

3 Zusammenfassende Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Analyse der Herzfrequenz und mit Möglichkeiten der Modellierbarkeit. Die Herzfrequenz ist eine wichtige physiologische Größe und bestimmt zusammen mit dem Schlagvolumen des Herzens und dem total peripheren Widerstand den mittleren arteriellen Blutdruck. Sie ist damit ein wichtiges Glied in der Kreislaufregulation. Physiologische Rhythmen, die beispielsweise der Atmung, dem Kreislauf, dem Schlaf-Wach-Verhalten zugeordnet sind, beeinflussen die Herzfrequenz. Pathologische Zustände des Herzens, wie bei Myokardinsuffizienz, und pathologische Veränderungen des autonomen Nervensystems, wie bei diabetischer Neuropathie, gehen mit veränderter Herzfrequenzvariabilität einher.

Die Entwicklung des Rhythmusgefüges der Herzfrequenz unmittelbar nach der Geburt ist bisher wenig untersucht worden, besitzt aber potentielle prognostische und diagnostische Bedeutung. Die erste hier vorgestellte Arbeit widmet sich der Untersuchung von Rhythmuskomponenten im Herzfrequenzspektrum und deren Altersabhängigkeit. Durch Anwendung signalanalytischer Verfahren konnten wir einen charakteristischen Altersverlauf der spektralen Parameter aus dem Herzfrequenzspektrum zeigen. Dieser Verlauf kann als Widerspiegelung der funktionellen und anatomischen Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems und auch als Resultat eines Reifungsprozesses des autonomen Nervensystems gewertet werden. Die in unserer Studie gewählten Messzeitpunkte übertreffen in ihrer Dichte bei weitem vorangegangene Studien (13;36) und können auch deshalb besonders gut das Verhalten der Parameter in den ersten zwei Lebenswochen aufzeigen. Die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz ist im aktiven Schlaf in allen untersuchten Altersabschnitten größer als im ruhigen Schlaf. Dieser Befund ist konsistent mit früheren Untersuchungen (37). Die schlafstadienspezifischen Werte sowohl der Gesamtvariabilität als auch der einzelnen Rhythmuskomponenten, wie zum Beispiel der nieder- und hochfrequenten Komponenten der Herzfrequenzvariabilität, können als Ausdruck von spezifischer schlafstadienabhängiger autonomer Schlaforganisation gewertet werden. In der ersten hier vorgestellten Studie widmen wir uns auch einem nichtlinearen Parameter, dem größten Lyapunov-Exponenten - LLE (38). Die Grundlage für die Berechnung leitet sich aus der Theorie der nichtlinearen Dynamik her. Die Größe

LLE ist ein Maß für die „Empfindlichkeit“ eines Systems auf Veränderungen der Anfangsbedingungen. Wir konnten zeigen, dass der berechnete LLE sich altersspezifisch und schlafstadienabhängig verändert. Die Berechnung von nichtlinearen Eigenschaften wie des LLE oder der Korrelationsdimension bietet die Chance, Eigenschaften eines Systems zu charakterisieren, die mit klassischen Methoden der linearen Signalanalyse nicht erkannt werden können. Dies ist dann von besonderer Bedeutung für den möglichen diagnostischen Einsatz, wenn nichtlineare Eigenschaften mit einem Risiko oder einem pathologischen Zustand assoziiert sind.

Die Altersabhängigkeit der von uns bestimmten Parameter zeigt kein geradliniges Verhalten. So kommt es beispielsweise bei der hochfrequenten Komponente der Herzfrequenzvariabilität in der ersten Woche zu einem Anstieg, der dann nach der zweiten Lebenswoche wieder auf die Ausgangswerte zurückfällt und nach zwei Monaten erneut einen Anstieg zeigt. Diese „Nicht-Geradlinigkeit“ deutet auf verschiedene, zeitlich in ihrer Entwicklung versetzte und auch in ihrem Resultat gegenläufige Faktoren hin.

Ein wichtiger Einflussfaktor auf die rhythmische Veränderung der Herzfrequenz ist die respiratorische Aktivität. Deshalb war ein wichtiger Schwerpunkt die Analyse der Interaktion von Atemrhythmus und Herzrhythmus in der postnatalen Periode. Dabei widmeten wir uns zwei wichtigen Aspekten: zum einen der Charakterisierung und Quantifizierung der Synchronisation beider Rhythmen und zum anderen der Frage nach der Richtung der Kopplung dieser Rhythmen.

