

Photonische Sensorkonzepte für ein mobiles Gesundheitsmonitoring

Von der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Ingenieurwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Ingenieur
Boudewijn Venema
aus Amsterdam

Berichter: Univ-Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt
Univ-Prof. Dr. rer. nat. Wilfried Mokwa
Univ-Prof. Dr. med. Roman Rolke

Datum der mündlichen Prüfung: 03.09.2015

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Klaus Radermacher

Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Thomas Schmitz-Rode

Boudewijn Venema

**Photonische Sensorkonzepte
für ein mobiles Gesundheitsmonitoring**

Ein Beitrag aus dem Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik
der RWTH Aachen
(Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt).

**RWTHAACHEN
UNIVERSITY**

Shaker Verlag
Aachen 2015

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: D 82 (Diss. RWTH Aachen University, 2015)

Copyright Shaker Verlag 2015

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-3982-5

ISSN 1866-5349

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Es tritt uns weiter eine wunderbare Harmonie vor Augen, welche darin liegt, dass die zu durchstrahlenden Hautschichten und das Serum eine so viel geringere Absorptionskraft haben als der rote Blutfarbstoff, der für diese Strahlung der Empfänger ist und endlich ein großartiges Beispiel von Anpassung unserer Gewebe an die von der Sonne ausgehende Strahlung...

E. v. Schubert, ehem. Assistent der Universitäts-Frauenklinik der Charité in Berlin. Deutsche Medizinische Wochenschrift, Mai 1926

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Philips Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik der RWTH Aachen. An dieser Stelle möchte ich mich zu allererst bei all denjenigen bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben. Als erstem danke ich Herrn Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt für die stetige Unterstützung meiner Arbeit. Seine hervorragende Betreuung und die sehr angenehme Atmosphäre am Lehrstuhl haben mir viel Freude bereitet und wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Wilfried Mokwa und Prof. Dr. med. Roman Rolke danke ich für das große Interesse an meiner Arbeit und die Übernahme des Zweit- bzw. Drittgutachtens meiner Promotion.

Für die sorgfältige und kritische Durchsicht dieser Arbeit geht ein herzlicher Dank an Marcus Köny, Antje Pohl, Eva Kersting, Nikolai Blanik und Mark Ulbrich. Insbesondere bedanken möchte ich mich bei meinem Teamleiter der Forschungsgruppe der biomedizinischen Optik, Prof. Dr.-Ing. Dr. h.c. Vladimir Blazek für seine fachliche und moralische Unterstützung. Sein Engagement und seine Begeisterungsfähigkeit für die Photoplethysmographie gepaart mit seiner außerordentlichen Expertise haben mir immer die nötige Motivation gebracht und das richtige Maß an Feedback gegeben, das sich zweifelsfrei positiv auf die gesamte Promotionszeit und letztlich auf diese Arbeit auswirkte.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kolleginnen, Kollegen und Studierenden, sowie natürlich den Mitgliedern der IGKAG und meinen hochgeschätzten Musikerkollegen von Brightfield bedanken. Das gute kollegial-freundschaftliche Verhältnis, die vielen anregenden fachlichen Diskussionen und die gemeinsamen Freizeitaktivitäten werden mir in positiver Erinnerung bleiben.

Auch den Studenten, Hiwis und WiHis die ich betreuen durfte bzw. die mich in meiner Arbeit unterstützt haben, gilt mein Dank. Danke für das Vertrauen und die ingenieurs-technischen Forschungsleistungen, ohne die diese Arbeit in der heutigen Form nicht entstanden wäre. Besonderer Dank gilt hierbei Matthias Wolke, Johannes Keil, Benedikt van Booven, Stefan Liebich, Maolin Gao, Matthias Illian und Sebastian Ferch. Nikolai Blanik danke ich ebenfalls für die Unterstützung bei der Durchführung des Lavimo Projektes, gleiches gilt für Susana Aguiar Santos.

Ein herzlicher Dank geht auch an alle Projektpartner für die professionellen und produktiven Kooperationen im Rahmen der durchgeführten Forschungsprojekte, dessen Ergebnisse zu Teilen in diese Arbeit eingeflossen sind. Insbesondere seien hier erwähnt Andreas Albrecht und Dr. Olaf Brodersen vom Institut für Mikrosystemtechnik und Photovoltaik, Bernd Marquardt von der ELCAT GmbH, PD Dr. med. Johannes Schiefer vom Universitätsklinikum Aachen, Prof. Dr. med. Hartmut Gehring von der Universitätsklinik Schleswig Holstein und Sigrid Glöggler vom KKS Studienkoordinationszentrum. Diese interdisziplinären Kooperationen in den vergangenen fünf Jahren haben dazu beigetragen, meinen Horizont über den Universitätsalltag hinaus zu vergrößern. Mein Dank gilt auch Tomas Nemecek von der CTU Prag für die umfangreiche Unterstützung bei der Entwicklung unserer Monte Carlo Simulationssoftware.

