

Aus der Klinik für Innere Medizin Kardiologie,
Angiologie und internistischer Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit den AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL

**Machbarkeitsstudie zur
photoplethysmographischen Diagnose der
peripheren Verschlusskrankheit der Beinarterien**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
(Dr.med.)

dem Fachbereich Medizin
der Phillips- Universität Marburg

vorgelegt von

Melanie Asbach-Göttig, geb. Göttig
aus Kassel

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
09.05.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. rer. nat. Denise Hilfiker-Kleiner

Referentin: PD Dr. med. Emilia Stegemann

Korreferentin: Prof. Dr. med. Marga Rominger

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Abbildungsverzeichnis	3
3	Tabellenverzeichnis	5
4	Einleitung	7
4.1	Epidemiologie.....	7
4.2	Klassifikation.....	9
4.3	Risikofaktoren	9
4.4	Komplikationen	10
4.5	Diagnostik der pAVK	10
4.5.1	Knöchel-Arm-Index (KAI)/Ankle-Brachial-Index (ABI).....	10
4.5.2	Farbkodierte Duplexsonographie	12
4.5.3	Belastungsuntersuchung zur Objektivierung der Claudicatio-Beschwerden	13
4.5.4	Photoplethysmographie	13
4.5.5	Kontaktlose Photoplethysmographie.....	14
4.6	Ziel der Arbeit.....	16
5	Material und Methoden	17
5.1	Patientenkollektiv	17
5.2	Größe des Patientenkollektives	17
5.3	Ethikkommission	18
5.4	Patienteninformation und Einverständnis.....	18
5.5	Datenschutz und -erfassung.....	19
5.6	Anamnese und klinische Untersuchung	20
5.7	Versuchsablauf.....	20
5.7.1	Modifizierter Bürger-Test.....	20
5.7.2	Versuchsaufbau.....	21
5.8	Kameratyp	23
5.9	Verarbeitungsprozess	23

5.10	Statistische Auswertung	26
6	Ergebnisse	28
6.1	Basisdaten des Patientenkollektives	28
6.2	Machbarkeit der Messung der mikrovaskulären Pulsationen mittels kPPG.....	29
6.3	Messbarkeit von Änderungen der mikrovaskulären Pulsation im modifizierten Bürger-Test	33
6.4	Korrelation des Pulsationssignals mittels kPPG-Messung mit Fontaine-Stadium....	36
6.5	Messbarkeit des arteriellen Perfusionsdrucks mittels kPPG	39
7	Diskussion	40
7.1	Machbarkeit der Messung der mikrovaskulären Pulsationen mittels kontaktloser Photoplethysmographie.....	40
7.2	Einfluss von Elevation und Schweregrad der pAVK auf die Perfusion	40
7.3	Korrelation des Perfusionssignals mittels kPPG-Messung und dazugehörigen pAVK-Stadien nach Fontaine	43
7.4	Messung des arteriellen Perfusionsdrucks mittels kPPG	44
7.5	Limitationen.....	44
7.6	Mögliche Standardisierung des Versuchsablaufes.....	46
7.7	Schlussfolgerungen und Zukunftsvision	48
8	Zusammenfassung	51
9	Summary	52
10	Literaturverzeichnis.....	53
11	Anhang	58
11.1	Erläuterung der verwendeten Farbextraktionsverfahren	58
11.1.1	Direkte Farbextraktionsverfahren	59
11.1.2	Erweiterte Farbextraktionsverfahren:.....	59
11.1.3	Statistische Verfahren	61
11.2	Tabellen.....	63
11.3	Abbildungen	69

11.4	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen.....	71
11.5	Danksagung	71

1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABI	Ankle Brachial Index
bpm	beats per minute
BLU	blue
°C	Grad Celsius
CEAP	clinical etiology anatomic location pathophysiology
CLI	critical limb ischemia
CHR	CHROM
CWT	Continuous Wavelet Transformation
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ESC	European Society of Cardiology
GMR	green-minus-red-Methode
GRD	green-red-difference-Methode
GRN	green
Hb	Hämoglobin
Hz	Hertz
ICA	Independent component analysis
IR	Infrarot
k	Kilo
KAI	Knöchel-Arm-Index
km/h	Kilometer pro Stunde
kPPG	kontaktlose Photoplethysmographie
M	Mega
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
nm	Nanometer
O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankung
POS	Orthogonal skin plane
PPG	Photoplethysmographie
pw-Doppler	Pulsed-waved Doppler
RED	red

RedCap	Research Electronic Data Capture
RGB	red-green-blue
ROI	Region of Interest
SSR	Spatial Subspace Rotation
s	Sekunde
USB	Universal Serial Bus

2 **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1:** Differenz in der Absorption von Lichtemissionen im Rot- und Infrarot (IR)-Bereich zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (entnommen aus Giersch & Zenkner 2019).
- Abb. 2:** Referenzmessung vor Elevation der unteren Extremitäten.
- Abb. 3:** Elevation der unteren Extremität um 20 cm. Die Ferse wird während der Messung gestützt.
- Abb. 4:** Elevation der unteren Extremität um 40 cm. Die Ferse wird während der Messung gestützt.
- Abb. 5:** Drei dimensionale Wavelet Analyse: Intensität der kontinuierlichen Wavelet Transformation innerhalb und außerhalb des Frequenzbereiches von 0,5 Hz und 2,0 Hz unter Miteinbeziehung der Zeit.
- Abb. 6:** Schweregrad des pAVK-Stadiums nach Fontaine im Patientenkollektiv.
- Abb. 7:** Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der RGB-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrades.
- Abb. 8:** Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der CHROM-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrades.
- Abb. 9:** Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der RGB-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der pAVK-Stadien nach Fontaine.
- Abb. 10:** Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der CHROM-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der pAVK-Stadien nach Fontaine.
- Abb. 11:** links - Signal des grünen Farbkanals, mitte – Signal des roten Farbkanals, rechts – Differenz des grünen und roten Farbkanals (entnommen aus Zhu et al. 2012).
- Abb. 12:** Box-Plot des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 0cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

Abb. 13: Box-Plot des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 20cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

Abb. 14: Box-Plot des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 40cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

3 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Klassifikation der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien (angelehnt an Lawall et al. 2015).
- Tabelle 2:** ABI-Kategorien zur Abschätzung des PAVK-Schweregrades (angelehnt an Lawall et al. 2015).
- Tabelle 3:** Allgemeine demographische Daten des Patientenkollektivs. Daten als Zahlen (%) und Mittelwerte (Standardabweichung) angegeben.
- Tabelle 4:** Nachweis des kPPG-Signals in den Verfahren BLU, CHR, GMR, GRD, GRN, ICA, POS, RED, RGB in allen Videosequenzen sowie >30s Länge. Zunächst Angabe der Patientenverteilung (n) und nachfolgend statistische prozentuale Verteilung des kPPG-Signals (%).
- Tabelle 5:** Nachweis des kPPG-Signals im SSR-Verfahren in allen Videosequenzen sowie >30s Länge. Zunächst Angabe der Patientenverteilung (n) und nachfolgend statistische prozentuale Verteilung des kPPG-Signals (%).
- Tabelle 6:** Nachweis des kPPG-Signals im VEC-Verfahren in allen Videosequenzen sowie >30s Länge. Zunächst Angabe der Patientenverteilung (n) und nachfolgend statistische prozentuale Verteilung des kPPG-Signals (%).
- Tabelle 7:** Risikofaktoren des Patientenkollektivs. Daten als Zahlen (%) und Mittelwerte (Standardabweichung) angegeben.
- Tabelle 8:** Aufstellung der diagnostischen Ergebnisse des Patientenkollektivs nach Fontaine-Stadien, fehlender Tastbarkeit der peripheren Extremitätenpulse sowie Dopplersonographie. Daten als Zahlen (%) angegeben.
- Tabelle 9:** Aktuelle Medikation des Patientenkollektivs zum Messzeitpunkt. Daten als Zahlen (%) angegeben.
- Tabelle 10:** Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der RGB-Gruppe mit Korrelation der ABI-Kategorien. Der ABI-Wert von <0,5 (schwere pAVK) wurde als Referenz verwendet.
- Tabelle 11:** Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der CHROM-Gruppe mit Korrelation der ABI-Kategorien. Der ABI-Wert von <0,5 (schwere pAVK) wurde als Referenz verwendet.
- Tabelle 12:** Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der RGB-Gruppe mit Korrelation der Fontaine-Stadien. Das Fontaine-Stadium II wurde als Referenz verwendet.

- Tabelle 13:** Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der CHROM-Gruppe mit Korrelation der Fontaine-Stadien. Das Fontaine-Stadium II wurde als Referenz verwendet.
- Tabelle 14:** Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 0cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.
- Tabelle 15:** Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 20cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.
- Tabelle 16:** Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 40cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

4 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) basiert auf Wandveränderungen und damit verbundener Stenosierung bis Okkludierung der nicht kardialen großen und mittelgroßen Arterien. In etwa 95% der Fälle wird die chronische pAVK durch Atherosklerose bzw. ihre symptomatische Form durch Atherothrombose bedingt, woraus eine Minderperfusion des jeweiligen Versorgungsgebietes resultiert.

Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz der pAVK in der Bevölkerung deutlich und ist in der Altersgruppe von 70-75 Jahren im Vergleich zu 45-49-Jährigen bis zu sechsfach erhöht.

Das häufigste diagnostische Verfahren, um den Schweregrad der pAVK zu bestimmen, ist die Messung des Knöchel-Arm-Index (KAI) (engl. Ankle-Brachial-Index, ABI). Aufgrund der einfachen und schnellen Durchführbarkeit ist dieses Messverfahren weit verbreitet, zeigt aber eine eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus, da aufgrund der Mediasklerose ein falsch hoher Index ermittelt wird. Weiterhin kann bei großen Wunden im Messbereich ggf. die Blutdruckmanschette nicht angelegt werden und somit eine ABI-Messung nicht stattfinden.

Die Duplexsonographie der Gefäße ist die bildgebende Diagnostik der ersten Wahl zur Beurteilung der Arterien des Körpers und nimmt einen ausschlaggebenden Stellenwert in der Stufen- sowie Differentialdiagnostik der pAVK ein. Die Aussagekraft hängt jedoch maßgeblich von der Erfahrung des Untersuchers ab und ist nicht flächendeckend verfügbar.

Somit entstand die Idee ein kontaktloses Verfahren zur Bestimmung des Schweregrades der pAVK zu entwickeln, welches bei Patienten genutzt werden kann, bei denen andere diagnostische Verfahren nur eingeschränkt möglich sind.

4.1 Epidemiologie

Atherosklerotische Veränderungen der unteren Extremitäten werden in ca. 18% der Bevölkerung beobachtet (Sigvant et al., 2007).

Das Auftreten der pAVK korreliert mit dem Alter. Die Inzidenz steigt in der Altersgruppe von 45-49 Jahren von 3,0% auf 18,2% in der Altersgruppe von 70-75 Jahre und ist somit bis zu sechsfach erhöht (Kröger et al., 2006).

Die Inzidenz der asymptomatischen pAVK ist bei allen Geschlechtern deutlich höher als

bei der symptomatischen pAVK. Die Wahrscheinlichkeit eine asymptomatische pAVK zu entwickeln war in der Studie von Hooi et al. bei Frauen dreimal höher als bei Männern, jedoch statistisch nicht signifikant. Insgesamt steigt die Inzidenz der symptomatischen pAVK mit höherem Alter, wobei die Altersgruppe der Frauen ≥ 65 Jahre davon zunächst ausgenommen ist, da die Inzidenz im Vergleich zu den 55-64-Jährigen wieder abnimmt (Hooi et al., 2001).

Die Inzidenz der symptomatischen pAVK zeigte sich bei Hooi et al. bei Frauen im Vergleich zu Männern über 54 Jahren bis zu sechsfach erhöht, wobei Murabito et al. in jeder Altersgruppe eine doppelt so hohe intermittierende Claudicatio-Rate bei Männern im Vergleich zu Frauen beschreibt.

Weiterhin waren die Betroffenen mit intermittierenden Claudicatio-Beschwerden eher männlich und hatten ein ausgeprägteres Risikoprofil (4 Jahre älter, höherer Cholesterin-Spiegel, arterielle Hypertonie Stadium 2 oder höher, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, erhöhter Zigarettenkonsum pro Tag) (Murabito et al. 1997).

Ähnliche Geschlechtsunterschiede konnten auch bei Fowkes et al. in einer Metaanalyse aus insgesamt 34 Studien gesehen werden. Männer waren in Ländern mit höherem Einkommen häufiger von einer pAVK betroffen als in Ländern mit niedrigerem oder mittlerem Einkommen, wobei bei Frauen im Vergleich eine höhere Prävalenz in Ländern mit niedrigerem oder mittlerem Einkommen gesehen werden konnte (Fowkes et al., 2013).

Somit werden unterschiedliche Inzidenzen der symptomatischen pAVK bezüglich der Geschlechter angegeben (Hooi et al., 2001; Murabito et al. 1997).

In der Langzeitprognose der pAVK können ca. 40% der Betroffenen einen Teil ihrer Mobilität zurückerlangen, wohingegen 30% innerhalb von 2 Jahren versterben (Norgren et al., 2007).

Eine pAVK ist häufig mit Angina pectoris sowie myokardialer Ischämie assoziiert (Lallwall et al., 2015).

Bei Patienten mit pAVK konnte in einer retrospektiven Studie eine Komorbidität mit einer koronaren Herzerkrankung in 62% der Fälle festgestellt werden, wobei jedoch ein Großteil der Patienten asymptomatisch war (Cho et. al., 2015).

Die Prävalenz einer proximalen pAVK war bei Patienten mit unauffälligem Koronarstatus oder koronarer 1-Gefäß-Erkrankung höher. Eine Mehretagen-pAVK war vor allem bei

Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung zu sehen (Cho et al., 2015).

Somit stellen diese unterschiedlichen Manifestationsformen einen komplexen Krankheitsprozess dar, welcher alle arteriellen Gefäßregionen des Körpers betrifft (Lawall et al., 2015).

4.2 Klassifikation

Die Einteilung der pAVK erfolgt nach klinischen Symptomen. Hierzulande erfolgt die Verwendung der Fontaine-Stadien, wobei im internationalen Vergleich die Rutherford-Einteilung führend genutzt wird (Rutherford et al., 1997).

Tabelle 1: Klassifikation der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien (angelehnt an Lawall et al. 2015).

Fontaine Stadium	Klinisches Bild	Rutherford Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke >200m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
IIb	Gehstrecke <200m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

4.3 Risikofaktoren

Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer pAVK sind chronischer Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie erhöhtes Serum-Cholesterin (Fowkes et al., 1992, Murabito et al. 1997).

In der Querschnittstudie von Fowkes et al. mit 1592 Männer und Frauen konnte gesehen werden, dass Patienten mit pAVK zu 45% Raucher und zu 41% Ex-Raucher waren.

Der Effekt des chronischen Nikotinkonsums auf die Entwicklung oder den Progress einer pAVK ist dosisabhängig (Fowkes et al. 1992, Murabito et al. 1997).

Erhöhte Serum-Cholesterin (non-High-Density Lipoprotein) -Spiegel sowie höhere Stadien der arteriellen Hypertonie sind mit ausgeprägtem Nikotinkonsum vergesellschaftet (Fowkes et al. 1992).

In einer Metaanalyse, in der seit 1997 Daten aus 34 Studien ausgewertet wurden, war das gepoolte berechnete relative Risiko eine pAVK durch einen Diabetes mellitus zu

entwickeln mit einer Odds Ratio von 1,88 (1,66-2,14) in Ländern mit hohem Einkommen und 1,47 (1,29-1,68) in Ländern mit niedrigerem/mittlerem Einkommen beschrieben (Fowkes et al. 2013).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist vor allem ein schwerer Verlauf in Form von Ulzerationen und Wundheilungsstörungen zu beobachten (Lawall et al., 2015).

4.4 Komplikationen

Die schwerwiegendste Komplikation der pAVK ist die Amputation der betroffenen Extremität, wobei die Inzidenz bei 120-500 pro Millionen bezogen auf die Gesamtpopulation liegt (Lawall et al., 2015).

In der BASIL-Studie betrug das amputationsfreie Überleben für die Gesamtgruppe der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie nach 1 Jahr 70% und nach 3 Jahren 55 %, die Mortalität nach 1 Jahr lag bei etwa 20 %. Insgesamt sank die Major-Amputationsrate in Deutschland von 4,6% in 2005 auf 3,5% in 2009, wohingegen die Minor-Amputationen minimal von 5,0% in 2005 auf 5,1% in 2009 anstiegen (Lawall et al., 2015).

Patienten mit einer manifesten pAVK haben ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, da sich die Atherothrombose auch in anderen Gefäßsystemen manifestieren kann. Im Vergleich zur Gesamtpopulation ist das Risiko für pAVK-Patienten viermal höher an einem Myokardinfarkt zu versterben und zwei- bis dreifach erhöht einen Schlaganfall zu erleiden (Lawall et al., 2015).

Somit versterben die meisten pAVK-Patienten an anderen Manifestationen der Atherothrombose und nicht unbedingt an der pAVK selbst.

4.5 Diagnostik der pAVK

4.5.1 Knöchel-Arm-Index (KAI)/Ankle-Brachial-Index (ABI)

Die häufigste Messung zur Diagnosestellung sowie gleichzeitiger Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität der pAVK ist der Knöchel-Arm-Index/Ankle-Brachial-Index (KAI bzw. ABI) (Lawall et al., 2015).

Am liegenden Patienten werden zunächst die Verschlussdruckwerte der A. brachialis beidseits ermittelt. Für die weitere Berechnung des Knöchel-Arm-Index wird der

Mittelwert der beiden Werte verwendet (Ausnahme: bei Blutdruckdifferenz > 10 mmHg wird der höhere Wert verwendet). Annäherungsweise kann auch der systolische Blutdruck nach Riva-Rocci bestimmt werden. Entscheidend für eine exakte Bestimmung ist jedoch, dass die Blutdrücke am Arm und am Bein mit derselben Methode bestimmt werden, damit der Index aus beiden Werten gebildet werden darf. Nachfolgend wird eine etwa 10-12 cm breite Blutdruckmanschette über dem Knöchel angelegt und aufgeblasen. Mittels Doppler-Sonde (8-10 MHz) kann nun der systolische Verschlussdruckwert der A. dorsalis pedis sowie A. tibialis posterior unter langsamem Ablassen der Luft aus der Blutdruckmanschette bestimmt werden (Lawall et al., 2015).

Bei der ABI-Messung ist darauf zu achten, dass die Manschettengröße an den Arm- und Beinumfang angepasst werden sollte. Weiterhin können auch semiautomatische Geräte zur Blutdruckmessung bzw. andere Pulssensoren verwendet werden, wenn sie für die ABI-Messung validiert sind (Lawall et al., 2015).

Der ABI wird abschließend aus dem Quotienten des niedrigsten Knöchelarteriendruckes und des mittleren Armarteriendruckes der gemessenen Seite berechnet (Lawall et al., 2015).

Alternativ können auch zwei systolische Verschlussdruckwerte für die A. tibialis anterior und die A. tibialis posterior für ein Bein angegeben werden. Zur Diagnose der pAVK wird dann der niedrigere systolische Verschlussdruckwert verwendet, zur Bewertung der Kompensation der höhere Verschlussdruckwert.

$$\text{Knöchelarteriendruck} \div \text{Armarteriendruck} = \text{ABI}$$

Für die Primärdiagnose der pAVK wird ein ABI von <0,90 oder der Mittelwert von drei ABI Messungen <0,90 genutzt. Die Diagnose der pAVK anhand des ABI hat eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 96% (Lijmer et al., 1996).