Im ersten Schritt gelang es uns, ein numerisches Verfahren zu entwickeln, das eine Analyse großer Datenmengen zulässt (29). Entscheidend hierfür war die Betrachtung der Phasen der interagierenden Systeme. Damit konnte nachgewiesen werden, dass eine Synchronisation von Herz- und Atemrhythmus über mehrere Minuten hinweg auch innerhalb des ersten Lebenshalbjahres vorkommt. Bisher konnte eine solche Phasensynchronisation nur bei Erwachsenen gezeigt werden (28). Die Häufigkeit einzelner Verhältnisse der Synchronisation (z.B. 3:1, 4:1) zeigte einen charakteristischen Altersverlauf. Wir haben herausgefunden, dass die Synchronisationshäufigkeit im deutlichen Zusammenhang mit der Altersentwicklung der mittleren Herz- und Atemfrequenz steht (29). Eine wichtige Voraussetzung für Synchronisation ist eine

Kopplung beider Systeme. Diese kann man sowohl in der Peripherie als auch im zentralen Nervensystem finden (39-42). Ein Beispiel für die direkte periphere mechanische Interaktion von Herz- und Atemrhythmus über Druckverhältnisse im Thorax ist der Befund, dass es selbst unter „denervierten“ Bedingungen nach Herztransplantation zu einer respiratorisch modulierten Herzfrequenz kommen kann (43). Der Atemrhythmus wird im Hirnstamm in einem Netzwerk von synaptisch gekoppelten Schrittmacher-Neuronen generiert (44) und ist topographisch mit kardiovaskulären Neuronen assoziiert. Es ist gezeigt worden, dass die Barorezeptorantwort von der respiratorischen Phase abhängt (45). Dieses Beispiel ist ein deutlicher Hinweis für die zentrale Kopplung von Atem- und Herzrhythmus.

Die physiologische Bedeutung auftretender Phasensynchronisation von Herz- und Atemrhythmus ist nicht geklärt. Da das Entstehen von Phasensynchronisation jedoch an eine strukturelle und funktionelle Interaktion gebunden ist, kann man postulieren, dass bei pathologischen Zuständen des ZNS die identifizierten charakteristischen Phasensynchronisationen vermindert oder verstärkt sind. Geht man davon aus, dass dem SIDS möglicherweise ein Regulationsdefizit zugrunde liegt, könnte mit der Analyse des Synchronisationsverhaltens ein Ansatz für die Identifikation von SIDS-Risikokindern zu finden sein. Die hier durchgeführten Analysen des Herzrhythmus bei gesunden Neugeborenen sind eine wesentliche Grundlage, um Unterschiede im Vergleich mit Daten von SIDS-Opfern aufzuzeigen und um schließlich pathophysiologische Mechanismen zu erkennen und möglicherweise zu beeinflussen.

Von hohem Interesse für das Verständnis der Interaktion rhythmischer Systeme ist es, die Frage nach der Kausalität der Interaktion zu beantworten. Hierzu wurden der Herz- und der Atemrhythmus bei Kindern während verschiedener Schlafstadien untersucht (33). Grundlage des Verfahrens ist die Frage: „Kann der zeitliche Verlauf eines Rhythmus unter Kenntnis des jeweils anderen Rhythmus besser vorausgesagt werden?“. Wenn das der Fall ist, dann muss das erste System „Kenntnis“ über das zweite System erlangt haben, es muss zu einem „Informationsfluss“ gekommen sein. Über einen mathematischen Formalismus lässt sich dann ermitteln, ob es eine dominante Richtung des Informationstransfers gibt. Dieses neuartige Verfahren ist also in der Lage, die Richtung einer Interaktion zu

bestimmen. Das unterscheidet es von klassischen Berechnungsmethoden der Signalanalyse wie Kreuzspektrum, Kreuzkorrelation (30) und „mutual information“ (31), die nur die Stärke einer möglichen Interaktion bestimmen, jedoch auf Grund ihres „symmetrischen“ Charakters prinzipiell nicht in der Lage sind, die Richtung der Interaktion zu ermitteln.