Ik wil ook mijn familie bedanken, en in het bijzonder mijn moeder, die mij de mogelijkheid heef geboden om te studeren en daarna te promoveren. Haar jarenlange steun en interesse, net als die van mijn broers en zussen, waren voor mij altijd een belangrijke steun in de rug.

Abschließend und in besonderer Weise danke ich meiner Freundin Dagmar, die in all den Jahren immer zu mir stand. Du hast mich unterstützt, ermutigt, infrage gestellt und kritisiert und durch diese Ehrlichkeit eine Selbstverständlichkeit geschaffen, mit dem ich meinen Weg gehen konnte. Danke dafür.

Aachen, September 2015

Boudewijn Venema

Kurzfassung

In den westlichen Ländern nimmt die Zahl der Pflegebedürftigen, Langzeit- und Risikopatienten kontinuierlich zu; maßgeblich bedingt durch eine alternde Gesellschaft und eine steigende Prävalenz von Krankheiten wie Diabetes, Adipositas, Arteriosklerose oder Bluthochdruck, die häufig einer ungesunden Lebensweise geschuldet sind. Die dadurch entstehenden Belastungen des Gesundheitssystems drängen Gesundheitsfragen zunehmend in den gesellschaftlichen Fokus, unterteilbar in präventive und kurative Aspekte: Wie kann die Zahl an Personen, die auf langfristige medizinische Betreuung angewiesen sind, reduziert werden? Lassen sich Behandlungsmethoden kosteneffizienter gestalten?

Ein vielversprechender Ansatz der Kostenreduktion für kurative Langzeitbehandlungen ist die Verlagerung therapeutischer Prozesse in eine häusliche Umgebung, um kostenintensive Krankenhausaufenthalte zu vermeiden. Sensorsysteme, die Vitalparameter kontinuierlich erfassen und sich möglichst unaufdringlich und unauffällig in den Alltag integrieren, eröffnen neue Perspektiven für die Optimierung und Weiterentwicklung von Behandlungsmethoden und der Verbesserung der Lebensqualität von Pflegebedürftigen und Risikopatienten.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung von alltagstauglichen Sensorkomplexen für ein hämodynamisches Gesundheitsmonitoring, welches mobil einsetzbar ist. Sie basiert auf dem bewährten Verfahren der nichtinvasiven und kostengünstigen Photoplethysmographie. Die entwickelte Messtechnik kann, ähnlich einem Headset, im Ohr getragen werden und ermöglicht somit kontinuierliche Langzeitanwendungen.

In der Literatur wird die Physik der Photoplethysmographie üblicherweise auf das Gesetz von Lambert-Beer reduziert, womit offensichtlich die Randbedingungen der Gesetzmäßigkeiten verletzt werden. Die Vermutung liegt nahe, dass Messunsicherheiten, über die in der Literatur übereinstimmend berichtet wird, unter anderem hierin begründet liegen. Um dieser Hypothese nachzugehen, wird in dieser Arbeit eine umfangreiche theoretische Betrachtung unter Berücksichtigung der physikalischen Gegebenheiten der Haut durchgeführt. Mit der Methode der Monte-Carlo-Simulation wurden neue Erkenntnisse über die physiologischen und anatomischen Einflüsse auf die Messtechnik gewonnen. Hierzu wurde ein neues, quasi-dynamisches Hautmodell entwickelt, welches die anatomischen Eigenschaften realitätstreuer widerspiegelt als die aus der Literatur bekannten Modelle.

