-Analyse, eine frequenzbezogene HRV-Analyse und eine HRV-Analyse mit nichtlinearen Methoden durchgeführt (Sammito und

Böckelmann 2015) . Hierbei lassen sich Parameter bestimmen, welche die Balance des Sympathikus und des Parasympathikus definieren können. Einige dieser Parameter sind in folgender Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 4). Auf die Berechnung der Parameter wird im Kapitel 2.4.2 eingegangen. Hier werden die Parameter der Pulswellenlaufzeitvariabilität beschrieben, dessen Berechnung von der HRV abgeleitet sind.

Tabelle 4: Darstellung der HRV-Parameter mit kurzer Erläuterung; angelehnt an (Sammito und Böckelmann 2015)

Bezeichnung	Einheit	Definition und Erklärung
Mean RR	ms	Mittelwert aller RR-Intervalle
SDNN	ms	Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich („standard deviation of NN intervals“); frequenzabhängiger Indikator für die Höhe der Gesamtvariabilität (hohe SDNN → hohe HRV, niedrige SDNN → niedrige HRV)
RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen; Parameter der Kurzzeitvariabilität zur Betrachtung des parasympathischen Einflusses
LF	ms ²	„Lowfrequency power“; Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hz, Periodendauer von 7 bis 25 s; daran ist sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus beteiligt, wobei der Anteil des Sympathikus überwiegt
HF	ms ²	„High frequency power“; Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15 bis 0,40 Hz, Periodendauer 2,5 bis 7 s; zeigt ausschließlich den parasympathischen Stimmungsanteil
LF/HF	-	Quotient der sympathovagalen Balance; als Wert des Zusammenspiels von Parasympathikus (HF) und Sympathikus (LF) LF/HF ↑ = Sympathikus ↑ LF/HF ↓ = Parasympathikus ↑

Analyse im Zeitbereich

Die Analyse im Zeitbereich lässt sich kategorisieren in statistische und geometrische Berechnungen. Hierbei werden die Parameter durch Berechnungen direkt aus den RR-Intervallen bestimmt. Diese Berechnungen schließen Zusammenhänge der RR-Intervall-Varianzen mit ein (Sammito und Böckelmann 2015). Zu den Parametern gehören der Mean RR, SDNN und RMSSD. Hierbei gibt der RMSSD einen klaren Bezug zur parasympathischen Aktivität an (Sammito und Böckelmann 2015). Oftmals werden Histogramme aus den RR-Intervallen erzeugt, um eine graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von einzelnen Intervalllängen zu bekommen.

Analyse im Frequenzbereich

Für die Analyse im Frequenzbereich werden die RR-Intervalle mittels Fast Fouriertransformation (FFT) umgewandelt, um das Leistungsdichtespektrum (LDS) zu bestimmen. Hierzu wird alternativ die Welch-Methode angewandt. Bei der Welch-Methode wird die Gesamtmessung in kleinere Bereiche (Fenster) unterteilt und auf diesen eine separate FFT durchgeführt. Die einzelnen transformierten Bereiche können dann abschließend zu einem LDS zusammengefasst werden. Hierbei wird ein glatterer Verlauf des LDS generiert. Aus dem LDS können dann der LF, HF und LF/HF bestimmt werden. Der LF spiegelt die niedrigen Frequenzen im Bereich von 0,04-0,15 Hz wieder. In diesem spiegeln sich die Aktivitäten des Sympathikus und Parasympathikus wieder, wobei der Sympathikus einen stärkeren Einfluss hat (Sammito und Böckelmann 2015). Des Weiteren soll auch der Einfluss des Baroreflexes in der LF wiedergegeben werden (Sammito und Böckelmann 2015). Die HF beschränkt sich auf den Bereich von 0,15-0,4 Hz. Dieser spiegelt vor allem die parasympathische Aktivität und den RSA wieder (Sammito und Böckelmann 2015).

2.4.2 Pulswellenlaufzeitvariabilität

Die Theorie der HRV lässt sich ebenfalls auf die PTT anwenden. Hierbei betrachtet man die gegebenen PTTs als RR-Intervalle und kann damit viele Berechnungen, welche bei den Analysen der HRV angewandt werden, auf die PTT übertragen. Der Zusammenhang der RR-Intervalle und der PTT ist in folgender Abbildung dargestellt (siehe Abbildung 14). Hierbei lässt sich die Verkürzung der PTT nach Verkürzung der RR-Intervalle mit einer zeitlichen Verzögerung erkennen. Die Schwankungen der PTT weisen hierbei sehr ähnliche Frequenzen wie die RR-Intervalle auf.

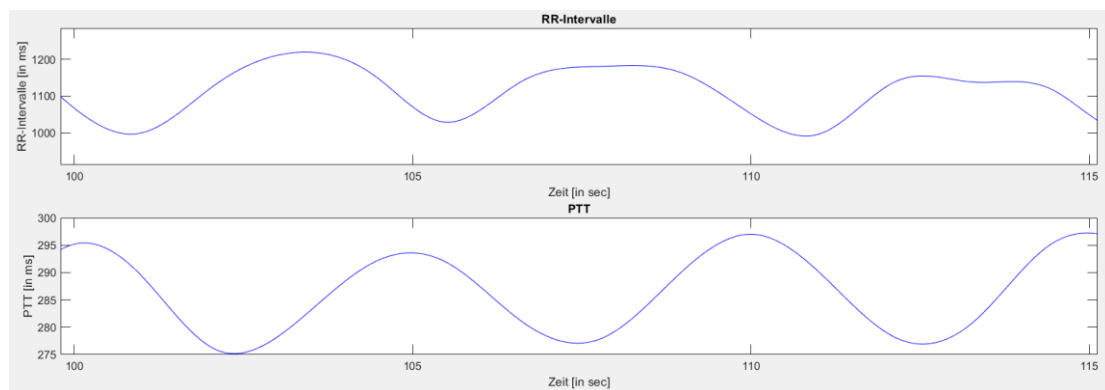


Abbildung 14: Zusammenhang der RR-Intervalle und der PTT

Die Berechnung der Pulswellenlaufzeitvariabilität (PTTV) wurde bereits in wenigen Studien durchgeführt. Eine der Erkenntnisse war es, dass die PTTV hauptsächlich durch den Parasympathikus beeinflusst wird (Ma und Zhang 2006). So war der relative Anteil der Frequenzen deutlich höher im Bereich der hohen Frequenzen als der Anteil bei den Niedrigfrequenzen.

Eine weitere Studie fand einen Zusammenhang zwischen der Respiration und der PTTV. Durch die bei der Inspiration verlängerten PEP erhöht sich die PTT. Diese verringert sich bei der Expiration (Pitson et al. 1995). Jedoch wird diesem Effekt entgegengewirkt, weil sich der Herzschlag bei der Inspiration erhöht, was zu einem höheren Blutdruck und wiederum zu einer Verkürzung der PTT führt (Ma und Zhang 2006).

Die Korrelation der PTTV mit der HRV wurde in einer Studie mit wenigen Probanden überprüft. Hierbei fand man bei elf gesunden Menschen keine Korrelation. Jedoch wurde eine Korrelation der PTTV zur Blutdruckvariabilität (BPV) gefunden (Ma und Zhang 2005).

Bei der Betrachtung des Unterschieds zwischen HRV und PTTV fällt auf, dass bei der HRV nur ein elektrischer Effekt und bei der PTTV zusätzlich ein mechanischer Effekt einbezogen wird. Die HRV, über ein EKG gemessen, zeigt nur die elektrische Stimulation des Herzens. Bei der PTT hingegen wird aufgrund der Einbeziehung des PPGs zusätzlich die Übertragung des elektrischen Impulses sowie die Kontraktion des Herzens und die Geschwindigkeit der Pulswelle aufgenommen (Weinschenk et al. 2016). Dies lässt vermuten, dass bei der PTTV zusätzlich Einflüsse auf die Schwankung einbezogen werden. Zum einen ist dies die PEP, welche wiedergibt, wie schnell die elektrische Stimulation des Herzens zu Kontraktion führt, und zum anderen das Schlagvolumen des Herzens. Auch die Vasokonstriktion und die damit eingehende Änderung des TPR könnte die PTT-Schwankungen beeinflussen. All diese Determinanten der PTT werden gesteuert vom VNS. Daher besteht die Überlegung, dass die Analyse der PTTV weitere Rückschlüsse über die Aktivität des Sympathikus und Parasympathikus geben kann.

Die Recherche nach PTTV-Parameter ergab, dass es bislang keine Literatur dazu gibt, welche die Berechnung der einzelnen Parameter beschreibt. Hierzu wurden aus Überlegungen und den Grundlagen der HRV-Parameterberechnungen eigene Formeln aufgestellt.

PTTV-Parameter

In diesem Kapitel sollen die eigenen Theorien zur Berechnung von PPTV-Parameter erläutert werden. Die eigens entwickelten Parameter werden wie die HRV-Parameter dem Zeit- und Frequenzbereich zugeordnet (siehe Tabelle 5). Bei der Berechnung der Parameter wird grundsätzlich angenommen, dass die für die HRV-Parameter verwendeten RR-Intervalle durch die PTTs ausgetauscht werden können.

Tabelle 5: Darstellung der PTT-Variabilitätsparameter: Die Parameter sind jeweils dem Zeit- und dem Frequenzbereich zugeordnet.

Zeitbereich			
Mittelwert	Varianz	Minimalwert	Maximalwert
Mittelwert des Pulsintervalls	Standardabweichung des Pulsintervalls	Standardabweichung des PTT	Quadratischer Mittelwert der aufeinanderfolgenden PTTs
Frequenzbereich			
Niedrigfrequenz	Hochfrequenz	Niedrigfrequenz / Hochfrequenz	

Als Erstes werden die Parameter des Zeitbereichs beschrieben. Der Mittelwert (\overline{PTT}) ist das arithmetische Mittel, welches aus einem vordefinierten Bereich der PTT-Messreihe berechnet wird. Dieser hat seinen Ursprung vom Mean RR. Die dazugehörige Formel ist folgende (siehe Gl. 24):

$$\text{Mittelwert} = \overline{PTT} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n PTT_i \quad \text{Gl. 24}$$

Die Varianz (s^2_{PTT}) der PTT wird durch folgende Gleichung berechnet (Gl. 25):

$$\text{Varianz} = s^2_{PTT} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (PTT_i - \overline{PTT})^2 \quad \text{Gl. 25}$$

Minimal- und Maximalwert (MIN_{PTT} & MAX_{PTT}) werden mit einem Abgleich aller PTTs in der Messreihe bestimmt. Hierbei ist der Minimalwert die kürzeste PTT und der Maximalwert die längste PTT der Messreihe.

Als Pulsintervall (PI) wird die Differenz zweier Maxima des PPGs bestimmt. Die Berechnung des Mittelwerts von den Pulsintervallen (\overline{PI}) wird durchgeführt wie in Gl. 24 beschrieben. Hierbei wird die PTT durch die PI ersetzt. Die Standardabweichung der PI wird erstellt durch folgende Gleichung (Gl. 26):

$$\text{Standardabweichung}_{PI} = \sigma_{PI} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (PI_i - PI)^2} \quad \text{Gl. 26}$$

Die SDPTT ist der von der HRV abgeleitete Parameter SDNN. Die SDPTT wird bestimmt, indem man die Standardabweichung der PTTs berechnet. Folgende Gleichung stellt dies dar (Gl. 27):

$$SDPTT = \sigma_{PTT} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (PTT_i - \overline{PTT})^2} \quad \text{Gl. 27}$$

Wie der Parameter SDNN soll auch der RMSSD auf die PTTV übertragen werden. Auf die PTT übertragen wird dieser Parameter als $RMSSD_{PTT}$ bezeichnet. Dieser beschreibt den quadratischen Mittelwert von aufeinander folgenden PTTs (Gl. 28):

$$RMSSD_{PTT} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} (PTT_{i+1} - PTT_i)^2} \quad \text{Gl. 28}$$

Im Frequenzbereich wurden drei verschiedene Parameter übernommen, welche es ebenfalls bei der HRV-Analyse gibt. Zum einen wurde die logarithmierte spektrale Leistungsdichte für den Niederfrequenzbereich und zum anderen für den Hochfrequenzbereich bestimmt. Wie zuvor erwähnt, ändern sich die PTT-Werte periodisch mit bestimmten Frequenzen. Die Änderung der RR-Intervalle der HRV werden in drei verschiedene Frequenzspektren eingeteilt. Dabei gibt es die hohen Frequenzen (HF), die niedrigen Frequenzen (LF) und die sehr niedrigen Frequenzen (VLF). HF und LF wurden für die PTT-Variabilitätsanalyse übernommen.

