

**6. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
24.-25. März 2006 in Rostock-
Warnemünde**



**„Symbolische Kopplungsanalyse der Herzraten- und
Blutdruckvariabilität“**

Alexander Suhrbier, Olaf Hochmuth
Institut für Informatik, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland
E-Mail: suhrbier@informatik.hu-berlin.de

Hagen Malberg
Institut für angewandte Informatik, Universität Karlsruhe (TH), Karlsruhe, Deutschland

Alexander Schirdewan
Franz-Volhard-Klinik, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Charité, Berlin, Deutschland

Niels Wessel
Institut für Physik, Universität Potsdam, Potsdam, Deutschland

Band: Abstracts der Vorträge des 6. Workshops der Automed 2006
Editors: T. Ellerbrock
ISBN: 3-86009-296-0
Pages: 50-51

Symbolische Kopplungsanalyse der Herzraten- und Blutdruckvariabilität

Alexander Suhrbier (1), Hagen Malberg (2), Alexander Schirdewan (3),
Olaf Hochmuth (1), Niels Wessel (4)

- (1) Institut für Informatik, Humboldt-Universität zu Berlin
 (2) Institut für angewandte Informatik, Universität Karlsruhe (TH)
 (3) Charité Universitätsmedizin Berlin, Franz-Volhard-Klinik, HELIOS Klinikum Berlin-Buch
 (4) Institut für Physik, Universität Potsdam

suhrbier@informatik.hu-berlin.de

EINLEITUNG

Die Analyse der Herzratenvariabilität (HRV) hat sich in den vergangenen Jahrzehnten etabliert, um die autonome Regulation von Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen zu bewerten [Sayers1973, Kurths1995]. Dabei haben sich HRV-Parameter als unabhängige Prädiktoren für den plötzlichen Herztod nach überlebtem Herzinfarkt, bei chronischen Herzfehlern und bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM) erwiesen [Voss1996]. Ein weiterer wichtiger Indikator u.a. für Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems, für die koronare Herzkrankheit und die chronische Herzinsuffizienz ist der arterielle Blutdruck. In dieser Arbeit soll deshalb untersucht werden, welcher diagnostische Wert in der Kopplungsanalyse der Herzraten- und Blutdruckvariabilität (BPV) liegt.

MATERIALIEN UND METHODEN

Lineare Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs charakterisieren nur ungenügend das nichtlineare dynamische Verhalten von HRV- und BPV-Zeitreihen. Um die dynamischen Aspekte dieses gekoppelten Systems zu charakterisieren, wird hier das Prinzip der bivariaten Symbolischen Dynamik (BSD) verwendet (s. Abb. 1). Es basiert auf einer binären Transformation der Zeitreihen in Abhängigkeit der Zu- bzw. Abnahme der Schlag-zu-Schlag-Intervalle (BBI) bzw. der systolischen Blutdruckwerte (SBP) [Baumert2002].

$$s_n = \begin{cases} 0, & \text{für } t_n \leq t_{n-1} \\ 1, & \text{für } t_n > t_{n-1} \end{cases} \quad (1)$$

Gemäß Gl. (1) wird jeweils den gleichzeitigen BBI- bzw. SBP-Werten t_n ein Symbol s_n ($n = 2, \dots, N$; N – Länge der BBI- und SBP-Zeitreihen) aus dem Alphabet $A = \{0, 1\}$ zugeordnet. Nach der Zerlegung der

resultierenden bivariaten Symbolfolge in Wörter bestimmter Länge können die relativen Häufigkeiten von Wortkombinationen festgestellt und in Form einer bivariaten Wortverteilung (BWV) dargestellt werden (siehe Abb. 1). Die BWV ist charakteristisch für die Dynamik in den zugrundeliegenden Zeitreihen.