Im Rahmen der durchgeführten Human-Laborversuche konnte das System hinsichtlich der zuverlässigen Erhebung verschiedener Vitalparameter erfolgreich evaluiert werden. Neben der Herzrate, ihrer Variabilität, der Atemaktivität und der lokalen Durchblutung, wird insbesondere erstmals klinisch nachgewiesen, dass die pulsoximetrische Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung im Ohr möglich ist. Darüber hinaus werden Ansätze zur automatisierten Erkennung von körperlichem und mentalem Stress beschrieben und diskutiert. Abschließend wird anhand klinischer Humanstudien gezeigt, dass die Ergebnisse der Laborversuche auf ein reales Szenario übertragbar sind. Dabei zeigen insbesondere Ergebnisse von Studien mit Schlafapnoe-Patienten die Potentiale eines nächtlichen Gesundheitsmonitoring auf.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	v
Kurzfassung	vii
Symbolverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.2 Zielsetzung der Arbeit	2
1.3 Gliederung der Arbeit	3
2 Biophysikalische Grundlagen	5
2.1 Haut	5
2.1.1 Anatomischer Aufbau	5
2.1.2 Reflexionseigenschaften der Hautoberfläche	8
2.2 Blut	8
2.2.1 Zusammensetzung und Funktion	8
2.2.2 Sauerstoffversorgung	9
2.2.3 Wärmeregulation	11
2.3 Physiologische Grundlagen des Blutkreislaufes und des Atemgastransportes	11
2.4 Basisparameter der Gewebeoptik	13
2.5 Zusammenfassung	20
3 Photoplethysmographische Erfassung der Hautdurchblutung	21
3.1 Funktionsprinzip	21
3.2 Historie	22
3.3 Pulsoximetrie	24
3.4 Diskussion der reflexiven S_pO_2 -Messung mittels Kubelka-Munk-Theorie	28
3.5 Multiwellenlängen-Oximetrie	34
3.6 Photoplethysmographie im Ohrkanal	34
3.6.1 Motivation für die PPG-Messung im Ohrkanal	35
3.6.2 Stand der Technik und das kommerzielle Interesse im Kontext der Medizinproduktegesetze	36
3.7 Systembeschreibung	37
3.7.1 Sensorik	39
3.7.2 Hardware-Systemkonzept	41

3.7.3	Weitere Systemkonzepte	46
3.7.4	Firmware	47
3.7.5	Framework für den Datenempfang am Endgerät	54
3.8	Zusammenfassung	54
4	Monte-Carlo-Simulation der Lichtausbreitung im Gewebe	57
4.1	Methodik der Monte-Carlo-Simulation	58
4.1.1	Theorie der Simulation von Photonenbahnen in Gewebe	58
4.1.2	Simulationsumgebung	60
4.1.3	Verifikation der Simulationsumgebung	63
4.1.4	Modellierung der humanen Haut	66
4.2	Ergebnisse	68
4.2.1	Einfluss pulsierender Blutgefäße auf die orts aufgelösten Reflexions- eigenschaften der Haut	68
4.2.2	Optische Dämpfung der durchbluteten Haut	69
4.2.3	Quantisierung der orts aufgelösten Hautperfusion	73
4.2.4	Herleitung der S_pO_2 -Kalibrationskennlinie mit MC-Simulationen	79
4.2.5	Anatomische Einflüsse auf die Pulsoximetrie	81
4.2.6	Einfluss venöser Blutvolumenschwankungen auf das PPG Gesamt- signal	84
4.3	Zusammenfassung und Diskussion	87
5	Messung multipler Vitalparameter mit der In-Ohr-Photoplethysmographie	89
5.1	Humanstudie zur Datenakquisition	89
5.2	Signalqualität unter Laborbedingungen	92
5.3	Multi-Vitalparameter-Extraktion	95
5.3.1	Kardiale Aktivität	95
5.3.2	Arterielle Blutsauerstoffsättigung	100
5.3.3	Respiratorische Aktivität	104
5.3.4	Quantifizierung der Hautperfusion im Ohrkanal	107
5.3.5	Über die Möglichkeiten der Erkennung von körperlichem und men- talem Stress mittels Photoplethysmographie	108
5.4	Strategien zur Artefaktkompensation	112
5.4.1	Signalmorphologie-basierte Validitätsanalyse des PPG-Signals	113
5.4.2	Artefakterkennung und -kompensation unter Einbeziehung von Bewegungsinformationen	115
5.5	Klinische S_pO_2 -Validierung	118
5.5.1	Studiendesign	118
5.5.2	Ergebnisse	120
5.6	Zusammenfassung	123

6 Weitere praktische Anwendungsszenarien	125
6.1 Potentielle Anwendungsgebiete der In-Ohr-PPG	125
6.2 Häusliches, nächtliches Gesundheitsmonitoring	127
6.2.1 Schlafapnoe-Syndrom	128
6.2.2 Herzrhythmusstörungen	134
6.3 Zusammenfassung	138
7 Zusammenfassung und Ausblick	139
Literaturverzeichnis	143
A Anhang	159

