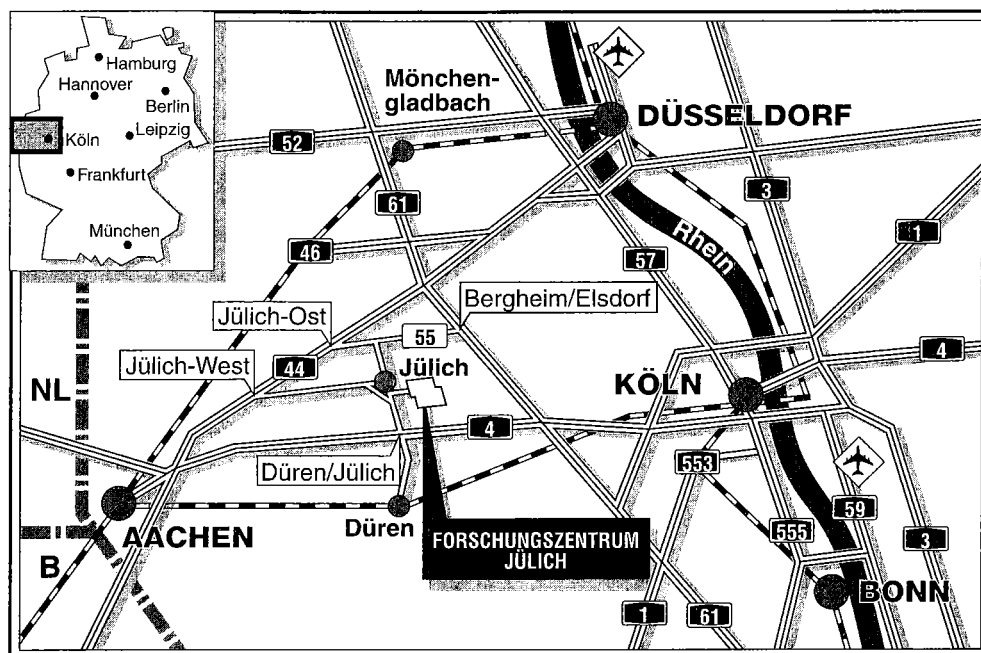


Institut für Biologische Informationsverarbeitung

**Nichtlineare Analyse eines Modells
der respiratorischen Sinusarrhythmie**

Katrin Suder



Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 3213

ISSN 0944-2952

Institut für Biologische Informationsverarbeitung Jül-3213

Zu beziehen durch : Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek

D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland

Telefon : 02461/61-61 02 · Telefax : 02461/61-61 03 · Telex : 833 556-70 kfa d

Nichtlineare Analyse eines Modells der respiratorischen Sinusarrhythmie

Katrin Suder

Abstract

The respiratory sinusarrhythmia (RSA) is defined as the heart-rate-variability in the frequency range of respiration. Here it is used to analyse the dynamics of cardiorespiratory oscillators.

A non-linear model of the RSA, based on an earlier, largely linear version [25], is developed to discriminate the different autonomic and respiratory influences on the heart-rate. The dynamics of the model are analysed qualitatively by means of bifurcation-diagrams. Although the period-structure is very complex, the physiological variables RSA-amplitude, asymmetry-index and mean heart-rate show linear or constant behaviour in the sections of the parameter-space, that are thought to be physiological. Methods of time-series-analysis are used for the quantitative analysis and the estimation of model-parameters to empirical data. Symbolic dynamics and the reduction of the model-dynamics to a circle-map lead to the common result, that the central modulation of the baroreflex-control-loop according to respiratory phase has the strongest influence on the structure of the RSA.

The dynamics of the cardiorespiratory oscillators are also analysed using the two methods from time-series-analysis exclusively for empirical data. The results of symbolic dynamics show a 1:2-phase-locking between a central respiratory oscillator and the mechanics of respiration for slow paced respiration. Since the mechanic respiration is supposed to be synchronous to the firing of the respiratory network, this is an additional evidence of a second respiratory oscillator. Using circle-maps a one-dimensional, non-linear determinism could be proven to produce the short-term heart-rate-variability while paced respiration. Geometrical parameters of the circle-map are related to characteristic quantities of the time-series. A first step is done to relate these phenomenological parameters to parameters of the mechanistic RSA-model.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Die respiratorische Sinusarrhythmie	7
2.1	Was ist die respiratorische Sinusarrhythmie?	7
2.2	Warum wird die respiratorische Sinusarrhythmie analysiert?	8
2.3	Ziel der Modellierung	9
2.4	Modell der respiratorischen Sinusarrhythmie	9
2.4.1	Herzschlaglänge	11
2.4.2	Depolarisationsgeschwindigkeit	12
2.4.3	Kreislaufparameter	16
2.4.4	Barorezeptoren	19
2.4.5	Impulsantwortverhalten von Sympathikus und Parasympathikus .	20
2.4.6	Neurotransmitterkonzentrationen	23
2.4.7	Impulsantwort der Blutdruckregelschleife	24
2.4.8	Kardiorespiratorische Kopplungen	25
2.4.9	Allgemeine Bemerkungen zum Modell	28
2.4.10	Was tun mit dem entwickelten Modell?	30
3	Validierung des Modells	31
3.1	RR-Intervall-Zeitreihen	31
3.2	Herzfrequenzverhalten im Rahmen der Blutdruckregulation	32
3.3	Herzfrequenzverhalten bei der Gabe von Rezeptorblockern	34
3.4	Simulation des 10s-Rhythmus in der Herzfrequenz	35
4	Qualitative und quantitative Analyse	39
4.1	Charakterisierung der Modelldynamik	39
4.1.1	Autooszillationen	43
4.1.2	Atmungseinflüsse	45
4.1.3	Referenzfall	48
4.2	Phasenantwortkurven	51
4.2.1	Phasenantwortkurven für den Parasympathikus	54
4.2.2	Phasenantwortkurve für den Sympathikus	56
4.2.3	Phasenantwortkurven für die Atmung	57

4.3	Symbolische Dynamik	59
4.3.1	Von einer Zeitreihe zu einer Symbolsequenz	59
4.3.2	Experimentelle Zeitreihen	60
4.3.3	Modellzeitreihen	65
4.4	Kreisabbildungen	67
4.4.1	Die zentrale Mannigfaltigkeit während der Transienten	67
4.4.2	Was sind Kreisabbildungen?	69
4.4.3	Experimentelle Zeitreihen	71
4.4.4	Modellzeitreihen	83
4.5	Zusammenfassende Aussagen über den Parameterraum	87
4.6	Fazit der qualitativen und quantitativen Analyse	88
5	Zusammenfassung und Ausblick	89
	Anhang	93
A	Parametersatz des Referenzfalles	93
B	Ableitung der Depolarisationsgeschwindigkeit	95
C	Ableitung des sympathischen Effektes	97
D	Farbkodierungen der isoperiodischen Plots	99
E	Parameterstudien	102
E.1	Mittels symbolischer Dynamik	102
E.2	Mittels Kreisabbildungen	105
E.3	Sensitivitätsanalyse	107
F	Die Eckpunkte der Modell-Kreisabbildung	109
G	Ableitung der partiellen Windungszahl	109
	Literaturverzeichnis	111

Kapitel 1

Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse eines physiologischen Systems, d.h. mit einem offenen Makrosystem. Speziell handelt es sich um die Kopplung zwischen Atmung und Herzschlag, die respiratorische Sinusarrhythmie. Diese Arbeit ist eingebunden in ein Projekt, in dem es um das Verständnis der Rhythmogenese der Atmung geht. Daran beteiligt sind Dr. Drepper und Dipl. Phys. M. Schiek¹, sowie Dr. Abel als Physiologe.

Genaue Abhängigkeiten und Gesetzmäßigkeiten des untersuchten Systems sind nicht bekannt, doch die Vermutung liegt nahe, daß es sich im wesentlichen um gekoppelte Oszillatoren handelt. Bleibt die Frage nach der Analyse eines solchen Systems. Ein einfaches, physikalisches Modell zweier gekoppelter Oszillatoren würde keine Aussagen über die zugrundeliegende Physiologie liefern.

Die allgemeine Frage ist jedoch, wie physiologische Rhythmen erzeugt werden. Man kennt und versteht bisher nur den Herzrhythmus. Weder der Atemrhythmus, noch der Jahresrhythmus, noch all die anderen beobachtbaren, makroskopischen Rhythmen sind bisher verstanden.

Auf dem Gebiet der Atmung gibt es bereits einige Erkenntnisse. Es ist bekannt, daß das respiratorische Netzwerk für die Gestalt des Atemrhythmus verantwortlich ist, doch die Frage, ob es die Oszillation tatsächlich erzeugt oder nur gestaltet, ist nicht beantwortet. Das Problem der Analyse ist, daß das Atemzentrum im tiefliegenden Hirnstamm mit bildgebenden Verfahren (noch) nicht zu erreichen ist. Invasive Meßtechniken zerstören einerseits viele Rückkopplungen und sind beim Menschen 'ohne massive Nebenwirkungen' auch nicht möglich.

Bleibt die Möglichkeit der Analyse externer, der Messung leicht zugänglicher Größen wie der Herzfrequenz. Die Hypothese ist, daß aufgrund der verschiedenen Kopplungen diese Größen die Dynamik von Größen wiedergeben, die der Messung schwer oder gar nicht zugänglich sind (z. B. Feuerraten). Auch die vorliegende Arbeit bestätigt diesen Ansatz. Durch die Analyse der Herzschlaglängen lassen sich Aussagen über die Atmung machen. Diese Arbeit verfolgt zwei Wege, um das System zu untersuchen:

¹Von Herrn Schiek stammen u.a. die in dieser Arbeit verwendeten experimentellen Datensätze, er führte die Messungen durch und berechnete die atemphasisch indizierten RR-Zeitreihen.

- mechanistische Modellbildung

Die Modellierung (Kapitel 2.4) und anschließende Modellanalyse (Kapitel 3 und 4) sind Hauptthema dieser Arbeit. Die qualitative Analyse wurde hauptsächlich mit (zweidimensionalen) Bifurkationsstudien (Kapitel 4.1) durchgeführt. Die quantitative Analyse des Modells, also die Anpassung der Parameter führte – chronologisch betrachtet – zur Zeitreihenanalyse.

