

**3. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
17.-18. September 2001 in
Bochum**



**„Fuzzy-System zur Darstellung des Einflusses genetischer
Veränderungen auf die autonome Regulation des Herz-
Kreislauf-Systems“**

H. Malberg
Institut f. Angewandte Informatik, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe,
Deutschland
E-Mail: malberg@iai.fzk.de

P. Otto, J. Wernstedt
Institut für Automatisierungs- und Systemtechnik, TU Ilmenau, Ilmenau, Deutschland

A. Voss
FB Medizintechnik, Fachhochschule Jena, Jena, Deutschland

T. Walther
Kardiologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin, Berlin,
Deutschland

Band: Beiträge zum 3. Workshop Automatisierungstechnische Methoden und
Verfahren für die Medizin
Editors: Jürgen Werner, Martin Hexamer
ISBN: 3-00-008240-9
Pages: 64-65

Fuzzy-System zur Darstellung des Einflusses genetischer Veränderungen auf die autonome Regulation des Herz-Kreislauf-Systems

H. Malberg¹, P. Otto², A. Voss³, T. Walther⁴, J. Wernstedt²

¹Institut f. Angewandte Informatik, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH

²Institut für Automatisierungs- und Systemtechnik, Technische Universität Ilmenau

³FB Medizintechnik, Fachhochschule Jena

⁴Kardiologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

malberg@iai.fzk.de

EINLEITUNG

Ziel dieser Pilotstudie ist die Anwendung von datenbasiert generierten Fuzzy-Systemen zur Simulation und Interpretation von komplexen, nichtlinearen Wechselwirkungen zwischen kardiologischen Biosignalen am transgenen Tiermodell, um daraus auf genetisch bedingte Veränderungen in der Regulation schließen zu können. Die Analyse des Einflusses des blutdrucksteigernden Peptids Angiotensin II (ANG II) auf die autonome kardiovaskuläre Regulation ist von fundamentalem Interesse für die Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren.

Auf der Basis von Zeitreihen des systolischen Blutdrucks (BP) und der Herzrate (beat-to-beat interval, BBI) der untersuchten Tiergruppen (-/- -Tiere: deletiertes Angiotensinogen-Gen als Vorläufer des ANG II, +/- -Tiere: Wildtyp) wurden Fuzzy-Modelle generiert, mit denen sich die Herzfrequenz-Blutdruck-Regulation bei pharmakologischer Intervention (induzierter Baroreflex) simulieren läßt. Es soll überprüft werden, ob aus der Analyse der generierten Regelbasen eine physiologische Interpretation der dynamischen Wechselwirkungen möglich ist.

METHODEN

Bei der Komplexität der Simulation von physiologischen Interaktionen bietet sich die Anwendung von Algorithmen zum datenbasierten Entwurf von Fuzzy-Systemen und zur Optimierung der Zugehörigkeitsfunktionen (ZGF) an. Entsprechend dem Aufbau von Fuzzy-Systemen [2] wurden zusätzlich folgende Festlegungen getroffen:

- jeweils 5 Attribute für Ein- und Ausgänge
- Fuzzifizierung der Eingangssignale durch abschnittsweise lineare ZGF
- Singletons als ZGF der Ausgangssignale, Defuzzifizierung mittels Schwerpunktmethode
- Inferenz: MAX-MIN-Operation
- Plausibilität (Wichtung) alle Regeln mit 1
- Kodierung der ZGF zur Analyse der Regelbasis (-2=sehr klein,..., 0=mittel,..., 2=sehr groß)

Die Generierung der Regelbasis erfolgt mittels ID3-Algorithmus nach Quinlan [3]. Die Optimierung der parametrischen ZGF (trapezförmig, Überlappung bei Zu-

gehörigkeitswert $i(x)=0,5$) wurde mit dem Gradientenverfahren nach Powell durchgeführt, das den Vorteil einer schnellen Konvergenz bei einer hohen Genauigkeit besitzt. Als Abbruchkriterium wurde der mittlere quadratische Fehler (MSE) festgelegt. Die Struktur des Fuzzy-Systems ist in Abb. 1 dargestellt. Zur Realisierung einer hohen Modellqualität und der Dynamik wurden die zusätzlichen Eingänge D (Differenzierer 9. Ordnung) und MA_1 und MA_2 (Moving-Average-Filter 20. O.) eingeführt. Der Einfluß des Quantisierungsrauschens am Fuzzy-Ausgang wurde mittels MA_3 (Moving-Average-Filter 10. O.) minimiert