Um die Frequenzen der PTT-Schwankungen zu bestimmen, muss zunächst eine Interpolation mit den PTTs durchgeführt werden. Dies ist notwendig, damit bei der Berechnung der einzelnen Frequenzkomponenten eine höhere Auflösung gewährleistet werden kann. Mit der Welch-Methode kann dann das LDS ($Welch_{PTT}(f)$) bestimmt werden. Um die logarithmierte spektrale Leistungsdichte der beiden betrachteten Frequenzbereiche zu bestimmen, wird nun das

Integral dieser bestimmt und logarithmiert. Folgende Gleichung (Gl. 29) stellt diese Berechnung da:

$$(\log) PSD_{PTT} = \log \int_{0,04|0,15}^{0,15|0,4} Welch_{PTT}(f) df \quad \text{Gl. 29}$$

Der letzte Parameter ist die Bestimmung des Anteils der Niedrig- und Hochfrequenz. Hierbei wird die dominante Frequenz im Niedrigfrequenzspektrum durch die des Hochfrequenzspektrum geteilt. Ist der Wert dabei größer eins, hat die Niedrigfrequenz einen größeren Einfluss. Ist der Wert kleiner als eins, dominiert die Hochfrequenz.

3 Empirische Erprobung der PTT und PTTV

Für die Erprobung der PTT und PTTV wurden Messdaten aus einer Studie von Nina Pfeiffer verwendet (Nina Pfeiffer 2020). In dieser von der Ethikkommission der HAW genehmigten Studie, wurden Messungen im Zeitraum vom 17.06.2019-27.02.2020 an 13 Adipositaspatienten präoperativ und drei Tage nach einer BO durchgeführt (Nina Pfeiffer 2020). Zusätzlich wurde bei diesen eine Geruchsstimulation über Riechstifte umgesetzt. Von zwölf dieser Patienten liegen EKGs und PPGs vor, was eine Berechnung der PTT ermöglicht. Zusätzlich haben neun der zwölf Patienten eine HRV-Auswertung mit den dazugehörigen HRV-Parametern, um einen Vergleich mit PTTV-Parametern vorzunehmen.

Diese Daten sollen anhand der Forschungsfragen bearbeitet werden. Zur Wiederholung werden diese nochmal hier gelistet:

- 1) Kann die PTT einen Behandlungseffekt der BO belegen?
- 2) Lässt sich ein respiratorischer Effekt auf die PTT zeigen?
- 3) Haben olfaktorische Reize einen Einfluss auf die PTT?

3.1 Probanden

Alle 16 Probanden standen in Behandlung im Adipositaszentrum des Asklepios Westklinikums Hamburg (Nina Pfeiffer 2020). Aufgrund der in der Studie vorgenommenen Anonymisierung kann keine Zuordnung bezüglich Alter, Geschlecht und weiter medizinischer Parameter sowie Art der BO gemacht werden. Alle Probanden wurden mit dem Schema Olf-019-0XX bezeichnet. Das XX ist hierbei der Platzhalter für die Probandennummer. Ursprünglich waren fünf Männer und elf Frauen im Alter von 26-59 Jahren beteiligt (Nina Pfeiffer 2020). Der BMI der Teilnehmer lag zwischen 38,2 und 68,7 kg/m² (Nina Pfeiffer 2020).

3.2 Versuchsaufbau

Alle Messungen wurden mit der Datenaufzeichnungs- und Analysehardware des Herstellers *BIOPAC Systems Inc.* durchgeführt (Nina Pfeiffer 2020). Hierbei wurde vor Beginn des Versuches über dieses System ein EKG und ein PPG angeschlossen. Des Weiteren wurde auch die Respiration und die Elektromoderale Aktivität gemessen. Da diese Daten jedoch in dieser Ausarbeitung nicht vorlagen und somit nicht verwendet wurden, wird im Folgenden nicht weiter darauf eingegangen. Zusätzlich wurde die App *HRV Breathing Rythms* verwendet, um den Probanden eine Atemfrequenz von 12 Atemzügen pro Minute vorzugeben (Nina Pfeiffer 2020). Die Vorgabe geschah dabei mit Audio-Signalen über Noise-Canceling-Kopfhörer (Nina Pfeiffer 2020). Außerdem lagen Riechstifte bereit, welche während der Messung den Probanden unter die Nase gehalten wurden. Der Aufbau des Versuchs ist in folgender Abbildung dargestellt (siehe Abbildung 15).

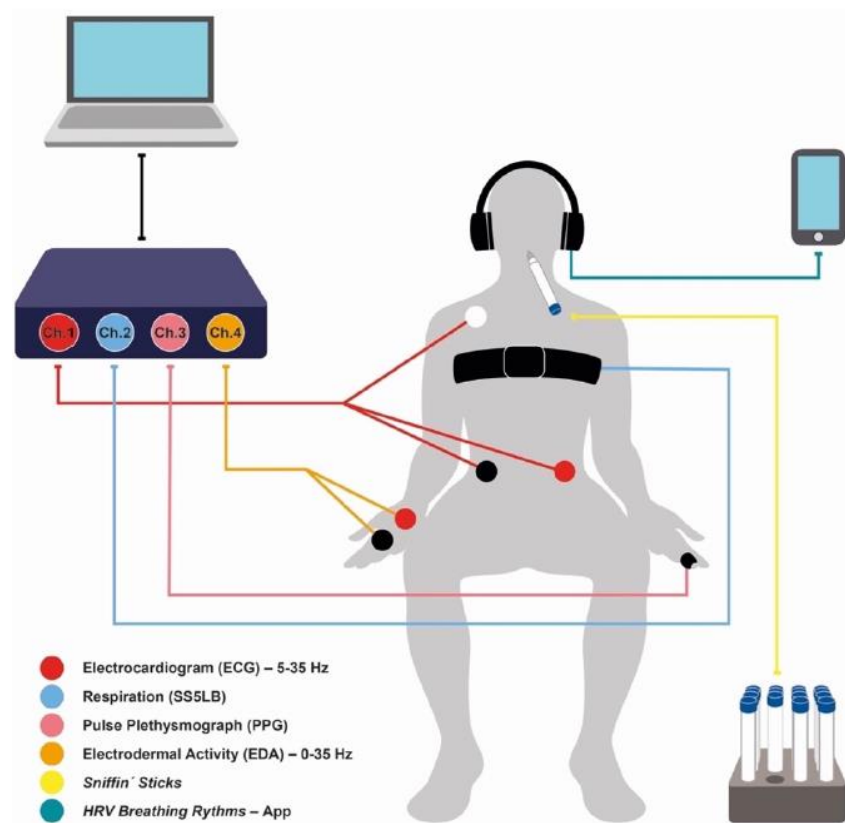


Abbildung 15: Schematischer Versuchsaufbau (Nina Pfeiffer 2020)

3.3 Durchführung

Bei Versuchsbeginn wurde den Probanden eine 10-15-minütige Ruhephase im Sitzen gegeben (Nina Pfeiffer 2020). Bevor die Messung startete, wurde überprüft, ob der Proband mit der über die Kopfhörer vermittelten Atemfrequenz von 12 Atemzügen pro Minute atmet. Danach begann die 6-minütige Aufnahme des EKGs und PPGs. In den ersten zwei Minuten wurde zunächst nichts weiter gemacht. Ab der zweiten Minute wurde bei Beginn einer neuen Minute dem Probanden für jeweils 15 Sekunden ein Riechstift unter die Nase gehalten. Die Düfte der Riechstifte waren chronologisch gelistet Birne, Flieder, Geräuchertes und Karamell. In der folgenden Abbildung ist der Zeitverlauf dargestellt (siehe Abbildung 16).

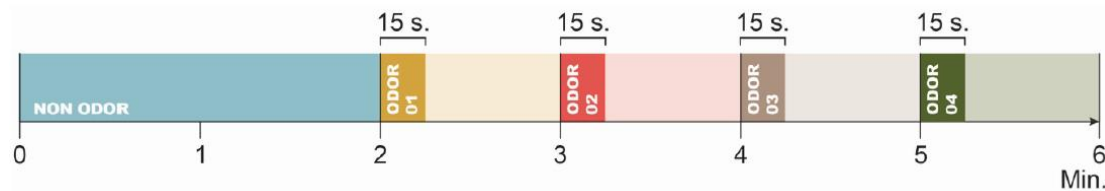


Abbildung 16: Ablauf der Messung [in min] (Nina Pfeiffer 2020)

3.4 Datenaufbereitung und -auswertung

Wie zuvor beschrieben lagen von zwölf Probanden für beide Versuchstage (VT) 6-minütige EKG- und PPG Messungen und von neun dieser Probanden zusätzliche zwei HRV-Analysen vor. Die HRV-Analysen wurden in der vorherigen Studie mit der Software *Kubios HRV* durchgeführt. Diese Software wurde von dem gleichnamigen Unternehmen *Kubios* entwickelt und wird als Goldstandard für HRV-Analysen eingesetzt (Kubios 2021).

Für die Auswertung der Daten werden die Testphasen (TP), welche in Abbildung 16 beschrieben sind, in zwei TPs zusammengeführt. Die erste TP beinhaltet die Daten, welche ohne Einfluss der Riechstift aufgenommen wurden (Minute 1-2). Die verbliebende Zeit (Minute 2-6) beschreibt die zweite TP und bildet den Einfluss der Riechstifte ab.

Aus den Daten beider TPs wurden nun zunächst die PTTs berechnet. Anschließend wurde mit diesen eine PTTV-Analyse durchgeführt. Für beide Berechnungen wurde ein eigenes *MATLAB*-Skript entwickelt. *MATLAB* ist eine Softwareanwendung, mit der Skripte in einer von *MATLAB* gestellten Programmiersprache für iterative Analysen und Entwicklungsprozesse erstellt werden können (The MathWorks Inc. 2021). Bei der PPTV-Analyse diente die Software *Kubios* als Inspiration des *MATLAB*-Skriptes.

Abschließend wurde eine statistische Auswertung mit der Software *SPSS* durchgeführt. *SPSS* ist eine von *IBM* entwickelte Softwareplattform, welche für erweiterbare statistische Analysen eine große Bibliothek von Algorithmen bereitstellt (IBM 2020).

In den folgenden Kapiteln soll zum einen das *MATLAB*-Skript und zum anderen die Analyse mit *SPSS* vorgestellt werden.

3.4.1 MATLAB Skript

Das *MATLAB*-Skript wurde so konstruiert, dass es alle Messungen nacheinander durchläuft und am Ende eine Liste mit allen PPTV-Parametern ausgibt. Hierzu müssen zunächst die jeweiligen Messungen als Mat-Datei in einem beliebigen Ordner abgelegt werden. Dieser Ordner wird beim Starten des Skriptes abgefragt. Außerdem muss eine Excel-Datei mit Pfad im Skript hinterlegt werden. In dieser werden am Ende die PTTV-Parameter gespeichert.

Beim Durchlaufen des Programms werden die EKG- und PPG-Daten aus den eingelesenen Messungen extrahiert. Da diese Daten als Sample vorliegen, müssen die Zeitwerte jeweils angepasst werden. Dies wurde mit einer Aufnahmefrequenz von 1000 Hz gemacht. Für die Berechnung der PTT werden die R-Spitzen des EKGs und die Wendepunkte der PPGs bestimmt. Es wurde sich für den Wendepunkt entschieden, da dieser aus eigener Erfahrung bessere PTTs liefert. Zusätzlich werden zu den Wendepunkten des PPGs auch noch die Maxima bestimmt. Diese dienen zur Pulsintervallberechnung.

Die Berechnung der PTTs findet über den Durchlauf zweier For-Schleifen statt. In diesen For-Schleifen werden verbundene If-Bedingungen gestellt, bevor die Differenzen der R-Spitzen

und der Wendepunkte berechnet werden kann. Die Bedingungen sind, dass die für die Berechnung betrachtete R-Spitze zeitlich vor dem betrachteten Wendepunkt ist. Außerdem darf die darauf nachfolgende R-Spitze nicht ebenfalls vor dem Wendepunkt sein. Abschließend darf die errechnete PTT nicht kleiner als 70 ms und größer als 500 ms sein.

Nachdem die PTTs bestimmt wurden, können die PTTV-Parameter im Zeitbereich bestimmt werden. Die jeweiligen Formeln für diese Parameter wurden im vorherigen Kapitel bereits beschrieben (siehe Kapitel PTTV-Parameter).

Für die PTTV-Parameter im Frequenzbereich müssen zuvor die Daten transformiert werden. Hierzu wird zunächst eine kubische Interpolation mit einer Aufnahmefrequenz auf die PTTs durchgeführt, um eine höhere Aufnahmefrequenz von 2500 Hz zu gewährleisten. Damit ist bei der Transformation im Frequenzbereich eine höhere Auflösung der anteiligen Frequenzen möglich. Bevor diese durchgeführt wird, werden die interpolierten PTTs mit einem Bandpassfilter gefiltert. Hierbei werden alle Frequenzen außerhalb des Bereichs zwischen 0,04 und 0,4 Hz eliminiert. Danach werden mittels Welch-Methode die Daten transformiert. Als Fenstergröße wird hierfür 30 Sekunden und eine Überlappung der Fenster von 50 % definiert.

