

1 Numerische Analyse und Modellierung des Herzrhythmus

1.1 Zusammenfassung

Die Analyse des Herzrhythmus liefert wichtige Aufschlüsse über Eigenschaften des kardiovaskulären Regulationssystems. So findet man zum Beispiel eine verminderte Herzfrequenzvariabilität bei pathologischen Zuständen des Herzens oder des autonomen Nervensystems. Die Herzfrequenzvariabilität wurde bisher unter verschiedenen physiologischen Bedingungen wie Schlaf, körperlicher Belastung und im Altersgang analysiert. Es ist jedoch wenig über die normale Entwicklung von Herzfrequenzparametern unmittelbar nach der Geburt bekannt.

Es konnte im ersten Schwerpunkt der vorliegenden Schrift gezeigt werden, dass sich lineare und nichtlineare Parameter des Herzrhythmus jeweils schlafstadienspezifisch in charakteristischer Weise nach der Geburt verändern. Die altersbezogene Veränderung kann als Widerspiegelung mehrerer Reifungsprozesse angesehen werden. Besonders wichtig ist, dass keiner der Parameter einen „geradlinigen“ Altersverlauf aufzeigt. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass mehrere der Reifung unterworfenen Faktoren die Parameter des Herzrhythmus beeinflussen.

Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Analyse der Interaktion von Atemrhythmus und Herzrhythmus in der postnatalen Periode dar. Zwei wichtige Aspekte wurden hier berücksichtigt: zum einen die Charakterisierung und Quantifizierung der Synchronisation beider Rhythmen und zum anderen die Frage nach der Richtung der Kopplung dieser Rhythmen.

Es wurde zunächst ein numerisches Verfahren entwickelt, das eine Analyse großer Datenmengen zulässt. Damit konnte nachgewiesen werden, dass eine Synchronisation von Herz- und Atemrhythmus über mehrere Minuten hinweg auch innerhalb des ersten Lebenshalbjahres vorkommt. Die Häufigkeit ganzzahliger Verhältnisse der Synchronisation (z.B. 3:1, 4:1) zeigte in unseren Untersuchungen einen charakteristischen Altersverlauf.

Um die Interaktion von rhythmischen Systemen zu verstehen, muss die Frage nach der Kausalität der Interaktion geklärt werden. Die Ergebnisse der Analyse dazu zeigen, dass

keine eindeutige Dominanz des „Informationstransfers“ vom Atemrhythmus auf den Herzrhythmus gegeben ist. Vielmehr unterliegt die Richtung der Kopplung einer Altersentwicklung innerhalb der ersten sechs Lebensmonate. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Atemfrequenz deutlich die Dominanz der Richtung der Interaktion beeinflusst. Die atemfrequenzabhängige Richtung der Interaktion ist statistisch unabhängig vom Schlafstadium. Daraus lässt sich ableiten, dass die Strukturen, die maßgeblich für die atemfrequenzabhängige Beziehung sind, nicht in entscheidendem Maße funktionell moduliert werden. Die in dieser Arbeit erprobten Verfahren können auch auf andere Systeme oszillatorischer Natur übertragen werden.

Ein dritter Schwerpunkt beschäftigt sich mit der Frage nach dem Hintergrund zweier neuartiger auf dem Herzrhythmus basierender Prädiktoren für den plötzlichen Herztod. Die Analyse stützt sich auf ein neu entwickeltes numerisch-mathematisches Kreislaufmodell. Dieser Ansatz war nötig, da sich das Verhalten eines Systems beim zeitlichen Ineinandergreifen verschiedener Prozesse nicht ohne dieses Hilfsmittel analysieren lässt. Es konnte mittels der Simulation gezeigt werden, dass bei abgeschwächter Barorezeptor-reflex-Antwort genau die Herzfrequenz-Muster nach einer ventrikulären Extrasystole auftreten, die den pathologischen Werten der Prädiktoren für den plötzlichen Herztod entsprechen.

1.2 Zusammenfassende Einleitung und Herleitung der Problemstellungen

In der folgenden kumulativen Schrift werden eigene Arbeiten vorgestellt, die sich mit der signalanalytischen Betrachtung und Modellierung des Herzrhythmus beschäftigen.