Der positive prädiktive Wert erreicht mehr als 95%. Ein ABI >1,10 oder ein Mittelwert dreier konsekutiver Messungen mit einem ABI >1,00 hat einen negativen prädiktiven Wert von 99% (Stoffers et al., 1996).

In einer Metaanalyse von Xu et al. konnte anhand der Auswertung und des Vergleichs von mehreren Studien bezüglich der ABI-Messung gesehen werden, dass ein ABI <0,90

verlässlich Patienten mit einer relevanten Stenose >50% bei vorhandener pAVK detektiert (Xu et. al. 2010).

Systematische ABI-Bestimmungen nach einem Belastungstest erhöhen die Prävalenz der PAVK um etwa 30%. Eine Abnahme des ABI um 15-20% nach Belastung im Vergleich zum Wert in Ruhe gilt als beweisend für eine pAVK (Lawall et al., 2015).

Je stärker die atherosklerotischen Veränderungen im Bein sind und damit verbunden je eingeschränkter der Blutfluss ist, desto niedriger ist der ABI-Wert. Jedoch können Claudicatio-Beschwerden bei unterschiedlichen ABI-Werten auftreten (Lawall et al., 2015).

Weiterhin korreliert der ABI mit der Schwere der pAVK; mit einem hohen Risiko für Amputation für ABI-Werte <0,50. Ein erhöhter ABI-Wert >1,30 andererseits deutet auf eine Mediasklerose als Sonderform der Kalzifikation der Arterien hin. Erhöhte ABI-Werte werden häufig in älteren Patienten mit Diabetes mellitus und terminaler Niereninsuffizienz beobachtet. Eine beträchtliche Anzahl dieser Patienten hat begleitend eine arterielle Verschlusskrankheit (Aboyans et al., 2008; Frank et al., 2019).

Bei diesen Patienten kann die Diagnose der pAVK nicht allein durch Messung des ABI gestellt werden. Dies betrifft ca. 10-30% der Diabetiker (Lawall et al., 2015, 2017).

Tabelle 2: ABI-Kategorien zur Abschätzung des PAVK-Schweregrades (angelehnt an Lawall et al. 2015).

ABI-Wert	Schweregrad der pAVK
>1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
>0,9	Normalbefund
0,75-0,9	leichte pAVK
0,5-0,75	mittelschwere pAVK
<0,5	schwere pAVK (kritische Ischämie)

4.5.2 Farbkodierte Duplexsonographie

Die duplexsonographische Untersuchung der Gefäße ist die bildgebende Methode der ersten Wahl zur Beurteilung der Arterien des Körpers (Aorta und ihre Äste, Beckenarterien, periphere Arterien der Beine und Arme). Sie hat eine ausschlaggebende Position in der Stufendiagnostik der pAVK und wird vor invasiven Maßnahmen zur weiteren Therapieplanung genutzt (Frank et al., 2019; Lawall et al., 2015, 2017).

Mit einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 98% im Vergleich zu DSA-Bildern, welche intraoperativ oder periinterventionell erstellt wurden, konnte die farbkodierte Duplexsonographie als diagnostische Methode bei Patienten zur Therapieplanung

und -entscheidung bzgl. Bypass-Operation oder endovaskulärer Therapie effektiv genutzt werden (Boström et al., 2001; Frank et al., 2019; Lawall et al., 2015).

Mittels zusätzlicher Nutzung des pw-Dopplers sowie des farbkodierten Duplexverfahrens können weitere Aussagen zur Hämodynamik, Stenosen und Verschlüssen erfolgen (Pollak et al., 2012).

Weiterhin können mittels farbkodierter Duplexsonographie verschiedene differentialdiagnostische Erkrankungen wie muskuläre Kompressionssyndrome oder Vaskulitiden erkannt werden.

Jedoch ist zu beachten, dass die Aussagekraft sowie die Durchführung von der Erfahrung des Untersuchers abhängig sind (Pollak et al., 2012).

4.5.3 Belastungsuntersuchung zur Objektivierung der Claudicatio-Beschwerden

Zur Objektivierung, Verlaufskontrolle sowie Evaluation des Therapieerfolges können regelmäßige Belastungsuntersuchungen in Form einer standardisierten Gehstreckenbestimmung mittels Metronoms oder Laufbandergometrie erfolgen.

Primär wird zunächst der ABI bestimmt. Danach kann die Gehfähigkeit in Form von schmerzfreier Gehstrecke, maximaler Gehstrecke, Gehzeit sowie ABI-Bestimmung nach Belastung (z.B. auf einem Laufband mit 3,2 km/h und 10-12% Steigung) erfasst werden. Eine Abnahme des ABI um 20% nach Belastung ist beweisend für die Diagnose der pAVK (Frank et al., 2019; Gerhard-Herman et al., 2017; Lawall et al., 2015; Stivalet et al., 2019).

4.5.4 Photoplethysmographie

Die Photoplethysmographie (PPG) erlaubt es Schwankungen des Blutvolumens im Gefäßbett in Zusammenhang zum zeitlichen Verlauf zu setzen. Die Differenz in der Absorption von Lichtemissionen (z.B. im Rot- und Infrarotlicht) (Abbildung 1) des Blutes zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ermöglicht es den Perfusionsstatus zu beurteilen. Diesbezüglich erfolgt die Registrierung mittels optischer Fotosensoren, wobei ein direkter Hautkontakt notwendig ist. Der Sensor erfasst die Perfusion lediglich in einem kleinen Hautareal direkt unter dem Sensor (Hülsbusch, 2008).

Mittels PPG werden Hautperfusion, Vitalparameter wie Herzfrequenz sowie deren Variabilität, Atemfrequenz und Oxygenierung erfasst (Allen, 2007; Alnaeb et al., 2008; Hülsbusch, 2008; Moraes et al., 2018).

Vorteile des Verfahrens sind die schnelle und kostengünstige Durchführbarkeit, Flexibilität und Einfachheit der Anwendung, weswegen dieses Messverfahren im heutigen medizinischen Alltag weit verbreitet ist (Allen, 2007; Hülsbusch, 2008; Moraes et al., 2018). Aufgrund des direkten Hautkontaktes können Perfusionsmessungen in verletzten Hautarealen wie Wunden, Brandverletzungen oder transplantierte Haut jedoch nicht durchgeführt werden (Hülsbusch, 2008).

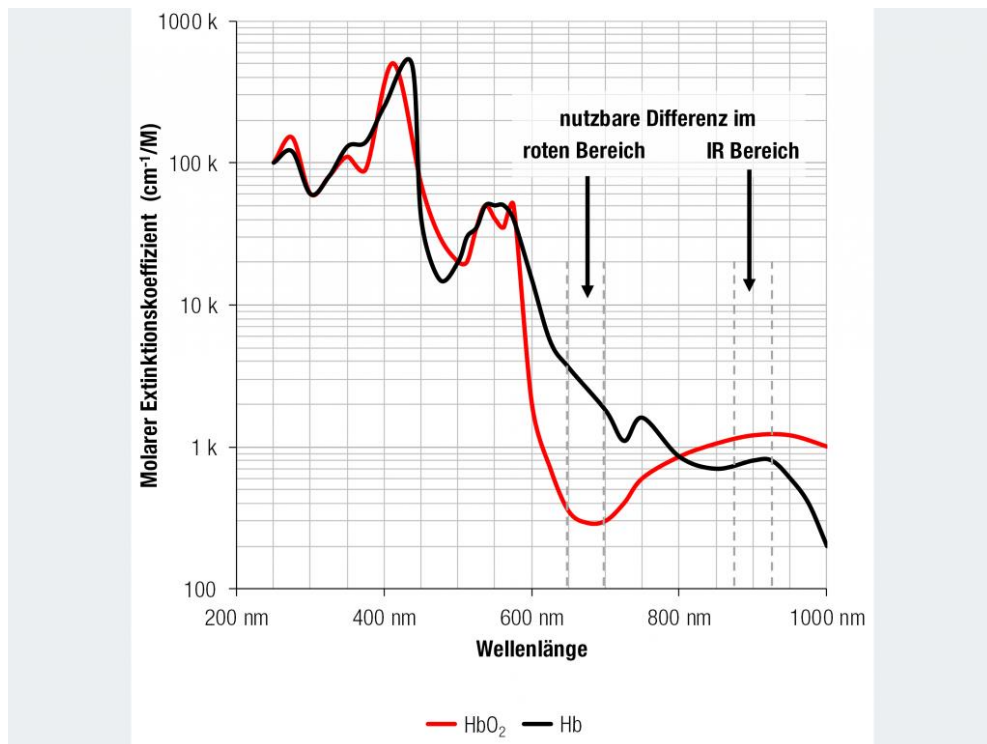


Abbildung 1: Differenz in der Absorption von Lichtemissionen im Rot- und Infrarot (IR)-Bereich zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (entnommen aus Giersch & Zenkner 2019).

4.5.5 Kontaktlose Photoplethysmographie

Die kontaktlose Photoplethysmographie (kPPG) bietet eine geeignete Alternative zur konventionellen Photoplethysmographie und beruht auf dem gleichen Messprinzip wie ebendiese (Hülsbusch, 2008).

Durch Weiterentwicklung der digitalen Kameratechnik ist es möglich kontaktlos eine Photoplethysmographie durchzuführen, indem die verschiedenen Änderungen des reflektierten Lichtes auf der Haut wahrgenommen werden können. Statt eines Fotodetektors wird hier eine hocheinsensitive Videokamera genutzt.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass mittels kPPG die Perfusion der Hände, der Haut, der Retina sowie die Vitalparameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz, periphere

Sauerstoff-Sättigung) von Frühgeborenen auf der Intensivstation erfolgreich gemessen werden konnten (Hassan et al., 2018; Kamshilin et al., 2015; Liu et al., 2015; Takano & Ohta, 2007; Villarroel et al., 2014).

In diesem Rahmen konnte ein spezielles Patientenklientel (Frühgeborene) gemessen werden, bei dem durch übliches Monitoring mittels klassischer Photoplethysmographie und daraus resultierendem lokalem Kontakt die Gefahr von Hautverletzungen, Stress und Schmerzen besteht. Jedoch sind bei der kPPG verschiedene Limitationen zu beachten. Da Bildsequenzen für eine bestimmte Zeit aufgenommen werden, kann es je nach Dauer der Messung zu Bewegungsartefakten kommen. Während der Aufnahme ist die Region of Interest (ROI) bereits festgelegt, da sich jedoch das Hautareal darunter ggf. bewegt, würde dementsprechend zu jedem Zeitpunkt ein unterschiedliches Hautareal gemessen werden. Je nach Auswahl, Größe und Dauer bzw. Geschwindigkeit der Bewegung kann das gemessene Signal im schlimmsten Fall aufgrund der Störfaktoren unbrauchbar sein (Hassan et al., 2018; Hülsbusch 2008; Villarroel et al. 2014).

In diesem Kontext ist es somit wichtig, das gewünschte zu messende Areal möglichst ruhig zu halten und dem Patienten dies zu kommunizieren. Ggf. kann durch verschiedene Stützkomponenten eine stabile Lage erreicht werden, wobei darauf zu achten ist, dass diese die Perfusion nicht beeinflussen (Hülsbusch 2008).

Jedoch können häufig unwillkürliche Bewegungen der Patienten, z.B. im Rahmen einer Grunderkrankung (Tremor, Restless-Legs-Syndrom etc.), Atmung oder aufgrund des Alters (Frühgeborene), nicht immer unterdrückt werden (Takano & Ohta, 2007; Villarroel et al. 2014).

Weiterhin kann sich die Struktur bzw. der Aufbau der Haut, die in der ROI liegt, individuell unterscheiden. Diesbezüglich wäre die Struktur der Haut bei Ulzerationen oder Ödemen pathologisch verändert, wodurch sich auch das zu messende Perfusionssignal verändern kann. Auch kann es im Rahmen des unterschiedlichen Hautkolorits bei Patienten mit verschiedener ethnischer Abstammung zu Veränderungen im kPPG-Signal kommen (Hülsbusch 2008).

Die Belichtung des gewählten Hautareals spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, da diese möglichst konstant und ohne Schwankungen in der Intensität mit Optimierung der Kamerasensitivität im zu messenden Wellenbereich sein sollte. Umgebungslicht reicht wiederum aufgrund des nur geringen Nutzens des damit verbundenen zurückgestreuten

Lichtsignales für eine adäquate Messung wegen der hohen Empfindlichkeit der Kamera nicht aus (Hassan et al., 2018; Hülsbusch 2008; Takano & Ohta, 2007; Villarroel et al. 2014).

Somit sind eine hohe Intensität, angepasst an die Kamerasensitivität im gewünschten Wellenbereich, Homogenität und zeitliche Konstanz der Lichtquelle wichtig um mögliche Störfaktoren zu reduzieren (Hülsbusch 2008).

4.6 Ziel der Arbeit

Das primäre Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob die kontaktlose Photoplethysmographie (kPPG) in der Lage ist die periphere Pulsation in Patienten mit diagnostizierter pAVK zu erfassen.

Um das primäre Ziel der Studie erreichen zu können, wurden Patienten mit diagnostizierter pAVK eingeschlossen. Weiterhin sollte beim sekundären Endpunkt geprüft werden, ob es zu messbaren Änderungen des Perfusionssignals durch Elevation der Beine (modifizierter Bürger-Test) kommt und diese Rückschlüsse auf den peripheren Perfusionsdruck als tertiären Endpunkt zulassen.

5 Material und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

Für die durchgeführte Studie wurden Patienten mit bereits diagnostizierter pAVK und einem Alter >18 Jahren eingeschlossen. Die Patienten wurden in den AGAPLESION DI-AKONIE KLINIKEN KASSEL während des stationären Aufenthaltes rekrutiert.

Die Diagnose der pAVK basierte auf den Messungen des ABI-Wertes von <0,9 (Einzelmessung) oder des Mittelwertes von drei ABI-Werten <0,9 (Mittelwert dreier konsekutiver Messungen) mit Auswahl des niedrigsten gemessenen ABI-Wertes der A. tibialis anterior oder A. tibialis posterior, oszillographischen sowie duplexsonographischen Befunden, letztere wurden durch Fachärzte/innen für Angiologie erhoben.

Das Patientenkollektiv wurde gemäß der S3-Leitlinie der pAVK in 5 Gruppen nach den ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK Schweregrades (<0,50 (schwer) vs. 0,50-0,75 (mittelschwer) vs. 0,75-0,90 (leicht) vs. 0,90-1,30 (normal) vs.>1,30 (falsch hoch, V.a. Mediasklerose)) eingeteilt (Lawall et al. 2015).

Die medizinische Anamnese sowie die klinische Vorbereitung und Diagnose basierten auf dem Leitliniendokument der European Society of Cardiology, den „ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease, 2011“ (Tendera et al., 2012) und auf der „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)“ (Lawall et al., 2015).

Ausschlusskriterien wurden aus Parametern gebildet, die die Messung der kontaktlosen Photoplethysmographie eventuell einschränken könnten und damit als potentielle Einflussfaktoren gelten: Rezentes Beintrauma, Verbrennungen, massive Beinödeme, fortgeschrittene chronisch venöse Insuffizienz (Stadium C3 oder größer entsprechend der CEAP Klassifikation), Fieber, Beinamputation, arterielles Entrapment, kardiale Arrhythmien, Hauterkrankungen, Hyperthyreose, akute Lumboischialgie, sichtbarer Tremor der unteren Extremitäten, Koma.

5.2 Größe des Patientenkollektives

Als Kriterium für die Machbarkeit der photoplethysmographischen Messung wählten wir die Fähigkeit der Methode die Pulsation der Perfusion messen zu können. Wir erwarteten eine Sensitivität der Methode in der Population von 90%, d.h. wir erwarteten, dass in 90% aller Patienten eine photoplethysmographische Messung möglich sein würde. Weiter

forderten wir für diese Machbarkeitsstudie eine untere Grenze von 80% für die Sensitivität. Eine Probenabschätzung wurde unter Verwendung des exakten Binominal Tests in R (R Foundation for Statistical Computing, R Version 3.5) durchgeführt. Mit den obigen Angaben wurden 50 auswertbare Datensätze benötigt, um ein 95% Konfidenzintervall der Sensitivität von [0.8 ... 1.0] zu erzielen. Um das Studienziel zu erreichen, wurden mindestens 50 auswertbare Datensätze benötigt. Um mögliche fehlerhafte oder fehlende Datensätze auszugleichen, wurde initial geplant bis zu maximal 60 Patienten in die Studie einzuschließen.

5.3 Ethikkommission

Die Patienteninformation, der Untersuchungsaufbau, die Methodik sowie die Durchführung der angewandten Messverfahren in dieser Studie wurden von der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg beraten sowie genehmigt (Referenznummer: Studie 158-18).

5.4 Patienteninformation und Einverständnis

Vor Beginn studienspezifischer Untersuchungen oder Messungen wurde der Patient ausführlich durch den Studienarzt über die Studie sowie die zugehörige Datenschutzerklärung aufgeklärt. Die Einverständniserklärung zur Teilnahme wurde vom Patienten und dem Studienarzt unterzeichnet und datiert.

Die verwendete Studieninformation und die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurden von der zuständigen Ethikkommission zur Verwendung in der Studie genehmigt und wurde in der Muttersprache des Patienten verfasst.

Der Patient erhielt ausreichend Zeit die Studieninformation eingehend zu lesen und diesbezügliche Fragen mit dem Studienarzt zu besprechen. Zu diesem Zweck bekam der Patient eine in dessen Muttersprache verfasste Studieninformation ausgehändigt.

Der Patient war zu jedem Zeitpunkt frei in seiner Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen. Diese Entscheidung hatte zu keinem Zeitpunkt einen Einfluss auf die Behandlung des Patienten.

Eine Kopie der unterzeichneten Einverständniserklärung wurde dem Patienten auf Wunsch ausgehändigt und eine zweite Kopie in den Studienunterlagen aufbewahrt.

Die Patientenaufklärung enthielt die folgenden Elemente: Informationen sowie Ziel der Studie, Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der durchgeführten Untersuchungen

innerhalb der Studie, Information über die Freiwilligkeit der Studienteilnahme, Informationen über die Datenverarbeitung, -vertraulichkeit sowie den Datenschutz, Angaben zur Studiendauer, Kontaktinformation für den Patienten.

5.5 Datenschutz und -erfassung

Die Patientendaten wurden personenbezogen auf Datenerfassungsbögen auf Papier von der behandelnden Studienärztin erfasst. Die personenbezogenen Daten wurden anschließend in eine elektronische Studiendatenbank (RedCap, Research Electronic Data Capture: Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA) übertragen. Die elektronische Studiendatenbank lief auf einem gesicherten Webserver, auf den ausschließlich der Studienleiterin sowie die Promovierende Zugriff hatten. Die Eingabe der Daten erfolgte über ein Web Interface über eine gesicherte Verbindung. Der Studienrechner selbst sowie der Zugang zur elektronischen Datenbank waren vor unberechtigtem Zugriff mit einem Passwort geschützt.

Die Erfassung der Daten in die Datenbank erfolgte zunächst handschriftlich auf einen dafür entworfenen Erfassungsbogen. Anschließend wurden die Daten elektronisch pseudonymisiert erfasst. Die Studienleiterin unterhielt eine Liste mit den in der Datenbank verwendeten Codes zur Pseudonymisierung und einem Verweis auf den Patienten unter Verschluss.