Des Weiteren wurde eine Berechnung zur Darstellung von einer zeitabhängigen Frequenzanalyse im Skript implementiert. Das daraus erzeugte Diagramm zeigt von kleineren Zeitintervallen berechnete LDSs. Somit kann eine Änderung des LDS über den Zeitraum der Messung dargestellt werden. *MATLAB* bietet hierfür einen Algorithmus, welcher den Funktionsnamen *pspectrum* hat.

Abschließend werden die ermittelten Parameter in die zuvor eingetragene Excel-Datei übertragen. Außerdem werden verschiedene Diagramme in zwei verschiedenen Fenstern ausgegeben. Das erste Fenster stellt die Rohdaten des EKGs und PPGs dar, sowie die errechneten PTTs. Im zweiten Fenster werden die PTT-Verteilung als Histogramm und das LDS dargestellt.

3.4.2 SPSS Analyse

Zunächst wurde in *SPSS* mit einem allgemeinen linearen Modell eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen durchgeführt. Hierbei wurde überprüft, ob eine signifikante Änderung der PTTV-Parameter in Betrachtung der VT und TP erkennbar ist. Hierbei konnten Daten von 12 Probanden herangezogen werden. Im Anhang ist die Syntax einer ANOVA-Berechnung dargestellt (siehe Abbildung 31).

Anschließend wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen den eigenen PTTV-Parametern zu denen der HRV vorliegt. Hierzu wurden zunächst die jeweiligen HRV-Parameter aus der vorherigen Studie entnommen und den PTTV-Parametern mit einer bivariaten Korrelation in *SPSS* verglichen. Da die HRV-Parameter nicht für die gleichen Zeitbereiche bestimmt wurden wie die PTTV-Parameter, wurden die PTTV-Parameter neu bestimmt. Hierbei gilt die Unterscheidung der Versuchstage wie zuvor. Jedoch wurde die gesamte Messung in drei TPs aufgeteilt. Um eine Verwechslung mit den vorherig festgelegten TPs zu vermeiden werden die neuen TPs mit TP A, TP B und TP C bezeichnet. TP A beschreibt den Einfluss ohne Riechstifte (Minute 1-2), TP B den der ersten beiden Riechstifte (Minute 2-4) und TP C den der letzten beiden Riechstifte (Minute 4-6). Bei der Korrelationsüberprüfung wurden die Werte von 9 Probanden für die jeweilige TP und VT verwendet, sodass 56 Abgleiche vorhanden sind. Hierbei werden folgende HRV- und PPTV-Parameter miteinander verglichen:

Mean RR zu Mittelwert PTT	Mean RR zu Mittelwert Pulsintervall
Mittelwert Pulsintervall zu Mittelwert PTT	SDNN zu SDPTT
RMSSD zu RMSSD _{PTT}	(log) LF _{HRV} zu (log) LF _{PTT}
(log) HF _{HRV} zu (log) HF _{PTT}	LF/HF _{HRV} zu LF/HF _{PTT}

Die Korrelationskoeffizienten wurden nach der Pearson Methode bestimmt, weil metrische Daten vorlagen. Im Anhang ist die Syntax einer Berechnung dargestellt (siehe Abbildung 32).

4 Ergebnisse

In den folgenden Kapiteln werden zunächst Darstellungen der PTT und PTTV gezeigt. Anschließend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse der PTTV-Parameter beschrieben.

4.1 Darstellung der PTT

Im Folgenden werden die PTT-Ergebnisse eines einzelnen Probanden (Proband 5; Olf-019-005) für beide VT dargestellt. Die erste Abbildung (siehe Abbildung 17) zeigt die Ergebnisse des ersten VTs und die Zweite (siehe Abbildung 18) die des zweiten VTs. Hierbei werden die Rohdaten, das EKG und die PPG, sowie die berechneten PTTs abgebildet. Diese Abbildungen zeigen nur einen Auszug von der Sekunde 210-220, damit man die einzelnen Signale erkennen kann. Dieser Auszug stellt somit einen Zeitstrang aus der zweiten TP mit dem Geruchstift 2 dar.

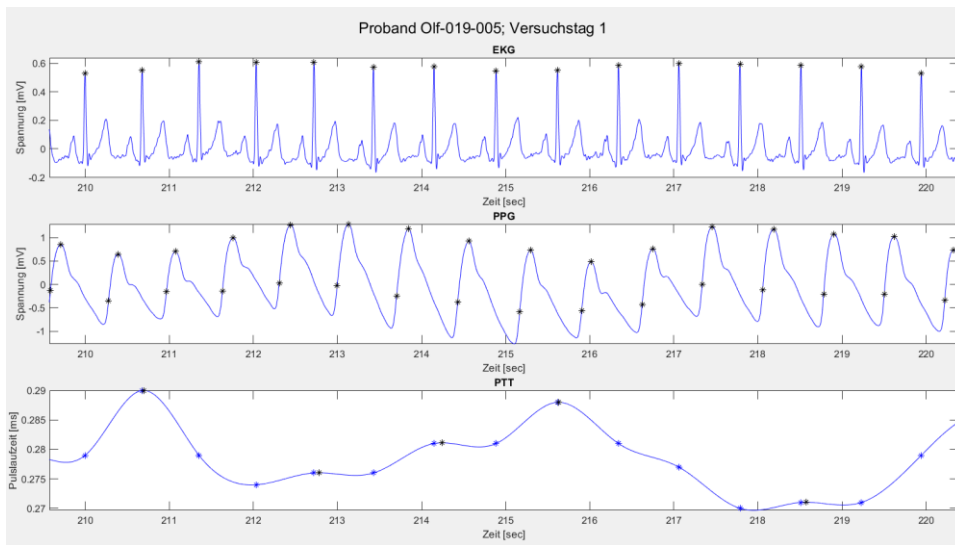


Abbildung 17: Rohdaten und berechnete PTTs (Olf-019-005; VT 1)

Auffällig ist in diesem Vergleich, dass bei den PTTs am zweiten VT deutlich höhere Werte und weniger Schwankungen zu sehen sind. Diese Beobachtung konnte in dieser Kombination bei vier weiteren Probanden gemacht werden. Insgesamt waren jedoch bei acht Probanden niedrigere Werte und ebenfalls bei acht Probanden höhere Schwankungen am zweiten VT erkennbar.

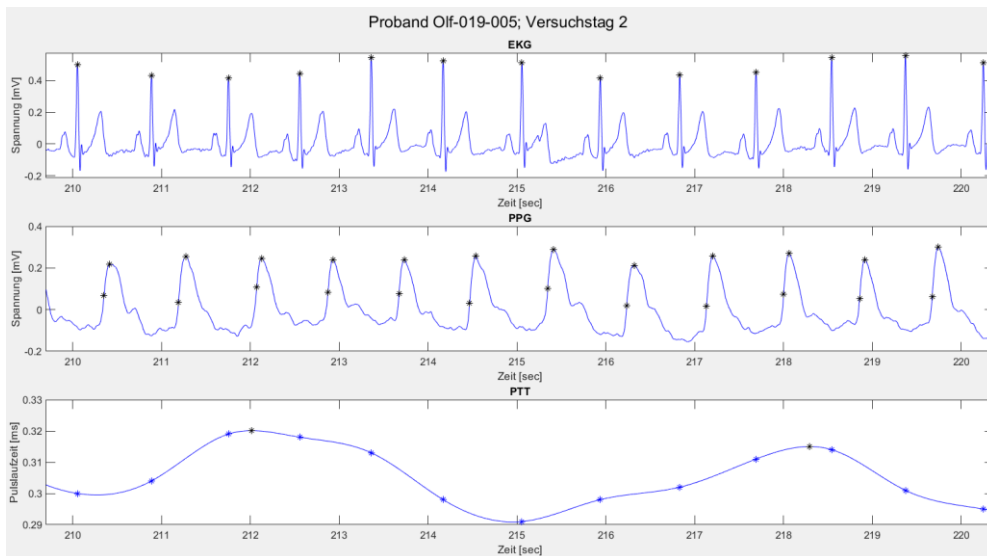


Abbildung 18: Rohdaten und berechnete PTTs (Olf-019-005; VT 2)

Drei der Probanden (Olf-019-006, Olf-019-010 und Olf-019-013) hatten an einem VT ein durch Störsignale belastetes PPG. Diese PPG waren teilweise so beeinflusst, dass der Wendepunkt, welche für die Berechnung der PTT relevant ist, nicht optimal bestimmt werden konnte.

4.2 Darstellung der PTTV-Analyse

Im zweiten Ausgabefenster von *MATLAB* werden die jeweiligen Histogramme sowie die LDS der einzelnen TPs des Probanden Olf-019-005 für die jeweiligen VTs dargestellt (Abbildung 19 und Abbildung 20).

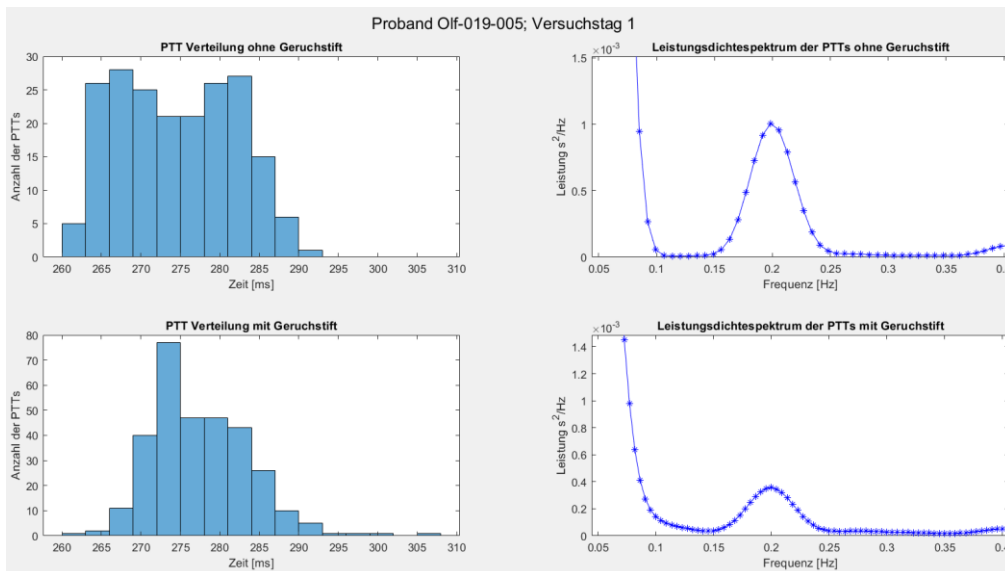


Abbildung 19: Histogramm und Leistungsdichtespektrum (Olf-019-005; VT 1)

Beim Vergleich fällt auf, dass sich mit der TP die Histogramme leicht nach rechts auf ein höhere PTT-Niveau verschieben. Das Verhalten der Histogramme taucht bei zehn Probanden auf. Mit Ausnahme von zwei Probanden ist eine recht breite Verteilung in den Histogrammen zu beobachten. Ebenfalls ist bei neun Probanden die Erhöhung der PTTs zwischen den VTs erkennbar.

Im LDS fällt bei neun Probanden ein Maximum relativ genau bei 0,2 Hz auf. Bei einigen Probanden ist dabei ein weiteres Maximum bei 0,4 Hz zu sehen. Des Weiteren sind Unterschiede

zwischen den VTs und TPs bei der Höhe der jeweiligen Maxima erkennbar. Jedoch scheint dies bei grober Betrachtung recht willkürlich zu sein.

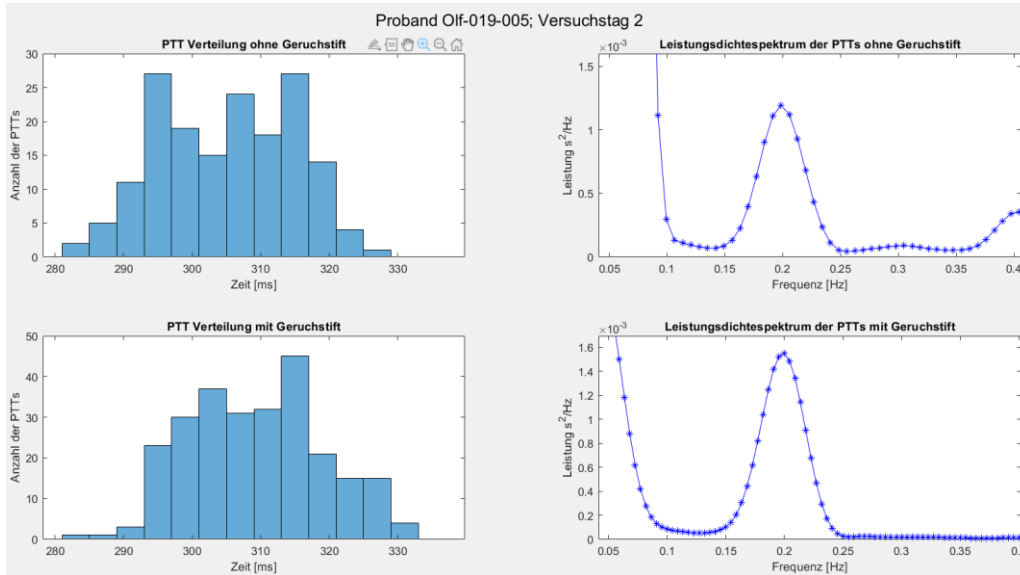


Abbildung 20: Histogramm und Leistungsdichtespektrum (Olf-019-005; VT 2)

In den folgenden Diagrammen soll das Maximum bei 0,2 Hz, welche bei den meisten Probanden beobachtet wurde, als gemittelt LDS dargestellt werden (siehe Abbildung 21). Bei dieser Darstellung sind die Probanden Olf-019-002, Olf-019-006, Olf-019-010 und Olf-019-0013 ausgeschlossen. Auffällig ist hierbei, dass das Maximum beim zweiten VT höher ist und bei dem Vergleich der TPs ein ähnlicher Verlauf des LDS erkennbar ist. Jedoch lässt sich bei genauerer Betrachtung der TPs ein schmalerer Verlauf, mit einer leicht höheren Spitze bei der Messreihe mit den Riechstiften, sehen.

