

Somnologie

Schlafforschung und Schlafmedizin

Somnology

Sleep Research and Sleep Medicine

Offizielles Organ der DGSM und der ÖGSM • Official Journal of the DGSM and of the ASRA



Elektronischer Sonderdruck für

A. Müller

Ein Service von Springer Medizin

Somnologie 2012 · 16:24–31 · DOI 10.1007/s11818-012-0553-1

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

A. Müller · M. Riedl · N. Wessel · J. Kurths · T. Penzel

Methoden zur Analyse kardiorespiratorischer und kardiovaskulärer Kopplungen

Somnologie 2012 · 16:24–31
 DOI 10.1007/s11818-012-0553-1
 Eingegangen: 25. November 2011
 Angenommen: 09. Februar 2012
 © Springer-Verlag 2012

A. Müller¹ · M. Riedl¹ · N. Wessel¹ · J. Kurths^{1, 3, 4} · T. Penzel²

¹ Institut für Physik, Kardiovaskuläre Physik, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

² Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, Charité -
 Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Berlin

³ Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung (PIK), Potsdam

⁴ Institute for Complex Systems and Mathematical Biology, University of Aberdeen, Aberdeen

Methoden zur Analyse kardiorespiratorischer und kardiovaskulärer Kopplungen

Die Analyse von Kopplungen innerhalb komplexer Systeme, wie z. B. im menschlichen Körper, spielt eine große Rolle [2, 4, 5, 7, 12, 13, 37], um ein besseres Verständnis von deren Beschaffenheit und Funktion, aber auch von den dazugehörigen Teilsystemen und ihrem Zusammenspiel zu bekommen. Aktuelle Forschungen im Bereich der Medizin und der Physiologie beschäftigen sich z. B. mit dem Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Blutdruck (Baroreflex; [19]), der Beziehung zwischen kortikaler und subkortikaler Aktivität in Bezug auf den Unterschied der Herzfrequenzvariabilität während verschiedener Schlafphasen oder mit der Interaktion von Herzfrequenz und Atmung [9, 27]. Ein Problem bei der Analyse ist die Vielzahl der externen und internen Einflüsse, die den Zustand des menschlichen Körpers bestimmen und als störende Elemente die interessierenden Abläufe überlagern bzw. selbst beeinflussen. Solche Faktoren sind Temperaturänderungen, Schmerz, aber auch der Gemütszustand und die Verdauungsaktivität des Probanden. Ziel ist es daher, standardisierte Messbedingungen zu schaffen, indem z. B. die Messungen immer zu gleichen Zeiten (Vormittag/Nachmittag), bei gleicher Temperatur, an nüchternen, ausgeruhten Probanden durchgeführt wird (vgl. z. B. Richtlinien zur Blutdruckmessung).

Der Schlaf stellt einen natürlichen Zustand dar, bei dem viele der störenden Einflüsse ausgeschaltet sind und somit ein tieferer Einblick in die Mechanismen des

menschlichen Körpers möglich ist. Andererseits bietet der Schlaf mit seinen deutlich unterscheidbaren Schlafphasen (z. B. Leicht-, Tief- und REM-Schlaf; [25]) eine Möglichkeit, Kopplungen zwischen physiologischen Größen unter verschiedenen definierten Bedingungen zu vergleichen. Insbesondere die Interaktion zwischen den Schlafphasen (kortikaler Zustand) und der vegetativen Aktivität ist von großem Interesse, da sie ein vielversprechender Kandidat zur Quantifizierung von bisher nur qualitativ erfassbaren Größen wie Stress und Übererregung (Hyperarousal) sind. Beispiel dafür sei die Koordination von Atmung und Herzschlag, welche von den Schlafphasen abhängt [17, 20, 22, 23, 24] und durch Stress [23] gestört werden kann. Die größte Schwierigkeit bei solchen Kopplungsanalysen ist in den meisten Fällen die Komplexität der auftretenden Kopplungen aufgrund von Nichtlinearitäten und Überlagerung durch andere Mechanismen. Darüber hinaus tritt das Problem indirekter Kopplungen sehr häufig auf. Hier sollen nun einige Methoden zur Kopplungsanalyse zusammengefasst und im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit auf physiologische Daten untersucht werden. Dabei werden auch ihre jeweiligen Grenzen und mögliche Lösungsvorschläge diskutiert.

Methoden der Kopplungsanalyse

Die Mechanismen von kardiorespiratorischer Kopplung, Baroreflex und ähnli-

chen Prozessen im menschlichen Körper lassen sich zunächst theoretisch als Kopplung zweier Systeme X und Y mit einem wie auch immer gearteten Zusammenhang $X = f(Y) + g(X, t, \dots)$ mit $f(Y) \neq 0$ darstellen. Mit $g(\dots)$ seien hier sämtliche Größen und Zusammenhänge außer Y gemeint, die das System X beeinflussen. Diese Kopplungen lassen sich über verschiedene Merkmale charakterisieren.

Zunächst unterscheidet man zwischen linearen und nichtlinearen Kopplungen. Während lineare Kopplungen meist als gemeinsamer Anstieg bzw. Abfall zweier Systeme zu beobachten sind, können bei nichtlinearen Kopplungen ganz andere, auf den ersten Blick nicht so einfach einzuordnende Phänomene auftreten. Als Beispiele seien hier Sprungprozesse (Amplitudenänderung in Abhängigkeit von der Frequenzänderung), Frequenz-Amplituden-Beziehungen (unterschiedliche Frequenzen bei unterschiedlichen Amplituden, z. B. bei der respiratorischen Sinusarrhythmie; [9]), Sub- und hohe Harmonische (Auftreten von Bruchteilen oder Vielfachen der Grundfrequenz des Systems) sowie die Synchronisation genannt.

Ein weiterer Punkt ist die Kopplungsstärke. Sie bestimmt, wie sehr die Systeme miteinander wechselwirken und kann im obigen Fall über f und g definiert werden. Zur Bestimmung eignen sich bedingt normierte Kopplungsmaße.