- Zeitreihenanalyse

Neben der ursprünglichen Aufgabe, Vorlagen für Parameterestimationen zu liefern, gelang es, eigenständige Ergebnisse zu finden (Kapitel 4.3 und 4.4). Es wurden verschiedene Methoden angewandt. Ausschließlich zur Parameteranpassung dienen Phasenantwortkurven (Kapitel 4.2). Symbolische Dynamik (Kapitel 4.3) wurde als Standardmethode zur Mustererkennung eingesetzt. Eher unüblich ist die Analyse mittels Kreisabbildungen (Kapitel 4.4).

Insgesamt zeigt sich, daß durch die Kombination von Modell- und Zeitreihenanalyse physiologische Aussagen über das zugrundeliegende kardiorespiratorische System gemacht werden können.

Kapitel 2

Die respiratorische Sinusarrhythmie

2.1 Was ist die respiratorische Sinusarrhythmie?

Die Herzschlag-Abfolge des gesunden Menschen zeigt keinen konstanten Rhythmus, weder in Ruhe noch während tiefen Schlafes. Verschiedenste Rhythmen treten auf.

Die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) wird als kurzfristige Variabilität der Herzschlaglänge im Frequenzbereich der Atmung definiert. So schwankt während der Ruheatmung die Herzschlaglänge auf einer Zeitskala von ungefähr 4s mit einer Amplitude von einigen 100ms um ihren Mittelwert von etwa 1s. Änderungen in der Länge von sukzessiven Herzschlägen von bis zu 100% können auftreten, wobei diese Variation bei physischem oder psychischem Streß abnimmt.

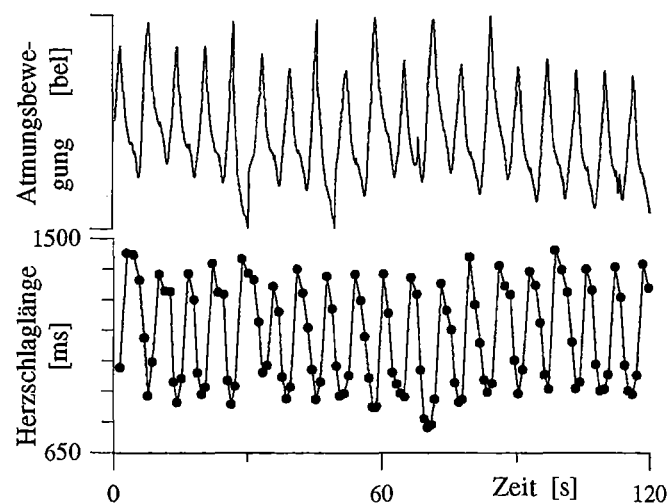


Abbildung 2.1: Experimentelle Zeitreihe der Atmungsbewegung und der Herzschlaglänge zur Definition der RSA

Die zwei abgebildeten Zeitreihen in Abbildung 2.1 illustrieren die RSA. Im oberen Teil der Abbildung ist die respiratorische Bewegung des Brustkorbs dargestellt, die mit einem Dehnungsmeßstreifen registriert wurde. Während der Inspiration steigt die Kurve an, während der Expiration fällt sie ab. Die untere Zeitreihe zeigt den Zeitverlauf der Herzschlagintervalle. Das Herzschlagintervall ist definiert als die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken des Elektrokardiogramms. Man kann in dieser Zeitreihe den Atemrhythmus wiedererkennen. Die Variation der Herzschlagintervalle steht in Beziehung zur respiratorischen Bewegung. Die Herzschläge werden kürzer bzw. länger je nach ihrer Phase im respiratorischen Zyklus, wobei die Beschleunigung während der Inspiration stattfindet, die Verlangsamung entsprechend während der Expiration. Die RSA entsteht aufgrund verschiedener Kopplungsmechanismen zwischen Atmungs- und Herzkreislaufsystem¹. Die drei Wesentlichen sind:

- respiratorische Modulation des Pulsdrucks durch die Atmungsmechanik,
- respiratorische Modulation der Aktivität vegetativer Neurone,
- respiratorische Modulation der Blutdruck-Regelschleife.

2.2 Warum wird die respiratorische Sinusarrhythmie analysiert?

Durch die Messung und Analyse der Variabilität in den Herzschlaglängen und der darin kodierten Information kann man Aussagen über den Zustand des kardiorespiratorischen Systems erhalten. Die atemrhythmische Veränderung der Herzschlaglänge kann als Fenster zum vegetativen Nervensystem angesehen werden, da sie "Ausdruck des dauernden Spiels aller zentralnervösen und reflektorischen Mechanismen der Herzfrequenzsteuerung" ist [14]. Das vegetative Nervensystem innerviert² ohne unseren Willen – weshalb es auch autonom genannt wird – die inneren Organe, die glatte Gefäßmuskulatur, das Herz und die Drüsen. Sympathikus und Parasympathikus sind neben dem Darmnervensystem seine wesentlichen Bestandteile. Sie wirken auf das Herz i.a. gegensätzlich, der Parasympathikus (über seinen Hauptnerv Vagus) aktivitätsbremsend, der Sympathikus -steigernd. Eine kleine RSA weist zum Beispiel auf eine große sympathische Innervation (wie sie bei körperlicher Arbeit auftritt) hin. Wie im Rahmen der Kreisabbildungen noch gezeigt werden wird, kann der Herzschlag auch als zusätzliches Fenster zur experimentellen Beobachtung der zentralen Atemoszillatoren eingesetzt werden. Schließlich reflektiert die RSA auch inter- und intraindividuelle Unterschiede. Die verschiedenen Entstehungsmechanismen der RSA sind zwar weitgehend bekannt und bewiesen, dennoch ist über ihre Wechselwirkungen und damit ihre Gewichtung bei der Genese der RSA nur wenig

¹Der Bainbridge-Reflex wird teilweise in der Literatur als weitere Ursache der RSA angeführt [33], seine physiologische Bedeutung ist laut [26] allerdings zweifelhaft.

²Innervation ist die Versorgung mit Nerven bzw. Nervenreizen.

bekannt. Eine Modellierung der RSA könnte bei der Diskussion dieser offenen physiologischen Fragestellungen helfen.

Die RSA ist bei verschiedenen pathophysiologischen Zuständen des kardiorespiratorischen Systems verändert. Dadurch läßt sie sich als Frühindikator von bestimmten Krankheiten - d.h. von kardialen autonomen Innervationsstörungen - einsetzen. So zeigen zum Beispiel Diabetiker nur noch eine eingeschränkte atemrhythmische Schwankung der Herzschlaglänge [34]. Auch zur Risikoklassifizierung von Herzpatienten wird die RSA diskutiert [16]. So haben Patienten, die nach einem Infarkt eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität zeigen, ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod [33]. Doch hier sind noch viele Fragen, die über die reine Phänomenologie hinausgehen, ungeklärt.

2.3 Ziel der Modellierung

Modelliert werden die der RSA zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen. Ziel ist es, Zeitreihen von Herzschlaglängen zu generieren, die reale Muster der RSA wieder spiegeln. Es soll nur die Situation der Taktatmung im Gegensatz zur Spontanatmung abgebildet werden. Dabei wird von einem ruhenden, gesunden Menschen ausgegangen. Taktatmung ist eine Atmung mit konstanter Frequenz mit dem Ziel, die Varianz der Atemzyklusdauer zu minimieren, um nicht diesen zusätzlichen Effekt berücksichtigen zu müssen. Im Experiment wird dazu nach einem Taktgeber geatmet; im Modell geht die Atmung als externe Größe ein, und die Oszillatoren sind mit fester Frequenz und Gestalt modelliert.

Außerdem wird davon ausgegangen, daß herzendogene Arrhythmien (bei konstanter vegetativer Innervation) gegenüber der RSA zu vernachlässigen sind.

Ziel der Modellierung ist nicht nur, das korrekte Frequenzspektrum zu erhalten, also eine Variation des Herzschlages mit der Atemperiode, sondern darüber hinaus die Abfolge der Herschläge *innerhalb* eines Atemzuges gemäß experimenteller Beobachtungen erzeugen zu können. Außerdem sollen möglichst alle bekannten physiologischen Komponenten, die relevant zur Entstehung der RSA beitragen, in das mathematische Modell integriert werden, um mittels Modellanalyse entscheiden zu können, welchen tatsächlich eine Bedeutung zukommt. Andererseits läßt sich nicht jeder bekannte physiologische Zusammenhang einbinden, da das Modell sonst zu unübersichtlich und nicht mehr diskutierbar werden würde.

2.4 Modell der respiratorischen Sinusarrhythmie

Abbildung 2.2 zeigt eine schematische Darstellung des entwickelten Modells, das auf einem Modell von Schiek et al. [25] basiert. Bevor die Komponenten einzeln und ausführlich dargestellt werden, ist es sinnvoll, einen groben Überblick zu geben.