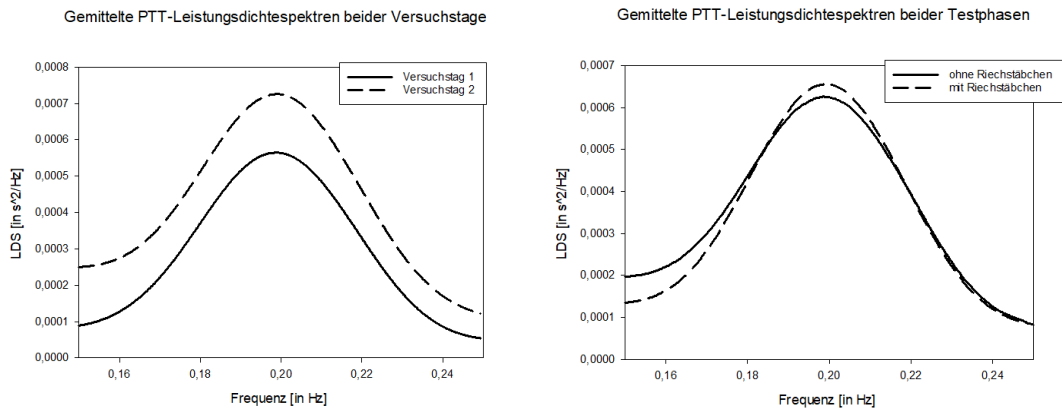


Abbildung 21: Mittlere LDS im Vergleich VT 1 zu VT 2 und TP 1 zu TP 2

Das *MATLAB*-Skript gibt beim Durchlaufen eine befüllte Excel-Datei mit den PTTV-Parametern aus. In folgenden Tabellen (Tabelle 6 und Tabelle 7) sollen die Ergebnisse vom Probanden Olf-019-005 dargestellt werden. Die Ergebnisse aller Probanden sind im Anhang gelistet (siehe Tabelle 9).

Beim Vergleich der VTs fällt auf, dass sich der Mittelwert, Min-Wert, Max-Wert, das Pulsintervall sowie dessen Standardabweichung leicht erhöht hat. Diese Beobachtungen konnten überwiegend bei den anderen Probanden auch gemacht werden. Zusätzlich ist das Verhältnis von LF zu HF in fast allen Fällen bei den Probanden größer als eins. Dies bedeutet, dass die Niedrigfrequenzen bei den Schwankungen dominanter sind. Beim Probanden Olf-019-005 lässt sich eine Erhöhung des $SDPTT$, $RMSSD_{PTT}$, LF und HF beobachten. Dies ist bei den anderen Probanden nicht die Regel. Hierfür ist die weitere Analyse mit *SPSS* notwendig.

Tabelle 6: PTTV-Parameter von Proband Olf-019-005 am VT 1

Proband 5; Versuchstag 1				
Testphase	PTTV-Parameter			
1	Mittelwert [in ms]	274,10	$SDPTT$ [in ms]	7,46
	Varianz [in ms ²]	55,99	$RMSSD$ [in ms]	6,47
	Min-Wert [in ms]	260	(log) LF	10,97
	Max-Wert [in ms]	291	(log) HF	8,87
	Pulsintervall Mittelwert [in ms]	702,55	LF/HF Verhältnis	1,24
	Pulsintervall STD [in ms]	16,92		

2	Mittelwert [in ms]	277,10	SDPTT[in ms]	6,11
	Varianz [in ms ²]	37,49	RMSSD [in ms]	5,93
	Min-Wert [in ms]	262	(log) LF	10,30
	Max-Wert [in ms]	308	(log) HF	8,52
	Pulsintervall Mittelwert [in ms]	707,16	LF/HF Verhältnis	1,21
	Pulsintervall STD [in ms]	14,52		

Vergleicht man die Testphasen miteinander, fallen hierbei beim Probanden Olf-019-005, sowie bei den Anderen, leichte Steigungen der Mittelwerte, Min- und Max-Werte auf. Das Pulsintervall erhöht sich ebenfalls, was bei den anderen Probanden nicht die Regel ist. Beim Probanden Olf-019-005 ist ebenfalls auffällig, dass die SDPTT, $RMSSD_{PTT}$, LF und HF mit den Testphasen leichtfällt. Auch hier ist eine detailliertere Analyse mit SPSS notwendig, um einen Aufschluss auf dieses Verhalten für alle Probanden zu geben.

Tabelle 7: PTTV-Parameter von Proband Olf-019-005 am VT 2

Proband 5; Versuchstag 2				
Testphase	PTTV-Parameter			
1	Mittelwert [in ms]	304,57	SDPTT[in ms]	9,72
	Varianz [in ms ²]	95,00	RMSSD [in ms]	10,82
	Min-Wert [in ms]	281	(log) LF	12,38
	Max-Wert [in ms]	326	(log) HF	9,22
	Pulsintervall Mittelwert [in ms]	844,40	LF/HF Verhältnis	1,34
	Pulsintervall STD [in ms]	30,96		
2	Mittelwert [in ms]	309,09	SDPTT[in ms]	9,96
	Varianz [in ms ²]	99,52	RMSSD [in ms]	9,48
	Min-Wert [in ms]	284	(log) LF	9,49
	Max-Wert [in ms]	340	(log) HF	9,71
	Pulsintervall Mittelwert [in ms]	851,74	LF/HF Verhältnis	0,98
	Pulsintervall STD [in ms]	30,84		

4.3 Darstellung der Zeit-Frequenz-Analyse der PTT

In der folgenden Abbildung ist das zeitabhängige LDS über den gesamten gesamten Versuchszeit des Probanden Olf-019-005 am zweiten VT dargestellt (siehe Abbildung 22). Gelbmarkierte Bereiche weisen hierbei eine starke Dominanz der jeweiligen Frequenz auf. In der Abbildung sind besonders Frequenzen kleiner als 0,1 Hz zu sehen. Um die zuvor beschriebene Dominanz von 0,2 Hz darzustellen, wird ein weiteres zeitabhängiges LDS berechnet. Hierbei wird ein Bandpassfilter mit den Grenzfrequenzen von 0,1 Hz und 0,4 Hz angewandt (siehe Abbildung 23).

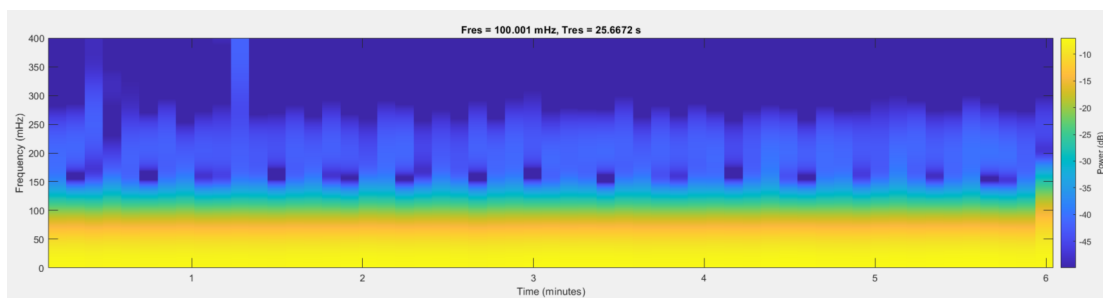


Abbildung 22: Zeitabhängige Frequenzanalyse mit Bandpassfilter [0.04-0.4 Hz] vom Probanden Olf-019-005 am VT 2

In dem zweiten zeitabhängigen LDS ist die Dominanz von 0,2 Hz sehr gut erkennbar. Diese lässt sich über die gesamte Messlänge beobachten.

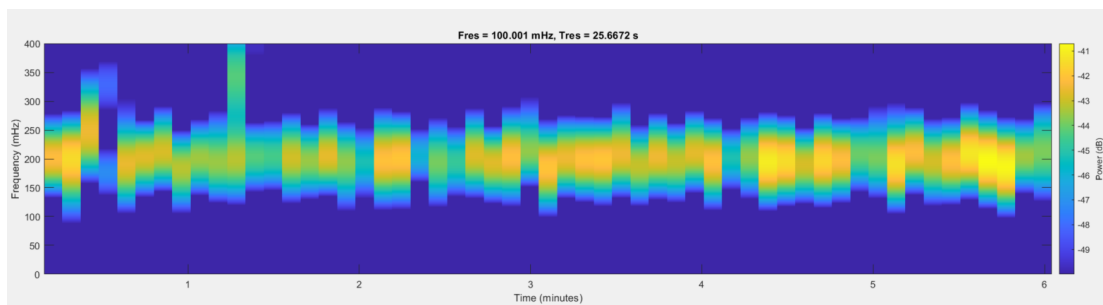


Abbildung 23: Zeitabhängige Frequenzanalyse mit Bandpassfilter [0.1-0.4 Hz] vom Probanden Olf-019-005 am VT 2

4.4 Ergebnisse der SPSS-Analyse

In diesem Kapitel sollen alle Ergebnisse vorgestellt werden, welche bei den statistischen Analysen mit *SPSS* gefunden wurden. Zunächst sollen die Ergebnisse der ANOVA und danach die Ergebnisse der Korrelationsprüfung gezeigt werden.

4.4.1 Ergebnisse der ANOVA

Alle Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholungen werden grafisch dargestellt. Hierfür wurde für jeden PTTV Parameter ein Balkendiagramm erstellt. Die vier Balken zeigen hierbei den gemittelten Parameter aller Probanden in Abhängigkeit zum VT und TP. Zusätzlich zeigt ein Fehlerbalken die Standardabweichung. Am Anfang werden alle Diagramme angezeigt, bei denen eine Signifikanz festgestellt wurde. Abschließend werden die restlichen Diagramme zusammengefasst dargestellt.

Gefundene signifikante Unterschiede

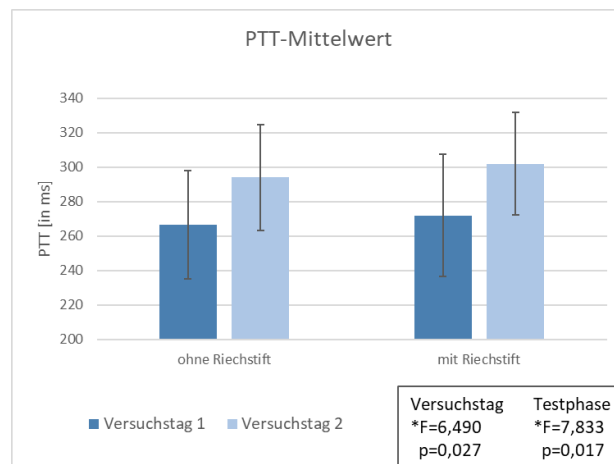


Abbildung 24: Unterschied der PTT-Mittelwerte

Bei der Betrachtung des Mittelwerts wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den VT ($F= 6,490$; $p= 0,027$) und zwischen den Testphasen ($F=7,833$; $p=0,017$) gefunden (siehe Abbildung 24). Hierbei wurde der Anstieg der PTTs von VT 1 zu VT 2 und TP 1 zu TP 2 bestätigt.

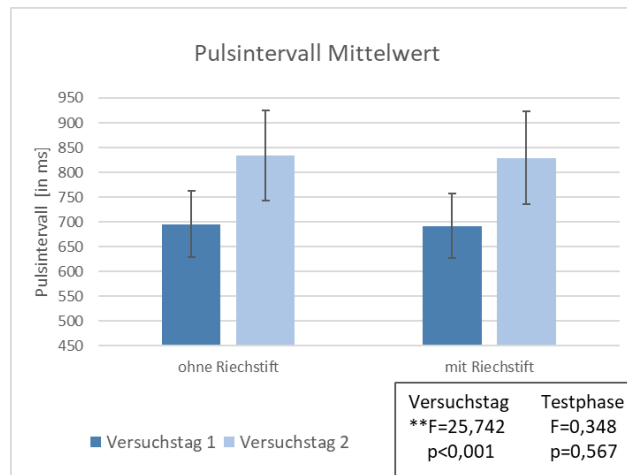


Abbildung 25: Unterschied der Pulsintervall-Mittelwerte

Der Mittelwert der PI zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den VT ($F=25,742$; $p<0,001$). Hierbei ist eine deutliche Erhöhung der PI zu beobachten (siehe Abbildung 25). Jedoch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den TP gefunden ($F=0,310$; $p=0,645$).