Symbolverzeichnis

Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AAL	Ambient Assisted Living
AASM	American Association of Sleep Medicine
AC	Herzkorrelierender Wechselanteil des PPG-Signals
AD	Analog-Digital (Wandler-Einheit)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASIC	Application-Specific Integrated Circuit
BGA	Blutgasanalyse
BLE	Bluetooth 4.0 Low Energy
CiS	Forschungsinstitut für Mikrosysteme und Photovoltaik GmbH, Erfurt
<i>CO Hb</i>	Carboxyhämoglobin
<i>CO₂</i>	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure, Therapieform der Schlafapnoe
CPT	Cold-Pressure-Test
DA	Digital-Analog (Wandler-Einheit)
DC	Gleichanteil des PPG-Signals
EEG	Hirnstrombild
EKG	Elektrokardiogramm
EMD	Empirical Mode Decomposition
EMG	Messung der Muskelaktivität

Abkürzung	Bedeutung
ESC	Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society for Pacing and Electrophysiology
FDA	United States Food and Drug Administration
<i>Hb</i>	Reduziertes Hämoglobin
<i>HbO₂</i>	Oxygeniertes Hämoglobin
HR-SA	Herzraten-Schätzalgorithmus
HRV	Herzratenvariabilität
IHF	Institut für Hochfrequenztechnik an der RWTH Aachen
KMT	Kubelka-Munk-Theorie
LED	Leuchtdiode
LF	Low frequencies
Li	Lithium
MC	Monte-Carlo
MedIT	Institut für Medizinische Informationstechnik an der RWTH Aachen
<i>MET</i>	Methämoglobin
MPG	Medizinproduktegesetz
MSP	MSP430F1612 Mikroprozessor
<i>O₂</i>	Sauerstoff
ORI	Oliva-Roztocil-Index
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PC	Personal Computer
PPG	Photoplethysmographie
PSG	Polysomnographie
RAM	Amplitudenmodulation des PPG-Signals, die der Respiration zuzuschreiben ist
Ref.	Referenz
R-PPG	Reflexive Photoplethysmographie-Messtechnik

Abkürzung	Bedeutung
<i>RSA</i>	Respiratorische Sinusarrhythmie
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
SAS	Schlafapnoe-Syndrom
SC	Skin Conductance, elektrische Hautleitfähigkeit
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SPI	Serial Peripheral Interface
SSI	Surgical stress index
THM	Traube-Hering-Mayer-Wellen
THM-H	Harmonie der Traube-Hering-Mayer-Wellen und der Herzratenvariabilität
UART	Universal Asynchronous Receiver/Transmitter
UMTS	Übertragungsprotokoll in der Mobilkommunikation
USB	Universal Serial Bus
UV	Ultraviolette Strahlung
VLF	Very low frequencies
XOR	Exklusives Oder, logische Verknüpfung
ZSAS	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Lateinische Symbole

Symbol	Bedeutung	Einheit
\vec{a}	Beschleunigungsvektor	m/s^2
A	Lichtabsorption	
AF	Atemfrequenz	1/min
a_k, b_k	Fourierkoeffizienten	
A_{rms}	Erlaubter pulsoximetrischer Messfehler	%
bpm	Herzfrequenz	1/min
c	Stoffmengenkonzentration	$mol\ m^{-3}$
C_{HB}	Hämoglobinkonzentration	$g\ Hb/l$
C_{O_2}	Sauerstoffkapazität	g
d	Licht-Eindringtiefe bei Lambert-Beerscher Modellannahme	cm
D	Photonen-Diffusions-Koeffizient	cm
$d_{euklidisch}$	Euklidische Distanz einer abgeschlossenen Beschleunigungstrajektorie	m/s^2
$d_{Gefäss}$	Durchmesser eines Blutgefäßes	cm
e, v	Validitätsparameter in der Pulsoximetrie	
E	Energie eines Photons	J
err	Statistischer Simulationsfehler der Monte-Carlo-Simulationsmethode	
f	Frequenz	Hz
$f_R(t)$	Durch Fourierkoeffizienten rekonstruiertes periodisches Signal $f(t)$	
f_s	Samplefrequenz	1/s
g	Anisotropiefaktor	
h	Plancksches Wirkungsquantum	Js
I	Transmittierte Lichtintensität	W/cm^2 oder W/sr
$I_{Diastole}$	Gemessene PPG-Signalstärke während der Diastole	