Da herzendogene Arrhythmien vernachlässigt werden, wird das Herz durch eine einzige Schrittmacherzelle dargestellt, die den Sinusknoten repräsentiert. Sie wird durch ein

Modell der respiratorischen Sinusarrhythmie

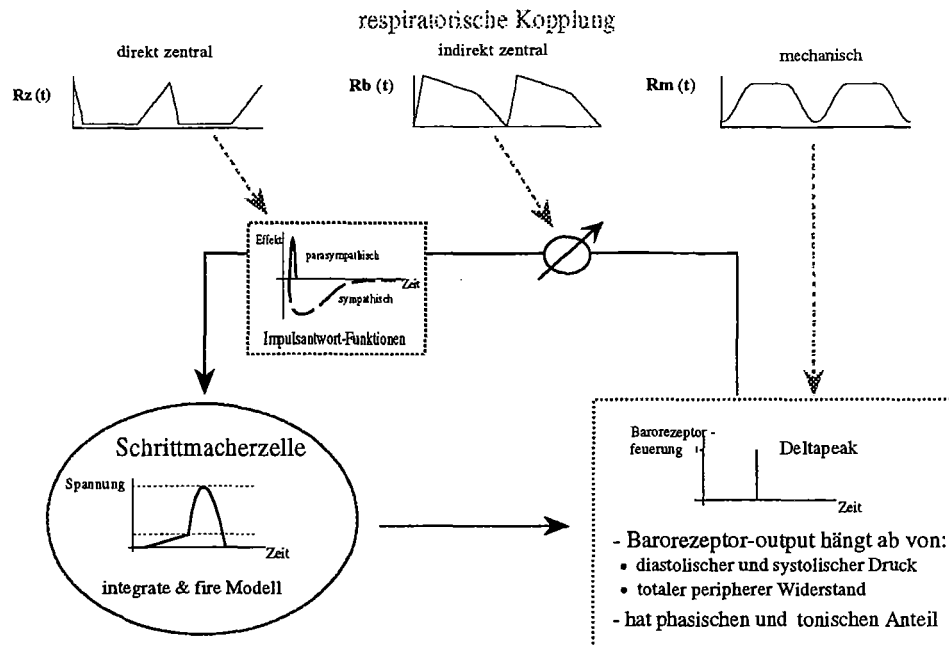


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Modells der RSA

Integrate & Fire Modell modelliert. Die resultierende Herzschlaglänge determiniert im Rahmen der getroffenen Vereinfachungen die Kreislaufparameter und ist in einen Kontrollmechanismus eingebunden. Dabei messen die Barorezeptoren die Blutdruckwerte, und ihre Aktivität dient als Input für das autonome Nervensystem, das eine Impulsantwort über Sympathikus und Parasympathikus erzeugt. Aufgrund verschiedener Zeitcharakteristiken ist diese für die beiden Antagonisten sehr unterschiedlich. Die vegetative Innervation der Schrittmacherzelle schließt den Blutdruckregelkreis.

Die RSA entsteht aufgrund verschiedener respiratorischer Kopplungen, die als externe Oszillatoren das System an verschiedenen Stellen der Kontrollschleife modulieren. Der direkt wirkende, zentrale Oszillator beeinflusst unmittelbar die sympathischen und parasympathischen Neurone im Hirnstamm, der indirekt zentrale moduliert die Übertragung der Barorezeptor-Information, und der mechanische Oszillator wirkt sich auf die Füllungsdrucke des Herzens aus.

Um eine Vorstellung über die zugrundeliegenden Kontrollschleife und die Abhängigkeiten zwischen den verschiedenen Größen zu erhalten, ist es notwendig, das Modell und seine Variablen ausführlich und unter Berücksichtigung ihrer physiologischen Funktionen zu beschreiben.

2.4.1 Herzschlaglänge

Da für die Modellierung der RSA nur der über den Sinusknoten generierte Herzrhythmus und zentralnervös erzeugte Arrhythmien, nicht jedoch herzendogene Arrhythmien wie z.B. Kammerflimmern von Interesse sind, wird das Herz nur durch eine einzige Schrittmacherzelle modelliert. Sie steht für das gesamte Erregungssystem des Herzens und vertritt den Sinusknoten. Sie ist durch ein zeitkontinuierliches Integrate & Fire Modell abgebildet.

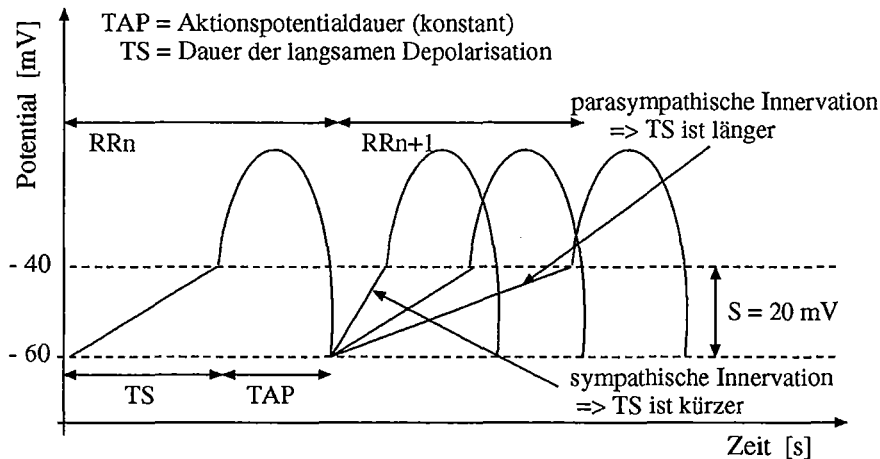


Abbildung 2.3: Zeitverlauf des Potentials der Schrittmacherzelle in Form eines Integrate & Fire Modells und Veränderung bei Innervation

$$RR_n = TS + TAP \quad (2.1)$$

$$\text{mit TS aus: } S = \int_0^{TS} dt \quad VD(t) \quad (2.2)$$

mit RR_n : Herzschlaglänge
 TS : Zeit der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential
 TAP : Dauer des Aktionspotentials
 S : Schwellenpotential
 VD : Depolarisationsgeschwindigkeit

Die Herzschlaglänge RR_n , im Experiment gemessen als die zeitliche Differenz zwischen zwei R-Zacken³ im Elektrokardiogramm (EKG), ergibt sich als Summe des Integrationsteils und der Feuerungszeit⁴. Sie entspricht der Dauer einer Herzperiode und ist somit

³Die R-Zacke entsteht durch die elektrische Erregung des Ventrikels.

⁴Die Feuerungszeit ist die Zeit des Aktionspotentials, während der die Schrittmacherzelle nicht neuronal beeinflussbar ist und während der das reale Herz kontrahiert.

reziprok zur Herzfrequenz.

Der Zyklus der Schrittmacherzelle entspricht jedoch nicht dem gemessenen RR-Intervall, sondern dem Intervall zwischen zwei P-Zacken des EKGs. Da jedoch das P-R-Intervall nahezu konstant ist verglichen mit dem R-P-Intervall, werden PP- und RR-Intervall vergleichbare Größen und äquivalent behandelt (vgl. dazu [25]).

Die Aktionspotentialdauer TAP wird im Modell als konstant angenommen⁵ und beträgt 300ms. TS ist die Zeit, die die Schrittmacherzelle benötigt, bis das Potential – beginnend bei einem Ruhepotential von -60mV – die für diesen Zelltypus charakteristische Schwelle S von -40mV erreicht hat und das Aktionspotential ausgelöst wird. Diese Zeit ist abhängig vom Einfluß des autonomen Nervensystems, das die Geschwindigkeit der langsamen Depolarisation VD beeinflusst.

Die Sinusknotenzelle wird extrem zweiphasisch modelliert; sie ist entweder sensitiv für zentrale Innervation oder nicht. Dies entspricht nicht der tatsächlichen Funktionsweise der Herzzelle. Die Phasenantwortkurve des Herzens, also die Abhängigkeit der Beeinflussbarkeit des Sinusknotens von der Phase des Herzzyklus, ist nicht exakt zweiphasisch [27]. Daß der idealisierte Ansatz dennoch zu Ergebnissen führt, die in Übereinstimmung mit experimentellen Messungen der Phasenantwortkurve sind, wird in Kapitel 4.2 gezeigt werden.

2.4.2 Depolarisationsgeschwindigkeit

Die Depolarisationsgeschwindigkeit VD der Schrittmacherzelle des Sinusknotens wird als eine Funktion der sympathischen (Es) und der parasympathischen (Ep) Innervation angenommen

$$VD(Es(t), Ep(t)) = S \cdot \frac{1 + \frac{Es}{1+Es} \cdot \frac{TAP + RR_{max} - RR_0 - RR_c}{RR_c - TAP}}{(RR_0 - TAP)(1 - \frac{Es}{1+Es}) + (RR_{max} - RR_0) \frac{Ep}{\frac{1}{26} + Ep}} \quad (2.3)$$

mit den Grenzfällen	RR_0 :	Herzschlaglänge für $Es \rightarrow 0$, $Ep \rightarrow 0$
	RR_{max} :	Herzschlaglänge für $Es \rightarrow 0$, $Ep \rightarrow \infty$
	TAP :	Herzschlaglänge für $Es \rightarrow \infty$, $Ep \rightarrow 0$
	RR_c :	Herzschlaglänge für $Es \rightarrow \infty$, $Ep \rightarrow \infty$

In der Literatur existieren mehrere, teils widersprüchliche Ansätze, eine allgemeine, mathematisierte Darstellung der Depolarisationsgeschwindigkeit aus Meßergebnissen abzuleiten.

Rosenblueth untersuchte 1934 mit invasiver Technik an anästhesierten Katzen, wie sich die Herzfrequenz bei vagaler Reizung mit verschiedenen Frequenzen ohne und mit gleichzeitiger sympathischer Stimulation ändert [23]. Während die absoluten Änderungen der Herzfrequenz eine deutliche Interaktion zwischen parasympathischer und sympathischer Herznervation vermuten ließen, legte die Auftragung der relativen Frequenzänderungen,

⁵Diese Näherung ist gerechtfertigt, solange nur geringfügige Änderungen der mittleren Herzfrequenz betrachtet werden.

die keinen Unterschied zwischen vagaler Reizung mit intakten oder mit durchtrennten sympathischen Neuronen zeigten, eine solche Schlußfolgerung nicht nahe (vgl. Abb. 2.4). Rosenblueth schloß daraus, daß die Interaktion der Antagonisten minimal, jedoch aufgrund der Unterschiede in den absoluten Änderungen nicht additiver Art sei. Er wählte folglich einen Produktansatz zur Beschreibung der Herzfrequenz HF , speziell einen hyperbolischen Zusammenhang.

$$HF = \text{konst.} \cdot f(E_s)f(E_p) \quad (2.4)$$

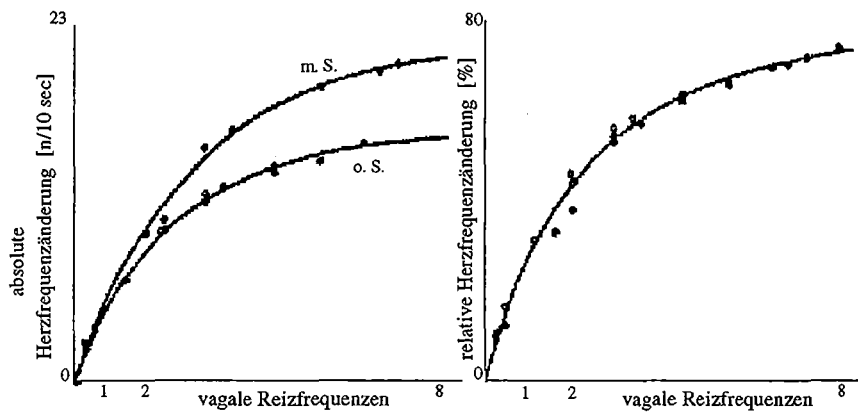


Abbildung 2.4: Absolute und relative Verlangsamung der Herzfrequenz bei Stimulation des Parasympathikus mit (m. S.) und ohne (o. S.) sympathischer Rückkopplung. In der rechten Abbildung fallen beide Kurven zusammen. Experimentelle Ergebnisse nach Rosenblueth [23].