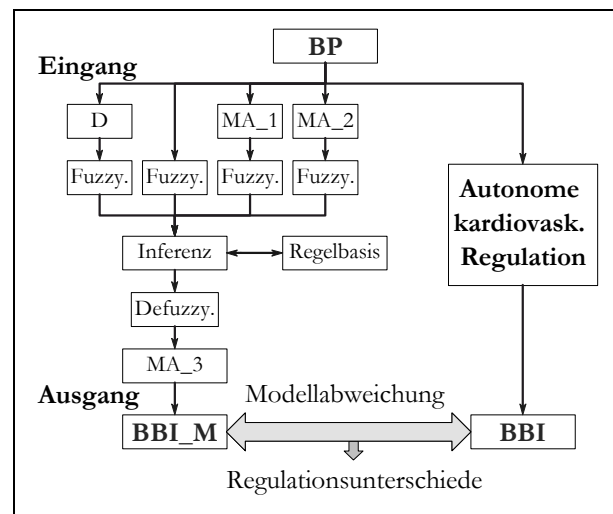


Abb. 1: Struktur des Fuzzy-Systems mit dem Eingängen BP, D, MA_1, MA_2, dem Ausgangsfilter MA_3 sowie dem Modellausgang BBI_M, der mit der Original-Zeitreihe BBI verglichen wird.

Der Baroreflex wurde in beiden Gruppen an jeweils 4 männlichen und 4 weiblichen anästhesierten Mäusen mit Phenylephrin induziert. Nach der Registrierung des analogen Blutdruckverlaufs wurden die BP- und BBI-Zeitreihen mittels Anstiegsverfahren extrahiert, woraufhin die gewonnenen Zeitreihen zur Minimierung von Signalrauschen und Extrasystolen mit einem Moving-Average-Filter 5. Ordnung vorverarbeitet wurden. Darüber hinaus wurden die BP- und BBI-Zeitreihen normiert, um den Einfluß von Absolutwerten im stationären Regulationsverhalten zu minimieren.

ERGEBNISSE

Ein Beispiel der Baroreflex-Regulation und Fuzzy-Simulation bei Angiotensinogen defizienten Tieren ist in Abb. 2 dargestellt.

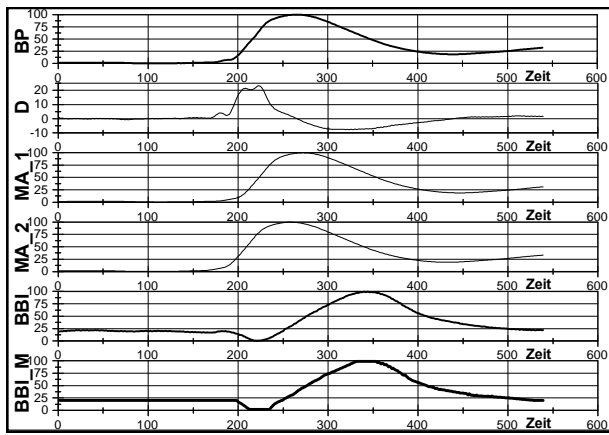


Abb. 2: Ein- und Ausgangssignale der Baroreflex-Simulation bei einem männlichen +/- -Tier (BBI ist die Originalzeitreihe, BBI_M der Modellausgang)

Auf Basis dieser Zeitreihen konnten die Regelbasen (Abb. 3) und Simulationsabweichungen (Tab. 1) für die einzelnen Tiergruppen ermittelt werden.