Die Ergebnisse unserer Analyse bezüglich des Herz- und Atemrhythmus zeigen, dass eine eindeutige Dominanz des „Informationstransfers“ vom Atemrhythmus auf den Herzrhythmus nicht 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 von uns gewonnenen Ergebnisse über die Kausalität der Interaktion sind wichtig für das Verständnis der Interaktion rhythmischer Systeme. Die von uns erprobten Verfahren können auch auf andere Systeme oszillatorischer Natur zur Untersuchung von Interaktions-Kausalität übertragen werden.

Im dritten Schwerpunkt der Arbeit wird die Frage nach dem physiologischen Hintergrund zweier neuartiger auf dem Herzrhythmus basierender Prädiktoren (TO: „turbulence onset“ und TS: „turbulence slope“) für den plötzlichen Herztod nach Myokardinfarkt gestellt (5). Die Erforschung von Mechanismen des plötzlichen Herztods ist aufgrund seiner Position in der Todesursachenstatistik von herausragender Bedeutung (46). Die theoretische Analyse des Problems wurde mit Hilfe eines neu entwickelten numerisch-mathematischen Kreislaufmodells angegangen. Das Modell beinhaltet Parameter, die aus Experimenten entnommen wurden und in der Literatur zu finden sind (35).

Das Modell erlaubte es uns, unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen das Verhalten der Herzfrequenz und des Blutdrucks nach Auftreten von Extrasystolen zu studieren. Mit Hilfe des Modells war es möglich zu zeigen, dass bei abgeschwächter Barorezeptor-Antwort genau die Herzfrequenz-Muster nach einer ventrikulären Extrasystole auftreten, die den pathologischen Werten der Prädiktoren für den plötzlichen Herztod entsprechen. Modelle können naturgemäß nur einen Teil der

„Wirklichkeit“ erklären. Zum Beispiel ist die hier schon diskutierte atemphasenabhängige Modulation des Barorezeptorreflexes nicht im Modell enthalten, da die Bedeutung für den beobachteten Effekt der „turbulence“ nicht entscheidend ist.

Der außerordentliche Wert des Kreislaufmodells liegt darin, dass es damit möglich ist, das Verhalten von gut untersuchten Zusammenhängen, wie dem Barorezeptorreflex, in ihrem dynamischen Kontext zu untersuchen. Es ist in der Regel nicht ohne mathematische Modellierung möglich, aus dem „einfachen Verstehen“ heraus komplexe physiologische Prozesse und die entsprechenden Größen in ihren zeitlichen Verläufen vorauszusagen. Mit dem entwickelten Modell lassen sich beispielsweise theoretische Voraussagen über das Verhalten und den Wert der diagnostischen Parameter TO und TS unter Medikation mit Betablockern machen. In der Simulation zeigte sich, dass der Parameter TS deutlich von Betablockern beeinflusst wird. Diese Voraussagen können zur Generierung neuer Hypothesen benutzt werden und sind damit eine wichtige Grundlage für klinische bzw. tierexperimentelle Validierung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass wir herausgefunden haben, dass sich dynamische Parameter der Herzfrequenz charakteristisch altersabhängig und schlafstadienabhängig entwickeln. Wir zeigten, dass es zwischen Herz- und Atemrhythmus nach der Geburt zu charakteristischen Phasensynchronisationen kommt. Durch unsere Analyse haben wir den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Phasensynchronisation und der Altersabhängigkeit hinsichtlich der mittleren Herz- und Atemfrequenz aufgedeckt. Die wichtige Frage nach der Richtung der Interaktion zwischen Herz- und Atemrhythmus haben wir systematisch untersucht, und eine eindeutige Abhängigkeit der Richtungsdominanz von der Atemfrequenz nachgewiesen. Zwei neuartige Risikoparameter für den plötzlichen Herztod, nämlich „turbulence onset“ und „turbulence slope“, haben wir mittels Modellierung erstmals in einen physiologischen Kontext bringen können. Damit ist es uns gelungen, einen engen Zusammenhang zwischen diesen Parametern und dem Barorezeptorreflex zu zeigen.