Stramba-Badiale et al. untersuchten 1991 wache Hunde, bei denen der Vagus mit verschiedenen Frequenzen gereizt wurde [29]. Zwei unterschiedliche sympathische Aktivitätszustände wurden hergestellt, indem die Tiere zum einen in Ruhe gemessen wurden und zum anderen während des Laufens auf einer Tretmühle. Abbildung 2.5 zeigt, daß sowohl die relative als auch die absolute Herzfrequenz signifikante Unterschiede zeigen, je nachdem ob mit oder ohne körperliche Arbeit gemessen wurde; dies gilt im gesamten Reizbereich. Die Autoren zogen die Schlußfolgerung, daß bei einem höheren sympathischen Tonus⁶ die Reizung des Parasympathikus eine stärkere Änderung der Herzfrequenz bewirkte als bei niedrigerer sympathischer Herzinnervation.

Es muß jedoch angemerkt werden, daß die Situation der körperlichen Arbeit nicht mit elektrischer Reizung verglichen werden kann, zumal bei den Experimenten von Stramba sämtliche Rückkopplungen intakt waren, also auch die Auswirkungen der Leistungsanpassung zu beobachten waren und nicht nur die (Inter-)Aktion der Antagonisten am

⁶Der Tonus beschreibt das mittlere (Innervations-) Niveau eines Systems.

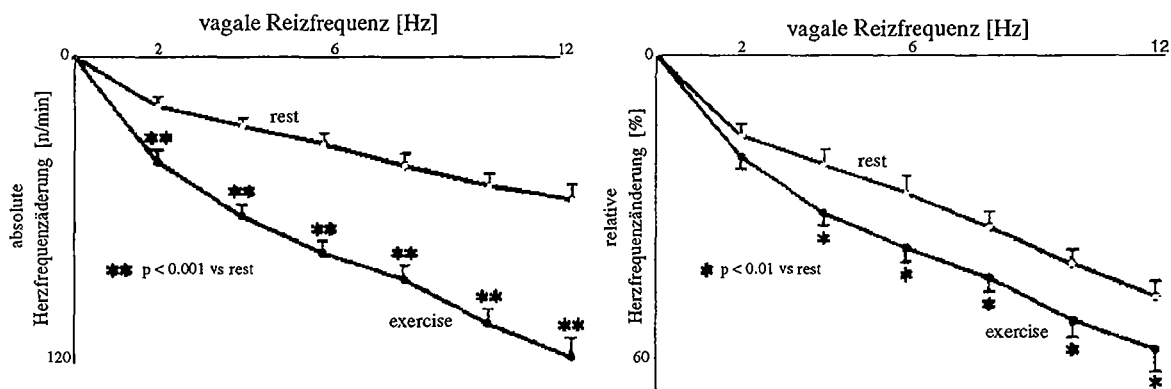


Abbildung 2.5: Absolute und relative Verlangsamung der Herzfrequenz bei Stimulation des Parasympathikus während körperlicher Arbeit und in Ruhe. Experimentelle Ergebnisse nach Stramba-Badiale [29].

Herzen. Die Ergebnisse der Herzfrequenzantworten werden entscheidend durch den Effekt der körperlichen Arbeit beeinflusst. Dabei werden u.a. die Pressorezeptoren weniger durchgeschaltet. Die Ergebnisse von Stramba sind somit nicht direkt zu vergleichen mit denen von Rosenblueth.

1969 untersuchte Levy [19] an anästhesierten Hunden, wie eine gleichzeitige Reizung des Vagus und des Sympathikus die Herzfrequenz veränderten. Es handelt sich vom Prinzip her um dieselben Messungen, wie sie zuvor Rosenblueth durchgeführt hatte. Er stellte sowohl in den absoluten als auch in den relativen Herzfrequenzänderungen eine Interaktion der beiden Antagonisten fest. Im Unterschied zu Rosenblueth bezog er die relativen Änderungen jedoch auf das Niveau der Herzfrequenz *vor* jeder Reizung. Die Veränderung bei Reizung des einen Antagonisten war also deutlich abhängig von der Intensität der Stimulation des anderen. Levy prägte für das Zusammenspiel der vegetativen Herznerven den Ausdruck "Accentuated Antagonism" [18], was bedeutet, daß eine Übersteigerung der inhibitorischen Antwort auf vagale Stimulation – gemessen als Herzfrequenzänderung – durch eine Steigerung des sympathischen Hintergrundniveaus entstehen kann.

Levy konnte durch seine Messungen zeigen, daß weder ein additiver, noch ein multiplikativer Ansatz korrekt das experimentelle Ergebnis wiedergibt. Dies sei anhand von Daten aus [19] erläutert. Verglichen werden die Endherzfrequenz, wie sie sich aufgrund verschiedener Beschreibungsansätze bzw. experimentell nach einer kombinierten sympathischen und parasympathischen Reizung ausgehend von einer Herzfrequenz von 154 n/min ergeben:

Ansatz	nach sympathischer Reizung [n/min]	nach parasympathischer Reizung [n/min]	Endherzfrequenz [n/min]
additiv	154+59	154-57	156
multiplikativ	(154+59)/(154)	(154-57)/(154)	134
gemessen			107

Eine additive Beschreibung liefert eine Endherzfrequenz, die deutlich von der gemessenen abweicht. Dieser Ansatz ist somit nicht korrekt. Auch die Abweichung des multiplikativen Ansatzes ist mit 25% sehr groß.

Messungen von **Samaan** (1935) [24] und **Warner** (1969) [32] können zur weiteren Unterstützung von Levys These angeführt werden.

Schon alleine die anatomische Lage der Nervenfasern, ihre räumliche Nähe, favorisiert das Auftreten von Interaktionen, wobei nicht eindeutig geklärt ist, ob die gegenseitige Beeinflussung zentral im Hirnstamm oder peripher im Herzgewebe stattfindet. Ein multiplikativer Ansatz, wie ihn Rosenblueth wählte, scheint somit nicht mehr gerechtfertigt. Die aus dem Experiment gewonnene Abhängigkeit der Herzschlaglänge von der parasymphathischen und sympathischen Aktivität zeigt Abbildung 2.6. Sie dient als Zielvorgabe der Modellierung. Man kann deutlich die Abhängigkeit der Herzfrequenzänderung von den unterschiedlichen neuronalen Aktivitäten erkennen, auch wird die Asymmetrie der Kurven für die beiden Antagonisten deutlich. Ein solcher Zusammenhang ließe sich mittels eines Produktansatzes wie in 2.4 nicht darstellen.

Folgender Ansatz für die Herzfrequenz wurde gewählt

$$HF = \frac{1}{RR} = \frac{a + \frac{Es}{x+Es}}{b - c\frac{Es}{x+Es} + d\frac{Ep}{y+Ep}} \quad (2.5)$$

Er berücksichtigt die Wechselwirkung zwischen den Antagonisten, während seine einzelnen Komponenten durch Michaelis-Menten-Kinetiken⁷ ausgedrückt werden. Die Parameter a, b, c, d werden mittels der in (2.3) angeführten Grenzfälle abgeleitet, eine detaillierte Diskussion befindet sich im Anhang B.

Die Parameter x, y ergeben sich durch die Anpassung an die von Levy bestimmten Daten, wobei es sich um die Skalierung der sympathischen und parasymphathischen Reizfrequenzen handelt. Für x ergibt sich 1, für y 26.

Die Depolarisationsgeschwindigkeit ergibt sich aus der Herzfrequenz unter der Annahme, daß es eine refraktäre Phase innerhalb des Herzzyklus gibt, nämlich das Aktionspotential, das die Variationsbreite der neuronalen Herzfrequenzänderung nach oben einschränkt. Aus (2.1) und (2.2) folgt für den Mittelwert von VD

$$VD = \frac{S}{RR - TAP} \quad (2.6)$$

Einsetzen von (2.5) in (2.6) liefert (2.3). Man beachte, daß der Ansatz (2.5) (entsprechend der experimentellen Situation) für zeitlich konstantes Es und Ep definiert wurde. In (2.3) wird zusätzlich angenommen, daß der empirisch für konstante Es und Ep nachgewiesene Zusammenhang auch instantan zu jedem Zeitpunkt innerhalb der langsamen Depolarisationsphase gilt.

⁷Michaelis-Menten-Kinetiken sind in der Physiologie typische Sättigungskinetiken für Ionen, Transmitter o.ä. Substanzen.

Vergleicht man nun die aus dieser Ableitung resultierende Gestalt von Gleichung (2.3) mit der von Levy bestimmten, sieht man die gute Übereinstimmung der Flächen⁸ (Abb. 2.6). Die Parameter, die für die Simulation verwendet wurden, entsprechen denen des s.g. Referenzfalls.