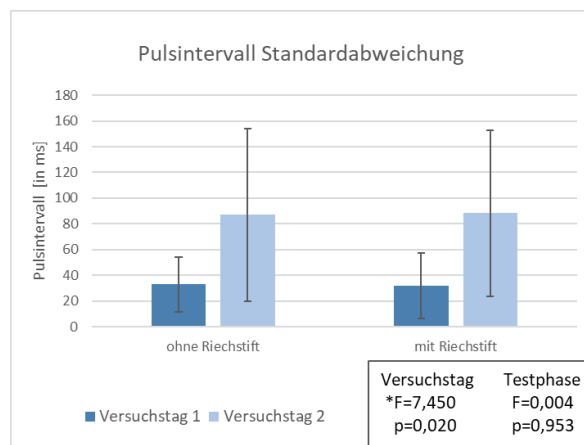


Abbildung 26: Unterschied der Pulsintervall-Standardabweichung

Die Standardabweichung der PI zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den VT ($F=7,450$; $p=0,020$). Hierbei ist eine deutliche Erhöhung der Standardabweichung zu beobachten (siehe Abbildung 26) Jedoch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den TP gefunden ($F=0,004$; $p=0,753$).

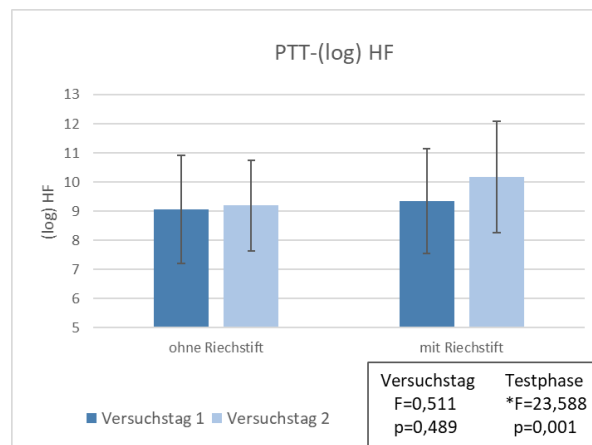


Abbildung 27: Unterschiede (log) HF der PTT

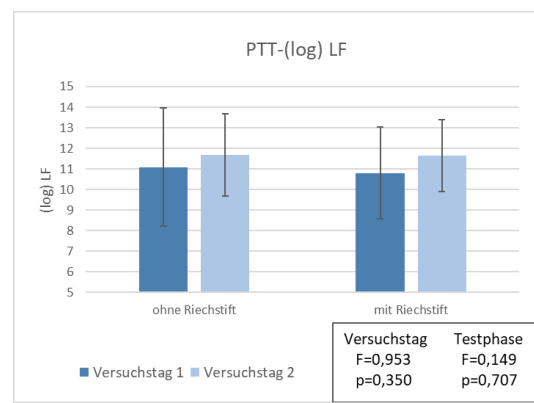
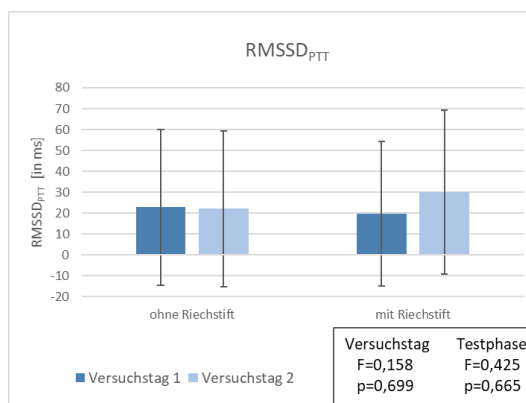
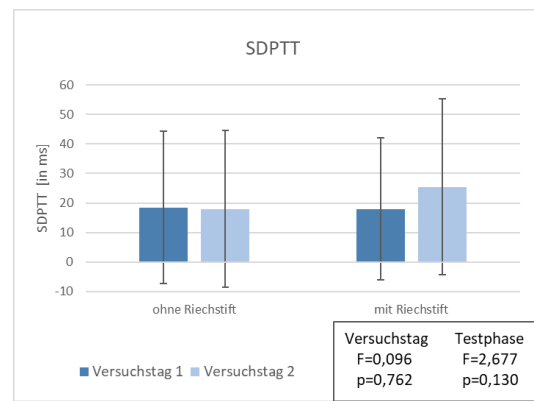
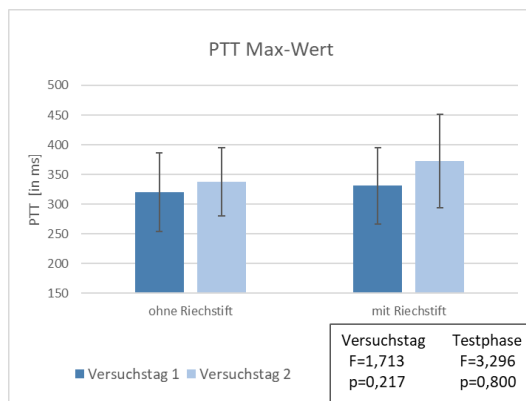
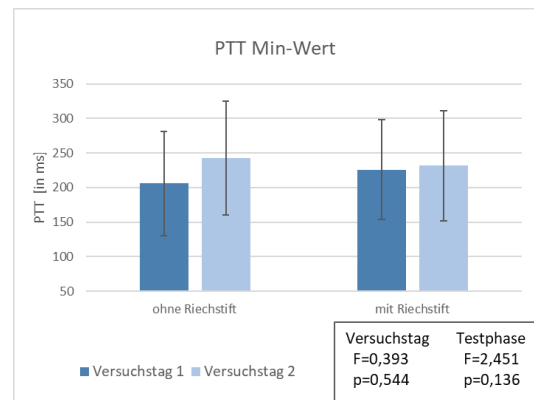
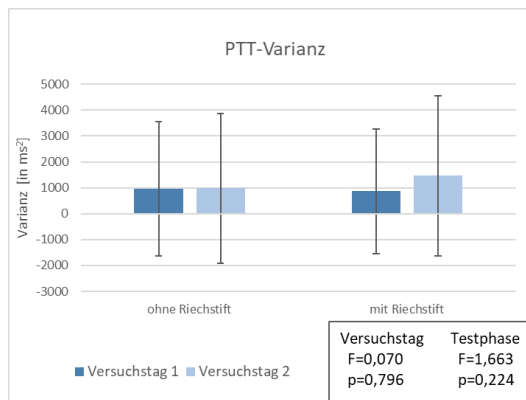
Bei den (log) HF wurde ein signifikanter Anstieg zwischen den TP beobachtet ($F=23,588$; $p=0,001$). Hierbei wurde ein höherer (log) HF mit einer Geruchstimulation gemessen (siehe Abbildung 27). Zwischen den VT wurde kein signifikanter Unterschied gefunden ($F=0,511$; $p=0,489$).

In folgender Abbildung sind alle gefundenen signifikante Unterschiede dargestellt (siehe Abbildung 28).

ANOVA mit allen Probanden	PTT Mittelwert	Pulsintervall Mittelwert	Pulsintervall Standardabweichung	HF der PTT
Versuchstag 1/2	$F=6,490$ $p=0,027$	$F=25,742$ $p<0,001$	$F=7,450$ $p=0,020$	$F=0,511$ $p=0,489$
Bedingung mit/ ohne Riechstäbchen	$F=7,833$ $p=0,017$	$F=0,348$ $p=0,567$	$F=0,004$ $p=0,953$	$F=23,588$ $p=0,001$

Abbildung 28: Übersicht aller gefundenen signifikanten Unterschiede

Keine signifikanten Unterschiede



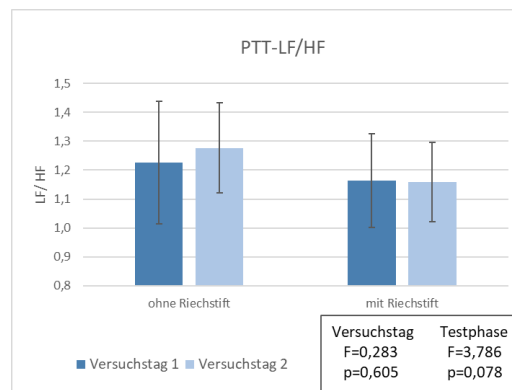


Abbildung 29: Unterschiede der PTT-Varianz, PTT-Min-Wert, PTT-Max-Wert, SDPTT, RMSSD_{PTT}, (log)LF und LF/HF

4.4.2 Pearson- Korrelation von HRV- und PTTV-Parametern

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation zwischen den HRV- und PTTV-Parameter sind folgende:

****Mean RR zu Mittelwert PTT**

r-Wert = 0,399
p-Wert = 0,003

****Mean RR zu Mittelwert Pulsintervall**

r-Wert = 0,898
p-Wert < 0,001

****Mittelwert Pulsintervall zu Mittelwert PTT**

r-Wert = 0,448
p-Wert = 0,001

SDNN zu SDPTT

r-Wert = -0,022
p-Wert = 0,877

RMSSD zu RMSSD_{PTT}

r-Wert = -0,031
p-Wert = 0,826

(log) LF_{HRV} zu (log) LF_{PTT}

r-Wert = 0,048
p-Wert = 0,730

(log) HF_{HRV} zu (log) HF_{PTT}

r-Wert = 0,197
p-Wert = 0,154

LF/HF_{HRV} zu LF/HF_{PTT}

r-Wert = -0,014
p-Wert = 0,919

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

5 Diskussion

Ziel dieser Masterthesis war es, aus den Grundlagen der PTT-Berechnung eine Methodik zu entwickeln, mit welcher es möglich ist, PTTV-Parameter zu berechnen. Diese Methodik wurde dann anschließend auf an Adipositaspatienten gemessene Datensätze vor und nach einer BO angewandt. Während der Messung wurde eine Atemfrequenz von 12 Atemzügen pro Minute vorgegeben und eine Geruchstimulation von vier Riechstiften durchgeführt. An den Messdaten sollte untersucht werden, ob die BO einen Behandlungseffekt auf die PTT bewirkt. Des Weiteren sollte gezeigt werden, ob ein respiratorischer Effekt in den PTT gezeigt wird. Abschließend sollte überprüft werden, ob der durch die Riechstifte verursachte olfaktorische Reiz einen Einfluss auf die PTT hat. All diese Fragestellung sollen in diesem Kapitel diskutiert werden.

5.1 Berechnung der PTT und PTTV

Einer der Aufgaben dieser Masterthesis war es, einen Algorithmus zu entwickeln, welche die PTT aus einer EKG- und PPG-Messung bestimmen kann. Hierbei konnte die Berechnung der PTT mit allen Daten der Probanden durchgeführt werden. Dabei ist aufgefallen, dass bei den Probanden Olf-019-006, Olf-019-010 und Olf-019-013 ein ungewöhnlich unregelmäßiger Verlauf der PTT zu beobachten ist. Bei näherer Betrachtung wurde festgestellt, dass das PPG als Störfaktor bei der Berechnung der PTT eingeflossen ist (siehe Abbildung 30). Bei diesen Probanden ist es nicht möglich das Minimum oder den Wendepunkt der PPGs an der richtigen Stelle zu bestimmen. Die falsch bestimmten Punkte führen dazu, dass die Differenzen zwischen der R-Spitze des EKG und diesen eine falsche PTT liefert. Im schlimmsten Fall ist der falsch bestimmte Punkt des PPGs zeitlich so dicht oder weit entfernt von der R-Spitze, dass gar keine PTT bestimmt werden konnte.