Eine der wichtigsten Eigenschaften liegt in der Kopplungsrichtung, also die Information, welches System welches an-

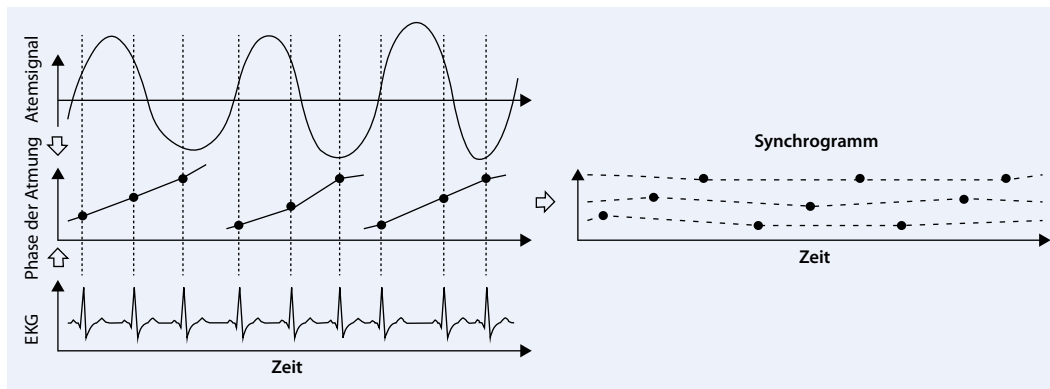


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung zur Erstellung eines kardiorespiratorischen Synchronogramms. Die aus dem Atemsignal extrahierte Phase wird zu den Zeitpunkten der R-Zacken aus dem EKG betrachtet. Bei Synchronisation ergeben sich im Synchronogramm die dargestellten Linien

dere Teilsystem beeinflusst (z.B. Atmung \leftrightarrow Herzfrequenz; im obigen Beispiel $Y \rightarrow X$). Diese zu ermitteln gestaltet sich oft sehr schwierig, da in der Natur sehr selten unidirektional gekoppelte Systeme auftreten, sondern häufiger Rückkopplungssysteme. Eine Richtung kann dann z. B. über die Unterschiede in den Kopplungsstärken der jeweiligen Richtung erfolgen. Des Weiteren darf die Kopplung nicht zu stark sein, da sich sonst beide Systeme komplett synchronisieren würden und somit nicht mehr voneinander unterscheidbar wären. Ein Maß $M(X, Y)$, das die Kopplungsrichtung bestimmen soll, muss also von vornherein eine nichttriviale Asymmetrie ($M(X, Y) \neq \pm M(Y, X)$) aufweisen.

Natürlich kommen in der Natur nur selten Kopplungen zwischen ausschließlich 2 Systemen vor. Meist handelt es sich um mehrere Systeme. Dies wirft weitere Probleme auf, da bei der Betrachtung von

nur 2 Systemen eins oder beide von einem dritten, unbekannten System getrieben werden können. Das heißt, es können indirekte Kopplungen auftreten.

Um die Kopplung zwischen 2 Systemen zu charakterisieren, gibt es mehrere Möglichkeiten, von denen einige im Folgenden vorgestellt werden. Als Erstes wird die Synchronisationsanalyse, gefolgt von den symbolischen Kopplungsspuren (Symbolic Coupling Traces, SCT, [36]) vorgestellt, die zusätzlich in der Lage sind, die Kopplungsrichtung zwischen 2 Systemen zu bestimmen. Sind mehr als 2 Systeme zu betrachten, kann das Problem indirekter Kopplungen auftreten. Um diese indirekten Zusammenhänge zu identifizieren bedarf es multivariater Kopplungsmaße wie der bedingten Granger-Kausalität [6, 8, 38]. Im Abschnitt „Weitere Kopplungsmaße“ werden kurz zwei klassische sowie zwei komplexere Kopplungsmaße beschrieben, die jedoch

im Rahmen dieses Artikels nicht näher betrachtet werden.

Synchronisationsanalyse

Bei der Synchronisation handelt es sich um einen Extremfall des generellen Phänomens der Koordination zweier oder mehrerer Systeme, das in vielen Bereichen der Natur auftritt. Hier soll die Phasensynchronisation, also ein konstanter Unterschied der Phasen, anhand des Beispiels der kardiorespiratorischen Synchronisation (vgl. [21] für eine ausführliche Übersicht historischer Untersuchungen) beschrieben werden. Dazu werden ein EKG und eine geeignet aufgenommene Atemzeitreihe betrachtet. Um die Phasensynchronisation charakterisieren zu können, müssen die Datenreihen zunächst in Phasenzeitreihen umgewandelt werden. Dazu können, falls nötig nach vorheriger Filterung, z. B.

Hier steht eine Anzeige.

die Hilbert-Transformation oder die Methode der markierten Ereignisse verwendet werden [27, 33]. Nun ist die Analyse der relativen Phase bei realen Daten aufgrund von Rauschen und anderer überlagerter Einflüsse allein nicht ausreichend, um zu entscheiden, ob eine Phasensynchronisation vorliegt oder nicht. Um trotzdem eine Aussage über das Synchronisationsverhalten treffen zu können, bietet sich die Benutzung eines graphischen Hilfsmittels, des Synchrogramms ([30]; **Abb. 1**), an, welches auf einer Methode aus [18] basiert. Mit diesem können auch verrauschte und leicht nichtstationäre Daten untersucht werden. Dazu betrachtet man das Herz als Oszillator, dessen Phase sich bei jedem Herzschlag um 2π erhöht. Anhand der R-Zacken lassen sich die dazugehörigen Zeitpunkte t_k leicht bestimmen. Die Phase der Atmung wird mithilfe einer der genannten Methoden ermittelt und anschließend stroboskopartig zu den zuvor bestimmten Zeitpunkten t_k der Herzschläge betrachtet. Dazu wird der Bruchteil der kompletten Schwingung, der bereits durchlaufen wurde, über den Zeitpunkten t_k aufgetragen (s. Anhang). Im Falle einer ($n:1$)-Synchronisation zwischen Herzschlag und Atmung (n Herzschläge auf einen Atemzug) würden sich im Diagramm n horizontale Linien ergeben. Will man den allgemeineren Fall der ($n:m$)-Synchronisation untersuchen, so werden die Bruchteile von m kompletten Schwingungen gegen die t_k aufgetragen. Im Diagramm würden sich wieder n Linien ergeben.