Auf eine exakte Parameteranpassung wurde aus mehreren Gründen verzichtet. Die für die Kurvengestalt relevanten Werte im Konvergenzbereich lassen sich aus den Originaldaten nur ungenau bestimmen. Die der Fläche zugrundeliegenden Experimente wurden an Hunden durchgeführt, die zudem narkotisiert waren. Die Übertragbarkeit der numerischen Werte ist somit prinzipiell fraglich. Für die Simulation wurden stattdessen physiologisch plausible Werte angenommen (vgl. Anhang 2.3). Darüberhinaus konnte im Rahmen der in Kapitel 4.5 beschriebenen Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, daß die Herzparameter nicht sensitiv sind. Abweichungen bis zu 10% bewirken keine bzw. keine nennenswerte Veränderung der Zeitreihe.

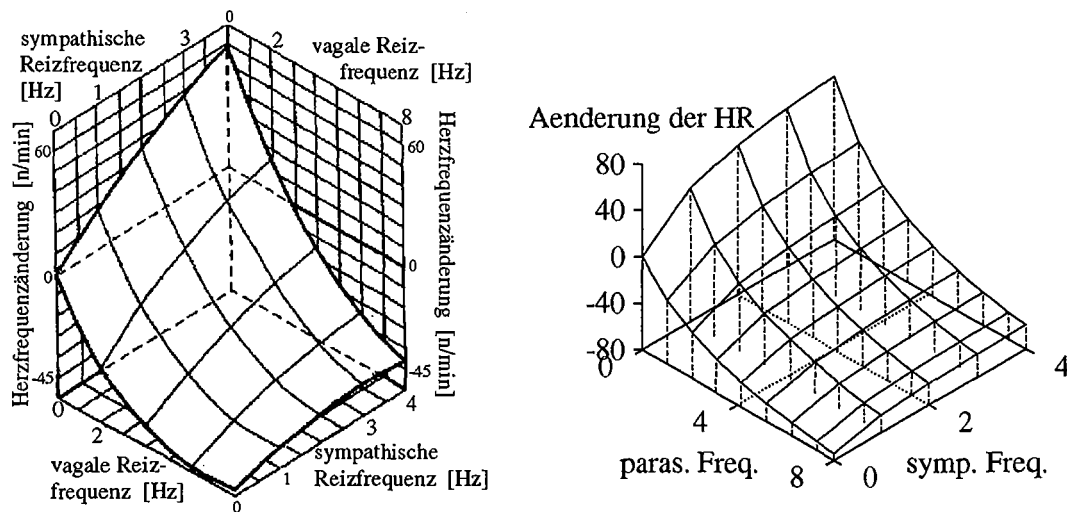


Abbildung 2.6: Darstellung der absoluten Herzfrequenzänderung bei sympathischer und parasympathischer Reizung. Links experimentelle Daten nach Levy [19], rechts simulierte Daten nach Gleichung B.7.

2.4.3 Kreislaufparameter

Die Herzschlaglänge determiniert die peripheren Kreislaufgrößen, die nur einmal pro Herzschlag berechnet werden. Der *diastolische Blutdruck* PD ist definiert als der niedrigste

⁸Daß in der von Levy bestimmten Fläche für großen Vagus und kleinen Sympathikus ein Anstieg nach Erreichen der Sättigung zu erkennen ist (siehe Abb. 2.6 links), liegt an einer vom Autor verwendeten Parabelnäherung, die sicher nicht adäquat ist.

Wert des Blutdrucks während eines Herzschlages. Er wird direkt durch die Länge eines RR-Intervalls beeinflusst. Der wesentliche Zusammenhang zwischen diastolischem Druck und Herzschlaglänge ist in der Literatur als Windkessel bekannt und wurde bereits an vielen Stellen beschrieben, auch im Rahmen verschiedenster Modellansätze [5], [27]. Das Windkessel-Modell, ursprünglich ein technisches Bild, beschreibt die Elastizitätseigenschaft der Aorta, die aus den diskreten Spitzen des Blutauswurfs aus dem Herzen einen gleichmäßigen Fluß erzeugt, damit eine kontinuierliche Blutversorgung der Organe sichergestellt ist. Ein längerer Herzschlag bewirkt ein längeres Abfließen und somit einen niedrigeren diastolischen Druck. Andererseits bewirkt ein höherer *systolischer Druck PS*, der als höchster Blutdruckwert quasi das Ausgangsniveau beschreibt, auch einen höheren diastolischen (End-)Druck bei konstantem RR-Intervall. Die *arterielle Zeitkonstante T* ist proportional zum totalen peripheren Widerstand, der wiederum ein Maß für die Gefäßkonstriktion ist. Diese wird vom Sympathikus kontrolliert, wobei die relative Änderung der sympathischen Innervation den Gleichgewichtswert T_G multiplikativ beeinflusst.

$$PD_n = cd \cdot PS_{n-1} \cdot \exp\left(-\frac{RR_{n-1}}{T_{n-1}}\right) \quad (2.7)$$

$$\text{mit:} \quad T_n = T_G \cdot \left(\frac{ES_{n-1}}{ES_G}\right)^{ct} \quad (2.8)$$

$$\text{und} \quad cd = \frac{PD_G}{PS_G} \cdot \exp\left(\frac{RR_G}{T_G}\right) \quad (2.9)$$

$$\text{und} \quad ct : \text{Stärke des sympathischen Einflusses auf } T$$

Zum Verständnis dieser Gleichung, insbesondere der Konstanten cd , ist es notwendig, das Konzept des Gleichgewichtspunktes, das dem Modell zugrunde liegt, näher zu erläutern. Der Gleichgewichtspunkt des Systems ist jener Zustand, der eingenommen wird, wenn keine Störung der Baroreflexschleife durch die externen Atmungsoszillatoren stattfindet. Solange keine Autooszillationen⁹ der sympathischen und der parasympathischen Rückkopplungsschleife angeregt werden, entsprechen die Gleichgewichtswerte¹⁰ dem stabilen Fixpunkt und werden tatsächlich von den Zustandsvariablen angenommen. Schwingt das System jedoch mit einer stabilen Eigenoszillation, entsprechen die Gleichgewichtswerte dem instabilen Fixpunkt des Systems; die Zustandsvariablen haben andere Werte. Im physiologischen Bereich des Modells, der deutlich unterhalb der Parameterwerte für die Schwingungsanregung liegt, sind es also wirkliche Gleichgewichtswerte.

Wie man durch Einsetzen der Gleichgewichtswerte in (2.8) und (2.7) erkennen kann, stellt die Konstante cd sicher, daß alle Zustandsgrößen ihre Gleichgewichtswerte im Gleichgewichtspunkt tatsächlich annehmen.

Der *Pulsdruck PP* wird durch verschiedene Komponenten beeinflusst. Seine Variation wird im Wesentlichen als lineare Überlagerung von Abweichungen vom Gleichgewichts-

⁹Auf die Autooszillationen wird in Abschnitt 2.4.9 und in Kapitel 4 näher eingegangen.

¹⁰Die Gleichgewichtswerte der Zustandsgrößen erhalten den Index 'G'.

wert dargestellt.

$$PP_n = (PP_G - ck \cdot (PD_n - PD_G) + cm \cdot Rm_n) \cdot \left(\frac{\sum_{i=2}^4 cc_i \cdot Es_{n-1}}{Es_G \sum_{i=2}^4 cc_i} \right)^{cp} \quad (2.10)$$

mit Rm : atemmechanische Modulation von PP
 cm : Stärke des atemmechanischen Einflusses auf PP
 cp : Stärke des sympathischen Einflusses auf die Herzkraft
 cc_i : Treppenphänomen der Ca^{2+} -Speicher
 ck : Maß der Kompensation der diastolischen Blutdruckschwankungen

- Ein geringerer enddiastolischer Druck in der Aorta bewirkt einen vermehrten Blutauswurf des linken Ventrikels und somit einen höheren Pulsdruck; ck ist der Ankopplungsparameter dieser Kompensation der diastolischen Blutdruckschwankungen.
- Die Kontraktilität des Herzens, also die Kraft, mit der das Blut ausgeworfen wird, hängt im wesentlichen von zwei Mechanismen ab, dem Frank-Starling-Mechanismus¹¹ und der sympathischen Beeinflussung der Calcium-Konzentration in der Herzzelle. Da in Ruhe die Füllung des Herzens nicht schwankt¹², spielt der Frank-Starling-Mechanismus für dieses RSA-Modell keine Rolle; er wird folglich nicht berücksichtigt. Die Steigerung der Herzkraft durch den Sympathikus muß jedoch berücksichtigt werden; sie kommt zum Beispiel bei der passiven Orthostase zur Wirkung. Durch erhöhte sympathische Innervation kommt es zu vermehrtem Einstromen von Ca^{2+} -Ionen in die Zelle. Sie werden jedoch zunächst in Zwischenspeicher eingelagert. Erst beim nächsten Herzschlag werden sie vermehrt freigesetzt und bewirken eine stärkeren Kontraktion des Herzmuskels. Um den Verzögerungseffekt aufgrund der Zwischenspeicherung zu berücksichtigen, wird über die Innervation der zurückliegenden Herzschläge gemittelt. Die resultierende relative Änderung wird multiplikativ eingebunden. Zudem verhindert dieser Ansatz, daß der Pulsdruck negative Werte annimmt.
- Die atemmechanische Modulation Rm des Pulsdrucks wird im Rahmen der kardiorespiratorischen Interaktionen beschrieben (Kapitel 2.4.8).

Der *systolische Druck* ist per constructionem die Summe aus diastolischem Druck und der Druckamplitude, dem Pulsdruck:

$$PS_n = PD_n + PP_n \quad (2.11)$$

¹¹Das isolierte Herz kann autoregulatorisch auf eine erhöhte Volumen- oder Druckbelastung reagieren, indem es z.B. mehr Blut auswirft [26].