Für die Auswertung wurden die Daten pseudonymisiert aus der Datenbank exportiert, d.h. die Daten enthielten nach dem Export weder Initialen, Geburtsdaten, oder andere personenbezogenen Merkmale des Patienten.

Zur Publikation wurden die Daten anonymisiert. Merkmale, die einem Patienten zugeordnet werden könnten, wurden vor der Publikation entweder entfernt oder gingen durch die statistische Analyse der Daten verloren.

Personenbezogene Daten auf Datenerfassungsbögen waren ausschließlich der Doktorandin und der Studienleiterin zugänglich. Die in der Datenbank erfassten personenbezogenen Daten waren nur der Studienleiterin zugänglich. Die pseudonymisierten Daten wiederum waren ausschließlich der Studienleiterin sowie dem Statistiker zugänglich. Hierauf wurde in der Patienteninformation hingewiesen.

5.6 Anamnese und klinische Untersuchung

Zu Beginn der Untersuchung wurde bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Hierbei wurden folgende Punkte erfasst: Anamnese (Alter, Gewicht, Risikofaktoren, relevante Dauermedikation), Fontaine Klassifikation, standardisierte Gehstrecke, Duplexsonographie, Körpertemperatur, Blutdruck beider oberer Extremitäten, Palpation der Pulse der unteren Extremitäten (femoral, popliteal, tibialis anterior, tibialis posterior), ABI-Messung in Ruheposition, modifizierter Bürger-Test, Lichtreflexplethysmographie der beiden Großzehen.

Die ABI-Messungen in Ruhe- und Elevationsposition sowie die Lichtreflexplethysmographie der Großzehen wurden mithilfe des Doppler-Systems „vasodop 320“ der Firma ELCAT (ELCAT GmbH, Bgm.-Finsterwalder-Ring 27, 82515 Wolfratshausen, Deutschland) durchgeführt und erfasst.

Die während der Messung verwendete Medikation wurde dokumentiert. Einfluss auf die bestehende Medikation wurde nicht genommen.

5.7 Versuchsablauf

5.7.1 Modifizierter Bürger-Test

Anschließend an die körperliche Untersuchung erfolgte ein für die Studie modifizierter Bürger-Test, bei dem die verwendete Elevation der Beine auf den Kriterien für die Definition der kritischen Extremitätenischämie (CLI-critical limb ischemia) basierte (Constans et al., 2019).

Ein Perfusionsdruck von <30 mmHg ist eines der verwendeten validen diagnostischen Kriterien der CLI (Constans et al., 2019). Dieser Perfusionsdruck entspricht einer Wassersäule von 41 cm und somit der Zielelevationshöhe der Unterschenkel in dieser Studie. In diesem Rahmen erfolgte eine ABI-Bestimmung in Ruheposition, danach eine Zwischenwertbestimmung in 20cm Elevation und schließlich eine weitere ABI-Bestimmung in 40cm Elevation.

Die Untersuchungen wurden bei einer Raumtemperatur von 20°C und in einem fensterlosen Untersuchungsraum mit stabilem, nicht flackerndem Halogenlicht durchgeführt.

Als Lichtquelle wurde die OP-Leuchte Mach M2 F/H (Dr. Mach GmbH & Co. KG, Flossmannstrasse 28, 85560 Ebersberg, Deutschland) genutzt.

5.7.2 Versuchsaufbau

Der Patient befand sich in Rückenlage auf der Untersuchungsliege. Auf einer Seite der Untersuchungsliege auf Höhe der unteren Extremitäten wurde eine Kamera platziert, die den Bereich der unteren Extremitäten erfasste. Mit dieser Kamera wurden hochaufgelöste Farbsequenzen der unteren Extremitäten, spezifisch des lateralen Unterschenkels vom Knie bis zum Knöchel, aufgenommen. Die Dauer einer einzelnen Bildsequenz betrug ca. 60 Sekunden. Pro Sekunde wurden dabei ca. 30 hochaufgelöste Farbbilder erfasst. Nach Beendigung der Messung am ersten Unterschenkel erfolgte anschließend die Messung am zweiten in gleicher Weise.

Aus den aufgezeichneten Bildsequenzen wurde anschließend nach Beendigung der Untersuchung das kontaktlose Photoplethysmogramm berechnet.

Für die Referenzmessung der kontaktlosen Photoplethysmographie (kPPG) befanden sich die unteren Extremitäten flach auf der Untersuchungsliege. Die Elevation der unteren Extremitäten betrug in dieser Situation 0 cm.

Für die weitere Untersuchung werden die unteren Extremitäten beidseits für die Messungen schrittweise vom Untersucher angehoben und die Fersen auf eine stabile Unterlage gelegt. Messungen der kPPG werden vom Untersucher bei einer Fersenelevation von 20 cm und 40 cm durchgeführt.

Die oben beschriebenen Bildsequenzen von ca. 60 Sekunden Länge wurden bei jeder dieser Messungen ebenfalls aufgezeichnet. Die Höhe der Elevation wurde von der Oberfläche der Untersuchungsliege bis zur Ferse gemessen.

Das Messsystem bestand aus einer Farbkamera sowie einem Computer, um die Bildsequenzen der Unterschenkel digital aufzunehmen, abzuspeichern und anschließend zu verarbeiten. Die Kamera war seitlich von der Liege auf Höhe der Unterschenkel platziert. Der Abstand und die Ausrichtung der Kamera zum Unterschenkel wurden so eingerichtet, dass der Unterschenkel und der Fuß auf der Kamera den Aufnahmebereich der Kamera möglichst vollständig nutzen. Eine Aufnahme des Gesichtes des Patienten erfolgte zu keinem Zeitpunkt.

Die Untersuchung des Patienten inklusive der videographischen Erfassung der Hautperfusion erforderte insgesamt ca. 30-45 Minuten.

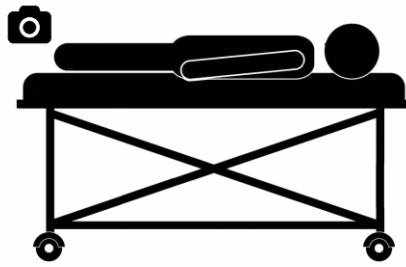


Abbildung 2: Referenzmessung vor Elevation der unteren Extremitäten.

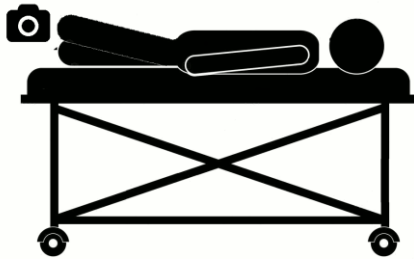


Abbildung 3: Elevation der unteren Extremität um 20 cm. Die Ferse wird während der Messung gestützt.

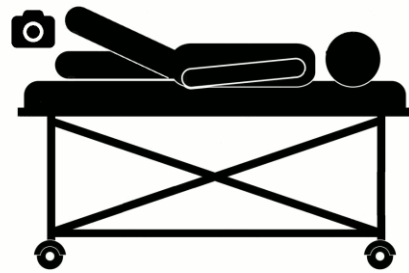


Abbildung 4: Elevation der unteren Extremität um 40 cm. Die Ferse wird während der Messung gestützt.

5.8 Kameratyp

Zur Erfassung der Bildsequenzen wurde die industrielle digitale Hochleistungskamera RealSense D435 der Firma Intel verwendet. Die Kamera hatte eine typische Auflösung im Farb- und Schwarzweißbereich von 1280 Pixel x 960 Pixel und eine Bildwiederholungsrate von 30 Bildern pro Sekunde. Die Kamera wurde über eine USB 3.0 Verbindung mit dem Messrechner verbunden.

Bei dem Rechner zur Erfassung der Bilddaten handelte es sich um einen handelsüblichen Laptop Computer, der in der europäischen Union zugelassen war. Für die Einstellung der Kamera wurde die Software RealSense-Viewer von Intel verwendet. Die Datenaufzeichnung erfolgte ebenfalls unter Verwendung des RealSense-Viewers von Intel.

Der RealSense-Viewer lud die Daten von der Kamera und speicherte die Bilddaten auf eine externe Festplatte, welche mit dem Messrechner verbunden war. Die externe Festplatte wurde unter Verschluss aufbewahrt und war nur der Studienleiterin und der Doktorandin zugänglich.

5.9 Verarbeitungsprozess

Die Verarbeitung des Videomaterials erfolgte mithilfe der wissenschaftlichen Programmiersoftware MATLAB 2019b (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts) sowie untersuchungsspezifischer Analyseprogramme basierend auf den Arbeiten von Unakafov (Unakafov, 2018; Unakafov et al., 2018).

Die Videosequenzen der Messungen wurden mit einer Auflösung von 640 Pixel x 480 Pixel bei 30 Bildern pro Sekunde (für eine Dauer von ca. 60 Sekunden) aufgenommen. Zunächst wurden die Videosequenzen in einzelne Farbbilder unterteilt. Nicht auswertbare Bilder wurden bei der manuellen Sichtung erkannt und direkt ausgesiebt. Danach wurde zunächst zur Selektion des Unterschenkels und Fußes aus allen Bilddateien einer Videosequenz (Messung) ein Summationsbild erstellt. In diesem konnte nun die Region auf Interest (ROI), d.h. die Kontur des Unterschenkels, manuell sowie semi-automatisch mittels Abfahrens des gewünschten Bereiches (hier Unterschenkel) festgelegt werden. Ergänzend wurde ein Referenzbereich im Hintergrund des Summationsbildes festgelegt.

Danach wurde der nicht markierte, außerhalb der ROI liegende, Bereich aus den Bilddateien entfernt, sodass lediglich die ROI zur Auswertung weiterverarbeitet wurde.

Die perfusionsbedingte Modulation des kPPG-Signals lag deutlich $<1\%$. Zur Extraktion

dieses Modulationsanteils wurde das aufgenommene kPPG-Signal einem mehrstufigen Prozess unterworfen.

Das kPPG-Signal bestand aus 3 Farbkomponenten: Rot, Blau und Grün. Die stärkste Modulation fand dabei im grünen Farbbereich statt, allerdings fanden sich auch relevante Modulationen in den anderen Farbbereichen (Hülsbusch, 2008).

Das Signal in allen drei Farbkkanälen bestand aus 2 Komponenten, dem Signaloffset und der Modulation durch die Änderungen der Absorption durch die pulsatile Blutvolumenänderung. Der Offset entsprach dabei der im Bild dargestellten Helligkeit für den jeweiligen Farbkkanal und war deutlich größer als die Modulation des Signals, die deutlich weniger als 1% des Signals ausmachte. Unter idealen Bedingungen war der Offset zeitlich konstant. In der Realität kam es durch die Veränderungen der Beleuchtungssituation (Intensitätsänderung der Beleuchtung, Änderung der Beleuchtungssituation durch Bewegungen des ärztlichen Personals oder des Patienten im Raum) jedoch zu zeitlichen Änderungen. Zunächst wurden daher der Offset und zeitliche Trends im Offset rechnerisch (z.B. durch Hochpass-Filterung) entfernt. Das erhaltene Signal enthielt anschließend ausschließlich die plethysmographische Modulationskomponente, die zur Extraktion der plethysmographischen Pulssignale verwendet wurde.

Danach erfolgte die Pulsextraktion aus dem vorbereiteten kPPG-Signal mittels verschiedener in der Literatur beschriebener Verfahren. Insgesamt wurden im Rahmen der Arbeit 11 unterschiedliche Verfahren verwendet. Diese Verfahren werden im Anhang näher erläutert.

Nach der Pulsextraktion aus dem kPPG-Signal wurde mithilfe der Fourier-Transformation das Signal in seine Frequenzanteile zerlegt, um zu überprüfen, ob sich kardiale Frequenzkomponenten in dem Messzeitraum von 60 Sekunden nachweisen lassen. Hierzu wurde die Continuous Wavelet Transformation (CWT) verwendet, welche kardiale Frequenzanteile innerhalb des extrahierten kPPG-Signals detektierte, die sich innerhalb des Frequenzbereiches von 0,5 Hz (30 bpm) und 2,0 Hz (120 bpm) befanden. Ein Referenzsignal außerhalb dieses Bereiches zwischen 5,0 und 15,0 Hz wurde auf gleiche Weise bestimmt (Abbildung 5).

Die CWT ist ein Verfahren der zeitaufgelösten Analyse der Frequenzkomponenten. Sie

ermöglicht die Frequenzkomponenten des zu analysierenden Signals besser zu visualisieren und stellt ein alternatives, aber leistungsfähigeres Analyseverfahren im Vergleich zur „short-term Fourier Transformation“ dar (Komorowski 2016).

Sie ermöglicht die kombinierte Zeit-Frequenz-Intensitäts-Darstellung eines Signals. Auf diese Weise kann in der drei dimensional Darstellung eine vertikale Achse mit den Frequenzkomponenten des Signals mit einer anderen Achse, auf der die Änderungen der Komponenten über die Zeit sichtbar werden, in Zusammenhang gebracht werden (Hülbusch 2008).

In dieser Arbeit wurde die Intensität der CWT innerhalb des kardialen Frequenzbereiches (0,5 - 2,0 Hz) mit der Intensität innerhalb des Referenzbereiches (5,0 – 15,0 Hz) verglichen.

Hierzu wurden die Signalintensitäten innerhalb des kardialen und innerhalb des Referenzbereiches statistisch unter Verwendung eines t-Tests miteinander verglichen.

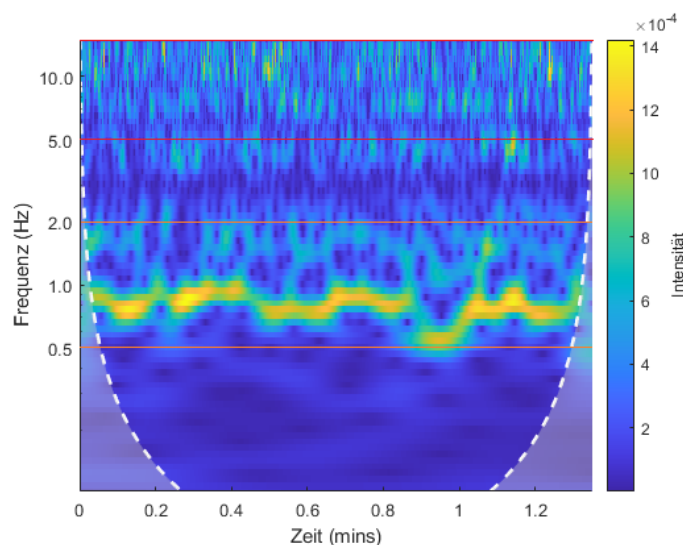


Abbildung 5: Drei dimensionale Wavelet Analyse: Intensität der kontinuierlichen Wavelet Transformation innerhalb und außerhalb des Frequenzbereiches von 0,5 Hz und 2,0 Hz unter Miteinbeziehung der Zeit.

Die CWT wurde für den Frequenzbereich von 0,1 bis 15 Hz bestimmt und bei allen Datensätzen angewandt. Für die Analyse wurden die Datensätze in 2 Kohorten unterteilt. Die erste Kohorte bestand aus allen Datensätzen unabhängig von der zeitlichen Länge der zugrundeliegenden Aufzeichnung. In der zweiten Kohorte wurden ausschließlich Datensätze mit einer Länge von >30 s zusammengefasst.

Dieser Bearbeitungsprozess mit Verwendung der 11 unterschiedlichen Verfahren zur Pulsextraktion wurde auch für die Auswertung des sekundären Endpunktes (Elevationsabhängigkeit der Perfusion) angewandt. Insgesamt war die Signalintensität eher klein, bei gleichzeitiger hoher Variabilität (kleines Signal zu Rausch-Verhältnis). Die Auswertung des sekundären Endpunktes basierte im Gegensatz zum primären Endpunkt auf der Analyse kleiner elevationsinduzierter Perfusionsänderungen. Es bestand somit das Risiko kleinere Änderungen der Perfusion für den sekundären Endpunkt zu übersehen. Aus diesem Grund wurden die Daten artgleicher Messungen zusammengefasst. Es erfolgte eine Gruppierung in eine RGB (RGB, RED, BLUE, GRN) - und CHROM (CHR, GMR, GRD, POS) -Gruppe, um auf diese Weise das Übersehen von möglichen Effekten zu reduzieren.

5.10 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Kategorische Variablen wiederum als Anzahl und Prozentsatz (Patientendaten und primärer Endpunkt). Einige Daten wurden gegebenenfalls in graphischer Form dargestellt: Kontinuierliche Variablen als Boxplot (sie stellen den Median, die mittleren 50% der Werte (Interquartil-Bereich), die Streuung und die Ausreißer einer Verteilung dar und können die zentrale Tendenz sowie die Verteilungsform einfach veranschaulichen (Döring 2016)), kategorische Variablen als Barplot.

Für den primären Endpunkt wurde untersucht, inwieweit die Gesamtintensität der CWT Komponenten sich im kardialen Bereich signifikant von der Gesamtintensität im nicht kardialen Bereich unterscheidet. Zu diesem Zweck wurden die Verteilung der Intensitäten des Signals im kardialen Frequenzbereich mit der Verteilung der Intensitäten im nicht kardialen Frequenzbereich über die gesamte Messdauer verglichen. Der Vergleich der beiden Verteilungen der Intensitäten (kardial vs. nicht kardial) erfolgte aufgrund der vorliegenden Normalverteilung anhand eines t-Tests.

Für den sekundären Endpunkt wurde ein linearer Zusammenhang für die Signale der kontaktlosen Photoplethysmographie und den klinischen Messwerten der pAVK (ABI, Fontaine Klassifikation) sowie der Elevation während des modifizierten Bürger-Tests angenommen, sodass mittels Regressionsanalyse die Parameter der Funktion sowie die Güte des Zusammenhangs geschätzt wurden.

Für die Analyse des sekundären Endpunktes wurden innerhalb jedes Patienten die Messungen des kPPG-Signals auf die Elevation 0 normiert. Der Zusammenhang zwischen klinischem Befund (ABI, Fontaine) und der Elevationshöhe (modifizierter Bürger-Test) auf das Perfusionssignal wurden anhand eines linearen Regressionsmodel untersucht (General Linear Model glm [R package stats]) und grafisch dargestellt.

Die Analyse des sekundären Endpunktes wurde für alle Extraktionsverfahren, sowie für die aggregierten Daten der RGB- und CHROM-Gruppe durchgeführt.

Das verwendete Signifikanzniveau für alle statistischen Vergleiche betrug $p \leq 0,05$.

Alle Analysen wurden mit R (R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Version 4.0) unter Verwendung von R-Studio (Version 1.4) durchgeführt.

6 Ergebnisse

6.1 Basisdaten des Patientenkollektives

Für die durchgeführte Studie wurden 52 Patienten mit bereits diagnostizierter pAVK und einem Alter >18 Jahren während des stationären Aufenthaltes in den AGAPLESION DI-AKONIE KLINIKEN KASSEL rekrutiert.

Tabelle 3: Allgemeine demographische Daten des Patientenkollektivs. Daten als Zahlen (%) und Mittelwerte (Standardabweichung) angegeben.

Patientenzahl (n)	52 (100%)
Geschlecht (männlich)	36 (69%)
Alter (Jahre)	66,6 (11,5)
Gewicht (kg)	77,6 (14,0)
Größe (cm)	170,9 (9,2)
BMI (kg/m ²)	26,4 (3,8)

Das Alter der gemessenen Patienten lag im Mittel bei 66,6 Jahren. Insgesamt wurden 16 Frauen und 36 Männer rekrutiert (Tabelle 3).