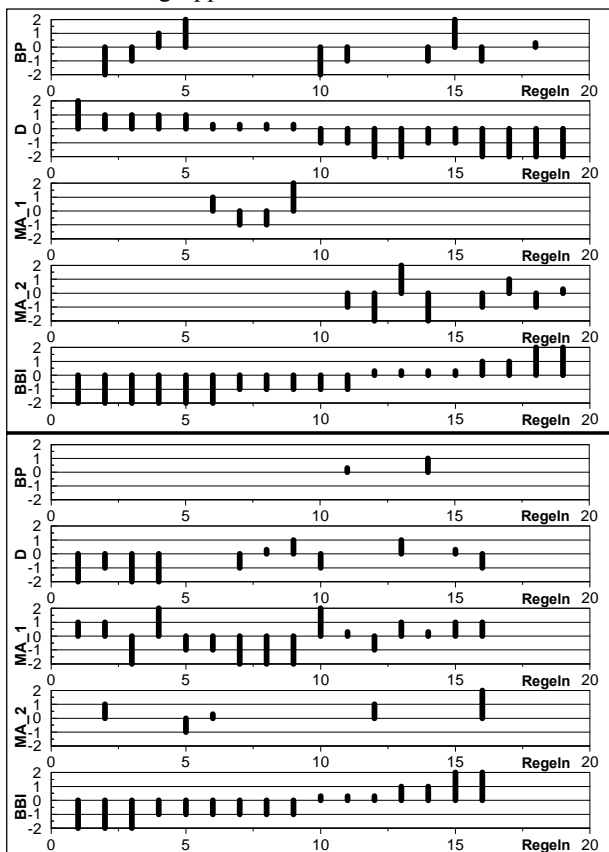


Abb. 3: graphische Darstellung der Regelbasen für jeweils männliche +/- -Tiere (oben) und +/- -Tiere (unten)

Tab. 1: Modellabweichungen MSE der Tiergruppen

+/- -Tiere		/- -Tiere	
m: 13,9%	w: 15%	m: 9,1%	w: 8,4%

DISKUSSION

Die Ergebnisse belegen, daß sich mit datenbasiert entworfenen Fuzzy-Systemen komplexe physiologische Wechselwirkungen simulieren lassen. Darüber hinaus besteht in der Interpretierbarkeit der Fuzzy-Modelle gegenüber anderen Methoden ein wesentlicher Vorteil, wodurch unbekanntes Systemwissen erschlossen werden kann.

Linguistisch könnte das Regulationsverhalten der +/- -Tiere (m, w) wie folgt formuliert werden: Nach der Medikamentengabe erhöht sich zunächst der Blutdruck mit einem Anstieg von maximal $d=25$ (fuzzifiziert als $D=2$), worauf nach einer kurzen Zeitverzögerung die Herzfrequenz stark abfällt. Während der Blutdruck nur gering nach dem Anstieg absinkt, ist die negative Flanke der Herzrate vergleichsweise steil, wobei sie sich auf einen Wert einstellt, der um ca. 15-20% niedriger ist als der Ausgangswert der Herzrate vor der Medikamentengabe war. Bei den +/- -Tieren (m, w) steigt der Blutdruck nach der Medikamentengabe ebenfalls schnell. Die reflektorische BBI-Änderung äußert sich mit einer geringeren Zeitverzögerung gegenüber den +/- -Tieren insofern, daß zunächst ein Abfall auf einen Minimumwert erfolgt und die Herzrate erst beim Erreichen des Maximalwertes des Blutdrucks mit einer Erhöhung reagiert. Dieses Maximum wird allerdings erst dann erreicht, wenn der Blutdruck schon wieder abgesunken ist und einen stabilen Ausgangszustand eingenommen hat, der allerdings deutlich tiefer liegt, als bei den +/- -Tieren.

Das Regulationsverhalten der beiden Tiergruppen (transgene Tiere und Kontrolltiere) unterscheidet sich offenbar stark. Die Herzfrequenz der transgenen Tiere reagiert im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht mit einem starken Abfall, sondern mit einem kurzzeitigen Anstieg, worauf sie dann wesentlich langsamer als bei der Kontrollgruppe abfällt. Der Gendefekt setzt offensichtlich die schnelle und wirksame Barorezeptorreflex- Gegenregulation außer Kraft, so daß die Gesamregulation ineffektiver arbeitet. Insofern zeigt die Inhibition des Angiotensinogen eine deutliche Regulationsverschlechterung, so daß Blutdruckschwankungen nicht durch Herzaktivität ausgeglichen, sondern im Gegenteil, etwas verstärkt werden. In diesem Fall entsteht ein pathophysiologischer Zustand, der offensichtlich direkt auf den Ausfall des Gens zurückzuführen ist.

Zur weiteren Analyse sind Untersuchungen an größeren Kollektiven beider Tiergruppen notwendig, insbesondere Variabilitätsanalysen der Herzrate, des Blutdrucks und der spontanen Barorezeptorsensitivität.

LITERATUR

- [1] G. Tanimoto et al., „Angiotensinogen-deficient mice with hypertension“, *J Biol Chem*, 269, Dec 1994, 31334-31337
- [2] P. Otto, „Fuzzy Modelling of Nonlinear Dynamic System by Inductive Learned Rules“, *EUFIT '95*, Proceedings Vol. 2, Aug 1995, 858-864
- [3] J.R. Quinlan, „Induction of decision trees“, *Machine Learning 1*, 1986, 81-108