Symbolische Kopplungsspuren

Um auch die Richtung evtl. bestehender Kopplungen bestimmen zu können, bedarf es sogenannter Assoziationsmaße. Dabei ist zu beachten, dass diese Maße nur in der Lage sind, Hinweise auf tatsächlich vorhandene physikalische Kopplungen zu liefern. Von den Ergebnissen dieser Methoden allein auf einen kausalen Zusammenhang zwischen 2 Systemen zu schließen, wäre daher falsch. Außerdem kann die Bestimmung der Kopplungsrichtung nur in noch nicht vollständig synchronisierten Systemen erfolgen, da ansonsten treibendes und getriebenes System nicht mehr voneinander unterschieden werden können.

Die meisten dieser Maße eignen sich nur für stationäre Daten. Eine Möglichkeit, dieses Problem zumindest bei moderaten Instationaritäten zu umgehen, bietet die Symbolifizierung der Datenreihen. Diesen Ansatz verfolgt auch die Methode der symbolischen Kopplungsspuren (Symbolic Coupling Traces, SCT, [36]). Dazu werden die Zeitreihen zweier Systeme X und Y zunächst gemäß

$$s_z(t) = \begin{cases} 1, & z(t) \leq z(t + \vartheta) \\ 0, & z(t) > z(t + \vartheta) \end{cases} \quad (1)$$

in Symbolreihen $s_x(t)$ und $s_y(t)$ umgewandelt. Das Symbol '1' entspricht somit einem monotonen Anstieg und das Symbol '0' einem Abfall. Man betrachtet anschließend die Symbolsequenzen (Wörter) w_x, w_y einer bestimmten Länge l und deren Verbundverteilung

$$\begin{aligned} p_{ij}(\tau) &= P(w_x(t) \\ &= W_i, w_y(t + \tau) = W_j) \end{aligned} \quad (2)$$

in beiden Signalen in Abhängigkeit von einer vorgegebenen Zeitverschiebung τ zwischen den Signalen. Dabei ergeben sich $d=2^l$ mögliche Muster. Anhand der Häufigkeit von Paaren gleicher Wörter (s. Anhang) in beiden Zeitreihen werden Aussagen über Kopplungsstärke, -richtung und den eben definierten Zeitversatz der Kopplung getroffen (**Abb. 2**).

Ein Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, dass indirekte Kopplungen bei drei oder mehr Teilsystemen nicht identifiziert werden können. Es ist also nicht möglich zu unterscheiden, ob ein System X ein System Y treibt, oder ob beide von einem dritten System Z getrieben werden. Um dieses Problem zu lösen, bedarf es multivariater Kopplungsmaße wie z. B. der bedingten Granger-Kausalität.

Granger-Kausalität

Die Granger-Kausalität [8] beruht auf der Annahme, dass bei zwei kausal miteinander verknüpften Systemen X und Y Messwerte des getriebenen Systems genauer vorhergesagt werden können, wenn bereits Werte aus dem treibenden System bekannt sind. Dazu werden die Messreihen der beiden Systeme mithilfe zweier

Somnologie 2012 · 16:24–31
DOI 10.1007/s11818-012-0553-1
© Springer-Verlag 2012

A. Müller · M. Riedl · N. Wessel · J. Kurths · T. Penzel

Methoden zur Analyse kardiorespiratorischer und kardiovaskulärer Kopplungen

Zusammenfassung

Die Analyse von Effekten, die auf Kopplungen zwischen und innerhalb verschiedener Systeme basieren, spielt eine wichtige Rolle in datengetriebenen Untersuchungen, wie sie in vielen Anwendungsgebieten praktiziert werden. Sie erlaubt einen tieferen Einblick in das Zusammenspiel einzelner Teilsysteme, z. B. in das Herz-Kreislauf-System. In dieser Arbeit sollen einige existierende Kopplungsmaße kurz vorgestellt und zusammengefasst werden. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf ihrer Anwendbarkeit bei kardiovaskulären und kardiorespiratorischen Daten, die während des Schlags aufgenommen wurden.

Schlüsselwörter

Kopplungsmaße · Synchronisation · Kardiorespiratorische Kopplung · Schlaf · Blutkreislauf

Methods for the analysis of cardiorespiratory and cardiovascular coupling

Abstract

The analysis of effects from coupling within and between systems plays an important role in data-driven investigations as practiced in many scientific fields. It allows deeper insights into the mechanisms of interactions emerging between individual smaller systems when forming complex systems as in the human circulatory system. In this work, several existing coupling measures are briefly introduced and summarized. Special attention is paid to the application to cardiovascular and cardiorespiratory data measured during sleep.

Keywords

Coupling measures · Synchronisation · Cardiorespiratory coupling · Sleep · Blood circulation

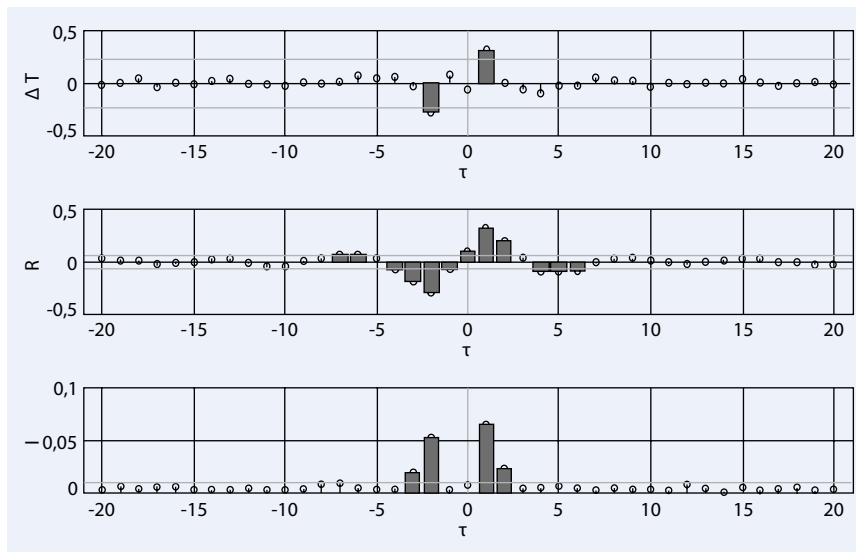


Abb. 2 ▲ Vergleich der symbolischen Kopplungsspuren (ΔT), der Kreuzkorrelation (R) und der Transinformation (I) anhand eines beidseitig gekoppelten autoregressiven Modells [36]. Signifikante Werte sind als *Balken* dargestellt. Die SCT erkennt die richtige Richtung und zusätzlich die richtige Zeitverschiebung (bei -2 und $+1$). Dies war auch der Fall, wenn Instationaritäten wie z. B. ein additiver Trend oder eine zeitabhängige Varianz auftraten