Es wurden Patienten mit einem pAVK-Stadium nach Fontaine von II bis IV in die Studie eingeschlossen. Dabei dominierte vor allem das Stadium IIb nach Fontaine (53,8%) (Abbildung 6).

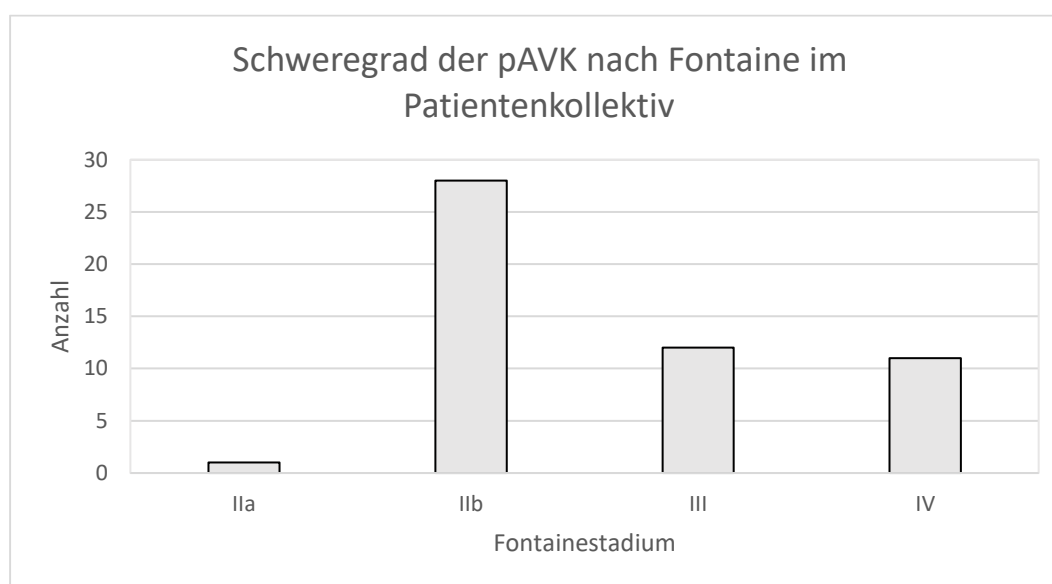


Abbildung 6: Schweregrad des pAVK-Stadiums nach Fontaine im Patientenkollektiv.

Der Body-Mass-Index wurde nach persönlichen Angaben der Patienten berechnet und lag im Mittel bei 26,4 kg/m².

Bezüglich der Risikofaktoren waren 15 Patienten (28,8%) von einer Niereninsuffizienz betroffen (Tabelle 7 Anhang). Insgesamt gaben ebenfalls 15 Patienten an, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu leiden.

44 Patienten (84,6%) bejahten einen aktuellen bzw. vorherigen Nikotinabusus.

Eine familiäre Disposition bezüglich Gefäßerkrankungen konnte nur in einigen Fällen eruiert werden (15,4%). Die meisten Patienten machten diesbezüglich keine Angaben.

Ca. die Hälfte des Patientenkollektives gab eine Hypercholesterinämie und Triglyzeridämie (53,8%) an, wobei die Daten auch hier anamnestisch erfasst wurden.

Ein Großteil der Patienten litt unter einer arteriellen Hypertonie (80,8%).

Die Dauermedikation der Patienten blieb studienbedingt unbeeinflusst und wurde lediglich unverändert erfasst (Tabelle 9 Anhang).

Die Tastbarkeit der peripheren Extremitätenpulse zeigt ein divergentes Bild. Vor allem die Pulsationen der peripheren Arterien der unteren Extremitäten konnten zum Großteil nicht sicher getastet werden (Tabelle 8 Anhang).

Ebenso sind die Ergebnisse der sonographischen Doppler- und Duplexmessung breit gefächert. Diesbezüglich ist anzumerken, dass nahezu alle Patienten ein verändertes Flussprofil der Arterien der peripheren Extremitäten zeigten, was wiederum der bereits diagnostizierten pAVK entspricht (Tabelle 8 Anhang).

6.2 Machbarkeit der Messung der mikrovaskulären Pulsationen mittels kPPG

Als primärer Endpunkt wurde die Machbarkeit der Messung der mikrovaskulären Pulsationen mittels kontaktloser Photoplethysmographie bei Patienten mit diagnostizierter pAVK der unteren Beinarterien gewählt.

Die Nullhypothese der Studie war, dass ein kardiales Pulssignal mittels kontaktloser Photoplethysmographie-Messung nicht nachweisbar ist; also kein Unterschied zwischen kontaktlos erfassten Photoplethysmographie-Signalen im kardialen und außerhalb des kardialen Frequenzbereiches vorhanden sei.

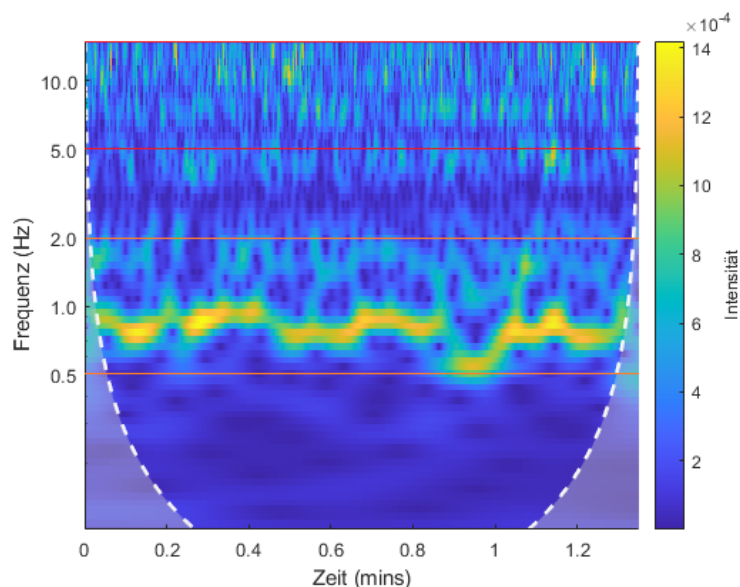


Abbildung 5: Drei dimensionale Wavelet Analyse: Intensität der kontinuierlichen Wavelet Transformation innerhalb und außerhalb des Frequenzbereiches von 0,5 Hz und 2,0 Hz unter Miteinbeziehung der Zeit.

Die Ergebnisse des Vergleichs des kardialen Signals gegenüber dem nicht kardialen Signal sind in den folgenden Tabellen für alle Patienten, alle Elevationshöhen, sowie jeweils separat für das rechte und linke Bein dargestellt und für alle Methoden zusammengefasst. Hierbei ist in der Tabelle jeweils aufgeführt, ob das kardiale Signal statistisch signifikant größer, gleich oder kleiner als das nicht kardiale Signal ist.

Geplant war eine Erfassung von Videosignalen von mindestens 30s Dauer. Bei Durchsicht der Sequenzen ergab sich jedoch bei einigen Patienten eine kürzere Aufzeichnungszeit. Es erfolgte die Auswertung von den Pulssignalen aus allen Videosequenzen. Zunächst wurden die Sequenzen (>30s) ausgewertet, welche dem Protokoll entsprachen. Anschließend wurden die kürzeren Sequenzen ausgewertet und diese dann mit den längeren Sequenzen verglichen. Diesbezüglich ergab sich zwischen den Auswertungen aller Videosequenzen und den Videosequenzen von mindestens 30s Länge bei den Verfahren BLU, CHR, GMR, GRD, GRN, ICA, POS, RED und RGB kein relevanter Unterschied. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der Auswertung in einer Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4: Nachweis des kardialen kPPG-Signals in den Verfahren BLU, CHR, GMR, GRD, GRN, ICA, POS, RED, RGB in allen Videosequenzen sowie >30s Länge. Zunächst Angabe der Patientenverteilung (n) und nachfolgend statistische prozentuale Verteilung des kPPG-Signals (%).

kardiales kPPG-Signal vs Referenzsignal	0 cm				20 cm				40 cm			
	links		rechts		links		rechts		links		rechts	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
größer	52	100	52	100	52	100	52	100	52	100	52	100
gleich	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
kleiner	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

In diesem Rahmen konnte an beiden Beinen für die Messungen der Patienten in 0, 20cm sowie 40cm Elevation bei allen Methoden ein statistisch nachweisbares Pulssignal gemessen werden (Tabelle 4,5,6).

Bei allen verwendeten Verfahren zur Farbextraktion (BLU, CHR, GMR, GRD, GRN, ICA, POS, RED, RGB) konnte an 100% aller untersuchten Beine in 100% aller Patienten statistisch signifikant das kardiale Pulssignal in 0cm, 20cm sowie 40cm Elevation in allen Videosequenzen sowie Sequenzlängen >30s gemessen werden (Tabelle 4).

Im Gegensatz dazu konnte mit der SSR- und VEC- Methode nicht bei allen Patienten ein Pulssignal nachgewiesen werden.

In der SSR- und VEC- Gruppe konnte gemittelt in ca. 86% der linken Beine, 81% der rechten Beine und 84% (44) der Patienten statistisch signifikant das kardiale Pulssignal in 0cm, 20cm sowie 40cm Elevation in allen Videosequenzen sowie Sequenzlängen >30s erfasst werden.

Es zeigt sich jedoch eine geringere initiale Sensitivität bei der SSR- und VEC-Methode als bei den anderen verwendeten Verfahren. Weiterhin nahm die Anzahl der nicht messbaren Patienten bei zunehmender Elevationshöhe zu, sodass im Umkehrschluss das Pulssignal bei zunehmender Elevationshöhe bei weniger Patienten sicher erkannt werden konnte.

Davon waren 1 bis max. 7 Patienten bei jeweils dem rechten und linken Bein bei über 30s langen und längenunabhängigen Videosequenzen betroffen. Dies zeigte sich bei allen Ergebnissen der SSR- und VEC-Methode unabhängig von der Elevationshöhe und Videosequenzlänge (Tabelle 5,6). Der kleinste prozentuale Anteil im Rahmen des statistischen

Nachweises des Pulssignals lag bei ca. 79% bei Messung des rechten Beines in 20cm Elevation bei über 30s Videosequenzlänge sowie längenunabhängig (Tabelle 5,6). Der Nachweis des kardialen Pulssignals war jedoch weiterhin statistisch signifikant.

Tabelle 5: Nachweis des kardialen kPPG-Signals im SSR-Verfahren in allen Videosequenzen sowie >30s Länge. Zunächst Angabe der Patientenverteilung (n) und nachfolgend statistische prozentuale Verteilung des kPPG-Signals (%).

kardiales kPPG-Signal vs Referenzsignal	0 cm (alle)				20 cm (alle)				40 cm (alle)			
	links		rechts		links		rechts		links		rechts	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
größer	46	89	44	85	44	85	41	79	42	81	44	85
gleich	2	3,8	4	7,7	5	9,6	4	7,7	4	7,7	3	5,8
kleiner	4	7,7	4	7,7	3	5,8	7	14	6	12	5	9,6
kardiales kPPG-Signal vs Referenzsignal	0 cm (>30s)				20 cm (>30s)				40 cm (>30s)			
	links		rechts		links		rechts		links		rechts	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
größer	46	89	44	85	44	85	41	79	42	81	44	85
gleich	2	3,8	4	7,7	5	9,6	4	7,7	4	7,7	3	5,8
kleiner	4	7,7	4	7,7	3	5,8	7	14	6	12	5	9,6

Tabelle 6: Nachweis des kardialen kPPG-Signals im VEC-Verfahren in allen Videosequenzen sowie >30s Länge. Zunächst Angabe der Patientenverteilung (n) und nachfolgend statistische prozentuale Verteilung des kPPG-Signals (%).

kardiales kPPG-Signal vs Referenzsignal	0 cm (alle)				20 cm (alle)				40 cm (alle)			
	links		rechts		links		rechts		links		rechts	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
größer	47	90	44	85	46	88	41	79	43	83	45	87
gleich	1	1,9	4	7,7	3	5,8	4	7,7	3	5,8	3	5,8
kleiner	4	7,7	4	7,7	3	5,8	7	14	6	12	4	7,7
kardiales kPPG-Signal vs Referenzsignal	0 cm (>30s)				20 cm (>30s)				40 cm (>30s)			
	links		rechts		links		rechts		links		rechts	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
größer	47	90	44	85	46	88	41	79	43	83	45	87
gleich	1	1,9	4	7,7	3	5,8	4	7,7	3	5,8	3	5,8
kleiner	4	7,7	4	7,7	3	5,8	7	14	6	12	4	7,7

Somit konnte erfolgreich gezeigt werden, dass die Messung der mikrovaskulären Pulsationen im Bereich der Unterschenkel beidseits mittels kontaktloser Photoplethysmographie bei Patienten mit bereits diagnostizierter pAVK, unabhängig vom jeweiligen

Schweregrad, in 0cm, 20cm sowie 40cm Fersenelevation möglich war.

Die erwartete Sensitivität der Methode zur Erfüllung des primären Endpunktes wurde bei 90% festgelegt. Insgesamt konnte der erwartete Zielwert bei den Methoden BLU, CHR, GMR, GRD, GRN, ICA, POS, RED und RGB erfolgreich erreicht werden.

Lediglich im Farbextraktionsverfahren der SSR- und VEC-Methode zeigen sich Abweichungen im prozentualen Anteil des nachgewiesenen Pulssignals, welche jedoch nicht statistisch signifikant waren. Aber es ergab sich eine geringere Sensitivität als erwartet (<90%) für die SSR- und VEC- Methode im Vergleich zu den anderen verwendeten Methoden. Somit schienen die SSR- und VEC-Methode weniger geeignet für die Untersuchung der mikrovaskulären Perfusion im Rahmen der kontaktlosen Photoplethysmographie-Messung zu sein und wurden aus diesem Grund bei den folgenden Auswertungen nicht verwendet.

6.3 Messbarkeit von Änderungen der mikrovaskulären Pulsation im modifizierten Bürger-Test

Der sekundäre Endpunkt beinhaltete die Untersuchung der Messbarkeit von Änderungen der mikrovaskulären Pulsation während kontrollierter Elevation der Beine im Rahmen des modifizierten Bürger-Testes mittels kontaktloser Photoplethysmographie bei Patienten mit diagnostizierter pAVK der unteren Beinarterien. Die Messungen in 0 cm Elevation wurden innerhalb jedes Patienten normiert.

Die statistischen Verfahren wie auch das Vektor Verfahren wurden aufgrund der Ergebnisse aus 6.2 für die weitere Analyse nicht weiterverwendet.

Die verwendeten Farbextraktionsverfahren zur Auswertung des kPPG-Signals wurden aufgrund der Ähnlichkeit (ausgeprägte visuelle Korrelation im Scatterplot) in 2 Cluster unterteilt: RGB-Cluster bestehend aus den Komponenten RGB, RED, BLUE, und GRN sowie dem CHROM-Cluster bestehend aus den Komponenten CHR, GMR, GRD, POS. Die Komponenten dieser Cluster wurden dann für die folgenden Analysen zusammengefasst, so dass sich eine Variable pro Cluster für die Untersuchung der Änderung der mikrovaskulären Pulsation ergibt. Vor Zusammenfassung wurde eine Prinzipielle Komponenten Analyse der Komponenten (PCA) der Cluster durchgeführt. Die PCA ist eine Methode, um die Varianz der Daten durch die Kombination neuer orthogonaler Vektoren zu beschreiben. In unserer Analyse wurde mehr als 80% der Gesamtvarianz bereits durch

die erste PCA-Komponente bestimmt, die sich als gleichgewichtete lineare Kombination der Clusterkomponenten ergab. Damit entsprechen die neu verwendeten Variablen aus der Zusammenfassung der Clustervariablen dem Mittelwert der Clustervariablen. Ziel war es die Variabilität durch diese Mittelwertbildung zu reduzieren.

Durch diesen Auswertungsprozess konnten die Tendenzen der Ergebnisse am ehesten verdeutlicht werden.

Es erfolgte eine multivariante Regressionsanalyse zur Bestimmung der relativen Änderungen des kardialen Pulssignals der RGB- und CHROM-Gruppe in 0cm, 20cm und 40cm Elevation sowie im Bereich des ganzen distalen Unterschenkels, in der oberen Hälfte sowie im oberen Drittel. Die Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse wurden in Mittelwerten und zugehörigen Standardabweichungen sowie deren Signifikanz in Form eines P-Wertes angegeben (Tabelle 10 und 11).

Die relativen Änderungen des kPPG-Signals in der RGB- sowie CHROM-Gruppe wurden nachfolgend mit den Ergebnissen der ABI-Bestimmung korreliert (Tabelle 10 und 11).

Insgesamt konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des mikrovaskulären Perfusionssignals und der Elevation sowie einem ABI -Wert $>0,9$ im multivariaten Regressionsmodell dargestellt werden (Tabelle 10 und 11). Mit zunehmender Elevation ist eine Zunahme des Perfusionssignals zu beobachten, ebenso für einen ABI-Wert $>0,9$. Ein Zusammenhang zwischen der Lokation der ROI und der Änderung des Perfusionssignals unter Berücksichtigung der Patienten mit Unterschenkel-AVK war statistisch nicht nachweisbar. Dieser Zusammenhang fand sich sowohl bei Anwendung der RGB-Methode als auch der CHROM-Methode; nur die Effektgröße unterschied sich zwischen den Methoden (Tabelle 10 und 11).

Im Folgenden werden die relativen Änderungen des kPPG-Signals im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der RGB-Gruppe sowie der CHROM-Gruppe unter Berücksichtigung der ABI-Kategorien in Box-Plots dargestellt (Abbildung 7 und 8).

Das Perfusionssignal in 0 cm Elevation und damit Neutralnullposition wurde zur Auswertung normiert.

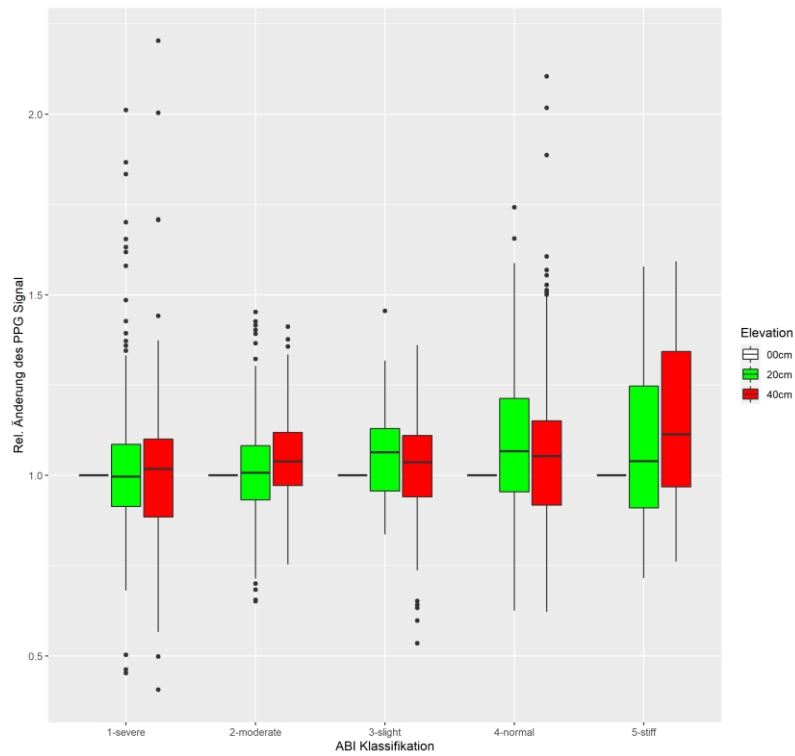


Abbildung 7: Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der RGB-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrades.

