

2 Zusammenstellung der Forschungsergebnisse

Die Forschungsergebnisse zu den im vorangegangenen Teil hergeleiteten und formulierten Problemstellungen werden in kumulativer Form dargestellt.

2.1 Lineare und nichtlineare Eigenschaften der Herzfrequenz in der postnatalen Entwicklung

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, wie der Herzrhythmus mittels linearer und nichtlinearer Methoden in der Postnatalperiode charakterisiert werden kann.

Methoden: Gesunde, reif Geborene wurden während der ersten sechs Monate nach der Geburt untersucht. Wir berechneten aus dem Herzfrequenzsignal mit Hilfe der Spektralanalyse die Parameter Gesamtleistung (TP), Leistung im niederfrequenten Bereich (LF), Leistung im hochfrequenten Bereich (HF), den Parameter LF/HF und die mittlere Herzfrequenz (HR). Weiterhin wurde der Größte-Lyapunov-Exponent (LLE) mittels des modifizierten und verbesserten Wolff-Algorithmus berechnet und mittels des Surrogat-Daten-Tests überprüft.

Ergebnisse: Wir fanden eine Altersabhängigkeit für die Parameter LLE, HR, TP, HF, LF, LF/HF für den aktiven Schlaf und LLE, HR, TP, HF, LF/HF für den ruhigen Schlaf. Der Altersverlauf der mittleren Herzfrequenz (HR) ist durch einen steilen Anstieg während des fünften bis siebten Tages gekennzeichnet. Die Leistung im hochfrequenten Bereich zeigt eine deutliche Entwicklung mit hohen Werten um die erste Lebenswoche und während des 90.-180. Lebenstags und niedrige Werte um den 10.-60. Lebenstag. Die Gesamtleistung (TP), die Leistung im niederfrequenten Bereich und der Parameter LF/HF zeigten signifikant höhere Werte im aktiven Schlaf, verglichen mit den entsprechenden Werten im ruhigen Schlaf.

Während der gesamten Untersuchungszeit und in allen Schlafstadien wurden für den LLE positive Werte ermittelt. Das lässt auf die Systemeigenschaft „Sensitivität auf die Anfangsbedingungen“ schließen, die als ein Kennzeichen für Chaos angesehen wird. Für die Periode zwischen dem siebten und neunzigsten Tag nach der Geburt zeigte der LLE im

aktiven Schlaf größere Werte, verglichen mit den entsprechenden Werten im ruhigen Schlaf.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die lineare und nichtlineare Analyse die Mannigfaltigkeit in der Entwicklung der Herzfrequenz aufdecken können. Der Altersverlauf der Parameter der Herzfrequenz folgt keinem geradlinigen Muster während der ersten sechs Monate nach der Geburt. Dies kann als Folge der verschiedenen Einflüsse auf das autonome Nervensystem durch strukturelle und funktionelle Reifungsprozesse während dieser Altersperiode interpretiert werden.

Anlage: Mrowka R, Patzak A, Schubert E, Persson PB. Linear and non-linear properties of heart rate in postnatal maturation. *Cardiovasc Res* 1996; 31(3):447-454.

2.2 Die Komplexität des Herzrhythmus in der postnatalen Entwicklung

In dieser Arbeit untersuchten wir, ob sich die Komplexität, charakterisiert durch den Parameter Korrelationsdimension (D2), während der postnatalen Entwicklung ändert. Da Herzfrequenzparameter oft vom Schlafstadium abhängen, wurde diese mögliche Abhängigkeit mit in die Analyse einbezogen.

In einer Kohorte von gesunden Neugeborenen wurde während der ersten sechs Monate die Komplexität der Herzfrequenz untersucht. Als Komplexitätsparameter wurde die Korrelationsdimension (D2) benutzt. Die Korrelationsdimension berechnet sich aus dem Anstieg am Korrelationsintegral nach der Methode von Grassberger und Procaccia. Um die Altersabhängigkeit von D2 zu testen, führten wir den nichtparametrischen Friedman-Test durch.