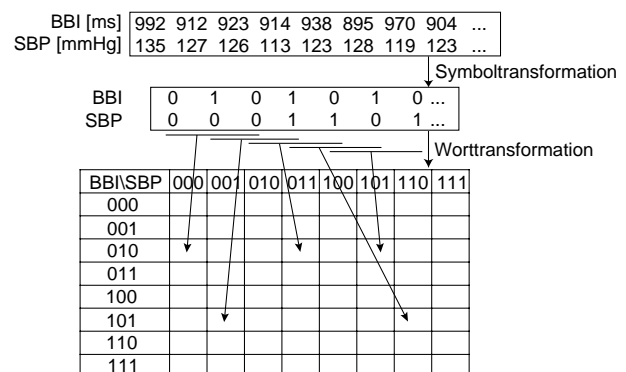


Abb. 1: Prinzip der bivariaten Symbolischen Dynamik. Die konsekutiven Werte der Schlag-zu-Schlag-Intervalle (BBI) und die des systolischen Blutdrucks (SBP) werden in eine 2-dimensionale Symbolfolge transformiert. Die Kombinationen von Wörtern der Länge 3 ergeben daraus eine bivariate Wortverteilung mit 64 Einträgen.

In dieser Arbeit wird die Kullback-Leibler-Entropie als eine neue Methode zur Quantifizierung der BWV vorgestellt. Die Kullback-Leibler-Entropie H_{KL} ist ein Komplexitätsmaß, mit dem die Ähnlichkeit zwischen Wahrscheinlichkeitsverteilungen quantifiziert werden kann. Sie ist für Verteilungen mit K -Klassen und den Wahrscheinlichkeiten $p(k)$ und $q(k)$, $k=1, \dots, K$ wie folgt definiert:

$$H_{KL} = \sum_{p(k)>0, q(k)>0} p(k) \cdot \log_2 \left(\frac{p(k)}{q(k)} \right) \quad (2)$$

In Gl. (2) bezeichnet q die Referenzverteilung. Stimmen beide Verteilungen p und q überein, so wird die Kullback-Leibler-Entropie Null, sonst nimmt ihr Wert zu. Hier wurden 6 verschiedene Referenzverteilungen verwendet und ihr Nutzen zur Trennung der Gruppen untersucht. Die Referenzverteilungen waren: *mDCM* (die mittlere BWV aller DCM-Patienten), *mCON* (die mittlere BWV aller Kontrollpersonen), *sel5DCM* (die mittlere BWV von 5 selektierten DCM-Patienten), *sel5CON* (die mittlere BWV von 5 selektierten Kontrollpersonen), *selDCM* (die BWV eines ausgesuchten DCM-Patienten) und *selCON* (die BWV einer ausgesuchten Kontrollperson). Als Kriterium für die Auswahl der 5 DCM-Patienten galt eine niedrige Ejektionsfraktion, da diese als Indikator für ein weit fortgeschrittenes Stadium der dilatativen Kardiomyopathie angesehen werden kann. Die mittlere Ejektionsfraktion dieser 5 DCM-Patienten betrug $16,2 \pm 3,34\%$. Die Selektion der 5 Kontrollen bildeten 5 alters- und geschlechtsübereinstimmende Kontrollpersonen. Die Referenzverteilung *selDCM* ist die BWV der Person aus der beschriebenen Gruppe *sel5DCM* mit der geringsten Ejektionsfraktion und *selCON* ist die BWV der entsprechenden Kontrollperson.

Neben den Standard-Variabilitäts-Parametern [TaskForce1996] wurden die Parameter der BSD berechnet [Baumert2002].

Alle Methoden wurden auf HRV- und BPV-Daten von 20 DCM-Patienten (Alter: $50,1 \pm 12,7$ Jahre, linksventrikuläre Auswurfraction LVEF: $29,3 \pm 11,6$) und auf 20 herzgesunde Probanden (CON, Alter: $53,0 \pm 8,0$ Jahre) angewandt.

ERGEBNISSE

In Abb. 2 sind die mittleren BWV der DCM- und CON-Gruppe dargestellt. Die BWV diente als Grundlage für die Parameterberechnung der BSD.