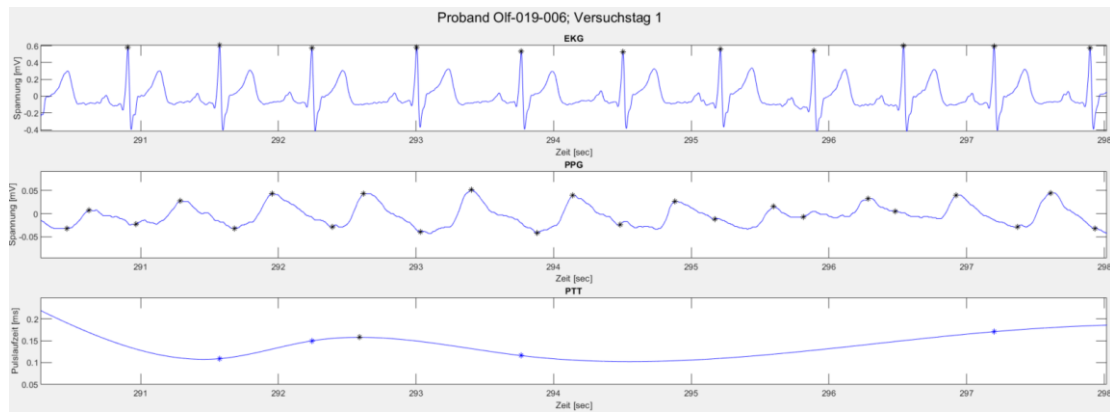


Abbildung 30: Darstellung eines durch Störeinflüssen belastetes PPG und die daraus resultierende falsche Berechnung der PTT

Als weiterer Schritt sollten PTTV-Parameter bestimmt werden. Hierbei war es möglich, die Theorien der Berechnung des RR-Mean, SDNN, RMSSD, (log) LF, (log) HF und LF/HF bei der HRV-Analyse auf die PTTV zu übertragen. Des Weiteren wurden zusätzlich die Parameter PTT Varianz, PTT Min-Wert, PTT-Max-Wert, der Mittelwert der PI und dessen Standardabweichung berechnet.

Bei einigen Parametern konnte ein signifikanter Unterschied nach der BO beobachtet werden. Hierbei stieg der Mittelwert der PTT im Durchschnitt um 28,75 ms, was einen Zuwachs von 3% entspricht ($F=6,490$; $p=0,027$). Ein gleicher Effekt konnte beim Mittelwert der PI beobachtet werden ($F=25,742$; $p<0,001$). Hierbei stieg dieser im Durchschnitt um 137,74 ms an, was eine Steigerung von 5% ist. Als letztes hatte die BO einen Einfluss auf die Standardabweichung der PI. Hierbei stieg dieser um 42%, was ein durchschnittlicher Anstieg von 54,96 ms ist ($F=7,450$; $p=0,020$).

Eine Beeinflussung des olfaktorischen Reizes konnte bei den mittleren PTTs und bei den (log) HFs beobachtet werden. Hierbei stieg der PTT Mittelwert um 6,71 ms (1%), während dem Probanden die Riechstifte unter die Nase gehalten wurde ($F=7,833$; $p=0,017$). Bei den (log) HF war ein durchschnittlicher Anstieg von 0,063 (2%) sichtbar ($F=23,588$; $p=0,001$).

In den folgenden Kapiteln sollen die Effekte im Einzelnen genauer betrachtet werden.

5.2 Erhöhung der PTTs und PIs

Die Erhöhung der PTTs nach einer BO lässt sich durch die Literatur bestätigen. Hierbei wurde in mehreren Studien von einem Abfall des BP nach der BO berichtet (Schiavon et al. 2018; DGAV 2018; Schiavon et al. 2019; Schiavon et al. 2020). Wie zuvor beschrieben, steht ein höherer PTT für einen niedrigeren BP. Leider kann aufgrund der fehlenden Kalibrierung kein Rückschluss auf die Höhe der Blutdruckänderung, welche über die PTT gemessen wurde, gemacht werden.

Die PI hat sich mit einer Steigerung von 5% am stärksten erhöht. Die PI wurde schon in mehreren Studien als Alternative zur den RR-Intervallen bei der HRV erprobt (Shiyovich A, Jafari J, Blaer Y, Rehby H, Orlov I, Cohen D 2011; Löllgen et al. 2009). Bei der zuvor durchgeführten HRV-Analyse wurde bereits eine signifikante Erhöhung des Mean RR mit 151,63 ms nachgewiesen (Nina Pfeiffer 2020). Mit diesem Wissen ist der Anstieg der PI zu erwarten.

Im Folgenden soll auf den Zusammenhang der PTT, PI und RR-Intervalle eingegangen werden. Grundsätzlich bilden die RR-Intervalle die HR ab. Hierbei werden die RR-Intervalle durch die Messung der elektrischen Stimulation am Herzen gemessen. Vergleicht man dies mit der PI, wird dabei ein mechanischer Effekt gemessen (Weinschenk et al. 2016). Die PI bildet die Zeitdifferenzen von aufeinander folgenden Pulswellen ab. Der Stromfluss der Pulswelle kann, wie in der Theorie beschrieben, über mehrere Faktoren variieren. So wird dieser durch den Radius, der Wanddicke sowie die Elastizität der Blutgefäße beeinflusst. Reflektierte Pulswellen können den Stromfluss verlangsamen. Die PI wird somit, wie der BP, über die Determinanten HR, SV und TPR reguliert. All diese Einflüsse beschreiben einen rein mechanischen Effekt. Wird die PTT in Betracht gezogen, erkennt man eine Kombination des elektrischen Effekts, gemessen über das EKG, und des mechanischen Effekts, gemessen über die PPG. Hierbei wirkt zusätzlich noch die PEP als Einfluss auf die PTT-Länge. Die PEP gibt Ausschluss darüber, wie schnell die elektrische Stimulation zur mechanischen Bewegung umgewandelt werden konnte.

Bei der Betrachtung der Daten wurde eine Korrelation zwischen PTT, PI und RR-Intervallen bestätigt. Die PTTs korrelieren zu den RR-Intervallen ($r=0,399$; $p=0,003$) und zu den PI ($r=0,0448$; $p=0,001$). Die RR-Intervalle korrelieren zu den PI ($r=0,0898$; $p<0,001$). Hierbei ist auffällig, dass die Korrelation der PTT zu den PI stärker ist als zu den RR-Intervallen.

5.3 Respiratorische PTT-Modellierung

Die Analyse der PTTs zeigt einen klaren respiratorischen Effekt auf die PTT. Bei allen Probanden, bei denen die PTTs ohne Störeinflüsse des PPGs bestimmt werden konnte, war eine respiratorische PTT-Modellierung erkennbar. Dies kann durch die Betrachtung des HF-Bandes im LDS veranschaulicht werden. Die bei den Probanden vorgegebene Atemfrequenz von zwölf Atemzügen pro Minute, welche eine Frequenz von 0,2 Hz widerspiegelt, wird als Ausschlag im LDS dargestellt (siehe Abbildung 21). Über eine zeitabhängige LDS konnte bestätigt werden, dass die Dominanz von 0,2 Hz über den gesamten Zeitraum konstant war.

Es ist bereits bekannt, dass bei der Variabilitätsanalyse des BPs ein respiratorischer Effekt zu sehen ist (Parati et al. 1995). Dabei wird der BP über die Änderung der HF beeinflusst, da sich bei der Inspiration durch parasympathische Hemmung die HF erhöht und bei der Expiration durch das Fehlen der parasympathischen Hemmung wieder abnimmt. Zusätzlich wird durch die Atmung eine zweite Determinante des BPs, das SV, beeinflusst. Bei der Inspiration verringert sich das SV und bei der Ausatmung erhöht sich dieses wieder.

5.4 Einfluss der olfaktorischen Wahrnehmung auf die PTT

Durch den olfaktorischen Reiz waren zwei Auswirkungen auf die PTT erkennbar. Zum einen stieg die PTT und zum anderen der (log) HF signifikant. Hierbei konnte durch die Literaturrecherche keine ausreichende Begründung gefunden werden. Grundlegend geht mit der Steigung der PTT ein niedrigere BP und mit der Erhöhung des (log) HFs eine größere Aktivität des Parasympathikus einher.

In einer ähnlichen Studie, bei die HRV und der BP bei Probanden unter Geruchstimulation gemessen wurde, wurde gleichzeitig die Erwartung und die Wachsamkeit der Probanden ausgewertet. Hierbei fand man keinen Zusammenhang zwischen der BP Änderung und der Wachsamkeit der Probanden (Köteles und Babulka 2014). Durch eine weitere Studie zur Anwendung von Aromatherapien konnte eine Reduzierung des Blutdruckes nach olfaktorische Stimulation

beobachtet werden (Montibeler et al. 2018). Zum direkten Einfluss der olfaktorischen Wahrnehmung auf den Parasympathikus konnte mit der Literaturrecherche keine Erklärung gefunden werden. Hierbei bedarf es weitere Studien, welche den Zusammenhang weiter differenzieren.

5.5 Mangelnde Korrelation der restlichen PPTV Parameter

Wie zuvor beschrieben, wurde nur die Korrelation der RR-Intervalle mit den PTTs und den PIs gefunden. Bei den restlichen Parametern konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Die Erkenntnis der mangelnden Korrelation wurde, wie zuvor beschrieben, auch in einer anderen Studie gemacht. Hierbei wurde jedoch eine Korrelation zur BPV detektiert (Ma und Zhang 2005). In dieser Studie, sowie in dieser Masterthesis, ist die Stichprobe verhältnismäßig klein. Hierbei sollte die Überlegung getroffen werden, eine weitere Studie mit größerer Stichprobengröße durchzuführen.

6 Fazit

Zusammengefasst wurde in dieser Studie ein eigener Algorithmus zur Berechnung der PTT und PTTV-Parameter entwickelt. Gleichzeitig war die Erprobung des Algorithmus auf realen Daten von 12 Adipositaspatienten vor und nach einer BO möglich. Mit der statistischen Analyse der Daten konnten die zuvor beschriebenen Forschungsfragen beantwortet werden.

Die BO zeigt einen positiven Behandlungseffekt auf die PTT. Hierbei wurde eine Erhöhung der PTT um 3% beobachtet. Des Weiteren konnte eine Erhöhung der PI um 5% und dessen Standardabweichung um 42% nachgewiesen werden. In der PTT ließ sich eine respiratorische Modulation beobachten. Hierbei wurde eine atemsynchrone Schwankung der PTT aufgezeichnet. Schließlich wurde ein durch olfaktorische Reize verursachter Einfluss auf die PTT nachgewiesen. Diese Reize führten zu einer Erhöhung der PTT um 1% und einer Erhöhung des (log) HF um 2%.

Mit den Ergebnissen haben sich weitere Fragestellungen ergeben. Eine weitere Überprüfung der Korrelation der PTTV mit einer aus den PI bestimmten HRV könnte interessante Ergebnisse liefern. Dabei könnten die mechanischen Effekte, welche auf die PTT und PI wirken, genauer untersucht werden. Zusätzlich sollte der Zusammenhang von olfaktorischen Reizen und BP weiter untersucht werden. Hierbei wäre eine Überprüfung mit verschiedenen Düften sinnvoll. Die in dieser Studie verwendeten Düfte hatten alle einen angenehmen Duft. Eine olfaktorische Wahrnehmung durch Düfte, welche vom Probanden als unangenehm empfunden werden, könnte andere Verhaltensweisen des BPs verursachen.

Zusammenfassung

Die Messung der Pulswellenlaufzeit (PTT) kann als eine Alternative zur Aufnahme des Blutdruckes angewandt werden. Diese Messmethode ist nicht-invasiv und bietet die Möglichkeit, dass für jeden Herzschlag ein Blutdruck bestimmt werden kann. Hierbei spiegelt ein hoher PTT-Wert einen niedrigen Blutdruck und ein niedriger PTT-Wert einen hohen Blutdruck wieder. In dieser Masterthesis wurde ein Algorithmus entwickelt, welcher die PTT von zwölf Adipositaspatienten des Asklepios Westklinikum Hamburg bestimmen kann. Bei diesen Patienten wurde jeweils eine Messung vor und nach einer bariatrischen Operation durchgeführt. Dabei wurden die Patienten aufgefordert mit einer Atemfrequenz von 12 Atemzügen pro Minute zu atmen. Gleichzeitig wurde eine olfaktorische Stimulation mit vier verschiedenen Riechstiften durchgeführt. Eine Analyse der Pulswellenlaufzeitvariabilität (PTTV) konnte eine Erhöhung der PTTs feststellen und somit eine Senkung des Blutdruckes bestätigen. Außerdem wurde durch die getaktete Respiration eine atemsynchrone Modellierung der PTT gezeigt. Schließlich führte der olfaktorische Reiz, welcher durch die Riechstifte verursacht wurde, zu einer Erhöhung der PTT.

Literaturverzeichnis

- AAMI (2020). About AAMI. Online verfügbar unter <https://www.aami.org/about-aami> (abgerufen am 31.05.2021).
- Adriana Arza/Jesus Lazaro/Eduardo Gil/Pablo Laguna/Jordi Aguiló/Raquel Bailón (2013). Pulse transit time and pulse width as potential measure for estimating beat-to-beat systolic and diastolic blood pressure. *Computing in Cardiology* 2013.
- Alqaraawi, Ahmed/Alwosheel, Ahmad/Alasaad, Amr (2016). Heart rate variability estimation in photoplethysmography signals using Bayesian learning approach. *Healthcare technology letters* 3 (2), 136–142. <https://doi.org/10.1049/htl.2016.0006>.
- Bahrami, Tahereh/Rejeh, Nahid/Heravi-Karimooi, Majideh/Vaismoradi, Mojtaba/Tadrisi, Seyed Davood/Sieloff, Christina (2017). Effect of aromatherapy massage on anxiety, depression, and physiologic parameters in older patients with the acute coronary syndrome: A randomized clinical trial. *International journal of nursing practice* 23 (6). <https://doi.org/10.1111/ijn.12601>.
- Brandes, R. (2019). Makrozirkulation. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 223–240.
- British and Irish Hypertension Society | Registered UK Charity No. 287635 (2021). About Us - British and Irish Hypertension Society | Registered UK Charity No. 287635. Online verfügbar unter <https://bihsoc.org/about-us/> (abgerufen am 31.05.2021).
- Chen, W./Kobayashi, T./Ichikawa, S./Takeuchi, Y./Togawa, T. (2000). Continuous estimation of systolic blood pressure using the pulse arrival time and intermittent calibration.