Ergebnisse: Die Korrelationsdimension war während der gesamten ersten sechs Monate während des ruhigen Schlafes höher, verglichen mit den entsprechenden Werten im aktiven Schlaf. Des weiteren unterlagen die D2-Werte des Herzschlags sowohl im ruhigen als auch im aktiven Schlaf einer statistisch signifikanten Altersabhängigkeit.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass der Parameter D2 wahrscheinlich vom Reifungszustand des kardiovaskulären Systems abhängt, was zentralnervöse und autonome Strukturen, die für die Einstellung der Herzfrequenz wichtig sind, einbezieht. Interessanterweise gibt es keine geradlinige Entwicklung des Parameters D2 über das Alter. Das deutet auf mehr als einen wichtigen modulierenden Faktor in diesem Entwicklungsprozess hin. Die Ursache für die verminderte Komplexität des Herzrhythmus während des aktiven Schlafs, verglichen mit Werten im ruhigen Schlaf, liegt in der zentralen Organisation des Schlafs begründet.

Diese Studie zeigt, dass die Schlafstadien einen entscheidenden Einfluss auf die Komplexität des Herzschlags haben. Das Muster der Altersabhängigkeit der Komplexität des Herzschlags kann als Ausdruck verschiedener postnataler Reifungsprozesse gesehen werden.

Anlage: Mrowka R, Patzak A, Persson PB. The complexity of heart rate in its postnatal development. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001; 20(2):88-91.

2.3 Quantitative Analyse der Synchronisation von Herz- und Atemrhythmus bei Kindern

Wir analysierten in dieser Arbeit die Phasen-Synchronisation von Herzschlag und Atmung bei gesunden Kindern. Dabei charakterisierten und verglichen wir zwei quantitative Parameter der Synchronisation. Ein Parameter, der “conditional probability index”, erlaubt eine zuverlässige Erkennung von Zeitabschnitten, bei denen eine Synchronisation beider Rhythmen vorliegt. Somit ist eine automatisierte Analyse von verschiedenen Synchronisationsmustern möglich.

Bei unserer Analyse fanden wir Abschnitte mit Phasen-Synchronisation. Der Anteil von Abschnitten mit Synchronisation, verglichen mit dem Anteil von Zeitabschnitten ohne Synchronisation, ist klein. Interessanterweise war bei einigen Abschnitten eine über Minuten andauernde Synchronisation beider Rhythmen zu finden. Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass sich der mittlere Anteil synchronisierter Abschnitte mit dem Alter ändert.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist nicht anzunehmen, dass die Synchronisation beider physiologischer Rhythmen essentiell für das Regulationssystem ist. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass das komplette Fehlen von Synchronisationsperioden auf gestörte Rückkopplungsmechanismen hindeutet und damit pathologische Zustände anzeigen kann. Systematische Untersuchungen an größeren Gruppen bzw. Patienten stehen hierzu noch aus. Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode gestattet die effiziente Analyse großer Datenmengen und kann damit zu einer systematischen Untersuchung dieser Frage beitragen.

Anlage:

Mrowka, R., A. Patzak, and M. Rosenblum: Quantitative analysis of cardiorespiratory synchronization in infants. *Int. J. Bifurcat. Chaos* 10(11): 2479-2488, 2000

2.4 Quantifizierung der Kopplungsrichtung von Herz- und Atemrhythmus bei Kindern

Die Aktivität vieler physiologischer Teilsysteme hat einen ausgeprägten rhythmischen Charakter. Eine Abhängigkeit zwischen physiologischen Rhythmen wird oft dann angenommen, wenn sich eine Interaktion dieser Teilsysteme zeigt. Traditionelle Methoden der Zeitreihenanalyse erlauben, die Stärke der Interaktion, aber nicht den kausalen Zusammenhang zu bestimmen. Jedoch ist gerade die Analyse des kausalen Zusammenhangs sehr wichtig für das Verständnis der Mechanismen der Interaktion.