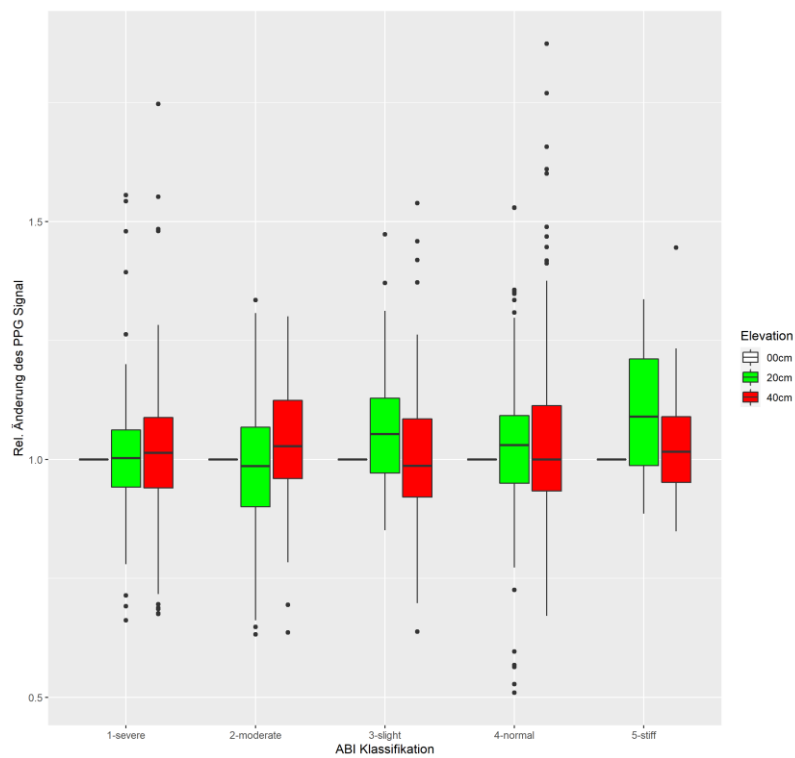


Abbildung 8: Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der CHROM-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der ABI-Kategorien zur Abschätzung des pAVK-Schweregrades.

Dieser oben beschriebene Zusammenhang zwischen der Änderung des mikrovaskulären Perfusionssignals, der Elevation und des ABI-Wertes ist auch gut in den Abbildungen 7 und 8 erkennbar.

Bei den meisten Patienten zeigte sich eine unerwartete Zunahme des Perfusionssignals bei zunehmender Elevationshöhe. Z.T. ließ sich das Perfusionssignal bei 20cm stärker ableiten als bei 40cm Elevationshöhe, wo es wieder tendenziell abnahm. Wiederum war bei zunehmendem Schweregrad der pAVK das Perfusionssignal eher schwächer. Für einen ABI $>0,9$ konnte eine statisch signifikante Zunahme der Perfusion festgestellt werden. Dieser Trend der Perfusionsänderung im Vergleich zur Messung in Neutralnullposition konnte konsistent in den Clustern der jeweiligen Messverfahren gesehen werden, wobei die Ausprägung variabel war.

Zusammenfassend lassen sich Änderungen der mikrovaskulären Pulsation im modifizierten Bürger-Test für unterschiedliche ABI-Werte darstellen. Im multivarianten Regressionsmodell finden sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Perfusion, der Elevation und dem ABI-Wert (Tabelle 10 und 11).

6.4 Korrelation des Pulsationssignals mittels kPPG-Messung mit Fontaine-Stadium

Das durch kPPG-Messung erhaltene Perfusionssignal wurde bei jedem Patienten mit dem zugehörigen erhobenen pAVK-Stadium nach Fontaine verglichen. Dabei wurden die Stadien II-IV ausgewertet, da bei allen Patienten die Gehstrecke aufgrund der vorgeschriebenen pAVK eingeschränkt war. Stadium I tauchte im Patientenkollektiv somit nicht auf und wurde bei der Auswertung dementsprechend nicht angegeben. Es wurden erneut bei den Messverfahren zur Farbextraktion 2 Cluster (RGB- und CHROM-Gruppe) gebildet, die bereits im vorherigen Punkt zum Vergleich der Messergebnisse genutzt wurden.

Insgesamt konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung der Perfusion und der Elevation im multivarianten Modell festgestellt werden. Der Zusammenhang zwischen der Änderung des Perfusionssignals und der Fontaine Klassifikation war nicht durchgehend signifikant. Ein Zusammenhang zwischen der Lokation der ROI und der Änderung des Perfusionssignals war statistisch nicht nachweisbar (Tabelle 12 und 13).

Somit ergab sich keine relevante Korrelation zwischen den Fontaine-Stadien der Patienten und den erhobenen Messergebnissen.

Es konnte aber erneut die Änderung des mikrovaskulären Perfusionssignals bei zunehmender Elevationshöhe unabhängig vom Fontaine-Stadium gesehen werden (Tabelle 12 und 13).

Die relativen Änderungen des kPPG-Signals im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels für die beiden Gruppen RGB und CHROM wurden unter Berücksichtigung des Fontaine Stadiums in Box-Plots dargestellt (Abbildung 9 und 10). Das kPPG-Signal bei 0cm Elevation (Neutralnullposition) wurde erneut normiert.

Die Abbildungen veranschaulichen gut die bereits oben beschriebenen Ergebnisse. Es ergab sich kein relevanter Zusammenhang zwischen den Änderungen des Perfusionssignals und den Fontaine Stadien in beiden Clustern (Abbildung 9 und 10). Jedoch zeigte sich eine Zunahme des Perfusionssignals bei zunehmender Elevationshöhe. In der RGB- und CHROM-Gruppe konnte ein stärkeres Perfusionssignal in Elevation vor allem bei den Fontaine Stadien II und IV abgeleitet werden. Somit konnte eine Perfusionsänderung im Vergleich zur Messung bei 0cm Elevation konsistent in den Clustern der jeweiligen Messverfahren gesehen werden, wobei die Ausprägung erneut variabel war (Abbildung 9 und 10).

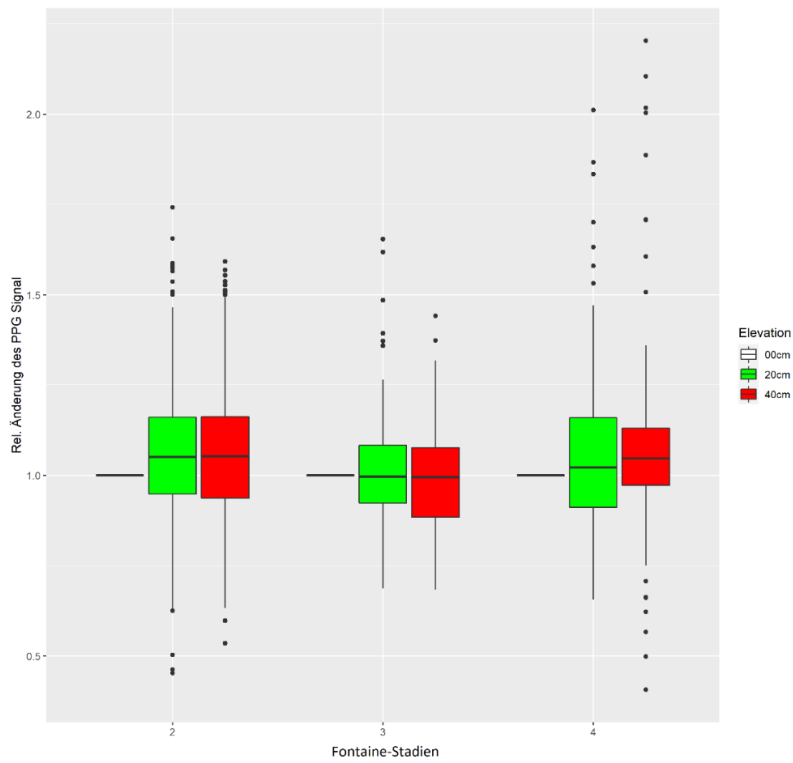


Abbildung 9: Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der RGB-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der pAVK-Stadien nach Fontaine.

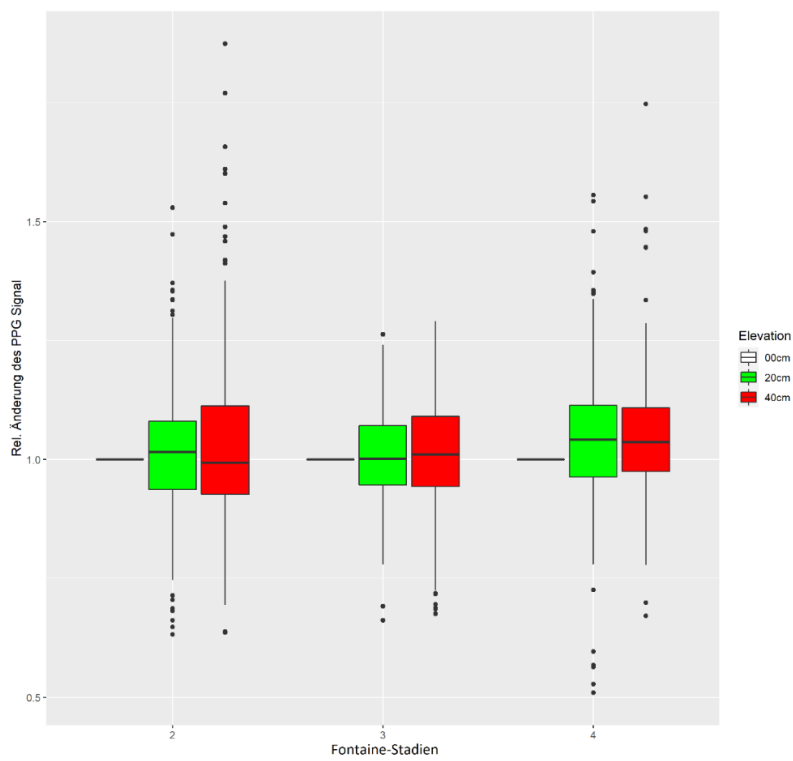


Abbildung 10: Box-Plot der relativen Änderungen des kPPG-Signals (Hz) im Bereich des oberen Drittels des distalen Unterschenkels der CHROM-Gruppe im Patientenkollektiv unter Miteinbeziehung der pAVK-Stadien nach Fontaine.

Zusammenfassend konnte kein durchgehend signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des Perfusionssignals und den jeweiligen Fontaine Stadien gesehen werden. Jedoch ergab sich erneut ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des Perfusionssignals und der Elevation in der multivarianten Regressionsanalyse.

6.5 Messbarkeit des arteriellen Perfusionsdrucks mittels kPPG

Den tertiären Endpunkt der Studie stellte die Untersuchung der Messbarkeit des arteriellen Perfusionsdrucks mittels kontaktloser Photoplethysmographie in Patienten mit diagnostizierter pAVK der unteren Beinarterien dar.

Wie in den vorherigen Ergebnissen beschrieben ergab sich kein linearer Zusammenhang zwischen dem Perfusionssignal, welches mittels kPPG-Messung abgeleitet wurde, und der Elevationshöhe des distalen Unterschenkels. Somit kann aus diesen Messergebnissen kein arterieller Perfusionsdruck mittels Regressionsanalyse abgeleitet werden.

7 Diskussion

7.1 Machbarkeit der Messung der mikrovaskulären Pulsationen mittels kontaktloser Photoplethysmographie

Als primärer Endpunkt wurde die Machbarkeit der Messung des Perfusionssignals bei Patienten mit bereits diagnostizierter pAVK der distalen Beinarterien mittels kontaktloser Photoplethysmographie gewählt.

In allen eingeschlossenen Patienten konnte das Perfusionssignal unabhängig vom Schweregrad der vorbeschriebenen pAVK kontaktlos nachgewiesen werden. Auch bei Elevation der Beine in 20cm und 40cm Höhe konnte das Perfusionssignal in allen Patienten sicher erfasst werden.

Die kontaktlose Photoplethysmographie wurde bisher zur Messung der Perfusion der Hände, Haut und Retina bei gesunden Menschen sowie zur Messung von Vitalparametern (Herzfrequenz, Atemfrequenz, periphere Sauerstoff-Sättigung) bei Frühgeborenen auf der Intensivstation genutzt. Das ausgewählte Patientenkollektiv der bisherigen Studien hatte jedoch keine vorbeschriebene arterielle Perfusionsstörung oder anderweitige Gefäßerkrankungen. Weiterhin war die Stichprobengröße ebenfalls deutlich kleiner (Hassan et al., 2018; Kamshilin et al., 2015; Liu et al., 2015; Takano & Ohta, 2007; Villarroel et al., 2014).

Laut unserem Kenntnisstand wurde in der Literatur bisher die Photoplethysmographie im Rahmen der pAVK-Diagnostik zur Messung des Pulses an den Großzehen, Fingern sowie Ohrfläppchen bei Gesunden im Vergleich zu Patienten mit pAVK verwendet (Allen et al. 2008, 2021, Bentham et al. 2018, Scott et al. 2019). Dies erfolgte jedoch nicht kontaktlos.

Somit ist dies laut unserem Kenntnisstand die erste Studie, in der die kontaktlose Photoplethysmographie zur Perfusionssmessung bei Patienten mit vorbeschriebener pAVK verwendet wurde. Die kontaktlose Photoplethysmographie konnte erfolgreich mikrovaskuläre Pulsationen bei Patienten mit vorbestehender peripherer arterieller Verschlusskrankheit ableiten.

7.2 Einfluss von Elevation und Schweregrad der pAVK auf die Perfusion

Der sekundäre Endpunkt beinhaltete die Untersuchung der Messbarkeit von Änderungen des mikrovaskulären Pulsationssignals mittels kontaktloser Photoplethysmographie bei Patienten mit diagnostizierter pAVK der unteren Beinarterien in kontrollierter Elevation

während des modifizierten Bürger-Testes.

Es ergab sich bei der Bestimmung des kardialen Pulssignals im Rahmen der Gruppenauswertung und unter Berücksichtigung der Patienten mit Unterschenkel-AVK kein signifikanter Unterschied bezüglich der Variation des Messortes.

Im modifizierten Bürger-Test konnten tendenziell stärkere Perfusionssignale in Elevation mittels kPPG-Messung in den erstellten Clustern der ausgewählten Messverfahren abgeleitet werden. Dieses Ergebnis war unerwartet, da aufgrund des Krankheitsbildes zunächst von einem erschwerten arteriellen Fluss mit abgeschwächtem Perfusionssignal ausgegangen wurde. Nun präsentierte sich eine Zunahme des Perfusionssignals, was am Ehesten ein venöses Pooling als Ursache haben könnte. Im Rahmen der Elevation in 20cm Höhe könnte es zu einer Mobilisierung des Blutvolumens im venösen System gekommen sein, sodass das arterielle Perfusionssignal überlagert wurde. Um diesen Effekt weiter zu untersuchen, könnte man prüfen, ob dieser auch bei Änderung der gesamten Lage des Patienten auftritt. Weiterhin könnte man Veränderungen im spektralen Bereich näher untersuchen, indem man das desoxygenierte Hämoglobin bestimmt und die Menge im arteriellen System mit dem im venösen System vergleicht.

Weiterhin konnte nach vorheriger Zunahme des Perfusionssignals bei 20cm Elevation eine tendenzielle Abnahme der Signalstärke bei 40cm Elevation bei einigen Patienten erfasst werden. Diesbezüglich scheint der vorher beschriebene Effekt des venösen Poolings bei zunehmender Elevationshöhe an Relevanz abzunehmen und damit der arterielle Blutfluss zunehmend erschwert zu sein.

Da dieses Phänomen unabhängig vom Schweregrad der pAVK auftrat und in den verschiedenen Farbextraktionsverfahren nachweisbar war, scheint ein Bearbeitungsfehler des kPPG-Signals unwahrscheinlich.

Somit sind weitere Studien zur Perfusionsmessung mittels kontaktloser Photoplethysmographie in Abhängigkeit von der Elevationshöhe des distalen Unterschenkels notwendig, um diesen Effekt ggf. zu reproduzieren und weiter zu beurteilen. In diesem Rahmen könnte der Versuchsaufbau weiter standardisiert werden, wie z.B. längere Aufnahmedauer, optimierte Beleuchtung, fest installierte Kamerapositionen, um das Rauschsignal zu minimieren. Weiterhin könnte auch die Patientenstichprobe erhöht werden, um zu

sehen, ob sich dieser Effekt auch bei erhöhter Patientenzahl abbildet. Ebenfalls könnte man auch bei einem gesunden Patientenkollektiv den modifizierten Bürger-Test anwenden um zu sehen, ob dieses Ergebnis auch dort auftritt oder nur auf Patienten mit begleitender pAVK beschränkt ist.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Elevationshöhe des distalen Unterschenkels zu variieren. Auf diese Weise könnte man prüfen, ob dieser Effekt allein bei 20cm Elevation auftritt oder auch noch bei anderen Höhen vorhanden ist, die in dieser Studie nicht genutzt wurden. Weiterhin könnte man prüfen, ob dieser Effekt auch bei Änderung der gesamten Lage des Patienten auftritt.

Außerdem könnte man versuchen Veränderungen im spektralen Bereich zu erforschen. Diesbezüglich könnte versucht werden die Menge des desoxygenierten Hämoglobins zu bestimmen und diese mit der Anzahl im arteriellen System und venösen System vergleichen.

Im Rahmen der Bearbeitungsverfahren könnten die Farbextraktionsverfahren wie in dieser Studie zu Clustern zusammengefügt werden oder einzeln analysiert werden, inwieweit dieser Effekt von dem jeweiligen Farbextraktionsverfahren abhängig ist. In dieser Studie zeigte sich das Ergebnis in allen Verfahren gleichermaßen.

Das Perfusionssignal war bei zunehmendem Schweregrad der pAVK nach ABI-Kategorien eher schwächer im Vergleich zum Normalbefund ausgeprägt. Pathophysiologisch würde man von einer eingeschränkten Durchblutung und damit verbunden Perfusion bei höheren Stadien der pAVK aufgrund der zunehmenden Stenosierung der Arterien bis hin zum Verschluss und damit geringerem Durchfluss ausgehen. Dies lässt sich bereits in anderen diagnostischen Verfahren wie der Doppler- und Duplexsonographie zeigen. Dort werden eine deutlich erhöhte Strömungsgeschwindigkeit und lokaler Widerstand prä- sowie intrastenotisch gemessen, wobei es poststenotisch zu einem deutlichen Druckabfall aufgrund von Abbremsen und Verwirbelungen des Jetstroms kommt. Die Strömungen verlaufen in diesem Bereich vornehmlich retrograd. Erst mit zunehmender Entfernung von der Stenose schwächt sich die Störung der Strömung weiter ab, bis schließlich im Verlauf wieder eine laminare Strömung gesehen werden kann (Amann-Vesti & Thalhammer, 2015).