¹²abgesehen von der respiratorischen Modulation

2.4.4 Barorezeptoren

Die Barorezeptoren (bzw. Pressorezeptoren) messen den Blutdruck. Sie bilden den Zeitverlauf des Blutdrucks durch Variation neuronaler Aktivität ab. Ihre Feuerrate¹³ B dient als Input für das vegetative Nervensystem. Es sind Proportional- und Differential-Sensoren mit nichtlinearer Charakteristik, die durch Messungen gut quantifiziert wurden (vgl. [27]). Die sigmoide Kurve wird durch eine Arcustangens-Funktion modelliert:

$$B = B_{const} + a \cdot \operatorname{atan}(b(f(PD, PP) + c)) \cdot f(Rb) \quad (2.12)$$

mit a, b, c : Parameter
 B_{const} : Gleichgewichtswert
 Rb : indirekt zentrale Atmungsmodulation

Rb steht für den indirekt zentralen Oszillator, dessen Gestalt und Wirkung in 2.4.8 genauer beschrieben wird. Die Barorezeptoren feuern, auch wenn keine Druckabweichungen von den Gleichgewichtswerten vorliegen. Sie messen also kontinuierlich den Ist-Zustand des Blutdrucks. B_{const} ist der Gleichgewichtswert der Barorezeptor-Feuerung, der jedoch experimentell schlecht zu ermitteln ist. B_{const} ist daher eine versteckte Variable. Die Struktur des Modells erlaubt es, B_{const} mit anderen Parametern des Modells (speziell mit cbp und cbs in (2.18) und (2.19)) zusammenzufassen und kann deshalb in dieser Gleichung ohne Beschränkung der Allgemeinheit 1 gesetzt werden. Im Gegensatz zu Schiek [25] werden nicht nur Abweichungen von einem Arbeitspunkt betrachtet, sondern auch der konstante Beitrag wird durch die Atmung moduliert.

Die Parameter b und c sind zur Modifizierung des Arcustangens vorgesehen, der durch Streckung (b) und Verschiebung (c) an die Gleichgewichtswerte angepaßt werden muß. Dabei wird b konform mit experimentellen Ergebnissen gewählt [5]. Um größere Ausschläge der Barorezeptoren nach oben als nach unten zu gewährleisten, erhält c einen negativen Wert. Die Konstante a dient der Normierung der resultierenden Feuerrate, die nicht negativ sein darf und so konstruiert wird, daß sie zwischen 0 und 2 schwankt.

Da die tonische und phasische Komponente der Rezeptoren mit sehr unterschiedlicher Zeitcharakteristik im zentralen Nervensystem verarbeitet werden, ist es sinnvoll, zwei Größen einzuführen und getrennt zu behandeln [26].

Der Differentialanteil der Barorezeptoren mißt die Anstiegssteilheit des Drucks $\frac{\Delta PP}{\Delta t}$. Da Δt jedoch als nahezu konstant angesehen werden kann, ist im Modell Bph – der phasische oder differentielle Teil – nur eine Funktion des Pulsdrucks

$$Bph_n = [1 + \frac{2}{\pi} \operatorname{atan}(\frac{1}{36}(PP_n - PP_G - 20))] \cdot (1 - cb + cb \cdot Rb_n) \quad (2.13)$$

mit cb : Stärke der indirekt zentralen Atemmodulation

Der tonische oder proportionale Teil Bto reagiert auf die absolute Größe des mittleren Drucks, der durch den Mittelwert der beiden Druckextrema $\bar{P} = PD + \frac{PS - PD}{2} = \frac{PS + PD}{2}$

¹³Feuerung bezeichnet die Aktionspotentialfrequenz (Aktivität) der Neurone, also letztlich ihr Output-Signal.

genähert wird

$$Bto_n = [1 + \frac{2}{\pi} \text{atan}(\frac{1}{36}(PS_n + PD_n - PS_G - PD_G - 60))] \cdot (1 - cb + cb \cdot Rb_n) \quad (2.14)$$

2.4.5 Impulsantwortverhalten von Sympathikus und Parasympathikus

Die Barorezeptor-Information wird zu den sympathischen und parasympathischen Ursprungsneuronen im Hirnstamm¹⁴ geleitet. Über die Physiologie der Barorezeptoren ist zwar relativ viel bekannt, allerdings nur wenig über die Rückkopplungsschleife insgesamt. Das gesamte Zeitverhalten ist nicht abschließend erforscht. Es sind beispielsweise nur mittlere Verzögerungszeiten bekannt. Für die Modellierung der RSA wird angenommen, daß die Aktivitätsänderung der Ursprungsneurone ausschließlich von der Feuerrate der Barorezeptoren abhängt. Dies ist eine grobe Vereinfachung, da das vegetative Nervensystem eine Sammelstelle verschiedenster Informationen ist. Sensorische Signale werden dort ebenso verarbeitet wie emotionale oder hormonale. Die Interaktionen des Sympathikus und des Parasympathikus auf zentraler und peripherer Ebene werden ebenso wenig berücksichtigt wie die – teilweise gar nicht bekannte – Dynamik innerhalb des Kreislaufzentrums.

Es erscheint plausibel, daß die eingangsseitig spikeartigen Impulse der Barorezeptoren verzögert und zeitlich verbreitert werden. Eine Möglichkeit, den Effekt der Verzögerung und der Verbreiterung unabhängig zu modellieren, ist die eines phänomenologischen Ansatzes mit Verzögerungsfunktionen D q -ter Ordnung. Die Parameter der Verzögerungsfunktionen – Halbwertsbreite und mittlere Verzögerung – enthalten die gesamte Unsicherheit der Reizweiterleitung von den Barorezeptoren über verschiedenste Leitungswege ins Gehirn und über das Herz zurück zu den Barorezeptoren. Die Reizantwortfunktionen von Sympathikus und Parasympathikus werden dominiert von der Modulation und den Verzögerungen in der Informationsleitung und -verarbeitung.

Für die Aktivität der Neurone F wird folgender Ansatz gewählt:

$$F_{neuron} = F_G \cdot \exp\{ f(Rz(t)) + cbx \cdot (a + cph \sum_{i=0}^b Dph_i(t - t_{n-i}) \cdot Bph_{n-i} + (1 - cph) \cdot \sum_{i=0}^c Dto_i(t - t_{n-i}) \cdot Bto_{n-i}) \} \quad (2.15)$$

Die Verzögerungsgleichungen haben dabei folgende allgemeine Gestalt

$$D_i(\Delta, q, t - t_{n-i}) = \frac{(t - t_{n-i})^{q-1}}{\Delta^q (q-1)!} \exp(-\frac{t - t_{n-i}}{\Delta}) \quad (2.16)$$

¹⁴Die Ursprungsneurone liegen in der formatio reticularis, die zur Medulla oblongata gehört, die wiederum Teil des Stammhirns ist.

mit	$q :$	Ordnung der Verzögerung
	$\Delta :$	Verzögerungszeit
	$q\Delta :$	mittlere Verzögerungszeit
	$\sqrt{q-1}\Delta :$	Halbwertsbreite

Abweichend von einem Arbeitspunktkonzept wird auch an dieser Stelle ein absoluter Wert betrachtet. Der Wert im Gleichgewicht¹⁵ wird multiplikativ und nicht additiv beeinflusst. Die Formulierung der obigen Gleichung ist durch folgende Überlegungen motiviert:

- Die Konstante a dient zur Normierung der Gleichgewichtswerte der Aktivitäten. Im zeitlichen Mittel soll für den rückkopplungsfreien Fall $\bar{F}_{Neuron} = F_G$ sein. Der konkrete Ausdruck für a ergibt sich aus den Werten der Barorezeptoren im Gleichgewichtsfall.
- Die Aktivitäten stellen *Feuerraten* der Neuronen dar, was bestimmte Anforderungen an die Abbildung stellt. So gibt es vernünftigerweise keine negativen Raten, was durch die Exponentialfunktion sichergestellt ist. Eine andere Arbeitsgruppe verwendet Maximumsfunktionen $Max(0, F)$ [27]. Dies bewirkt jedoch ein unvermitteltes Abschneiden der Kurven. Ein solches Verhalten erscheint für biologische Systeme nicht plausibel¹⁶.
- *Negative Spikes* existieren in der Natur nicht. Deshalb sollte eine Hemmung nur ein Absenken der Feuerrate, nicht jedoch negative Ausschläge bewirken. Dies ist durch die Abhängigkeit der Feuerrate von absoluten Barorezeptor-Werten verwirklicht. Die tonische Komponente bewirkt, daß die Aktivitäten in der Regel nicht auf Null gehen. Die Neurone feuern auch im Gleichgewichtszustand, da die Barorezeptoren einen ständigen Input liefern, was ebenfalls plausibel erscheint und zudem konform mit experimentellen Beobachtungen ist [26].
- Die Modellierung mittels einer Exponentialfunktion bewirkt, daß die verschiedenen Mechanismen *multiplikativ* eingehen. So gibt es keine lineare Superposition für sukzessive Barorezeptor-Impulse. Betrachtet man die Abhängigkeit genauer, scheint der Ansatz sogar exakter die Realität abzubilden als ein additiver:

$$F_{neuron} \sim \exp(D_1 B_1) \cdot \exp(D_2 B_2) \cdot \dots \quad (2.17)$$

Große Barorezeptor-Signale bewirken eine gegenseitige Verstärkung. In Experimenten, in denen die Pressorezeptoren gereizt wurden, also eine höhere Aktivität zeigten, stellte man eine Abhängigkeit der RSA von der mittleren Herzschlaglänge fest. So steigt die RSA für längere RR-Intervalle an, die wiederum auf einer erhöhten parasympathischen Aktivität beruhen. Kleine Feuerungen B haben keinen Effekt, hier ist der multiplikative Ansatz quasi wirkungslos.

¹⁵ F_G ist eine Funktion von B_{const} .

¹⁶Testsimulationen mit einer Maximumsfunktion zeigten auch genau derartige Artefakte aufgrund der starken Unstetigkeiten.

- Auf den *direkt zentralen Oszillator*, den dritten Kopplungsmechanismus zwischen Atmung und Herzschlag, wird in (Kapitel 2.4.8) genauer eingegangen.