Die Analyse des Herzrhythmus kann wichtige Aufschlüsse über Eigenschaften des kardiovaskulären Regulationssystems liefern. So ist zum Beispiel eine verminderte Herzfrequenzvariabilität im Zusammenhang mit pathologischen Zuständen des Herzens (1;2) oder des autonomen Nervensystems (3;4) zu finden. Bei Parametern, die auf dem Herzrhythmus basieren, konnte nachgewiesen werden, dass diese einen prädiktiven Wert für den plötzlichen Herztod haben (5;6).

Das „Syndrom des plötzlichen Todes im Kindesalter“ (sudden infant death syndrome: SIDS) spielt in den Industrienationen eine wichtige Rolle in der Todesursachenstatistik für das erste Lebensjahr (7;8). Die 1283 Sterbefälle in Deutschland des Jahres 1990 trugen zu rund einem Viertel der Säuglingssterblichkeit bei (8). Im Jahre 2001 ist der SIDS-Anteil an der Säuglingssterblichkeit in Deutschland auf rund 14% gesunken (9). Die Hauptursache für die gesunkene Inzidenz von SIDS ist wahrscheinlich die epidemiologisch wirksame Aufklärung der Bevölkerung über Risikofaktoren für den plötzlichen Kindstod (10). Die Ursachen und Mechanismen des plötzlichen Kindstods sind trotz allem weitgehend unklar. In der Literatur wird unter anderem ein Regulationsdefizit des kardiorespiratorischen Systems diskutiert (11-14). Ein möglicher Weg, ein Regulationsdefizit zu erkennen, kann die Analyse der Herzfrequenz und ihrer determinierenden Größen sein. Die Altersentwicklung von Herzfrequenzparametern bei gesunden Neugeborenen ist wenig untersucht. Die genaue Charakterisierung einer gesunden Population ist jedoch wichtig, um einerseits einen Referenzwert für pathologische Zustände zu haben und zum anderen, um wichtige modulierende physiologische Mechanismen zu erfassen und zu verstehen. Die Charakterisierung und Analyse des Herzrhythmus beim gesunden Neugeborenen liefern damit wesentliche Grundlagen, um physiologische und pathophysiologische Mechanismen zu erkennen und können beispielsweise für den Vergleich mit Daten von SIDS-Opfern (13;15) herangezogen werden.

Der Herzrhythmus lässt sich auf viele verschiedene Arten charakterisieren. Neben dem Mittelwert und der Variabilität kann man die im Signal enthaltenen rhythmischen

Komponenten bestimmen. Ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung von verschiedenen Frequenzanteilen im Herzrhythmus ist die Fourier-Transformation (16;17). Da lineare Eigenschaften z.B. die Komplexität von Zeitreihen nicht beschreiben, verliert man bei einer rein auf linearen Methoden basierenden Analyse wichtige im Signal enthaltene Informationen (18). Deshalb wurden nichtlineare Analyseverfahren zur Untersuchung des Herzrhythmus angewandt. Die Bedeutung einer solchen Herangehensweise ist bereits in der Literatur gezeigt worden. So wurde zum Beispiel bei veränderten nichtlinearen Parametern des Herzrhythmus beim Erwachsenen eine Korrelation zu pathologischen Zuständen (19) des Herzens gezeigt. Darüber hinaus konnte in der Literatur auch bei einer Reduktion der Korrelationsdimension, die einen nichtlinearen Parameter darstellt, ein prädiktiver Wert für ventrikuläre Arrhythmien bei Erwachsenen nachgewiesen werden (20).

Diese Ergebnisse ermutigten uns, Methoden der nichtlinearen Dynamik neben linearen Verfahren für die Analyse des Herzrhythmus in der Postnatalperiode anzuwenden (21;22). Die gleichzeitige Untersuchung mehrerer oszillierender Systeme und ihrer Beziehungen zueinander liefert wichtige Erkenntnisse über deren physiologische Hintergründe (23-25). Aus theoretischer Sicht ist das Auftreten von Synchronisation äußerst interessant (26;27). In der Literatur konnte für Erwachsene exemplarisch gezeigt werden, dass eine Synchronisation von Atem- und Herzrhythmus vorkommt (28). Systematische Untersuchungen bezüglich der Phasen-Synchronisation von Herzrhythmus und Atemrhythmus waren in der Literatur nicht vorhanden, und es lagen auch keine Daten für die ersten Lebensmonate vor. Um zu klären, ob eine Synchronisation von Herzrhythmus und Atemrhythmus während des ersten Lebenshalbjahres nachweisbar ist und wovon deren Häufigkeit abhängt, standen entsprechende Arbeiten zur Entwicklung einer geeigneten Untersuchungsmethode für die systematische Analyse der Daten und deren Applikation an (29).