Dies ist größtenteils übereinstimmend mit den zugehörigen ABI-Werten, wobei jedoch der ABI trotz standardisierter Durchführung inkohärent erschien. Dies kann auch damit verbunden sein, dass bei einigen Patienten mit schwerer pAVK die Originalgefäße zur ABI-Bestimmung (A. tibialis anterior und posterior) verschlossen waren. Somit präsentiert sich eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der einzeln gemessenen ABI-Werte in Bezug auf die Diagnosestellung der pAVK, wodurch ggf. eine erhöhte Wiederholungsrate oder ABI-Bestimmung der Großzehen zur Sicherung notwendig erscheint.

In diesem Rahmen waren die Ergebnisse der kPPG-Messung überraschend, in sich jedoch kohärent. Die Signalausprägung bei höhergradigen pAVK-Stadien war tendenziell etwas schwächer als bei Normalbefunden, was aufgrund der zunehmenden eingeschränkten Durchblutung erklärbar ist. Wiederum wäre die Zunahme des Perfusionssignals bei Elevation am ehesten im Rahmen des venösen Poolings vorstellbar.

7.3 Korrelation des Perfusionssignals mittels kPPG-Messung und dazugehörigen pAVK-Stadien nach Fontaine

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Perfusionssignals, welches mittels kPPG gemessen wurde, und den jeweiligen pAVK-Stadien nach Fontaine der Patienten. Dies lässt sich soweit erklären, dass das Fontaine-Stadium von der Klinik des Patienten und seiner Gehstrecke abhängig ist und damit von seinem subjektiven Schmerzempfinden.

Um die Gehfähigkeit möglichst objektiv zu beurteilen, werden z.B. schmerzfreie Gehstrecke, maximaler Gehstrecke und die Gehzeit sowie ABI-Bestimmung nach Belastung auf einem Laufband erfasst (Frank et al., 2019; Gerhard-Herman et al., 2017; Lawall et al., 2015; Stivalet et al., 2019).

Jedoch sind das Durchhaltevermögen und das Schmerzempfinden weiterhin individuell von Patienten zu Patienten unterschiedlich ausgeprägt und müssen nicht unbedingt vom Schweregrad der pAVK bzw. der Ausprägung der pAVK abhängig sein.

Die tendenzielle Zunahme der Signalstärke in 20cm Elevation war auch in diesem Rahmen sichtbar, jedoch unabhängig vom jeweiligen Fontaine-Stadium.

Somit scheint zum aktuellen Zeitpunkt die ABI-Messung ein besserer primärer Klassifikator zur Abschätzung einer Perfusionseinschränkung im Rahmen der pAVK an den distalen Unterschenkeln zu sein.

7.4 Messung des arteriellen Perfusionsdrucks mittels kPPG

Der tertiäre Endpunkt beinhaltete die Frage nach der Messbarkeit des arteriellen Perfusionsdrucks mittels kPPG. Zunächst war die Annahme, dass mit zunehmender Elevationshöhe das Perfusionssignal an Intensität abnimmt und somit ein linearer Zusammenhang besteht. Dies war jedoch wie bereits in Punkt 7.2. beschrieben nicht der Fall. Aus diesem Grund kann die Frage nach der Messbarkeit des arteriellen Perfusionsdrucks mittels kPPG mithilfe der aktuellen Daten nicht beantwortet werden.

In den Studien von Allen et al., die sich mit der Photoplethysmographie im Rahmen der pAVK-Diagnostik beschäftigen, ist eine Ableitung des arteriellen Perfusionsdrucks aus den Messungen mittels PPG ebenfalls nicht beschrieben (Allen et al. 2008,2021).

Es wäre zu klären, ob sich in nachfolgenden Studien derselbe Effekt darstellt oder sich der arterielle Perfusionsdruck auf andere Weise ableiten lässt.

7.5 Limitationen

In vorherigen Studien wurde bereits die kontaktlose Photoplethysmographie zur Messung der Perfusion der Hände, Haut, Retina sowie Vitalparameter vor allem bei Frühgeborenen erfolgreich untersucht und genutzt (Alnaeb et al., 2008; Hassan et al., 2018; Kamshilin et al., 2015; Liu et al., 2015; Takano & Ohta, 2007; Villarroel et al., 2014).

In diesem Rahmen wurde bereits in der Arbeit von Villarroel et al. beschrieben, dass Änderungen der Lichtverhältnisse, Bewegungen der Frühgeborenen sowie eingeschränkte Sicht auf das gewünschte Hautareal zu einer erschwerten Auswertbarkeit der Vitalparameter führten.

Somit sind einige Störfaktoren zu beachten, die die Messergebnisse eventuell beeinflusst haben könnten. Dazu zählen zum einen die Lichtverhältnisse und Beleuchtungsintensität, zum anderen Bewegungen im Raum, verursacht durch den Patienten oder Untersucher. Dadurch können die Messergebnisse an Qualität sowie Auswertbarkeit gegebenenfalls schwanken und eine Messung des Perfusionssignals erschweren.

Somit sollten eine Optimierung und möglichst Standardisierung der genannten Variablen erfolgen. In diesem Rahmen werden weitere Erläuterungen im Kapitel „Mögliche Standardisierung des Versuchsablaufs“ folgen.

Weiterhin wurden in dieser Studie verschiedene Ausschlusskriterien festgelegt, um mögliche Einflussfaktoren auf die Messung mittels kontaktloser Photoplethysmographie zu

minimieren, da es primär um die Machbarkeit der Perfusionsmessung bei pAVK-Patienten ging.

In diesem Rahmen wurden Patienten mit großen Wundflächen sowie ausgeprägten Beinödemen zunächst nicht miteinbezogen.

Jedoch bietet die kontaktlose Photoplethysmographie das Potential gerade in diesem Patientenkollektiv eine mögliche Ergänzung in der pAVK-Diagnostik zur Diagnosesicherung einzunehmen. Diesbezüglich sind weitere Studien mit dem jeweiligen Patientenkollektiv im Vergleich zur aktuellen Studie notwendig, um dieses Potential zu untermauern. Denn dadurch können Patienten erfasst werden, welche bei anderen etablierten, nicht-invasiven Untersuchungsmethoden wie ABI oder der Doppler-/Duplexsonographie nicht immer zufriedenstellend untersucht werden können.

Als weiteres Ausschlusskriterium galt eine kardiale Herzrhythmusstörung jeglicher Art, da diese ebenfalls potentiell die Auswertbarkeit der kontaktlosen Photoplethysmographie-Messungen beeinflussen könnte.

Nun sind ältere Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung häufig multimorbide und leiden gleichzeitig an einem Vorhofflimmern. Hardung et al. beschreiben in dem Artikel „Antithrombotische Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit“ des deutschen Ärzteblattes, dass 10% der symptomatischen pAVK-Patienten gleichzeitig Vorhofflimmern hatten (Hardung et al., 2021).

Diese Patienten konnten in der aktuellen Studie nicht berücksichtigt werden, da es primär um die Machbarkeit der Perfusionsmessung mittels kontaktloser Photoplethysmographie als neues Verfahren im Rahmen der pAVK-Diagnostik ging. Somit sind weitere Studien notwendig, um den Einfluss von Herzrhythmusstörungen auf die Ableitung des Perfusionssignals mittels kontaktloser Photoplethysmographie zu bewerten.

In diesem Rahmen können weitere Patientenkollektive mit den jeweiligen Herzrhythmusstörungen generiert, untereinander verglichen sowie in Bezug zu den aktuellen Ergebnissen dieser Studie gesetzt werden.

Zu Anfang wurde bereits auf die eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Bewegungsartefakten eingegangen. Bei rezidivierenden Bewegungen, seien sie noch so minimal, zeigen sich im Summationsbild zur Auswertung der ROI und damit im nachfolgend bestimmten Perfusionssignal eine deutlich eingeschränkte Auswertbarkeit und damit Aussagefähigkeit.

In diesem Rahmen können mittels kontaktloser Photoplethysmographie keine Patienten gemessen werden, die eine Ruheposition der Unterschenkel für die Dauer der Messung (ca. 60s) nicht halten können. Dazu zählen Patienten mit neurologischen Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, essentieller Tremor) oder auch orthopädischen Erkrankungen, die den Bewegungsumfang einschränken. Weiterhin wären in diesem Rahmen auch Patienten davon betroffen, die kognitiv die Aufforderung nicht umsetzen können (Demenz, kognitive Funktionsstörung).

7.6 Mögliche Standardisierung des Versuchsablaufes

Die kontaktlose Photoplethysmographie bietet aufgrund der einfachen sowie schnellen Durchführbarkeit der Messung die Möglichkeit eines standardisierten Aufbaus sowie Ablaufs um reproduzierbare, aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Eine Standardisierung ist unabdingbar, um durch die kontaktlose Photoplethysmographie untersucherunabhängige, reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu erheben.

Das Material, welches für die Messung und Verarbeitung des Perfusionssignals notwendig ist, sollte auf eine einheitliche Norm festgelegt werden. Dazu zählen eine hochauflösende Digitalkamera, die eine typische Auflösung im Farb- und Schwarzweißbereich von 1280 x 960 Pixel und eine Bildwiederholungsrate von mindestens 30 Bildern pro Sekunde haben sollte. Dies hat sich bereits in der aktuellen Studie bewährt.

Die Software und Hardware zur Aufnahme der Bilddaten, Übertragung sowie Verarbeitung sollten insgesamt in ihrer Leistungsfähigkeit äquivalent sein, um zeitnahe und kohärente Daten zu erstellen.

Weiterhin sollte die Erstellung der ROI sowie Referenz im Summationsbild vereinheitlicht werden, da es sonst zu einer möglichen Divergenz in der Auswertung und damit im Messergebnis kommt. In diesem Rahmen sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine ROI zu definieren, wo eine möglichst hohe Spezifität und Sensitivität erreicht werden kann. In dieser Studie wurde der Unterschenkel vom Knie bis zum Fuß miteinbezogen. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Messergebnissen im Bereich des oberen Drittels, der oberen Hälfte oder des gesamten Unterschenkels.

Des Weiteren sollte ein einheitlicher Aufbau der Messinstrumente erfolgen. Die Untersuchungsliege sollte wie in der Studie angegeben in der Mitte des Untersuchungsraumes platziert werden, damit beide Unterschenkel gemessen werden können. Weiterhin ist die

Entfernung der Kamera zur Untersuchungsfläche und damit zum Patienten möglichst einheitlich zu gestalten. Dies kann jedoch je nach Gestaltung und Größe des Raumes zu Problemen in der Durchführbarkeit führen. Somit kann zum einen eine standardisierte „optimale“ Entfernung angegeben werden, zum anderen kann aber auch die gewünschte Einstellung des Bildes mit möglichst großer Einstellung der ROI (z.B. des Unterschenkels und Fußes) gewählt werden. In diesem Rahmen wäre zu prüfen, ob eine schwankende Entfernung zum Patienten zu einer Verschlechterung der Signalerkennung führt.

Weiterhin kann durch die Anbringung von insgesamt zwei Kameras auf jeweils einer Seite des Patienten auf Höhe des Unterschenkels die Fehlermöglichkeit beim Wechsel der Kameraposition vermieden sowie Zeit gespart werden.

Anschließend sollte der Ablauf der Messung vereinheitlicht werden, da es sonst zu Verwirrung und falscher Zuordnung der Ergebnisse zum jeweiligen Bein und zugehöriger Position führen kann. In dieser Studie wurde zunächst bei jeder Messung mit dem linken Unterschenkel in Ruheposition, 20cm und schließlich 40cm Elevation begonnen. Danach wurde auf das rechte Bein gewechselt. Somit war bei jedem Patienten der Ablauf identisch, wodurch es zu einer einheitlichen Zuordnung der Messergebnisse kam.

Weiterhin sollten dieselben Farbextraktionsverfahren zur Auswertung des kPPG-Signals verwendet werden, damit die Ergebnisse des Perfusionssignals untereinander vergleichbar sind. Diesbezüglich könnte man sich entweder eines der beiden Cluster auswählen, welche in dieser Studie genutzt wurden, oder ein einzelnes Verfahren aus den Clustern, wie z.B. RGB, GRN, POS etc. Im Rahmen der Messbarkeit des Perfusionssignals waren die begleitenden Rauschsignale bei RGB, GRN, CHROM und POS am niedrigsten, so dass diese Verfahren zur Standardisierung geeignet wären.

Zusammenfassend sollte eine Standardisierung des angewendeten Materials, des Versuchsaufbaus sowie der Aufnahmen und Auswertung der Messungen erfolgen. Diesbezüglich sollte dies möglichst einheitlich und ggf. bundesweit erfolgen, damit ein flächenübergreifender Vergleich der Ergebnisse der kontaktlosen Photoplethysmographie und damit einheitlichen ergänzenden Diagnostik der pAVK stattfinden kann.

7.7 Schlussfolgerungen und Zukunftsvision

In dieser Studie ging es primär um die Durchführbarkeit der kontaktlosen Photoplethysmographie an Patienten mit diagnostizierter peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Diesbezüglich konnte bei jedem Patienten erfolgreich ein Perfusionssignal mittels kPPG-Messung abgeleitet werden.

Die passagere Zunahme des Perfusionssignals bei 20cm Elevationshöhe im Rahmen des modifizierten Bürger-Tests sollte jedoch in weiteren Studien näher beleuchtet werden, da die Wiederholbarkeit sowie Ursache dieses Effektes Klärungsbedarf beinhaltet. Das venöse Pooling wurde als mögliche Ursache und Hypothese genannt, jedoch sollte dies in einer erneuten Studie wie bereits beschrieben überprüft werden.

Unter Berücksichtigung weniger Ausnahmen (z.B. Mediasklerose bei Diabetes mellitus) ist die ABI-Messung als Goldstandard zuverlässig zur Diagnosestellung der pAVK. Im Rahmen der kPPG-Messung sind somit weitere Studien erforderlich, um das Messverfahren weiter zu optimieren sowie eine kontinuierliche Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu gewährleisten, damit ggf. ein ähnliches Niveau in Zukunft erreicht werden kann.

Weiterhin sollte die Messbarkeit in Patientenkollektiven mit weiteren Komorbiditäten geprüft werden, die in dieser Studie zunächst ausgeschlossen wurden.

In diesem Rahmen wären Patienten mit großflächigen Wunden zu nennen, bei denen eine ABI-Bestimmung sowie eine Duplexsonographie nur eingeschränkt möglich sind. Könnte in nachfolgenden Studien gezeigt werden, dass die Perfusion in diesem Patientenkollektiv adäquat gemessen werden kann, kann es zu einer möglichen Bereicherung der diagnostischen Verfahren im Rahmen der pAVK kommen, da aufgrund der Kontaktlosigkeit die betroffenen Areale unbeeinflusst bleiben.

Auf diese Weise kann das Risiko von möglichen Nebenwirkungen oder Komplikationen, die bei anderen diagnostischen Verfahren (z.B. Schmerzen während der Messung, Verschlechterung des Lokalbefundes, akute Verschlechterung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe) auftreten, reduziert werden. In Ruhe ist die kPPG-Messung nebenwirkungsfrei, lediglich in der Elevationsphase könnte es zu Schmerzen im Bereich der Extremität aufgrund des Anhebens kommen, sodass ggf. die Untersuchung auf Wunsch des Patienten abgebrochen werden muss. Dies ist jedoch nur in Einzelfällen nötig. In der

aktuellen Studie musste zu keinem Zeitpunkt die Messung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Weiterhin könnte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob Patienten mit Diabetes mellitus und damit verbundener Mediasklerose von diesem neuen Verfahren profitieren. Da die ABI-Messung bei diesen Patienten keine sichere Aussagefähigkeit besitzt, könnte zusätzlich zur duplexsonographischen Untersuchung die kontaktlose Photoplethysmographie einen Beitrag zur Diagnosesicherung der pAVK liefern.

Durch die Möglichkeit der Standardisierung der Messung könnte zukünftig eine automatisierte Diagnosestellung erfolgen. Weiterhin sind eine einfache und schnelle Durchführbarkeit vorteilhaft. Damit könnte sich die Möglichkeit zur Integration der kontaktlosen Photoplethysmographie in der Telemedizin zur flächendeckenden Versorgung der Bevölkerung ergeben.

Aufgrund der alternden Bevölkerung und damit steigender Inzidenz der pAVK (18,2% in der Altersgruppe von 70-75 Jahre, Kröger et al. 2006) entsteht eine zunehmende Notwendigkeit der Diagnostik, wobei jedoch aktuell eine flächendeckende Duplexsonographie durch qualifiziertes Fachpersonal nur unzureichend möglich ist. In diesem Rahmen kann sich in den nächsten Jahren und Jahrzehnten der bereits vorhandene Fachärztemangel, insbesondere an Angiologen, verschärfen.

Somit könnte die Perfusionsmessung mittels kontaktloser Photoplethysmographie durch Standardisierung des Versuchsaufbaus sowie der Durchführung der Messung durch nicht ärztliches Personal ggf. zur Versorgung von breiteren Bevölkerungsanteilen, Diagnosestellung sowie -sicherung der pAVK beitragen.

Weiterhin könnte durch dieses Messverfahren eine Vorselektion der Patienten erfolgen. Wenn beispielsweise die gemessenen Signale im Normbereich liegen, muss ggf. keine nachfolgende apparative fachärztliche Diagnostik erfolgen. Sollte es jedoch zu Pathologien kommen, kann das Ergebnis an einen Facharzt zur Auswertung und Planung des weiteren Procederes zeitnah weitergeleitet werden. Somit kann zur Arbeitsoptimierung eine Vorselektion stattfinden, damit die Vortestwahrscheinlichkeit erhöht wird und das fachärztliche Personal möglichst entlastet wird.

Eine weitere Möglichkeit zur Anwendung der kontaktlosen Photoplethysmographie wäre das Monitoring und die Ergebniskontrolle eines strukturierten Gehtrainings. Durch regelmäßiges strukturiertes Gehtraining besteht die Möglichkeit, dass sich im Rahmen der eingeschränkten Durchblutung bei arteriellen Stenosen Kollateralkreisläufe ausbilden, die die Durchblutung der nachgeschalteten Körperbereiche verbessern. Dadurch kommt es zum einen zu einer verbesserten Durchblutung der betroffenen Extremität und zum anderen zu einer Schmerzlinderung bzw. Steigerung der schmerzlosen Gehstrecke.

Mittels kPPG könnten somit longitudinale Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um den Trainingseffekt und gegebenenfalls die eventuell verbesserten Perfusionssignale zu messen. Durch die schnelle und einfache Durchführbarkeit können dem Patienten die Ergebnisse der Kontrolle direkt mitgeteilt werden und eine Bestärkung zur weiteren Durchführung des strukturierten Gehtrainings erfolgen. Falls es zu keiner signifikanten Verbesserung des Perfusionssignales kommt, kann der Patient erneut bzgl. der Durchführung des strukturellen Gehtrainings sowie der damit verbundenen Ausbildung der Kollateralkreisläufe geschult werden.

Insgesamt könnte die kontaktlose Photoplethysmographie das Potential besitzen in Zukunft als neues mögliches Diagnostikum der pAVK angewandt zu werden und zu möglichen longitudinalen Verlaufskontrollen nach therapeutischen Maßnahmen einfach und schnell herangezogen zu werden. Diesbezüglich sind jedoch weitere Studien notwendig, um das Messverfahren zu optimieren, damit das Perfusionssignal sicher mit wenigen Störfaktoren bestimmt werden kann und nachfolgend auf ein breiteres Patienten Klientel angewendet werden kann.

8 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Machbarkeit der Messung von pulsatilen Perfusionssignalen an den Unterschenkelarterien bei Patienten mit bereits diagnostizierter peripherer arterieller Verschlusskrankung mittels kontaktloser Photoplethysmographie zu prüfen.