autoregressiver Modelle dargestellt: Zum einen mittels eines restringierten Modells nur unter Verwendung der betreffenden Zeitreihe selbst und zum anderen durch ein unrestringiertes unter Verwendung der zweiten Zeitreihe. Die nötigen Parameter werden über eine lineare Regression bestimmt. Aus dem Vergleich der Varianzen der Fehler der jeweiligen Modelle erfährt man, inwiefern sich die Vorhersage durch die Verwendung der zweiten Messreihe verbessert hat. Verringert sich die Varianz durch die Hinzunahme des zweiten Systems signifikant [10], so sagt man, dass in diesem Fall das System X im Sinne der Granger-Kausalität durch das System Y beeinflusst wird.

Heute existieren bereits einige Erweiterungen der klassischen Granger-Kausalität, die es ermöglichen sollen, auch nicht-lineare Zusammenhänge zwischen zwei oder mehr Systemen zu erkennen. Einige dieser Erweiterungen werden in [11] vorgestellt und getestet.

Der offene Ansatz der Granger-Kausalität durch die Modellierung mithilfe autoregressiver Prozesse ermöglicht es, mehr als 2 Systeme in die Untersuchung einzubeziehen. Somit können also auch die verschiedenen Einflüsse in multivariaten Systemen untersucht werden. Ersetzt man außerdem die rein linearen Anteile des Modells durch nichtlineare Funktionen, so lassen

sich auch nichtlineare Zusammenhänge charakterisieren ([29]; s. Anhang).

Weitere Kopplungsmaße

Im Folgenden werden neben zwei klassischen Methoden der Kopplungsanalyse noch kurz zwei weitere komplexere Kopplungsmaße vorgestellt.

Die Kreuzkorrelation beschreibt lineare Abhängigkeiten zwischen 2 Zeitreihen und ist auch in der Lage, eine Aussage über die Kopplungsstärke zu machen. Betrachtet man z. B. eine EKG-Datenreihe $x_k(t)$ und eine Respiurationsdatenreihe $x_r(t)$, so bestimmt man zuerst die Kreuzkovarianz, ein Maß für die gemeinsamen Abweichungen der Daten vom jeweiligen Mittelwert. Ein Parameter τ beschreibt den auftretenden Zeitversatz zwischen den beiden Zeitreihen. Die auf den Zeitversatz $\tau=0$ normierte Kreuzkovarianz $\rho_{X_k X_r}(\tau)$ bezeichnet man als Kreuzkorrelation. Bei einem positiven Wert steigen EKG- und Atemkurve beide an oder fallen gemeinsam ab. Bei einem negativen Wert verhalten sich die beiden Kurven genau entgegengesetzt.

Aufgrund der Beschränkung von $\rho_{X_k X_r}(\tau)$ auf das Intervall $[-1;1]$ lässt sich zumindest bedingt eine Aussage über die Kopplungsstärke treffen; für große Beträge von $\rho_{X_k X_r}(\tau)$ besteht eine starke Kopplung, für kleine eine schwache bzw. gar kei-

ne Kopplung. Die Kreuzkorrelation liefert zwar Informationen über die Kopplung, ist jedoch nur bei linearen Kopplungen anwendbar. Eine Kopplungsrichtung kann in einigen Fällen mithilfe der Zeitverschiebung τ ermittelt werden, wenn z. B. die Vergangenheit einer Zeitreihe die Gegenwart bzw. Zukunft der anderen beeinflusst. Jedoch reicht eine Zeitverschiebung allein nicht aus, um auf evtl. vorhandene kausale Zusammenhänge zu schließen.

Um auch nichtlineare Zusammenhänge zwischen zwei gemessenen Systemen zu erkennen, bedient man sich der Transinformation. Wie der Name schon sagt, stammt diese aus der Informationstheorie. Sie beschreibt den durchschnittlichen Informationszuwachs, den man bei der Messung eines Systems zu einem bestimmten Zeitpunkt erhält, wenn man vorher schon den Messwert einer anderen Zeitreihe kennt. Sie basiert auf den Shannon-Entropien [32] der betrachteten Systeme, die man als „Überraschung“ interpretieren könnte, die man empfindet, wenn man einen bestimmten Messwert erhält. Auch die Transinformation eignet sich aufgrund ihrer Symmetrie unter Vertauschung der beiden Systeme ohne Modifizierung nicht zur Bestimmung der Kopplungsrichtung.

Basierend auf Synchronisation und der Transformation seien hier noch zwei weitere Kopplungsmaße erwähnt, die in der Lage sind, eine Richtung der Kopplung zu bestimmen. Bei Systemen, die annähernd als Oszillatoren betrachtet werden können, bietet es sich an, die Phasendynamik zur Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen den Systemen zu untersuchen, da sich bei schwach gekoppelten Systemen Auswirkungen auf die Phase vor Auswirkungen auf die Amplituden zeigen. Auf diesem Ansatz basiert auch eine Methode (Evolution Map Approach, EMA), die von Pikovsky und Rosenblum im Jahr 2001 entwickelt wurde [28]. In [26] wurde mithilfe dieser Methode die kardiorespiratorische Kopplung bei gesunden Neugeborenen untersucht.