- Medical & biological engineering & computing 38 (5), 569–574.
<https://doi.org/10.1007/BF02345755>.
- Choi, Younhee/Zhang, Qiao/Ko, Seokbum (2013). Noninvasive cuffless blood pressure estimation using pulse transit time and Hilbert–Huang transform. *Computers & Electrical Engineering* 39 (1), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.compeleceng.2012.09.005>.
- D J. Hughes, Charles F. Babbs, L A. Geddes, and J D. Bourland (1979). Measurements of Young's Modulus of Elasticity of the Canine Aorta with Ultrasound. *Ultrasonic Imaging* (4). <https://doi.org/10.1177/016173467900100406>.
- Daut, J. (2019). Herzmechanik. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 165–186.
- Deb, Sujay/Nanda, Chinmayee/Goswami, D./Mukhopadhyay, J./Chakrabarti, S. (2007). Cuff-Less Estimation of Blood Pressure Using Pulse Transit Time and Pre-ejection Period. 2007 International Conference on Convergence Information Technology (ICCIT 2007), 941–944. <https://doi.org/10.1109/ICCIT.2007.206>.
- DGAV (2018). S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin.
- Ding, Xiao-Rong/Zhang, Yuan-Ting/Liu, Jing/Dai, Wen-Xuan/Tsang, Hon Ki (2016). Continuous Cuffless Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Photoplethysmogram Intensity Ratio. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 63 (5), 964–972. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2480679>.
- Gesche, Heiko/Grosskurth, Detlef/Küchler, Gert/Patzak, Andreas (2012). Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *European journal of applied physiology* 112 (1), 309–315.
<https://doi.org/10.1007/s00421-011-1983-3>.
- Hatt, H. (2019). Geruch. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 781–788.

- Hillermann, Thomas (2013). Nutzen und Risiken invasiver Blutdruckmessung via Arteria radialis. *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* 13 (41).
<https://doi.org/10.4414/smf.2013.01656>.
- IBM (2020). SPSS Software. Online verfügbar unter <https://www.ibm.com/de-de/analytics/spss-statistics-software> (abgerufen am 04.07.2021).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). Wie funktioniert der Kreislauf? | Gesundheitsinformation.de. Online verfügbar unter <https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktioniert-der-kreislauf.html> (abgerufen am 15.06.2021).
- Jadooei, Ali/Zaderykhin, O./Shulgin, V. I. (2013). Adaptive algorithm for continuous monitoring of blood pressure using a pulse transit time, 297–301. <https://doi.org/10.1109/ELNANO.2013.6552042>.
- Jänig, W./Baron, R. (2019). Peripheres vegetatives Nervensystem. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 879–891.
- Kachuee, Mohamad/Kiani, Mohammad Mahdi/Mohammadzade, Hoda/Shabany, Mahdi (2015). Cuff-less high-accuracy calibration-free blood pressure estimation using pulse transit time, 1006–1009. <https://doi.org/10.1109/ISCAS.2015.7168806>.
- Katz, Eliot S./Lutz, Janita/Black, Cheryl/Marcus, Carole L. (2003). Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep-disordered breathing. *Pediatric research* 53 (4), 580–588.
<https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000057206.14698.47>.
- Köteles, F./Babulka, P. (2014). Role of expectations and pleasantness of essential oils in their acute effects. *Acta physiologica Hungarica* 101 (3), 329–340.
<https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.3.8>.
- Kubios (2021). Kubios Frontpage. Online verfügbar unter <https://www.kubios.com/> (abgerufen am 17.05.2021).

- Li, Yanjun/Wang, Zengli/Zhang, Lin/Yang, Xianglin/Song, Jinzhong (2014). Characters available in photoplethysmogram for blood pressure estimation: beyond the pulse transit time. *Australasian physical & engineering sciences in medicine* 37 (2), 367–376. <https://doi.org/10.1007/s13246-014-0269-6>.
- Löllgen, Deborah/Müeck-Weymann, Michael/Beise, Reinhard D. (2009). The deep breathing test: median-based expiration-inspiration difference is the measure of choice. *Muscle & nerve* 39 (4), 536–544. <https://doi.org/10.1002/mus.21242>.
- M.K. Kerstens, M. Wijnberge, B.F. Geerts, A.P. Vlaar, D.P. Veelo (2017). Non-invasive cardiac output monitoring techniques in the ICU. *Netherlands Journal of Critical Care*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00200>.
- Ma, Heather T./Zhang, Y. T. (2006). Spectral analysis of pulse transit time variability and its coherence with other cardiovascular variabilities. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2006*, 6442–6445. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.259365>.
- Ma, T./Zhang, Y. T. (2005). A correlation study on the variabilities in pulse transit time, blood pressure, and heart rate recorded simultaneously from healthy subjects. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2006*, 996–999. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1616585>.
- Marino, Paul L. (2017). Arterielle Blutdruckmessung. In: *Das ICU-Buch*. Elsevier, 107–116.
- Michael, Scott/Graham, Kenneth S./Davis, Glen M. (2017). Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. *Frontiers in physiology*, 301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00301>.
- Montibeler, Juliana/Da Domingos, Thiago Silva/Braga, Eliana Mara/Gnatta, Juliana Rizzo/Kurebayashi, Leonice Fumiko Sato/Kurebayashi, Alberto Keidi (2018). Efetividade da massagem com aromaterapia no estresse da equipe de enfermagem do

- centro cirúrgico: estudo-piloto. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P* 52, 3348. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017038303348>.
- Mukkamala, Ramakrishna/Hahn, Jin-Oh/Inan, Omer T./Mestha, Lalit K./Kim, Chang-Sei/Töreyin, Hakan/Kyal, Survi (2015). Toward Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 62 (8), 1879–1901. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2441951>.
- Nina Pfeiffer (2020). Einfluss bariatrischer Operationen auf kardio-vagale Reaktivität und Riechvermögen. Bachelorthesis. Hamburg, Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg.
- O'Brien, E./Waeber, B./Parati, G./Staessen, J./Myers, M. G. (2001). Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ : British Medical Journal* 322 (7285), 531–536. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7285.531>.
- Parati, G./Saul, J. P./Di Rienzo, M./Mancia, G. (1995). Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 25 (6), 1276–1286. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.25.6.1276>.
- Peter, L./Noury, N./Cerny, M. (2014). A review of methods for non-invasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising? *IRBM* 35 (5), 271–282. <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2014.07.002>.
- Pitson, D. J./Sandell, A./van den Hout, R./Stradling, J. R. (1995). Use of pulse transit time as a measure of inspiratory effort in patients with obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal* 8 (10), 1669–1674. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08101669>.
- Pitson, D. J./Stradling, J. R. (1998). Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *The European respiratory journal* 12 (3), 685–692. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12030685>.
- Poon, C. C. Y./Zhang, Y. T. (2005). Cuff-less and noninvasive measurements of arterial blood pressure by pulse transit time. *Conference proceedings : ... Annual International*

- Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2005, 5877–5880.
<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1615827>.
- Rasier, R./Artunay, O./Yuzbasioglu, E./Sengul, A./Bahcecioglu, H. (2009). The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension. *Eye (London, England)* 23 (8), 1714–1718. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.360>.
- Rohrbach, S./Piper, H.-M. (2019). Elektrokardiogramm. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 199–210.
- Sammito, S./Böckelmann, I. (2015). Analyse der Herzfrequenzvariabilität. *Mathematische Basis und praktische Anwendung. Herz*, 76–84. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4145-7>.
- Schiavon, Carlos A./Bhatt, Deepak L./Ikeoka, Dimas/Santucci, Eliana V./Santos, Renato Nakagawa/Damiani, Lucas P./Oliveira, Juliana D./Machado, Rachel Helena V./Halpern, Helio/Monteiro, Frederico L. J./Noujaim, Patricia M./Cohen, Ricardo V./Souza, Marcio G. de/Amodeo, Celso/Bortolotto, Luiz A./Berwanger, Otavio/Cavalcanti, Alexandre B./Drager, Luciano F. (2020). Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery in Patients With Obesity and Hypertension : A Randomized Clinical Trial. *Annals of internal medicine* 173 (9), 685–693. <https://doi.org/10.7326/M19-3781>.
- Schiavon, Carlos A./Ikeoka, Dimas/Santucci, Eliana V./Santos, Renato Nakagawa/Damiani, Lucas P./Bueno, Priscila Torres/Oliveira, Juliana D./Torreglosa, Camila R./Bersch-Ferreira, Angela Cristine/Miranda, Tamiris A./Barros, Silvana de/Halpern, Helio/Monteiro, Frederico L. J./Cohen, Ricardo V./Noujaim, Patricia M./Souza, Marcio G. de/Amodeo, Celso/Bortolotto, Luiz A./Berwanger, Otavio/Cavalcanti, Alexandre B./Drager, Luciano F. (2019). Effects of Bariatric Surgery Versus Medical Therapy on the 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and the Prevalence of Resistant Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 73 (3), 571–577. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12290>.

- Schiavon, Carlos Aurelio/Bersch-Ferreira, Angela Cristine/Santucci, Eliana Vieira/Oliveira, Juliana Dantas/Torreglosa, Camila Ragne/Bueno, Priscila Torres/Frayha, Julia Caldas/Santos, Renato Nakagawa/Damiani, Lucas Petri/Noujaim, Patricia Malvina/Halpern, Helio/Monteiro, Frederico L. J./Cohen, Ricardo Vitor/Uchoa, Carlos H./Souza, Marcio Gonçalves de/Amodeo, Celso/Bortolotto, Luiz/Ikeoka, Dimas/Dragger, Luciano F./Cavalcanti, Alexandre Biasi/Berwanger, Otavio (2018). Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation* 137 (11), 1132–1142. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130>.
- Schubert, R./Brandes, R. (2019). Regulation des Gesamtkreislaufs. In: Ralf Brandes/Florian Lang/Robert F. Schmidt (Hg.). *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 257–272.
- Shaffer, Fred/McCraty, Rollin/Zerr, Christopher L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in psychology* 5, 1040. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>.
- Shiyovich A, Jafari J, Blaer Y, Rehby H, Orlov I, Cohen D (2011). Respiratory stress response: A Novel diagnostic method for detection of significant coronary artery disease from finger pulse wave analysis during brief respiratory exercise: RETRACTION. *The American journal of the medical sciences* 341 (2), 169. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31820b0065>.
- Sjöström, L. (2013). Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine* (3), 219–234. <https://doi.org/10.1111/joim.12012>.
- Stergiou, George S./Alpert, Bruce/Mieke, Stephan/Asmar, Roland/Atkins, Neil/Eckert, Siegfried/Frick, Gerhard/Friedman, Bruce/Graßl, Thomas/Ichikawa, Tsutomu/Ioannidis, John P./Lacy, Peter/McManus, Richard/Murray, Alan/Myers, Martin/Palatini, Paolo/Parati, Gianfranco/Quinn, David/Sarkis, Josh/Shennan, Andrew/Usuda, Takashi/Wang, Jiguang/Wu, Colin O./O'Brien, Eoin (2018). A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement

- of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *Journal of hypertension* 36 (3), 472–478. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001634>.
- The MathWorks Inc. (2021). MATLAB - MathWorks. Online verfügbar unter <https://de.mathworks.com/products/matlab.html> (abgerufen am 17.05.2021).
- Wang, Ruiping/Jia, Wenyan/Mao, Zhi-Hong/Sciabassi, Robert J./Sun, Mingui (2014). Cuff-Free Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Heart Rate. *International conference on signal processing proceedings. International Conference on Signal Processing 2014*, 115–118. <https://doi.org/10.1109/ICOSP.2014.7014980>.
- Weinschenk, Stefan W./Beise, Reinhard D./Lorenz, Jürgen (2016). Heart rate variability (HRV) in deep breathing tests and 5-min short-term recordings: agreement of ear photoplethysmography with ECG measurements, in 343 subjects. *European journal of applied physiology* 116 (8), 1527–1535. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3401-3>.
- Wong, Y./Zhang, Y. (2005). The Effects of Exercises on the Relationship between Pulse Transit Time and Arterial Blood Pressure. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2005*, 5576–5578. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1615748>.
- Zhang, Yuan-Ting (Hg.) (2008). *2008 International Special Topic Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine. ITAB 2008* ; Shenzhen, China, 30 - 31 May 2008 ; [in conjunction with 2nd International Symposium & Summer School on Biomedical and Health Engineering (IS3BHE 2008). Piscataway, NJ, IEEE.