Für das Verständnis rhythmischer Prozesse sind Erkenntnisse im Bereich der Kausalität der Interaktion oszillierender Systeme von erheblicher Bedeutung. Klassische Berechnungsmethoden der Signalanalyse wie Kreuzspektrum, Kreuzkorrelation (30) und „mutual information“ (31) können die Stärke einer möglichen Interaktion bestimmen,

jedoch sind die klassischen Methoden prinzipiell nicht in der Lage, die Richtung der Interaktion zu ermitteln. Da geeignete Methoden für die Analyse der Kausalität der Interaktion von Herzrhythmus und Atemrhythmus bisher nicht zur Verfügung standen, blieb diese Frage in der Literatur weitestgehend ungeklärt (32). Um die Frage nach der Kausalitätsbeziehung der Interaktion von Herzrhythmus und Atemrhythmus und deren Determinanten systematisch zu klären, mussten neue Algorithmen entwickelt und diese dann auf die Messdaten angewendet werden (33).

Ein wesentliches Ziel theoretischer Arbeiten ist es, neben der Beantwortung grundlagenwissenschaftlich orientierter Fragestellungen konkrete Bezüge zum klinischen Alltag zu finden. Von besonderem Interesse ist die Prädiktion tödlicher Herzrhythmusstörungen, die zu einem hohen Prozentsatz zur Sterblichkeit bei kardiovaskulären Erkrankungen beitragen (34). Kürzlich ist gezeigt worden, dass zwei neuartige, aus dem Herzrhythmus abgeleitete Parameter, „turbulence onset“ und „turbulence slope“, bezüglich des prädiktiven Wertes für den plötzlichen Herztod allen anderen bisher bekannten Prädiktoren überlegen sind (5). Interessanterweise sind diese statistisch unabhängig von den bekannten risikoassoziierten Parametern (5). Der pathophysiologische Hintergrund für diese neuen Parameter war bisher nicht bekannt. Um diesem Problem näher zu kommen, musste ein geeignetes numerisch mathematisches Modell entwickelt werden, das die wesentlichen physiologischen Abläufe, z.B. die Erregungsbildung und die Erregungsweiterleitung am Herzen, unter Einbeziehung wichtiger Rückkopplungsmechanismen formuliert. Das Modell sollte in der Lage sein, pathologische Ereignisse, z.B. ventrikuläre Extrasystolen, zu simulieren und es sollte darüber hinaus gestatten, das Antwortverhalten des kardiovaskulären Systems auf pathologische Ereignisse hin zu studieren. Mit einem solchen Ansatz ist es möglich, den Zusammenhang pathophysiologischer Veränderungen und der Prädiktoren am Modell zu evaluieren (35).

1.3 Problemstellungen

Die Habilitationsschrift befasst sich mit folgenden Problemstellungen:

1. Welchen Altersverlauf zeigen lineare und nichtlineare Parameter des Herzrhythmus im ersten Lebenshalbjahr und wie hängen die jeweiligen Größen vom Schlafstadium ab?
2. Wie lässt sich die Komplexität des Herzrhythmus während dieser Zeit beschreiben?
3. Ist eine Synchronisation von Herzrhythmus und Atemrhythmus während des ersten Lebenshalbjahres nachweisbar? Gibt es typische Altersverläufe für die Häufigkeit der ganzzahligen (z.B. 3:1, 4:1) Synchronisationsepochen? Mit welcher Methode können große Datenmengen automatisiert bearbeitet werden?
4. In welcher Kausalitätsbeziehung steht die Interaktion von Herzrhythmus und Atemrhythmus? Welche physiologischen Größen determinieren diese Beziehung?
5. Was ist ein möglicher physiologischer Hintergrund für die Prädiktoren des plötzlichen Herztods „turbulence onset“ und „turbulence slope“? Lässt sich ein Zusammenhang der Prädiktoren zu einem physiologischen Mechanismus mit Hilfe eines zu entwickelnden mathematischen Modells finden?