Die Differenz in der Absorption von Lichtemissionen des Blutes zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ermöglicht es den Perfusionsstatus zu beurteilen. In dieser Studie wurde eine hochauflösende Digitalkamera zur Erstellung von Videosequenzen mit einer Auflösung von 640 Pixel x 480 Pixel bei 30 Bildern pro Sekunde der unteren Extremitäten, spezifisch des lateralen Unterschenkels vom Knie bis zum Knöchel, genutzt. Die Dauer einer einzelnen Bildsequenz betrug ca. 60 Sekunden.

Es wurden 52 Patienten mit diagnostizierter peripherer arterieller Verschlusskrankung rekrutiert und eine kontaktlose Photoplethysmographie-Messung an beiden Beinen in 3 verschiedenen Positionen (Ruhe 0cm, 20cm sowie 40cm Fersenelevation) durchgeführt. Begleitend erfolgten Messungen des Ankle-Brachial-Index in Ruhe (0cm) sowie in 40cm Fersenelevation im Rahmen eines modifizierten Bürger-Tests.

Insgesamt konnte bei allen Patienten ein Perfusionssignal mittels kontaktloser Photoplethysmographie statistisch signifikant erfasst und ausgewertet werden.

Bei der Korrelation mit den Messwerten der Ankle-Brachial-Index-Bestimmung zeigte sich ein stärkeres Perfusionssignal bei zunehmender Elevationshöhe sowie einem Ankle-Brachial-Index-Wert $>0,9$. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant und nicht erwartungsgemäß. Wiederum war bei zunehmendem Schweregrad der peripheren arteriellen Verschlusskrankung das Perfusionssignal eher schwächer. Die Zunahme des Perfusionssignals in Elevationshöhe lässt sich am ehesten im Rahmen eines venösen Poolings erklären. Es ergab sich kein linearer Zusammenhang zwischen Intensität des Perfusionssignals und Elevationshöhe.

Weiterhin wurde das mittels kontaktloser Photoplethysmographie gemessene Perfusionssignal mit der Fontaine- Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankung der Patienten korreliert. Diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Werten.

Insgesamt hat die kontaktlose Photoplethysmographie das Potential als ergänzendes Untersuchungsverfahren zu fungieren, jedoch sind weitere Studien notwendig, um messtechnische Störfaktoren zu optimieren sowie das Messverfahren in einem breiteren Patientenkollektiv zu erproben.

9 Summary

In this study non-contact photoplethysmography was used to measure perfusion signals in patients with known peripheral arterial disease of the lower leg. Between oxygenated and deoxygenated blood there's a difference of absorption in light emission whereas it's possible to evaluate the perfusion. In this study we used a digital camera to record high resolute colour sequences (640-pixel x 480-pixel) of the lower legs, particularly from knee to ankle. Every record was approximately 60 seconds long and 30 high resolute pictures were created every second.

52 patients with diagnosed peripheral arterial disease were recruited and both lower legs were recorded in 3 different positions (0cm, 20cm and 40 cm elevation) with non-contact photoplethysmography. In addition, the ankle-brachial-index was measured in 0cm and 40cm elevation by a modified Bürger-test.

Overall, with non-contact photoplethysmography a perfusion signal could be recorded statistically significant from every patient.

The results were correlated with the data of the ankle-brachial-index. A stronger perfusion signal was measured with increasing elevation heigh and an ankle-brachial-index $>0,9$. These results were statistically significant and unexpected. Additionally, the perfusion signal was weaker by severe peripheral arterial disease. Currently there is no linear correlation between the intensity of the perfusion signal and the heigh of the elevation.

The increased perfusion signal by increasing elevation heigh is interpreted as possible venous pooling effect.

The perfusion signal recorded by non-contact photoplethysmography was correlated with the Fontaine classification of peripheral arterial disease. In this regard there was no correlation between these two factors.

Altogether non-contact photoplethysmography has the potential of being an additional diagnostic tool. Nevertheless, there is the need of additional studies on non-contact photoplethysmography to reduce possible disturbing factors while taking the records and optimize the procedure. Additionally, there is the need of testing non-contact photoplethysmography on a wider patient collective.

10 Literaturverzeichnis

Aboyans, V. *et al.* The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J. Vasc. Surg.* 48, 1197–1203 (2008).

Allen, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.* 28, 0–39 (2007).

Allen, J. *et al.* A prospective comparison of bilateral photoplethysmography versus the ankle-brachial pressure index for detecting and quantifying lower limb peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* Apr;47(4):794-802 (2008).

Allen, J. *et al.* Deep learning-based photoplethysmography classification for peripheral arterial disease detection: a proof-of-concept study. *Physiol Meas.* 42(5) (2021).

Alnaeb, M. E. *et al.* Assessment of lower extremity peripheral arterial disease using a novel automated optical device. *Vasc. Endovascular Surg.* 41, 522–527 (2008).

Amann-Vesti, B. & Thalhammer, C. *Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie.* (Georg Thieme Verlag, 2015).

Bentham M. *et al.* Innovative Multi-Site Photoplethysmography Analysis for Quantifying Pulse Amplitude and Timing Variability Characteristics in Peripheral Arterial Disease. *Diseases.* 6(3):81 (2016).

Boström, A. *et al.* Selection of Patients with Lower Limb Arterial Occlusive Disease for Endovascular Treatment of the Iliac Arteries with Duplex Scanning. *Vasc. Endovascular Surg.* 35, 437–442 (2001).

Cho, S. W. *et al.* Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. *Int. Heart J.* 56, 209–212 (2015).

Constans, J. *et al.* Urgent need to clarify the definition of chronic critical limb ischemia – a position paper from the European Society for Vascular Medicine. *Vasa - Eur. J. Vasc. Med.* 48, 1–5 (2019).

Döring, N. & Bortz, J. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften* (Springer Verlag, 2016).

Feng, L. *et al.* Motion-Resistant Remote Imaging Photoplethysmography Based on the Optical Properties of Skin." *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology*, vol. 25, no. 5, 879-891, (2015).

Fowkes, F. G. *et al.* Smoking, Lipids, Glucose Intolerance, and Blood Pressure as Risk Factors for Peripheral Atherosclerosis Compared with Ischemic Heart Disease in the Edinburgh Artery Study. *Am. J. Epidemiol.* 135, 331–340 (1992).

Fowkes, F. G. *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet* 382, 1329–1340 (2013).

Frank, U. *et al.* ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Eur. Soc. Vasc. Med.* 48, (2019).

Gerhard-Herman, M. D. *et al.* 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, e71–e126 (2017).

Giersch, S., Zenkner, H. LEDs durchleuchten den Körper. Dank Hämoglobin: Wie Oximetrie den Sauerstoffgehalt im Blut misst. Würth Elektronik eiSos GmbH & Co. (<https://www.all-electronics.de/elektronik-entwicklung/oximetrie-mit-verschiedenen-wellenlaengen-den-sauerstoffgehalt-im-blut-messen-241.html>). Letzter Zugriff 15.12.21.

Hardung, D. *et al.* Antithrombotische Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Dtsch Arztebl International*, vol. 118, no. 31-32, 528-35 (2021).

Hassan, H. *et al.* Assessing blood vessel perfusion and vital signs through retinal imaging photoplethysmography. *Biomed. Opt. Express* 9, 2351 (2018).

Hooi, J. D. *et al.* Incidence of and Risk Factors for Asymptomatic Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Longitudinal Study. *Am. J. Epidemiol.* 153, 666–672 (2001).

Hülsbusch, M. Ein bildgestütztes, funktionelles Verfahren zur optoelektronischen Erfassung der Hautperfusion. *Anesth. Analg.* 145 (2008) doi:10.1117/12.463573.

Kamshilin, A. A. *et al.* A new look at the essence of the imaging photoplethysmography. *Sci. Rep.* 5, 1–9 (2015).

Komorowski D. *et al.* The Use of Continuous Wavelet Transform Based on the Fast Fourier Transform in the Analysis of Multi-channel Electrogastrography Recordings. *J Med Syst. Jan*;40(1):10. (2016).

Kröger, K. *et al.* Prevalence of Peripheral Arterial Disease – Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur. J. Epidemiol.* 21, 279 (2006).

Lawall, H. *et al.* German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease – a comprehensive update 2016. *Vasa - Eur. J. Vasc. Med.* 46, 79–86 (2017).

Lawall, H. *et al.* S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. (2015).

Lijmer, J. G. *et al.* ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med. Biol.* 22, 391–398 (1996).

Liu, H. *et al.* A novel method based on two cameras for accurate estimation of arterial oxygen saturation. *Biomed. Eng. Online* 14, 1–17 (2015).

Moraes, J. L. *et al.* Advances in photoplethysmography signal analysis for biomedical applications. *Sensors (Switzerland)* 18, 1–26 (2018).

Murabito, J. M. *et al.* Intermittent Claudication. *Circulation* 96, 44–49 (1997).

Norgren, L. *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 45, 5–67 (2007).

Pollak, A. W. *et al.* Multimodality Imaging of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease: Current Role and Future Directions. *Circ Cardiovasc Imaging* 5, 797–807 (2012).

Rutherford, R. B. *et al.* Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J. Vasc. Surg.* 26, 517–538 (1997).

Scott J. *et al.* Nurses' and patients' experiences and preferences of the ankle-brachial pressure index and multi-site photoplethysmography for the diagnosis of peripheral arterial disease: A qualitative study. *PLoS One*. 14(11):e0224546. (2019).

Sigvant, B. *et al.* A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J. Vasc. Surg.* 45, 1185–1191 (2007).

Stivalet, O. *et al.* Exercise testing criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease assessed by computed-tomography angiography. *PLoS One* 14, 1–13 (2019).

Stoffers, H. E. J. H. *et al.* The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *J. Clin. Epidemiol.* 49, 1401–1405 (1996).

Takano, C. & Ohta, Y. Heart rate measurement based on a time-lapse image. *Med. Eng. Phys.* 29, 853–857 (2007).

Tendera Michal, Aboyans Victor, Bartelink Marie-Louise, *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* 32, 2851–2906 (2011).

Unakafov, A. M. Pulse rate estimation using imaging photoplethysmography: Generic framework and comparison of methods on a publicly available dataset. *Biomed. Phys. Eng. Express* 4, (2018).

Unakafov, A. M. *et al.* Using imaging photoplethysmography for heart rate estimation in non-human primates. *PLoS One* 13, 1–22 (2018).

Unakafov A. M. Imaging photoplethysmogram extraction&pulse rate estimation (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/67527>), MATLAB Central File Exchange (2018). Retrieved December 12, 2018.

Villarroel, M. *et al.* Continuous non-contact vital sign monitoring in neonatal intensive care unit. *Healthc. Technol. Lett.* 1, 87–91 (2014).

Wang, W. *et al.* A Novel Algorithm for Remote Photoplethysmography: Spatial Subspace Rotation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 63, 1974-1984 (2016).

Xu, D. *et al.* Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: A structured review. *Vasc. Med.* 15, 361–369 (2010).

Zhu, H. *et al.* Non-contact detection of cardiac rate based on visible light imaging device. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering.* 8498. 06-. 10.1117/12.929203 (2012).

11 Anhang

11.1 Erläuterung der verwendeten Farbextraktionsverfahren

Die Pulsinformation des plethysmographischen Signals lässt sich in allen sichtbaren Frequenzbereichen nachweisen. Allerdings sind die verschiedenen Spektralbereiche unterschiedlich gut für die Reflektionsplethysmographie geeignet. Grünes Licht penetriert die menschliche Haut tief genug, um ein relevantes Blutvolumen zu durchdringen bevor es reflektiert wird; gleichzeitig reicht die Absorption für eine ausreichende Modulation des reflektierten Lichtes durch pulsatile Volumenänderungen im Gewebe. Im Gegensatz hierzu ist die Absorption im blauen Bereich sehr hoch und somit das Blutvolumen, das durchdrungen wird, sehr klein, sodass die Modulation des reflektierten Lichtes ebenfalls eher klein ist. Rotes Licht wiederum besitzt nur eine geringe Absorption, sodass das Licht sehr tief eindringen kann, gleichzeitig die Volumenänderung aber aufgrund der sehr geringen Absorption nur zu kleinen Signaländerungen im reflektierten Licht führt (Hülsbusch 2008, Unakafov 2018, Zhu et al. 2012).

Hierdurch ergibt sich in blauen und roten Farbbereichen ein kleineres Nutzsignal, das sich schlechter vom Rauschsignal trennen lässt. Somit eignet sich die grüne Farbkomponente im Vergleich zu den anderen Farbkomponenten rot und blau am besten für die Perfusionsmessung, da es die meisten pulsatile Informationen beinhaltet (Unakafov 2018). Entsprechend ist die Verwendung des grünen Farbspektrums ein häufig genutztes und einfaches Farbextraktionsverfahren (Unakafov 2018).

Andererseits tragen neben dem grünen Spektralbereich auch die anderen Spektralbereiche durchaus zum Gesamtsignal bei. Das photoplethysmographische Signal lässt sich daher auch als gewichtete Summe der spektralen Einzelbeiträge beschreiben. Hierbei beschreiben $w_{red}(t)$, $w_{grn}(t)$, $w_{blu}(t)$ die zeitabhängigen Gewichte der spektralen Komponenten der reflektierten optischen Signale $red(t)$, $grn(t)$, $blu(t)$.

$$PPG = w(t) * c(t) = w_{red}(t)red(t) + w_{grn}(t)grn(t) + w_{blu}(t)blu(t)$$

Die im Folgenden beschriebenen und im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Verfahren unterscheiden sich im Wesentlichen in der Größe und der Art der verwendeten Wichtungen $w_{red}(t)$, $w_{grn}(t)$, $w_{blu}(t)$. Grundsätzlich können dabei 3 Verfahrensklassen zur Extraktion der Pulssignale unterschieden werden: direkte Farbextraktionsverfahren,

erweiterte Farbextraktionsverfahren und statistische Verfahren.

11.1.1 Direkte Farbextraktionsverfahren

Zur direkten Farbanalyse zählen die alleinige Auswertung des blauen (BLU), des grünen (GRN) und des roten (RED) Farbsignals, d.h. die Wichtung für den verwendeten Farbkanal ist eins, während die Wichtung aller anderen Kanäle auf null gesetzt wird (Unakafov 2018).

Neben der Extraktion der einzelnen Farbkomponenten (RED, GRN, BLU) kann auch die Summe der drei Farbkanäle zur Extraktion des Perfusionssignals verwendet werden (RGB).

Die VEC-Methode verwendet wie die RGB Methode alle drei gleich gewichteten Farbkomponenten. Die drei Farbkomponenten werden als Koordinaten in einem 3-dimensionalen Farbraum betrachtet. Das plethysmographische Signal wird als Länge des Vektors der drei Farbkomponenten bestimmt $PPG = \sqrt{(RED)^2 + GRN^2 + BLU^2}$.

11.1.2 Erweiterte Farbextraktionsverfahren:

Im Folgenden werden die verwendeten erweiterten Farbextraktionsverfahren dargestellt: GRD, GMR, CHROM und POS.

Wie bereits beschrieben beträgt die plethysmographische Modulation des Signals ca. 1% des Gesamtsignals. Auch kleine Änderungen in der Umgebung können daher bereits zu starken Störungen führen (Abbildung 11). Betreffen die optischen Störungen alle Spektralbereiche in gleicher Weise, so lässt sich die Störung durch geeignete Wahl der Wichtung der Farbkanäle deutlich verringern (Zhu et al. 2012).

GMR - „Green minus Red“ Methode

Im einfachsten Fall wird die Wichtung des grünen Farbkanals auf eins und die des roten auf minus eins gesetzt. Dies entspricht einer einfachen Differenz des grünen und des roten Kanals (Unakafov 2018), die sich als $PPG = 1 * g(t) + (-1) * r(t)$ beschreiben lässt. Auf diese Weise lassen sich Störungen effektiv reduzieren, ohne die Signalstärke stark zu reduzieren (siehe unten: links - Signal des grünen Farbkanals, mittig- Signal

des roten Farbkanals, rechts - Differenz des grünen und roten Farbkanals (Zhu et al. 2012)

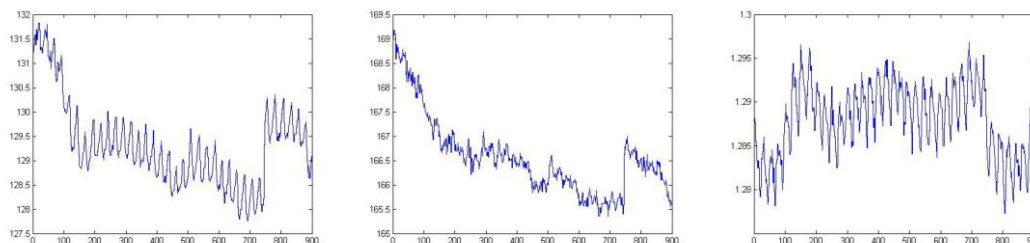


Abbildung 11: links - Signal des grünen Farbkanals, mitte – Signal des roten Farbkanals, rechts - Differenz des grünen und roten Farbkanals. (entnommen aus Zhu et al. 2012).

GRD - „Green Red difference“ Methode

GRD-Methode ist eine Weiterentwicklung der GMR Methode (s.o.). Auch hier ist die Wichtung des roten Kanals negativ. Allerdings wird der Betrag der Wichtung der grünen und roten Kanals nicht als konstant genommen, sondern wird aus den Eigenschaften des statischen grünen und roten Farbsignals bestimmt (Unakafov 2018, Feng 2015).

Die Wichtung ergibt sich hierbei aufgrund von theoretischer Betrachtung in der Arbeit von Feng als inverses Verhältnis des statischen Farbanteils zum Gesamtmenge des empfangenen Lichtes. Die Methode setzt voraus, dass die Farbkomponenten mit einem geeigneten Bandpassfilter im Bereich der erwarteten Pulsfrequenz vorab gefiltert werden.

$$PPG = Total_{statisch} \left(\frac{GRN_{bandpassfilter}}{GRN_{statisch}} - \frac{RED_{bandpassfilter}}{RED_{statisch}} \right)$$

CHROM - und POS-Methode

Die CHROM-(CHR) und die POS-Methode sind erweiterte Methoden zur Wichtung der Farbkomponenten. Die Wichtungsfunktionen sind für CHR und POS allerdings deutlich komplexer und bestehen sowohl aus signalunabhängigen wie auch signalabhängigen Komponenten. Zur Bestimmung der signalabhängigen Wichtungskomponenten benutzen beide Methoden eine Schätzung des pulsatilen Inhaltes des Signals durch die Berechnung einer Standardabweichung innerhalb eines laufenden Zeitfensters von 1,6 Sekunden (Unakafov 2018).