Anhang

Tabelle 8: Suchanfragen in PubMed am 02.07.2021

Suchnr.	Suchanfrage	Filters	Ergebnisse	Zeit
1	pulse transit time	Randomized Controlled Trial	715	04:57:12
2	pulse transit time	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	626	04:57:21
3	arterial hypertension	Randomized Controlled Trial	21,158	04:57:48
4	arterial hypertension	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	10,38	04:57:54
5	(pulse transit time AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat]))) AND (arterial hypertension AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat])))	Randomized Controlled Trial	221	04:58:20
6	pulmonary hypertension	Randomized Controlled Trial	1,235	04:58:45
7	pulmonary hypertension	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	790	04:58:50
8	((pulse transit time AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat]))) AND (arterial hypertension AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat]))) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])) NOT (pulmonary hypertension AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat])))	Randomized Controlled Trial	216	04:59:15
9	nutrition or diet	Randomized Controlled Trial	48,538	05:02:50
10	nutrition or diet	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	34,361	05:02:59
11	(pulse transit time AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat]))) AND (nutrition or diet AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat])))	Randomized Controlled Trial	133	05:03:19
12	physical exercise	Randomized Controlled Trial	43,958	05:03:47
13	physical exercise	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	32,314	05:03:53
14	(pulse transit time AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat]))) AND (physical exercise AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat])))	Randomized Controlled Trial	162	05:04:10
15	obstructive sleep apnea	Randomized Controlled Trial	1,482	05:04:29
16	obstructive sleep apnea	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	1,193	05:04:35
17	(pulse transit time AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat]))) AND (obstructive sleep apnea AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat])))	Randomized Controlled Trial	11	05:04:49
18	antihypertensive drugs	Randomized Controlled Trial	22,862	05:05:07
19	antihypertensive drugs	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	7,976	05:05:12
20	((pulse transit time) AND (arterial hypertension) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])) NOT (pulmonary hypertension AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])) AND (2011:2021[mdat])) AND (antihypertensive drugs)	Randomized Controlled Trial	81	05:05:31
21	olfactory perception	Randomized Controlled Trial	74	05:06:42
22	olfactory perception	Randomized Controlled Trial, from 2006 - 2021	65	05:06:50
23	(pulse transit time AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat]))) AND (olfactory perception AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2006:2021[mdat])))	Randomized Controlled Trial	0	05:07:05

Tabelle 9: Ergebnistabelle der PTTV-Parameter aller Probanden

Teilnehmer	Versuchstag	Testphase (1 ohne GS; 2 mit GS)	PTT	PTT	PTT	PTT	PTT	Pulsintervall	Pulsintervall	SDNN für	RMSD für	LF der PTT	HF der PTT	LF/HF der PTT	STDPTTMax	HF [0,15- 0,25Hz]
			Mittelwert [in ms]	Standard- abweichung [in ms]	Varianz [in ms]	Min-Wert [in ms]	Max-Wert [in ms]	Mittelwert [in ms]	Mittelwert [in ms]	PTT [in ms]	PTT [in ms]					
Oif-019-001	1	1	297,242	8,778	77,058	266	314	681,464	23,145	8,757	7,677	10,282	8,841	1,163	1453,211	8,764
Oif-019-002	1	1	290,432	14,280	203,909	144	313	619,608	38,418	14,247	18,345	13,789	9,663	1,427	1585,136	8,676
Oif-019-003	1	1	302,646	8,761	76,756	268	320	725,057	27,593	8,739	7,093	8,305	8,653	0,960	1704,668	8,584
Oif-019-005	1	1	274,104	7,483	55,994	260	291	702,545	16,921	7,464	6,473	10,972	8,866	1,237	1789,289	8,793
Oif-019-006	1	1	202,620	95,313	9084,644	71	446	706,568	54,435	94,943	131,944	17,417	13,645	1,276	1929,675	13,019
Oif-019-007	1	1	241,905	4,989	24,886	231	259	641,393	22,638	4,977	3,188	9,979	6,706	1,488	1435,903	6,472
Oif-019-008	1	1	269,624	6,141	37,708	257	289	698,965	12,990	6,126	7,599	12,042	8,064	1,493	750,487	7,855
Oif-019-009	1	1	296,391	5,219	27,239	284	311	835,935	31,115	5,204	5,607	8,394	7,354	1,142	1343,011	6,978
Oif-019-010	1	1	247,718	11,382	129,551	132	267	755,505	30,272	11,352	10,669	14,024	9,402	1,492	1815,787	8,802
Oif-019-011	1	1	229,398	6,820	46,513	210	247	639,268	23,206	6,805	4,213	7,136	7,535	0,947	1306,026	7,423
Oif-019-013	1	1	287,840	13,907	193,415	257	327	595,619	25,004	13,878	14,053	9,968	8,980	1,110	720,129	8,646
Oif-019-014	1	1	257,918	39,052	1525,037	93	456	745,878	91,563	38,945	57,002	10,809	11,152	0,969	652,477	9,252
Oif-019-001	1	2	305,709	13,289	176,607	268	344	674,911	44,036	13,269	10,741	9,554	9,811	0,974	1774,037	9,723
Oif-019-002	1	2	298,781	10,927	119,399	253	324	606,912	15,757	10,912	7,489	8,420	8,807	0,956	1354,845	8,686
Oif-019-003	1	2	308,613	7,672	58,866	286	332	713,526	43,357	7,660	7,149	10,601	9,010	1,177	1740,914	8,909
Oif-019-005	1	2	277,102	6,123	37,490	262	308	707,158	14,516	6,113	5,928	10,303	8,521	1,209	1399,964	8,310
Oif-019-006	1	2	195,126	92,018	8467,262	71	464	709,581	44,440	91,794	124,325	16,213	13,827	1,173	1523,011	13,284
Oif-019-007	1	2	244,133	4,675	21,854	232	255	635,358	24,454	4,668	3,396	10,666	6,897	1,546	827,923	6,440
Oif-019-008	1	2	278,799	7,296	53,232	264	301	713,516	12,858	7,284	7,259	10,997	9,087	1,210	1652,379	9,007
Oif-019-009	1	2	312,790	14,364	206,330	289	363	815,900	12,517	14,338	6,788	8,639	8,105	1,066	1214,632	7,690
Oif-019-010	1	2	254,960	6,832	46,678	235	275	732,498	31,544	6,821	6,641	11,592	8,738	1,327	1620,621	8,583
Oif-019-011	1	2	231,116	9,458	89,452	203	252	640,679	22,988	9,444	4,765	8,329	8,264	1,008	1627,844	8,081
Oif-019-013	1	2	285,147	13,873	192,470	257	326	591,282	16,849	13,855	9,219	11,095	9,438	1,176	1496,322	9,158
Oif-019-014	1	2	270,490	29,678	880,777	91	427	757,848	102,766	29,626	42,845	13,235	11,591	1,142	1022,883	10,364
Oif-019-001	2	1	346,938	24,755	612,827	264	401	794,040	59,056	24,686	26,373	10,634	10,339	1,029	1212,070	9,973
Oif-019-002	2	1	333,487	6,798	46,211	319	347	920,699	97,402	6,775	5,502	11,927	8,051	1,481	1862,490	7,806
Oif-019-003	2	1	287,500	5,996	35,951	272	301	918,830	69,820	5,976	6,825	10,092	8,197	1,231	1924,045	7,933
Oif-019-005	2	1	304,575	9,747	95,005	281	326	844,401	30,955	9,718	10,816	12,375	9,224	1,342	1684,829	9,009
Oif-019-006	2	1	314,507	6,896	47,560	301	333	1044,415	140,313	6,871	7,882	11,981	8,589	1,395	1192,874	8,443
Oif-019-007	2	1	282,566	10,426	108,700	252	298	815,590	27,050	10,396	6,836	13,123	8,220	1,597	1284,000	7,362
Oif-019-008	2	1	284,463	6,863	47,102	273	299	796,458	26,291	6,844	6,897	10,882	8,704	1,250	1450,342	8,568
Oif-019-009	2	1	289,184	7,821	61,167	269	309	782,911	250,462	7,790	7,787	9,619	8,512	1,130	775,064	8,469
Oif-019-010	2	1	225,378	17,935	321,660	70	317	815,040	104,283	17,880	24,094	12,434	10,234	1,215	1863,935	9,770
Oif-019-011	2	1	297,467	6,716	45,099	280	313	780,478	27,202	6,697	8,692	8,913	7,744	1,151	814,698	7,148
Oif-019-013	2	1	278,707	100,806	10161,830	73	496	688,333	147,555	100,426	138,447	16,603	13,445	1,235	1764,704	12,790
Oif-019-014	2	1	282,508	12,002	144,058	257	317	801,566	63,192	11,968	14,938	11,472	9,064	1,266	1044,389	8,339
Oif-019-001	2	2	349,328	22,356	499,787	275	407	762,306	71,154	22,317	23,863	13,993	10,557	1,326	1154,445	10,021
Oif-019-002	2	2	367,254	51,260	2627,600	170	499	844,354	118,752	51,132	48,798	13,021	12,225	1,065	2272,085	11,637
Oif-019-003	2	2	291,506	6,049	36,592	278	310	872,357	67,551	6,037	6,888	9,932	8,494	1,169	1485,278	8,291
Oif-019-005	2	2	309,089	9,976	99,523	284	340	851,740	30,845	9,957	9,479	9,488	9,712	0,977	1888,022	9,680
Oif-019-006	2	2	312,625	6,891	47,482	296	326	1064,859	124,375	6,874	8,343	10,045	8,991	1,117	1843,618	8,874
Oif-019-007	2	2	281,230	10,212	104,286	250	306	794,996	24,743	10,194	7,147	10,944	7,963	1,374	1390,856	7,548
Oif-019-008	2	2	294,439	8,327	69,337	279	318	788,118	20,287	8,312	8,082	10,953	9,387	1,167	2006,389	9,330
Oif-019-009	2	2	289,471	8,781	77,109	267	312	898,664	234,182	8,760	9,500	9,645	9,336	1,033	1385,479	9,260
Oif-019-010	2	2	260,053	55,516	3081,977	78	497	783,406	131,267	55,403	72,768	13,473	12,655	1,065	1309,796	12,109
Oif-019-011	2	2	294,713	7,895	62,326	276	317	784,182	32,224	7,881	8,668	11,494	8,657	1,328	1182,673	8,095
Oif-019-013	2	2	278,309	103,421	10695,853	72	486	677,942	149,590	103,182	136,685	14,303	14,266	1,003	1407,093	13,783
Oif-019-014	2	2	295,386	15,026	225,772	255	354	826,981	53,844	14,998	21,171	12,535	9,856	1,272	894,988	8,858


```
DATASET ACTIVATE DataSet1.
DATASET CLOSE DataSet2.
GET
  FILE='C:\Users\acn038\Desktop\Masterarbeit\Masterarbeit_Steffen\Statistische Auswertung\V2\Ergebnisse_alle Probanden\1_PTT_Mittelwert\PTT_Mittelwert.sav'.
DATASET NAME DataSet13 WINDOW=FRONT.
GLM PTTMittelwert_TP1_VT1 PTTMittelwert_TP2_VT1 PTTMittelwert_TP1_VT2 PTTMittelwert_TP2_VT2
  /WSFACTOR=Versuchstag 2 Polynomial Testphase 2 Polynomial
  /METHOD=SSTYPE(3)
  /PLOT=PROFILE(Versuchstag*Testphase) TYPE=LINE ERRORBAR=CI MEANREFERENCE=NO YAXIS=AUTO
  /CRITERIA=ALPHA(.05)
  /WDESIGN=Versuchstag Testphase Versuchstag*Testphase.
```

Abbildung 31: Syntax der ANOVA mit Messwiederholungen in SPSS

```
GET DATA
  /TYPE=XLSX
  /FILE='C:\Users\acn038\Desktop\Masterarbeit\Masterarbeit_Steffen\Statistische Auswertung\V2\Korrelation_HRV_PTTV.xlsx'
  /SHEET=name 'HRV_PTTV'
  /CELLRANGE=FULL
  /READNAMES=ON
  /DATATYPEMIN PERCENTAGE=95.0
  /HIDDEN IGNORE=YES.
EXECUTE.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
CORRELATIONS
  /VARIABLES=Mittel_RR Mittel_PTT PulsintervallMittelwertinms HRV_SDNN PTT_SDNN HRV_RMSSD PTT_RMSSD
  HRV_LF PTT_LF HRV_HF PTT_HF HRV_LFHF PTT_LFHF
  /PRINT=TWOTAIL NOSIG FULL
  /MISSING=PAIRWISE.
```

Abbildung 32: Syntax der Pearson-Korrelation in SPSS

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Master Thesis mit dem o.a. formulierten Thema ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Ort

Datum

Steffen Tabeling