Sympathikus

Die Aktivität der sympathischen Neurone erhält folgende Gestalt:

$$\begin{aligned}
 Fs(t) = & Fs_G \cdot \exp\{ czs \cdot Rz(t) \\
 & - cbs \cdot (-1 + (1 - cph) \frac{2}{\pi} \operatorname{atan}(\frac{60}{36}) + cph \frac{2}{\pi} \operatorname{atan}(\frac{20}{36}) \\
 & + \sum_{i=0}^7 Ds_i(t - t_{n-i}) \cdot [cph \cdot Bph_{n-i} + (1 - cph) \cdot Bto_{n-i}] \} \quad (2.18)
 \end{aligned}$$

mit cbs : Stärke der sympathischen Rückkopplung
 czs : Stärke der Kopplung des direkt zentralen Oszillators

Da die sympathischen Nervenbahnen nur teilweise myelinisiert¹⁷ sind, also keine schnelle Reizleitung gewährleistet ist, beträgt die mittlere Verzögerungszeit für den Sympathikus über 1s [25]. Eine Differenzierung der Verzögerungsfunktion nach phasischer und tonischer Komponente ist somit nicht sinnvoll, da der Sympathikus auf einer kurzen Zeitskala, also innerhalb eines Herzschlages, nicht reagieren kann. Zusätzlich erfährt er durch die langsame Charakteristik seines Neurotransmitters, auf die im folgenden Abschnitt eingegangen wird, eine starke zeitliche Verzögerung und Verbreiterung. Somit gibt es nur eine Verzögerungsfunktion Ds , die allerdings eine lange Historie von sieben Herzschlägen berücksichtigt. Diese wirkt auf die gewichtete Summe der Barorezeptor-Komponenten.

Parasympathikus

Die Signale des Parasympathikus werden bis zum Herzen von myelinisierten Fasern geleitet. Die Reizleitungszeit beträgt nur ungefähr 600ms, eine Differenzierung nach phasischem und tonischem Anteil ist somit nötig

$$\begin{aligned}
 Fp(t) = & Fp_G \cdot \exp\{ -czp \cdot Rz(t) \\
 & + cbp \cdot (-1 + (1 - cph) \frac{2}{\pi} \operatorname{atan}(\frac{60}{36}) + cph \frac{2}{\pi} \operatorname{atan}(\frac{20}{36}) \\
 & + cph \sum_{i=0}^3 Dp_{pi}(t - t_{n-i}) \cdot Bph_{n-i} \\
 & + (1 - cph) \sum_{i=0}^5 Dp_{ti}(t - t_{n-i}) \cdot Bto_{n-i} \} \quad (2.19)
 \end{aligned}$$

mit cbp : Stärke der parasympathischen Rückkopplung
 czp : Stärke der Kopplung des direkt zentralen Oszillators

¹⁷In myelinisierten Nervenfasern wird aufgrund ihres besonderen Membranaufbaus eine Erregung nicht kontinuierlich, sondern 'springend' weitergeleitet.

Die Vorzeichen der Verzögerungsfunktionen sind so gewählt, daß eine Aktivitätszunahme der Barorezeptoren – sie korreliert mit einer Druckerhöhung, die wiederum auf einer verkürzten Herzschlaglänge basiert – sowohl über den Parasympathikus als auch über den Sympathikus auf das Herz bremsend wirkt gemäß dem Schema:

$$RR \downarrow \Rightarrow PD \uparrow, PP \downarrow, PS \uparrow \Rightarrow Bph \uparrow \Rightarrow \frac{Fs \downarrow}{Fp \uparrow} \Rightarrow RR \uparrow$$

mit $\uparrow$: Erhöhung der jeweilige Größe
 $\downarrow$: Erniedrigung der jeweiligen Größe

2.4.6 Neurotransmitterkonzentrationen

Die neuronalen Aktivitäten am Herzen bewirken eine Ausschüttung des jeweiligen Neurotransmitters, der dann über veränderte Membranleitfähigkeiten für Ionen die langsame Depolarisation der Schrittmacherzelle beeinflusst¹⁸. Die neuronalen Effekte entsprechen den Neurotransmitter-Konzentrationen, die sich unter Berücksichtigung der Abbauraten der Neurotransmitter ergeben.

Sympathikus

Noradrenalin (NA) ist der Neurotransmitter des Sympathikus und zeichnet sich durch eine langsame Charakteristik aus. Aufgrund einer Abbauzeit im Sekundenbereich kann sich NA über einige Herzschläge hinweg anreichern. Der tatsächliche sympathische Effekt $Es(t)$ zur Zeit t ist somit eine Funktion der Ausschüttung von NA während der vergangenen Herzschläge und berechnet sich aus der Abbaurate des Noradrenalins und der momentanen sympathischen Aktivität, also dem hinzukommenden, neu produzierten Noradrenalin:

$$Es(t) = \frac{1}{\Delta NA} \int_{-\infty}^t dt' Fs(t') \cdot \exp\left(-\frac{t-t'}{\Delta NA}\right) \quad (2.20)$$

mit ΔNA : Halbwertszeit des NA-Abbaus

Das Integral kann für kleine Zeitschritte gelöst werden. Damit erhält man eine kontinuierliche Darstellung für den Sympathikus, die notwendig ist, da der Einfluß des NA zu jeder Zeit des Herzzyklus benötigt wird. Die Ableitung befindet sich im Anhang (C).

Parasympathikus

Der Parasympathikus mit seinem Neurotransmitter Azetylcholin zeigt eine sehr schnelle Dynamik mit Abbauraten im Millisekundenbereich. Somit kann eine Akkumulation nicht

¹⁸Der Transmitter beeinflusst das Öffnungsverhalten der Ionenkanäle und damit die Leitfähigkeit der Membran für Ionen. Diese verändern das Membranpotential; die Zelle wird depolarisiert.

stattfinden. Der parasympathische Effekt $Ep(t)$ ist gleich seiner Aktivität:

$$Ep(t) = Fp(t) \quad (2.21)$$

Aufgrund der schnellen Dynamik deutet sich an, daß es von entscheidender Bedeutung ist, während welcher Phase im Herzzyklus die parasympathische Innervation stattfindet. Ihre Wirkung hängt stark vom Zustand der Schrittmacherzelle ab. Dieses Phänomen wird im Rahmen der Phasenantwortkurven in 4.2 genauer analysiert werden.

Die Konzentrationen der zwei Neurotransmitter determinieren die Depolarisationsgeschwindigkeit des Sinusknotens. Zusätzlich beeinflusst der Sympathikus den peripheren Abflußwiderstand (Gleichung (2.8)). Die Kontrollschleife ist geschlossen.

2.4.7 Impulsantwort der Blutdruckregelschleife

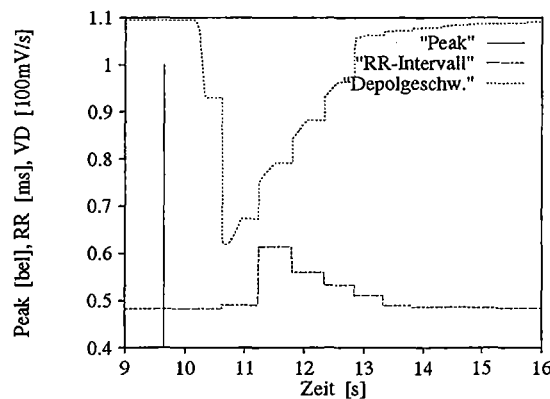


Abbildung 2.7: Simulation der Auswirkung eines δ -förmigen Barorezeptor-Impulses (links im Bild) auf die Depolarisationsgeschwindigkeit VD (obere Kurve) und die Herzschlaglänge RR (untere Kurve). Um deutlicher zwischen Aktionspotential und langsamer Depolarisation zu unterscheiden, wurde für VD während des APs ein konstanter Wert angenommen. So entstehen die Treppen im Verlauf von VD und auch von FP in Abb. 2.8 links.

Um die wesentlichen Rückkopplungen – ohne Atmungseinflüsse – zu verdeutlichen, sind in Abbildung 2.7 (nächste Seite) die Auswirkungen eines δ -förmigen Barorezeptor-Impulses auf die anderen Systemgrößen dargestellt. Dazu wurden zu einem Zeitpunkt die Werte der tonischen und phasischen Barorezeptor-Komponenten ungleich Null gesetzt, während sie zu allen anderen Zeiten Null sind. Da im Gleichgewicht die Barorezeptoren ständig feuern, also nicht Null sind, weichen die Systemgrößen in dieser Simulation stark von realistischen Werten ab. Um die qualitativen Auswirkungen und Zusammenhänge zu verstehen, sind die absoluten Werte jedoch nicht von Bedeutung.

Der Impuls bewirkt, wie oben beschrieben, eine Antwort des autonomen Nervensystems mit der Folge, daß die Herzschlaglänge vergrößert wird. Dies wird durch die Abnahme der Sympathikus-Aktivität und die Zunahme der Parasympathikus-Aktivität erreicht. Man kann die unterschiedlichen Zeitskalen, auf denen die Antagonisten agieren, in Abbildung 2.8 (links) erkennen. Die *Aktivität* des Sympathikus ist noch nicht stark verbreitert und verglichen mit der parasympathischen nur leicht verzögert¹⁹. Der *Effekt* ist jedoch aufgrund der Abbaucharakteristik des Noradrenalins deutlich verbreitert und verzögert. Die neuronalen Aktivitäten bewirken ein Absinken der Depolarisationsgeschwindigkeit. Dadurch wird die Schwelle für das Aktionspotential später erreicht, der Herzschlag verlängert. Das langsame, exponentielle Abklingen der Kurven ist auf das Noradrenalin zurückzuführen (vgl. Gleichung (2.20)).

Abbildung 2.8 rechts zeigt die Veränderungen der verschiedenen Blutdruckstufen. Systolischer und diastolischer Druck sinken aufgrund der Herzschlagverlängerung, während der Pulsdruck ansteigt.