Ein weiterer Ansatz, die Coarse-grained Transinformation Rate (CTIR; [15, 35]), stellt eine Erweiterung der Transinformation dar. Über die Einführung eines Zeitversatzes erhält man die gewünschte Asymmetrie, um Kopplungsrichtungen überhaupt bestimmen zu können. Außer-

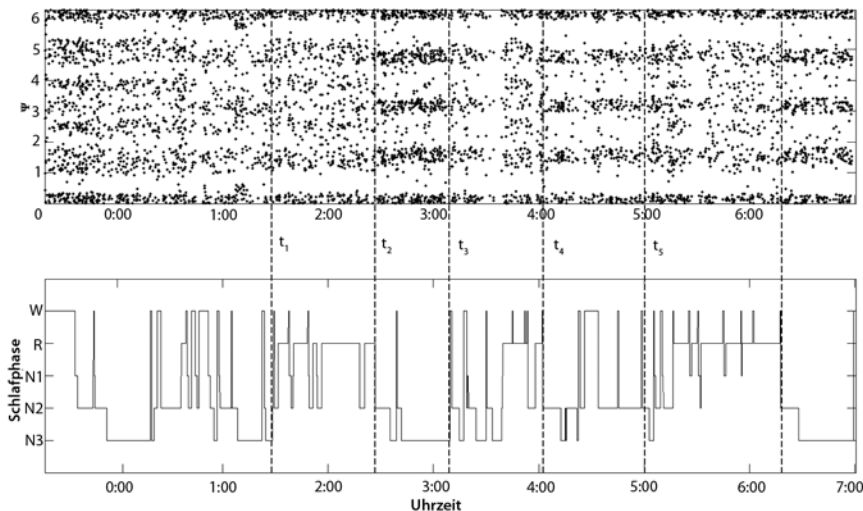


Abb. 3 ▲ Kardiorespiratorisches Synchrogramm mit dazugehörigem Hypnogramm eines gesunden Probanden aus der Studie in [16, 34]. Die Punkte am oberen und unteren Rand des Synchrogramms gehören dabei zu ein und derselben Linie. In den ersten 2 h ist keine klare Synchronisation zu erkennen, obwohl bereits Tiefschlafphasen auftreten. Dies kann mit Störungen der Signale zusammenhängen. Im Bereich t_1 – t_2 tritt keine Synchronisation auf, da sich der Proband im REM-Schlaf befindet. Von t_2 – t_3 ist eine (4:1)-Synchronisation zu erkennen, die mit einer längeren Tiefschlafphase übereinstimmt. In t_3 – t_4 ist diese durch Leicht- und REM-Schlafphasen unterbrochen. In der Zeit zwischen t_4 – t_5 ist wieder eine klare Synchronisation zu erkennen, die zwischenzeitlich kurz durch eine Wachphase gestört wird. Zwischen t_5 – t_6 befindet sich der Proband wieder hauptsächlich im REM-Schlaf, d. h. es tritt keine Synchronisation auf. Von t_6 bis zum Ende der Messung tritt die (4:1)-Synchronisation im Tiefschlaf wieder deutlich zutage

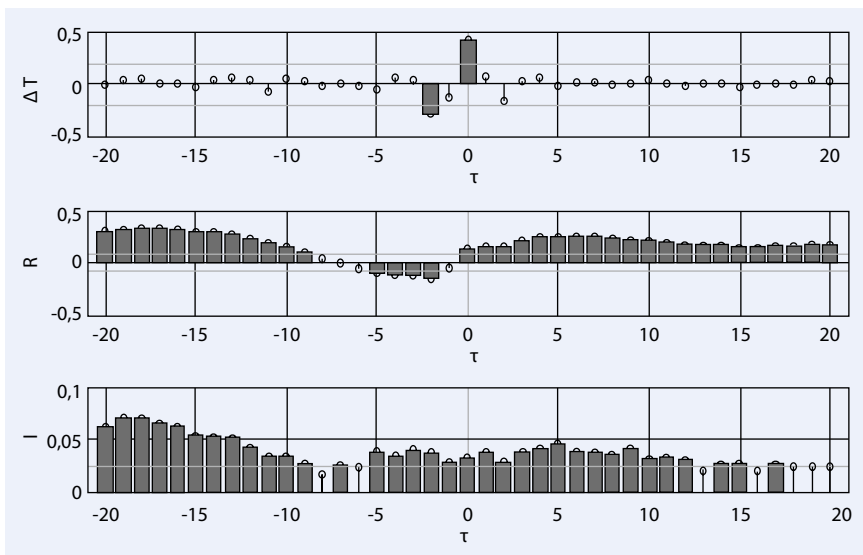


Abb. 4 ▲ Ergebnisse der symbolischen Kopplungsspannen (ΔT), der Kreuzkorrelation (R) und der Transinformation (I) bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck [36]. Signifikante Werte sind als Balken dargestellt. Während die SCT klar zwei unterschiedliche Zeitverschiebungen erkennt, werden diese durch die anderen beiden Methoden nicht so eindeutig herausgestellt. Außerdem erkennen Kreuzkorrelation und Transinformation falsche Zeitverschiebungen als signifikant

dem wird bei dieser Methode nur der Informationsfluss vom treibenden zum getriebenen System betrachtet. Einflüsse aus der Vergangenheit des getriebenen Systems werden bewusst vernachlässigt, um besser verstehen zu können, welchen Weg

die Information nimmt. Aus dem Vergleich der Informationsflüsse lässt sich somit ein Rückschluss auf die Kopplungsrichtung ziehen. Für oszillierende Systeme, wie z. B. Herzschlag und Atmung, lassen sich bei dieser Methode auch einfach

direkt die Phasen verwenden, die wiederum z. B. mithilfe einer Hilbert-Transformation oder über markierte Ereignisse gewonnen werden können. Die Methode der CTIR ist äquivalent zur Transferentropie nach Schreiber [15, 31]. In [14] wurden mithilfe der CTIR kardiorespiratorische Daten von Ratten auf Kopplungen untersucht.

Anwendungen von Kopplungsmaßen auf multivariate Schlafdaten

In [17] und [20] wurden die Herzfrequenz- und Atemvariabilität von gesunden und an Schlafstörungen leidenden Probanden während des Schlags untersucht. Anhand dieser Größen ließen sich klare Unterschiede in den einzelnen Schlafphasen erkennen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass bei Probanden mit Schlafstörungen wie Apnoen die Synchronisation zwischen Herzfrequenz und Atmung im Gegensatz zu gesunden Probanden gestört ist. Dies ist z. B. in einem kardiorespiratorischen Synchrogramm zu erkennen. In weiteren Studien wurde das Koordinations- [22, 23, 24] und Synchronisationsverhalten [3] zwischen Atmung und Herzfrequenz für die verschiedenen Schlafphasen untersucht. Es stellte sich heraus, dass während des REM-Schlafs die Synchronisationsfähigkeit um ein Drittel schwächer ist als im Wachzustand. In den Non-REM-Phasen hingegen ist sie etwa 2,4-mal so stark wie im Wachzustand.