Symbol	Bedeutung	Einheit
$I_{Photodiode}$	Durch eine Photodiode fließender elektrischer Strom	A
$I_{Systole}$	Gemessene PPG-Signalstärke während der Systole	
J	Rückläufige transmittierte Lichtintensität in der Kubelka-Munk-Theorie	W/cm^2 oder W/sr
K	Effektiver Absorptionskoeffizient	1/cm
l_{mfp}	Mittlere freie Weglänge	cm
mse	Mittlere, quadratische Messabweichung	
n	Refraktionsindex	
N	Anzahl generierter Photonenpakete während Monte-Carlo-Simulationen	
NRMSE	Normalized Root-Mean-Square Error	dB
P	Wahrscheinlichkeit	
$P_{2/3}$	PPG Pulsbreite auf 2/3-Höhe der Pulsamplitude	s
ph	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung	
PI	Perfusionsindex	M cm
pO_2	Sauerstoffpartialdruck	$mmHg$
q_i	Koeffizienten des Kalibrationspolynoms	
R	Licht-Reflexionsvermögen einer homogenen Probe	
r^2	Bestimmtheitsmaß	
R_d	Diffuse Reflexion eines Mediums	
R_g	Fresnelsche Reflexionskoeffizient	
RR	Abstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen, die aus dem EKG oder aus dem PPG abgeleitet wurden	s
s	Strecke	cm
S	Effektiver Streukoeffizient	1/cm
S_0, S_1	Terme der Legendre-Polynomen einer Quellenfunktion	
S_aO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung	%
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis	dB

Symbol	Bedeutung	Einheit
SO_2	Funktionelle Sauerstoffsättigung von in Flüssigkeit gelöstem Hämoglobin	%
SO_2'	Sauerstoffsättigung von in Flüssigkeit gelöstem Hämoglobin bei anteiligen dysfunktionalen Hämoglobinderivaten	%
S_pCO	Mittels Multiwellenlängen-Pulsoximetrie gemessene Carboxyhämoglobinkonzentration	%
S_pHB	Mittels Multiwellenlängen-Pulsoximetrie gemessene Gesamthämoglobinkonzentration	%
S_pMet	Mittels Multiwellenlängen-Pulsoximetrie gemessene Methämoglobinkonzentration	%
S_pO_2	Mittels Pulsoximetrie gemessene arterielle Blutsauerstoffsättigung	%
S_pOC	Mittels Multiwellenlängen-Pulsoximetrie gemessene Gesamtsauerstoffmenge im arteriellen Blut	%
STD	Standardabweichung	
S_vO_2	Venöse Sauerstoffsättigung	%
t	Zeit	s
T	Licht-Transmissionsvermögen einer homogenen Probe	
T_d	Diffuse Transmittanz eines Mediums	
T_f	Periodendauer einer periodischen Funktion $f(t)$	s
U	elektrische Spannung	V
$x_{Gefäss}$	X-Position eines Blutgefäßes	cm
X_i	i-tes Element der digitalen PPG-Zeitreihe X	
$y_{Gefäss}$	Y-Position eines Blutgefäßes	cm

Griechische Symbole

Symbol	Bedeutung	Einheit
α	Dämpfungskoeffizient	dB
Γ	Licht-Extinktionsvermögen einer homogenen Probe	
δ	Optische Eindringtiefe	cm
Δs	statistische Weglänge eines Photons bis zur nächsten Wechselwirkung mit dem Medium in der Monte-Carlo-Simulationsmethode	cm
Δd	Differenz der optischen Wegstrecke in einem Blutgefäß zwischen Systole und Diastole	m
ε	Molarer dekadischer Licht-Extinktionskoeffizient	$L mol^{-1} cm^{-1}$
η	Effizienz einer Lichtquelle	lm/W
θ	Kritischer Winkels nach dem Snelliusschen Brechungsgesetz	rad
ϑ	Richtungsänderung (Polarwinkel) eines Photons nach einer Streuung an einer kleinen Sphäre	rad
λ	Lichtwellenlänge	nm
μ_a	Absorptionskoeffizient	1/cm
μ_s	Streukoeffizient	1/cm
μ'_s	reduzierter Streukoeffizient unter Berücksichtigung des Anisotropiefaktors	1/cm
μ_t	Extinktionskoeffizient	1/cm
σ	Schätzfehler der HR-SA Ablaufroutine	s
ϕ	Photonenfluenz, aufgefasst als Teilchenstrom	$1/cm^2$
ω	Kreisfrequenz	1/s
Ω	Charakteristischer Doppelbruch in der Pulsoximetrie-Theorie	