In dieser Arbeit präsentieren wir eine kürzlich entwickelte Methode für die Quantifizierung der Kopplungsrichtung. Diese Methode wendeten wir auf ein lang diskutiertes Problem an, nämlich auf die Frage nach der gegenseitigen Beeinflussung von Herz- und Atemrhythmus. Wir untersuchten diesbezüglich gesunde Neugeborene während der ersten sechs Lebensmonate im ruhigen und aktiven Schlaf.

Die Kopplungsrichtung stellte sich altersabhängig folgendermaßen dar: Die Interaktion ist nahezu symmetrisch während der ersten sechs Tage und wird praktisch unidirektional (vom Atem- auf den Herzrhythmus) im Alter von sechs Monaten. Es zeigte sich, dass die Richtung der Interaktion hauptsächlich von der Atemfrequenz abhängt. War die Atemfrequenz kleiner als etwa 0.6 Hz, dann war die Richtung der Kopplung hauptsächlich vom Atemrhythmus auf den Herzrhythmus gerichtet. Bei höheren Atemfrequenzen, die nur bei sehr jungen Kindern auftreten, ist diese Dominanz nicht so stark ausgeprägt oder ganz aufgehoben.

Die beobachteten Abhängigkeiten waren nicht schlafstadienabhängig. Das deutet darauf hin, dass die Richtung der Kopplung nicht durch funktionelle Modulationen beeinflusst wird.

Die Analyse der Kopplungsrichtung kann auch auf andere physiologische Systeme angewandt werden und somit einen wichtigen Beitrag bei der Entdeckung und dem Verständnis kausaler Interaktionsmechanismen liefern.

Anlage: Mrowka R, Cimponeriu L, Patzak A, Rosenblum MG. Directionality of coupling of physiological subsystems - age related changes of cardiorespiratory interaction during different sleep stages in babies. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(6): 1395-1401

2.5 Ein abgeschwächter Barorezeptorreflex verursacht eine „pathologische“ Herzrhythmus-Turbulenz

Der plötzliche Herztod nimmt innerhalb der Herz-Kreislaufferkrankungen eine führende Position in der Todesursachenstatistik in den Industriestaaten ein.

Zwei neue post-Myokardinfarkt EKG-basierte Prädiktoren des Herztodes, “turbulence onset” (TO) und “turbulence slope” (TS), wurden kürzlich entdeckt und in der Literatur beschrieben. Die Parameter TO und TS sind allen bekannten EKG-basierten Prädiktoren des Herztodes überlegen. Die neuen Parameter beschreiben und charakterisieren das Verhalten der Herzfrequenz nach einer ventrikulären Extrasystole. Damit kennzeichnen diese Parameter das Regulationssystem nach einer akuten Störung. Wir stellten die Hypothese auf, dass der Barorezeptorreflex, ein wichtiger kardiovaskulärer Regulationsmechanismus, die neu entdeckten Parameter determiniert. Diese Hypothese wurde mittels eines Herz-Kreislaufmodells getestet. Das Modell beschreibt die Erregungsbildung und Erregungsausbreitung im Herzen, die Hämodynamik in der Aorta und die Anteile des Barorezeptorreflexes.

Unsere Daten zeigen, dass eine abgeschwächte Barorezeptorreflex-Antwort genau diejenigen Muster von Verhalten der Herzschlagturbulenz aufzeigt, die mit pathologischen Werten von TO und TS korrespondieren. Damit deuten die Modelldaten darauf hin, dass die neu entdeckten Risiko-Parameter die Barorezeptorreflex-Funktion charakterisieren.

Anlage:

Mrowka R, Persson PB, Theres H, Patzak A. Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence. *Am J Physiol* 2000; 279(4):1171-1175.