In **Abb. 3** ist als Beispiel nach der beschriebenen Methode das kardiorespiratorische Synchrogramm eines gesunden Probanden während des Schlags dargestellt, um die Unterschiede des kardiorespiratorischen Synchronisationsverhaltens während der Schlafphasen zu verdeutlichen. Synchronisation tritt immer dann auf, wenn im Synchrogramm klare Linien zu erkennen sind, wie z. B. im Zeitraum t_2 – t_3 in **Abb. 3**. Anhand des dazugehörigen Hypnogramms lässt sich erkennen, dass die Phasensynchronisation zwischen Atmung und Herzfrequenz im Tief- und Leichtschlaf auftritt, aber immer wieder durch REM-Phasen gestört wird. Die Linien weisen dabei unterschiedliche Epochen von 4:1- und 5:1-Synchronisation auf. Des Weiteren ist bekannt, dass die kardiorespiratorische Synchronisation bei hoher Konzentration [30] oder tiefer Entspan-

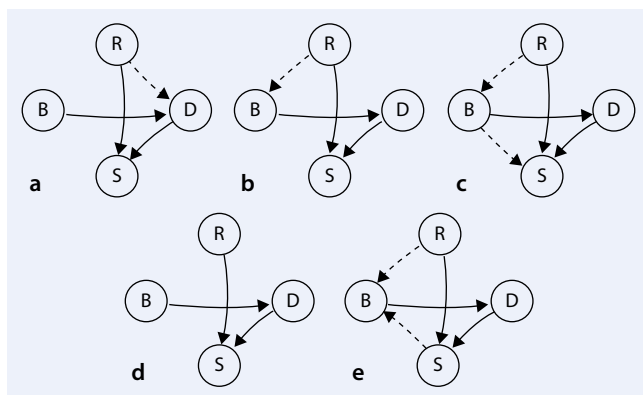


Abb. 5 ▲ Mittels nichtlinearer, bedingter Granger-Kausalität gefundene Kopplungen zwischen Herzfrequenz (*B*), systolischem (*S*) und diastolischem (*D*) Blutdruck und der Atmung (*R*) bei Gesunden, normotonen Patienten, die unter obstruktiven Schlafapnoen (OSA) leiden, **b** vor und **c** nach einer CPAP-Therapie und bei hypertonen OSA-Patienten **d** vor und **e** nach der Therapie. Die Pfeile geben die gefundene Kopplungsrichtung an. Die durchgezogenen Pfeile stehen für die Zusammenhänge, die in allen 5 Gruppen erkannt wurden, während die gestrichelten Pfeile für Merkmale stehen, die nur in einzelnen Gruppen auftraten

nung gegenüber Stresssituationen [23] begünstigt wird. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Körper in einem stressähnlichen Zustand nicht in der Lage ist, eine Synchronisation zwischen Atmung und Herzfrequenz zu etablieren.

Die Synchrogrammmethode erlaubt also z. B. die Erkennung verschiedener Synchronisationsepochen auch bei verrauschten oder nichtstationären Daten. In diesen Fällen sind jedoch keine klaren Linien mehr zu erkennen. Ist das Rauschen zu stark, so lassen sich mit dieser Methode ohne weitere Vorbereitungen, wie z. B. einer Filterung, keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen ziehen. Bei

realen, nicht zu stark verrauschten Daten lässt sich die Struktur zumindest noch erkennen. Zur besseren Visualisierung und Auswertung kann man hier Histogramme verwenden, um die zu Synchronisationslinien gehörenden Häufungspunkte zu identifizieren. Auch im Synchrogramm aus **Abb. 3** wurde zur Verbesserung der Erkennbarkeit der Synchronisationsepochen eine spezielle Filtermethode verwendet. Zu untersuchen wäre hier unter anderem, ob eine höhere Unordnung (Entropie) z. B. mit dem empfundenen Stress der Probanden korreliert und welche Einflüsse noch eine große Rolle spielen könnten.

Die Methode der SCT wurde erfolgreich zur Analyse der Kopplungen zwischen Herzfrequenz und Blutdruck im Wachzustand [36] und während verschiedener Schlafphasen angewandt [16, 34]. Im ersten Fall wurden gesunde Freiwillige untersucht. Dabei wurde bei allen Probanden der kontinuierliche Blutdruck unter standardisierten Bedingungen (Ruhemessung im Liegen) an der Charité Berlin gemessen, aus dem dann die Zeitreihen für Herzfrequenz und systolischen Blutdruck extrahiert wurden. Im zweiten Fall wurden polysomnographische Messungen an normotensiven und hypertensiven Patienten, die unter dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) leiden, vorgenommen, sowie an gesunden Probanden als Kontrollgruppe. In beiden Untersuchungen, war die Methode der SCT in der Genauigkeit der Bestimmung der auftretenden Kopplungen und den dazugehörigen Zeitverschiebungen der Kreuzkorrelation und der Transinformation überlegen (**Abb. 4**). Zwischen den einzelnen Schlafphasen konnten signifikante Unterschiede in der Stärke der Kopplungen festgestellt werden. Auch für die Richtungsbestimmung hat sich die Methode der SCT als vielversprechend herausgestellt. Jedoch sind auch hier Aussagen über die absolute Kopplungsstärke nur bedingt möglich. Ein weiterer Nachteil ist die Beschränkung der Analysemöglichkeiten auf 2 Systeme.

Mithilfe der nichtlinearen multivariaten Granger-Kausalität wurde hier erstmals die Tagesregulation zwischen Herz-

Hier steht eine Anzeige.