Die Grundfunktion zur Bestimmung der PPG lautet dabei für beide Verfahren:

$$PPG = x_1(t) - \frac{\sigma_1(t)}{\sigma_2(t)} * x_1(t)$$

Hierbei sind die Größen $x_1(t)$, $x_2(t)$, $\sigma_1(t)$ und $\sigma_2(t)$ für die CHROM Methode wie folgt definiert.

$$\begin{aligned} x_1(t) &= 0.77 * RED(t) - 0.51 * GRN(t) - 0.00 * BLU(t) \\ x_2(t) &= 0.77 * RED(t) + 0.51 * GRN(t) - 0.77 * BLU(t) \\ \sigma_1(t) &= \sigma_{1.6 Sek.}(x_1(t)) \\ \sigma_2(t) &= \sigma_{1.6 Sek.}(x_2(t)) \end{aligned}$$

Die Orthogonal skin plane (POS)-Methode ist eine verbesserte und einfachere Version von CHROM, wodurch im Rahmen der Farbextraktion und Messung des kardialen Perfusionssignals bessere Ergebnisse erzielt werden können (Unakafov 2018). Der Unterschied zur CHROM-Methode besteht ausschließlich in den verwendeten Wichtungen zur Berechnung von $x_1(t)$ und $x_2(t)$, die für die POS-Methode wie folgt definiert sind:

$$\begin{aligned} x_1(t) &= 0.00 * RED(t) + 1.00 * GRN(t) - 1.00 * BLU(t) \\ x_2(t) &= -2.00 * RED(t) + 1.00 * GRN(t) + 1.00 * BLU(t) \end{aligned}$$

11.1.3 Statistische Verfahren

Indirekte statistische Verfahren zur Farbanalyse sind die ICA (Independent component analysis) sowie SSR (Spatial Subspace Rotation).

ICA - „Independent component analysis“ Methode

ICA (Independent component analysis) ist die häufigste BSS (blind source separation)-Technik zur Berechnung des kPPG-Signals. Bei der ICA wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Signale RED, GRN, und BLU durch unbekannte und linear unabhängige Komponenten beschrieben werden können. Ziel der ICA ist es aus den beobachteten Signalen die unabhängigen Komponenten numerisch zu bestimmen. Nach der Bestimmung der Komponenten werden diejenigen für die Bestimmung des PPG-Signals ausgewählt, die den größten Ausschlag in der Bandbreite der Herzfrequenzrate

haben (Unakafov 2018).

SSR – „Spatial Subspace Rotation“ Methode

Bei der Spatial Subspace Rotation (SSR) wird im Gegensatz zu den anderen o.g. Methoden nicht mit Mittelwerten der Farbintensitäten aus der ROI gerechnet, sondern die einzelnen Farbintensitäten der Pixel zu jedem gegebenen Zeitpunkt werden in einem ersten Schritt statistisch ausgewertet. Hierzu wird die räumliche Lage der Verteilung der Pixel zu jedem Zeitpunkt bestimmt (Spatial Colour Subspace). Aus dieser Verteilung werden für jeden Zeitpunkt die Hauptkomponenten im Farbraum bestimmt. Aus der zeitlichen Veränderung dieser Hauptkomponente wird dann das PPG-Signal ermittelt (Wang et al. 2015).

11.2 Tabellen

Tabelle 7: Risikofaktoren des Patientenkollektivs. Daten als Zahlen (%) und Mittelwerte (Standardabweichung) angegeben.

Risikofaktoren		
Nierenfunktion	GFR (MDRD) (mean (SD))	73.20 (27,23)
	Kreatinin-Wert (mean (SD))	1.15 (0,88)
Niereninsuffizienz	Ja	15 (28,8%)
	Nein	36 (69,2%)
	Unbekannt	1 (1,9%)
Diabetes mellitus	Ja	15 (28,8%)
	Nein	36 (69,2%)
	Unbekannt	1 (1,9%)
	Typ 2	15 (100,0%)
Nikotinabusus	Ja	44 (84,6%)
	Nein	5 (9,6%)
	Unbekannt	3 (5,8%)
Familiäre Disposition	Ja	8 (15,4%)
	Nein	8 (15,4%)
	Unbekannt	36 (69,2%)
Hypercholesterinämie	Ja	28 (53,8%)
	Nein	11 (21,2%)
	Unbekannt	13 (25,0%)
Hypertriglyzeridämie	Ja	28 (53,8)
	Nein	11 (21,2%)
	Unbekannt	13 (25,0%)
Arterielle Hypertonie	Ja	42 (80,8%)
	Nein	10 (19,2%)
	Unbekannt	0 (0,0%)
Hyperurikämie	Ja	4 (7,7%)
	Nein	40 (76,9%)
	Unbekannt	8 (15,4%)

Tabelle 8: Aufstellung der diagnostischen Ergebnisse des Patientenkollektivs nach Fontaine-Stadien, fehlender Tastbarkeit der peripheren Extremitätenpulse sowie Dopplersonographie. Daten als Zahlen (%) angegeben.

Fontaine-Stadien	[n]	[%]
IIa	1	1,9
IIb	28	53,8
III	12	23,1
IV	11	21,2

Fehlende Tastbarkeit der peripheren Extremitätenpulse				
	rechts		links	
	[n]	[%]	[n]	[%]
A. femoralis	19	36,5	13	25,0
A. poplitea	44	84,6	41	78,8
A. tibialis posterior	41	78,8	32	61,5
A. tibialis anterior	43	82,7	36	69,2

Dopplersonographie rechtsseitig										
	kein Signal		monophasisch		biphasisch		triphasisch		Fehlend	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
A. femoralis	1	1,9	18	34,6	15	28,8	14	26,9	4	7,7
A. poplitea	1	1,9	34	65,4	9	17,3	2	3,8	6	11,5
A. tibialis posterior	5	9,6	32	61,5	9	17,3	1	1,9	5	9,6
A. tibialis anterior	6	11,5	33	63,5	7	13,5	1	1,9	5	9,6
Dopplersonographie linksseitig										
	kein Signal		monophasisch		biphasisch		triphasisch		Fehlend	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
A. femoralis	1	1,9	12	23,1	22	42,3	10	19,2	7	13,5
A. poplitea	0	0,0	24	46,2	19	36,5	1	1,9	8	15,4
A. tibialis posterior	5	9,6	22	42,3	15	28,8	1	1,9	9	17,3
A. tibialis anterior	2	3,8	24	46,2	16	30,8	1	1,9	9	17,3

Tabelle 9: Aktuelle Medikation des Patientenkollektivs zum Messzeitpunkt. Daten in Zahlen (%) angegeben.

Medikation	[n]	[%]
Betablocker	26	50,0
ACE-Hemmer	30	57,7
Statin	39	75,0
Diuretika	13	25,0
Metformin	8	15,4
Insulin	4	7,7
ASS	39	75,0
Clopidogrel	7	13,5
NOAK	5	9,6

Tabelle 10: Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der RGB-Gruppe mit Korrelation der ABI-Kategorien. Der ABI-Wert von <0,5 (schwere pAVK) wurde als Referenz verwendet.

Variablen	Mittelwert ± Standardabweichung	Signifikanz - P-Wert
Offset	0,990067 ± 0,012274	< 2E-16
Elevation 20 cm	0,055023 ± 0,009142	2,12E-09
Elevation 40 cm	0,047273 ± 0,009142	2,58E-07
Normalbefund (ABI 0,9-1,3)	0,035778 ± 0,009702	2,33E-04
Leichte pAVK (ABI 0,75-0,9)	0,009900 ± 0,012787	0,439
Mittelschwere pAVK (ABI 0,5-0,75)	0,006135 ± 0,010748	0,568
Falsch hohe Werte (ABI >1,3)	0,062621 ± 0,018442	6,99E-04
Unterschenkel proximale Hälfte	-0,009789 ± 0,012929	0,449
Unterschenkel distale Hälfte	-0,007119 ± 0,012929	0,582
Unterschenkel proximales Drittel	-0,015673 ± 0,012929	0,225
Unterschenkel mittleres Drittel	0,003403 ± 0,012929	0,792
Unterschenkel distales Drittel	-0,018127 ± 0,012929	0,161

Tabelle 11: Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der CHROM-Gruppe mit Korrelation der ABI-Kategorien. Der ABI-Wert von <0,5 (schwere pAVK) wurde als Referenz verwendet.

Variablen	Mittelwert ± Standardabweichung	Signifikanz - P-Wert
Offset	0,993854 ± 0,009228	< 2E-16
Elevation 20 cm	0,017434 ± 0,006874	0,011
Elevation 40 cm	0,029967 ± 0,006874	1,37E-05
Normalbefund (ABI 0,9-1,3)	0,014567 ± 0,007295	0,046
Leichte pAVK (ABI 0,75-0,9)	0,015015 ± 0,009614	0,119
Mittelschwere pAVK (ABI 0,5-0,75)	-0,002561 ± 0,008081	0,751
Falsch hohe Werte (ABI >1,3)	0,036744 ± 0,013865	0,008
Unterschenkel proximale Hälfte	-0,005134 ± 0,009721	0,597
Unterschenkel distale Hälfte	0,005183 ± 0,009721	0,594
Unterschenkel proximales Drittel	-0,007444 ± 0,009721	0,444
Unterschenkel mittleres Drittel	-0,008494 ± 0,009721	0,382
Unterschenkel distales Drittel	0,004420 ± 0,009721	0,649

Tabelle 12: Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der RGB-Gruppe mit Korrelation der Fontaine-Stadien. Das Fontaine-Stadium II wurde als Referenz verwendet.

Variablen	Mittelwert \pm Standardabweichung	Signifikanz - P-Wert
Offset	1,014463 \pm 0,011067	< 2E-16
Elevation 20 cm	0,055023 \pm 0,009135	2,05E-09
Elevation 40 cm	0,047273 \pm 0,009135	2,52E-07
Fontaine Stadium III	-0,039193 \pm 0,009209	2,19E-05
Fontaine Stadium IV	0,011955 \pm 0,009499	0,208
Unterschenkel proximale Hälfte	-0,009789 \pm 0,012918	0,449
Unterschenkel distale Hälfte	-0,007119 \pm 0,012918	0,582
Unterschenkel proximales Drittel	-0,015673 \pm 0,012918	0,225
Unterschenkel mittleres Drittel	0,003403 \pm 0,012918	0,792
Unterschenkel distales Drittel	-0,018127 \pm 0,012918	0,161

Tabelle 13: Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals der CHROM-Gruppe mit Korrelation der Fontaine-Stadien. Das Fontaine-Stadium II wurde als Referenz verwendet.

Variablen	Mittelwert \pm Standardabweichung	Signifikanz - P-Wert
Offset	1,000916 \pm 0,008322	< 2E-16
Elevation 20 cm	0,017434 \pm 0,006869	0,011
Elevation 40 cm	0,029967 \pm 0,006869	1,35E-05
Fontaine Stadium III	-0,012584 \pm 0,006925	0,069
Fontaine Stadium IV	0,018390 \pm 0,007143	0,01
Unterschenkel proximale Hälfte	-0,005134 \pm 0,009714	0,597
Unterschenkel distale Hälfte	0,005183 \pm 0,009714	0,594
Unterschenkel proximales Drittel	-0,007444 \pm 0,009714	0,444
Unterschenkel mittleres Drittel	-0,008494 \pm 0,009714	0,382
Unterschenkel distales Drittel	0,004420 \pm 0,009714	0,649

Tabelle 14: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 0 cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

Variablen	Mittelwert \pm Standardabweichung
BLU	3,742071 \pm 1,934443
CHR	3,511888 \pm 1,874003
GMR	3,666508 \pm 1,914813
GRD	3,082185 \pm 1,755615
GRN	4,410001 \pm 2,100000
ICA	3,658466 \pm 1,912712
POS	3,599627 \pm 1,897268
RED	3,710378 \pm 1,926234
RGB	4,307645 \pm 2,075487
SSR	1,165140 \pm 1,079416
VEC	1,202298 \pm 1,096494

Tabelle 15: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 20cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

Variablen	Mittelwert \pm Standardabweichung
BLU	3,895569 \pm 1,973720
CHR	3,562321 \pm 1,887411
GMR	3,763233 \pm 1,939905
GRD	3,135353 \pm 1,770693
GRN	4,652386 \pm 2,156939
ICA	3,831052 \pm 1,957307
POS	3,686237 \pm 1,919958
RED	3,806438 \pm 1,951010
RGB	4,478919 \pm 2,116346
SSR	1,230486 \pm 1,109273
VEC	1,266614 \pm 1,125440

Tabelle 16: Ergebnisse der multivarianten Regressionsanalyse des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 40cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

Variablen	Mittelwert \pm Standardabweichung
BLU	3,860177 \pm 1,964733
CHR	3,601410 \pm 1,897738
GMR	3,738413 \pm 1,933498
GRD	3,106847 \pm 1,762625
GRN	4,722068 \pm 2,173032
ICA	3,722263 \pm 1,929317
POS	3,673578 \pm 1,916658
RED	3,822986 \pm 1,955246
RGB	4,507131 \pm 2,123000
SSR	1,230704 \pm 1,109371
VEC	1,291468 \pm 1,136428

11.3 Abbildungen

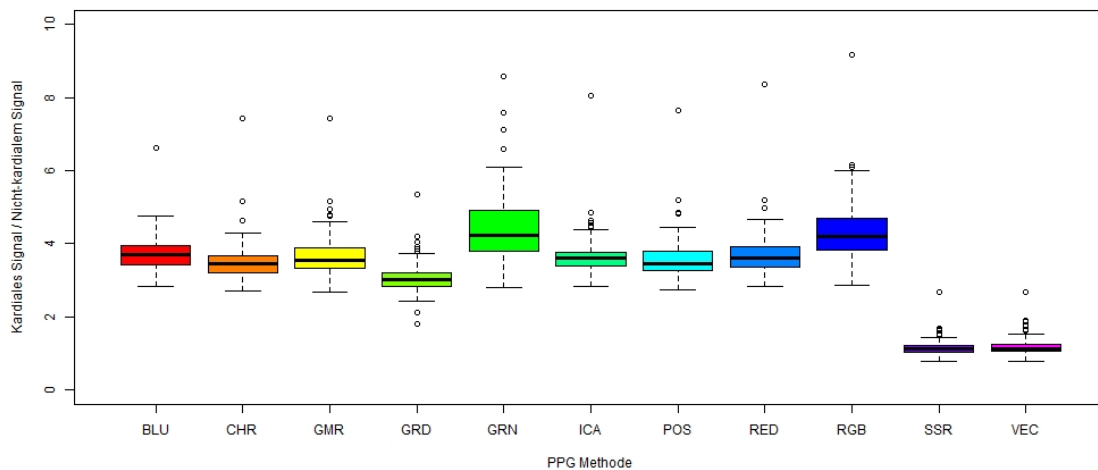


Abbildung 12: Box-Plot des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 0cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

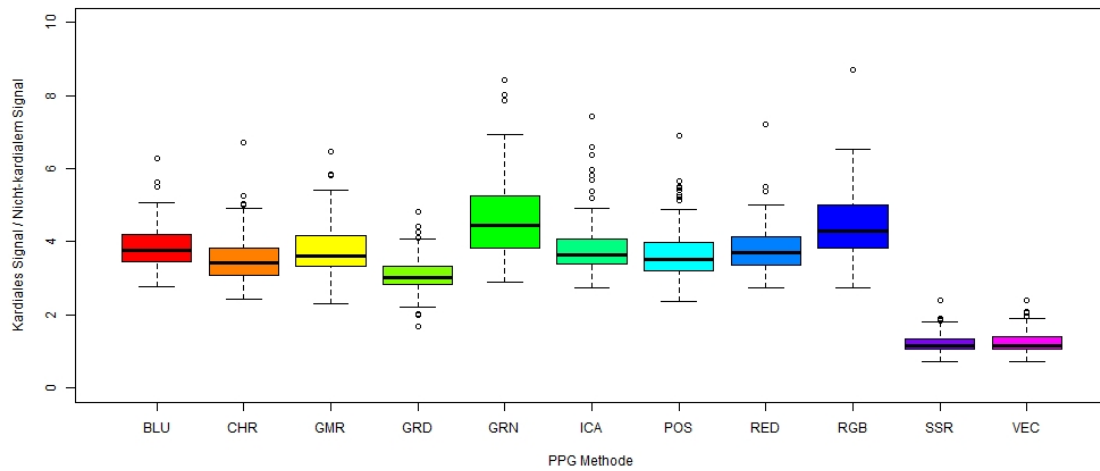


Abbildung 13: Box-Plot des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 20cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

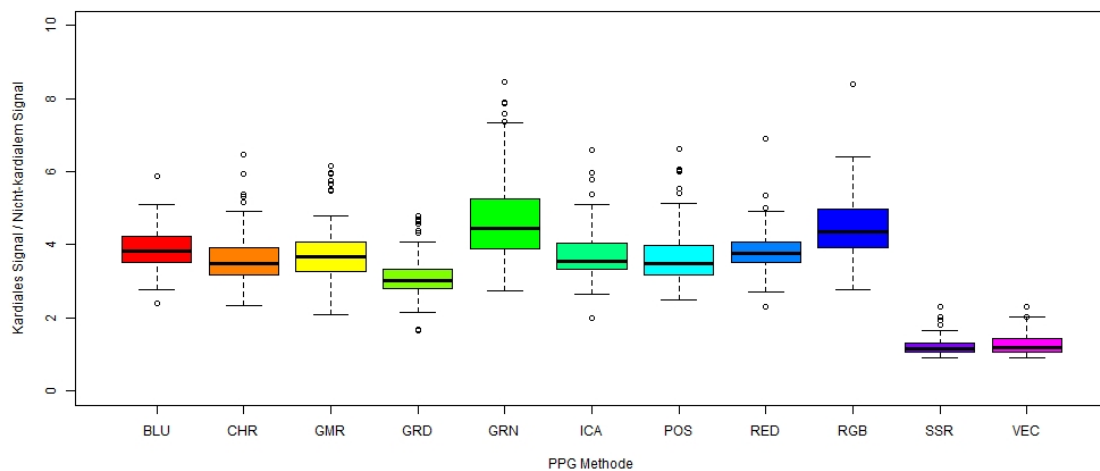


Abbildung 14: Box-Plot des kardialen kPPG-Signals im Verhältnis zum nicht kardialen kPPG-Signal für alle Methoden der PPG-Messung in 40cm Elevation. Das größte Signal zeigt sich durchgehend bei GRN und RGB.

11.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren der Universität Gießen:

Till Acker, Barbara Ahlemeyer, Gregor Bein, Rolf-Hasso Bödeker, Andreas Böning, Trinidad Chakraborty, Renate Deinzer, Reinhard B. Dettmeyer, Thorsten Diemer, Eugen Dommann, Thomas Eikmann, Roswitha Füssle, Carolina Ganß, Bernd Gallhofer, Stefan Gattenlöhner, Karin Geiger, Richard von Georgi, Mathias Grebe, Friedrich Grimminger, Christian Hamm, Rüdiger Hörbelt, Thilo Jakob, Andreas Jung, Harald B. Jurkat, Manfred Kaps, Thomas Karg, Bettina Kemkes-Matthes, Jens Peter Klußmann, Michael Knipper, Michael Kracht, Joachim Kreuder, Gabriele Krombach, Johannes Kruse, Wolfgang Kummer, Uwe Lange, Birgit Lorenz, Konstantin Mayer, Ralf Middendorff, Dagmar Nolte, Rainer Novotny, Winfried Padberg, Klaus T. Preissner, Harald Renz, Holger Repp, Iris Reuter, Markus Rickert, Volker Roelcke, Raimund Schäffer, Dietmar Schanz, Ulf Siebelius, Klaus-Dieter Schlüter, Joachim Schneider, Reinhard Schnettler, Werner Seeger, Hans-Rudolf Tinneberg, Wolfgang Weidner, Markus Weigand, John Ziebuhr, Klaus-Peter Zimmer.

11.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die tatkräftige und freundliche Unterstützung bei Frau Privatdozentin Dr. Stegemann sowie Herrn Dr. Stegemann bedanken. Ihr fachlicher Rat und reger Austausch haben diese Arbeit in der vorliegenden Form erst ermöglicht. Weiterhin möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir mit Geduld, Ratschlägen und allzeitiger Unterstützung zur Seite stand.