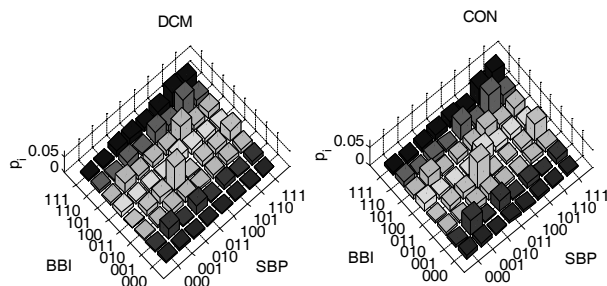


Abb. 2: Die mittlere bivariate Wortverteilung der DCM-Patienten (DCM, links) und die der Kontrollgruppe (CON, rechts) aus denen die charakteristischen Parameter berechnet wurden.

Der beste lineare HRV-Parameter zur Trennung der Gruppen war $meanNN_{HRV}$ [TaskForce1996], der beste BPV-Parameter war LF/P (s. Tab. 1). Signifikante Unterschiede traten in der bivariaten Alternanz (BSD_{alt}) auf, die sich durch das Muster „010“ in der BBI-Symbolsequenz, gekoppelt mit dem Muster „000“ in der

SBP-Symbolsequenz auszeichnet. Hoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten bei Mustern im systolischen Blutdruck, welche stetige Blutdrucksenkungen beschreiben auf („000“). Auch die Kullback-Leibler-Entropie zeigte hoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, bei der Verwendung der BWV *sel5DCM* als Referenzverteilung.

Tab. 1: Ergebnisse der linearen univariaten HRV/BPV-Analyse sowie der nichtlinearen bivariaten Symbolischen Dynamik für die Kontrollgruppe (CON) und DCM-Patienten (DCM) jeweils mit p-Werten des Mann-Whitney-U-Tests (Bonferroni-Holm korrigiert).

	DCM	CON	p-Wert
$meanNN_{HRV}$	$756,2 \pm 76,0$	$844,7 \pm 109,6$	0,005
LF/P_{BPV}	$0,126 \pm 0,061$	$0,200 \pm 0,075$	0,002
BSD_{alt}	$0,004 \pm 0,002$	$0,009 \pm 0,005$	0,0006
SBP_{000}	$0,038 \pm 0,023$	$0,100 \pm 0,041$	<0,0001
H_{KL}	$0,40 \pm 0,28$	$0,78 \pm 0,23$	<0,0001

DISKUSSION

Die Ergebnisse belegen, dass in der dynamischen Analyse der bivariaten Zeitreihen eine deutlich höhere Information enthalten ist als in linearen univariaten Analysen. Das geringere Auftreten von stetigen Blutdrucksenkungen in der DCM-Gruppe kann durch vagale Suppression erklärbar sein. Mit der vorgestellten Methode können dynamische Eigenschaften in Blutdruck und Herzfrequenz einzeln oder gekoppelt analysiert werden. Mithilfe des Kullback-Leibler-Ansatzes ist es erstmals möglich, krankheitsspezifische Kopplungseigenschaften zu analysieren. In weiteren Studien muss die Verwendbarkeit bei anderen Erkrankungen verifiziert werden.

LITERATURHINWEISE

[Baumert2002]

M. Baumert, et al., „Heart rate and blood pressure interaction in normotensive and chronic hypertensive pregnancy”, *Biomed Tech (Berl) Suppl* 1, p 554-6, 2002

[Kurths1995]

J. Kurths, et al. „Quantitative analysis of heart rate variability”, *Chaos* Vol 5, p 88-94, 1995

[Sayers1973]

B. Sayers, „The analysis of heart rate variability”, *Ergonomics* Vol 16, p 17-32, 1973

[TaskForce1996]

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, „Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, *Circulation* Vol 93, p 1043-1065, 1996

[Voss1996]

A. Voss, et al. „The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death”, *Cardiovasc Res* Vol 31, p 419-433, 1996