Springer

frequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck und der Atmung bei Patienten, die unter dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) leiden (Daten wie oben in [16, 34]) und der Einfluss einer CPAP-Therapie untersucht (Abb. 5). Die Ergebnisse zeigen, dass sich nach der CPAP-Therapie die auftretenden Kopplungen bei normotonen und hypertonen Patienten anpassen. Nur bei den hypertonen Patienten tritt die Dominanz des systolischen Blutdrucks gegenüber der Herzfrequenz noch in den Vordergrund. Es zeigen sich jedoch immer noch signifikante Unterschiede in den Kopplungen verglichen mit gesunden Probanden. Der klare Vorteil der Granger-Kausalität liegt in der Flexibilität der Anwendbarkeit. Mit den entsprechenden Modifikationen und Erweiterungen ist sie in der Lage, auch nichtlineare Kopplungen in multivariaten Systemen zu erkennen. Das größte Problem besteht jedoch weiterhin darin, mögliche Systeme, die die zu untersuchenden Prozesse beeinflussen könnten, überhaupt zu identifizieren. Es nützt also wenig, die multivariaten Kopplungen zwischen Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck zu bestimmen, wenn die Atmung als viertes Teilsystem die anderen beeinflusst. Daher sollte die Atmung auf jeden Fall mit berücksichtigt werden. Jedoch können immer noch weitere Effekte wie z. B. neuronale Einflüsse eine Rolle spielen (vgl. z. B. [9]). Ein gewisses Grundwissen über das zu untersuchende komplexe System muss also immer vorhanden sein.

Fazit für die Praxis

Die bisherigen Untersuchungen und Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Anwendung von Kopplungs- und Synchronisationsmaßen neue Einblicke und Erkenntnisse im Hinblick auf das kardiorespiratorische und das kardiovaskuläre System des Menschen liefern kann. Sie erlaubt einen tieferen Einblick in die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Teilsystemen und kann somit unser Verständnis deren fördern. Die Anwendbarkeit und Validität von Kopplungsanalysen zur Untersuchung verschiedener physiologischer Prozesse bedarf in vielen Fällen noch einer genaueren Über-

prüfung. Insbesondere sind dabei die Grenzen der betrachteten Kopplungsmaße nicht außer Acht zu lassen und wenn möglich zu erweitern. Bis jetzt lässt sich keines der in diesem Artikel betrachteten Kopplungsmaße als Universalwerkzeug zur Kopplungsanalyse verwenden. Je nach Art der zu untersuchenden Systeme eignen sich einige Maße besser als andere. Dabei sind auch die im Abschnitt „Weitere Kopplungsmaße“ erwähnten Methoden nicht außer Acht zu lassen. Basierend auf den bisherigen Ergebnissen, kardiorespiratorische Kopplungen und Synchronisation in Ruhe, im Schlaf und bei Stress betreffend, wäre es so sehr wahrscheinlich möglich, Rückschlüsse auf den Erholungswert des Schlafs zu ziehen – und das allein aus der Messung des Herzschlags und der Atmung. Somit bleibt letztendlich zu untersuchen, ob die erwähnten Kopplungsmaße in der Lage sind, noch weitere Entmüdungsinformationen hinsichtlich der kardiorespiratorischen Prozesse des Menschen zu liefern. Die beschriebenen Ansätze sind jedoch aufgrund der bereits erzielten Ergebnisse vielversprechend.

Korrespondenzadresse

A. Müller

Institut für Physik, Kardiovaskuläre Physik, Humboldt-Universität zu Berlin
Robert-Koch-Platz 4, 10115 Berlin
andreas.mueller@physik.hu-berlin.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Akaike H (1969) Fitting autoregressive models for prediction. *Ann Inst Stat Math* 2:243–247
2. Ashkenazy Y, Lewkowicz M, Levitan J et al (2001) Scale-specific and scale-independent measures of heart rate variability as risk indicators. *EPL* 53(6):709–715
3. Bartsch RP, Kantelhardt JW, Penzel T, Havlin S (2007) Experimental evidence for phase synchronization transitions in the human cardiorespiratory system. *Phys Rev Lett* 98:054102
4. Blasius B, Huppert A, Stone L (1999) Complex dynamics and phase synchronization in spatially extended ecological systems. *Nature* 399:354–359
5. Cammarota C, Rogora E (2006) Spectral and symbolic analysis of heart rate data during the tilt test. *Phys Rev E* 74 042903

6. Geweke J (1984) Measures of conditional linear dependence and feedback between time series. *J Amer Statistical Assoc* 79(388):907–915
7. Glass L (2001) Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 410:277–284
8. Granger CWJ (1969) Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica* 37:424–438
9. Hirsch JA, Bishop B (1981) Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 241(4):H620–H629
10. Hlaváčková-Schindler K, Paluš M, Vejmelka M, Bhatlacharya J (2007) Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis. *Physics Reports* 441(1):1–46
11. Ishiguro K, Otsu N, Lungarella M, Kuniyoshi Y (2008) Comparison of nonlinear Granger causality extensions for low-dimensional systems. *Phys Rev E* 77:036217
12. Ivanov PC, Nunes-Amaral L A et al (1998) Stochastic feedback and the regulation of biological rhythms. *Europhys Lett* 43(4):363–368
13. Milton J G, Cabrera JL, Ohira T (2008) Unstable dynamical systems: delays, noise and control. *Eur Phys Lett* 83:48001
14. Paluš M (2007) From nonlinearity to causality: statistical testing and inference of physical mechanisms underlying complex dynamics. *Contemporary Physics* 48(6):307–348
15. Paluš M, Vejmelka M (2007) Directionality of coupling from bivariate time series: how to avoid false causalities and missed connections. *Phys Rev E* 75:056211
16. Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A et al (2012) Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea. *Comput Biol Med* doi:10.1016/j.compbiomed.2011.09.001
17. Penzel T, Wessel N, Riedl M (2007) Cardiovascular and respiratory dynamics during normal and pathological sleep. *Chaos* 17:015116
18. Pessenhofer H, Kenner T (1975) Zur Methodik der kontinuierlichen Bestimmung der Phasenbeziehung zwischen Herzschlag und Atmung. *Pflügers Archiv* 355:77–83
19. Porta A, Baselli G, Rimoldi O et al (2000) Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: Role of causality and respiration. *Amer J Phys Heart Circul Physiol* 279:2558–2567
20. Raschke F, Bockelbrink W, Hildebrandt G (1977) Spectral analysis of momentary heart rate for examination of recovery during night sleep. In: Koella P, Levin P (eds) Sleep 1976. 3rd Europ Congr Sleep Res, Montpellier 1976; Karger, Basel S 298–301
21. Raschke F (1981) Die Kopplung zwischen Herzschlag und Atmung beim Menschen – Untersuchungen zur Frequenz- und Phasenkoordination mit neuen Verfahren der automatischen Analyse, M.D. Dissertation, Universität Marburg
22. Raschke F, Hildebrandt G (1982) Coupling of the cardiorespiratory control system by modulation and triggering. In: Kenner T, Busse R, Hinghofer-Szalkay H (eds), Cardiovascular System Dynamics – Models and Measurements. Plenum, New York S 533–542
23. Raschke F (1986) The hierarchical order of cardiovascular-respiratory coupling. Grossman P, Janssen KHL, Vaitl D (eds) Cardiorespiratory and Cardiosomatic Psychophysiology. Plenum, New York
24. Raschke F (1987) Coordination in the circulatory and respiratory systems. Resing L, an der Heiden U, Mackey MC (eds) Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems. Springer, Berlin, S 152–158

25. Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington/DC
26. Rosenblum MG, Cimponeriu L, Bezerianos A et al (2002) Identification of coupling direction: application to cardiorespiratory interaction. *Phys Rev E* 65:041909
27. Rosenblum MG, Kurths J, Pikovsky A et al. (1998) Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction. *IEEE Eng Med Biol Mag* 17(6):46–53
28. Rosenblum M, Pikovsky AS (2001) Detecting direction of coupling in interacting oscillators. *Phys Rev E* 64:045202
29. Riedl M, Suhrbier A, Malberg H (2008) Modeling the cardiovascular system using a nonlinear additive autoregressive model with exogenous input. *Phys Rev E* 78:011919
30. Schäfer C, Rosenblum MG, Kurths J, Abel H-H (1998) Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 392:239–240
31. Schreiber T (2000) Information transfer. *Phys Rev Lett* 85:2
32. Shannon CE (1948) A mathematical theory of communication. *Bell Sys Tech J* 27:379–423
33. Stefanovska A, Haken H, McClintock PVE et al (2000) Reversible transitions between synchronization states of the cardiorespiratory system. *Phys Rev Lett* 85(22):4831–4834
34. Suhrbier A, Riedl M, Malberg H et al (2010) Cardiovascular regulation during sleep quantified by symbolic coupling traces. *Chaos* 20:045124
35. Vejmelka M, Paluš M (2008) Inferring the directionality of coupling with conditional mutual information. *Phys Rev E* 77:026214
36. Wessel N, Suhrbier A, Riedl M et al (2009) Detection of time-delayed interactions in biosignals using symbolic coupling traces. *Eur Phys Lett* 87:10004
37. Ying-Cheng L, Kostelich EJ (2002) Detectability of dynamical coupling from delay-coordinate embedding of scalar time series. *Phys Rev E* 66:036217
38. Zou C, Feng J (2009) Granger causality vs. Bayesian network inference: a comparative study, *BMC Bioinformatics* 10:122

Anhang

Synchrogramm

Die relative Phase der Atmung zur Untersuchung der $n:m$ -Synchronisation wird wie folgt berechnet:

$$\Psi(t_k) = \varphi_r(t_k) \bmod 2m\pi \quad (3)$$

Über die t_k aufgetragen, erhält man das Synchrogramm.

SC T

Als geeigneter Parameter zur Charakterisierung der Kopplung hat sich $\Delta T = T - \bar{T}$ mit

$$T(\tau) = \sum_{i=j} p_{ij}(\tau) \quad (4)$$

und

$$\bar{T}(\tau) = \sum_{i=1, \dots, d; j=d+1-i} p_{ij}(\tau) \quad (5)$$

herausgestellt. Er gibt den Unterschied zwischen den Teilen der betrachteten Zeitreihen an, die strukturell äquivalent (T) und denen die strukturell diametral (\bar{T}) sind, an.

Granger-Kausalität

Die Zeitreihen werden mithilfe autoregressiver Prozesse modelliert. Zunächst mit dem restringierten Modell

$$x_x(t) = \sum_{n=1}^{p_x} a_{n1} x(t-n) + \varepsilon_x(t) \quad (6)$$

und anschließend mit dem unrestringierten

$$x_{xy}(t) = \sum_{n=1}^{p_x} a_{n2} x(t-n) + \sum_{n=0;1}^{p_y} b_{n2} y(t-n) + \varepsilon_{yx}(t) \quad (7)$$

Die Parameter p_x und p_y stehen dabei für die jeweilige Modellordnung und können z. B. über Verfahren wie das Akaike-Informationskriterium [1] geschätzt werden. Ob man im zweiten Fall bei $n=0$ oder $n=1$ beginnt, hängt von der Art der Daten ab. Normalerweise sollten nur Werte aus der Vergangenheit der zweiten Zeitreihe benutzt werden, um gegenwärtige Werte der

ersten Zeitreihe vorherzusagen. Bei gemittelten Daten (z. B. Monatsdaten) können aber auf diese Weise wichtige Einflüsse verloren gehen. Die nötigen Parameter a_n und b_n werden über eine lineare Regression bestimmt.

Zur Untersuchung nichtlinearer Zusammenhänge in multivariaten Systemen ließe sich z. B. folgender Ansatz verwenden

$$B_i = \langle B \rangle + (g_0^B(S_i) + k_0^B(D_i) + l_0^B(R_i)) + \left(\sum_{j=1}^p f_j^B(B_{i-j}) + g_j^B(S_{i-j}) + k_j^B(D_{i-j}) + l_j^B(R_{i-j}) \right) + \varepsilon_i^B \quad (8)$$

Diese Gleichung plus die drei analogen für S_i , D_i und R_i beschreiben ein autoregressives Modell von Herzfrequenz (B), systolischem (S) und diastolischem (D) Blutdruck und der Atmung (R). Bei den f_i , g_i , k_i und l_i handelt sich um nichtlineare Funktionen und bei den ε_i um die jeweiligen Vorhersagefehler.