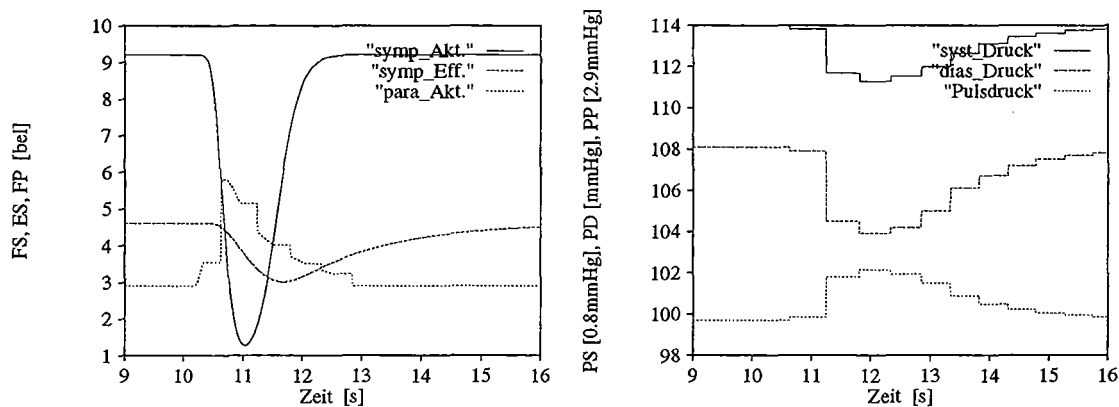


Abbildung 2.8: Links: Simulation der Auswirkung eines δ -förmigen Barorezeptor-Impulses auf die sympathische Aktivität *FS* (obere Kurve), den sympathischen Effekt *ES* (mittlere Kurve) und die parasympathische Aktivität *FP* (untere Kurve).

Rechts: Auswirkung auf den systolischen Druck *PS* (oben), den diastolischen Druck *PD* (mitte) und den Pulsdruck *PP* (unten).

2.4.8 Kardiorespiratorische Kopplungen

Wie bereits erwähnt, werden in diesem Modell drei verschiedene Ankopplungsmechanismen der Atmung an das Herzkreislaufsystem abgebildet. Sie sind als externe, unabhängige Oszillatoren modelliert, die das System zu verschiedenen Zeiten der Regelung modulieren. Ihre Gestalt ist an Meßergebnisse angepaßt.

¹⁹Der Unterschied ergibt sich aufgrund der langsameren Reizweiterleitung, vgl. (2.4.5).

mechanische Modulation R_m

Die atembedingte Veränderung des intrathorakalen Drucks²⁰ bewirkt eine zyklische Modulation der enddiastolischen Druckverhältnisse im Herzen und somit über eine veränderte Herzkraft eine Variation des Pulsdrucks [1]. Der Kopplungsparameter cm in (2.10) variiert die Stärke der atemmechanischen Modulation. Die Kurve ist so normiert, daß sich die Abweichungen im Mittel über einen Atemzyklus TT aufheben

$$0 = \int_0^{TT} R_m(t) dt$$

direkt zentrale Modulation R_z

Bainton et al. untersuchten die Kopplung zwischen respiratorischen und sympathischen sowie parasympathischen Ursprungsneuronen auf Hirnstammebene [3]. Sie beschrieben, daß synchron zur Aktivitätssteigerung der inspiratorischen Neurone die Aktivitäten der sympathischen Neurone gefördert und die der parasympathischen Neurone gehemmt wurden. Das Einbinden von R_z in die Aktivitätsgleichungen (2.18) und (2.19) spiegelt diese zentrale Verknüpfung wieder. Durch die Einführung zweier Kopplungsparameter czs und czp – die Ankopplung des direkten Atmungseinflusses geschieht getrennt für Sympathikus und Parasympathikus – können die Kopplungsstärken verschieden gewählt werden, wobei die Parameter automatisch mit cbs bzw. cbp – den Stärken der neuronalen Beeinflussung – skaliert werden (vgl. (2.18) und (2.19)):

$$(1 - cbx)\left(1 - \frac{czx}{(1 - cbx)} R_z\right) = 1 - cbx - czx \cdot R_z$$

mit $0 = \int_0^{TT} R_z(t) dt$

indirekt zentrale Modulation R_b

Koepchen wies 1960 in Experimenten an narkotisierten Hunden [15] eine Modulation der zentralen Barorezeptor-Signal-Verarbeitung durch die Atmung nach. Er reizte zu bestimmten Phasen innerhalb des Atemzyklus die Barorezeptoren und maß die resultierende Veränderung der Herzschlaglänge. Dabei zeigte es sich, daß nur Reize, die gegen Ende der Inspiration und zu Anfang der Expiration gesetzt wurden, deutliche Auswirkungen auf die Herzschlaglänge hatten. Die Signalverarbeitung der Barorezeptor-Aktivität wird also atemphasisch moduliert, wobei es sich um eine Art gating-Funktion handelt.

Eckberg konnte in mehreren Experimenten, die auch an Menschen durchgeführt wurden, diese Ergebnisse bestätigen und genauer quantifizieren [8], [7] und [28].

R_b beeinflusst multiplikativ die Barorezeptoren (2.12). Die Ankopplung mittels cb wurde

²⁰Der intrathorakale Druck ist der Druck im Brustraum.

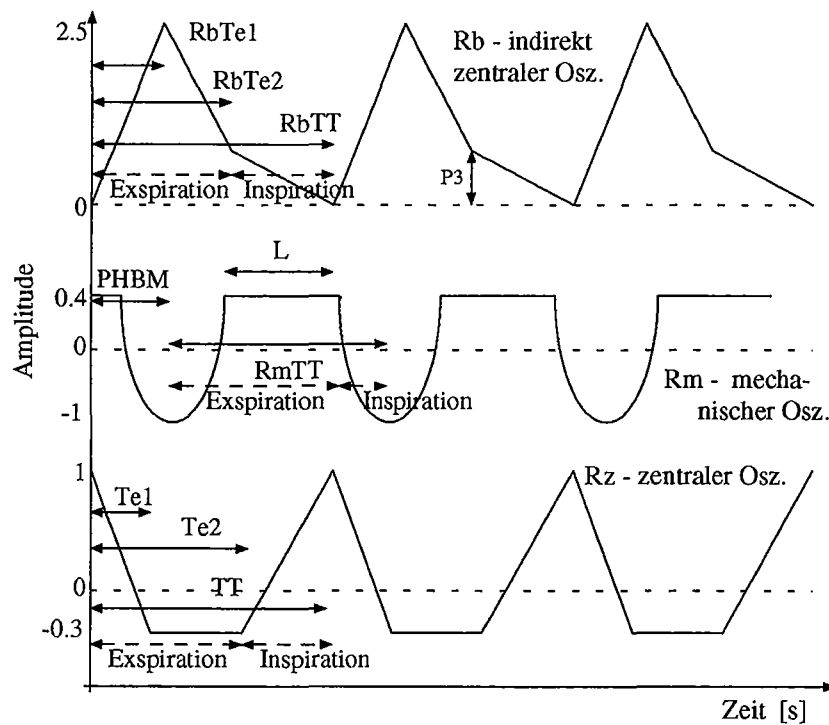


Abbildung 2.9: Zeitverläufe der externen Atmungseinflüsse

in (2.13) und (2.14) so gewählt, daß der Anteil des Signals, der zu den Ursprungsneuronen weitergeleitet wird, zwischen 0 und 100% schwanken kann. Dazu wurde Rb wie folgt normiert:

$$1 = \int_0^{TT} Rb(t) dt$$

Aus (2.12) und (2.15) folgt, daß beide Atmungseinflüsse multiplikativ wirken. Dies scheint plausibel, da ein additiver Ansatz nur im Falle einer gleichzeitigen Wirkung sinnvoll ist, nicht jedoch bei der vorliegenden Hintereinanderschaltung.

Abbildung 2.9 zeigt die Zeitverläufe der Atmungskurven mit den jeweiligen Modellparametern. Das Verhältnis zwischen Inspiration und den beiden Expirationsphasen ($RbTe1$ und $RbTe2$ für den indirekt zentralen und $Te1$ und $Te2$ für den direkt zentralen Oszillator), die Atemzyklusdauern ($RbTT$, $RmTT$ und TT), die Länge der expiratorischen Pause (L), sowie die Phasenlage zwischen den Oszillatoren ($PHBM$ und $PHBZ$) lassen sich in Simulationen beliebig einstellen. Dabei ist nur eine Variation im physiologischen Rahmen sinnvoll²¹. Im allgemeinen beginnt ein Atemzyklus bei (Modell-)Simulationen mit der Expiration.

²¹Die Kurven sind stetig, jedoch nicht differenzierbar an den Ecken, was z.B. dazu führen kann, daß Nicht-Standard-Bifurkationen auftreten.

Das vorliegende Modell zeichnet sich unter anderem dadurch aus, daß verschiedene Atmungseinflüsse zur Charakterisierung und Modellierung der RSA abgebildet wurden²².

Bei der Beschreibung des Modells ist auch die **unterschiedliche Zeitstruktur** der Modellgrößen zu erwähnen. Sie verdeutlicht den methodischen Ansatz. Aufgrund der Unwissenheit über die Dynamik, z. B. während der Herzkontraktion, wurden bestimmte Größen diskret und nicht kontinuierlich dargestellt. Die gewählte Zeitstruktur ist ein Mittel, um die Komplexität der Rückkopplungen zu reduzieren.

- Die Schrittmacherzelle des Herzens und die Impulsantwortfunktionen des Sympathikus und des Parasympathikus bilden den kontinuierlichen Teil des Modells.
- Da die Herzschlaglänge eine zeitdiskrete Größe ist, werden auch die von ihr determinierten Größen, z.B. die Drücke und die Barorezeptor-Aktivität diskret dargestellt.
- Die externen Oszillatoren sind stetige Kurven. Es wird jedoch nur der zentrale Oszillator kontinuierlich benötigt. Die beiden anderen beeinflussen zeitdiskrete Größen, werden also auch nur diskret abgetastet.

Diese Differenzierung ist hilfreich für das generelle Verständnis der Gleichungen und somit für die Programmstruktur.

2.4.9 Allgemeine Bemerkungen zum Modell

- Die ursprüngliche Modellversion [25] war stark an einem 1987 von DeBoer et al. [5] entwickelten Modell der Baroreflexschleife orientiert, das nur linearisierte Abweichungen um Mittel- bzw. Arbeitspunkte betrachtete. Das nun vorliegende Modell orientiert sich nur noch strukturell an diesem Ansatz. Bis auf die Darstellung des Pulsdrucks wurden alle Größen als absolute Änderungen abgebildet und beeinflussen nichtlinear die Dynamik der anderen. Die Aufgabe des Arbeitspunktkonzeptes bringt einerseits eine deutliche Annäherung an die Physiologie, andererseits ergeben sich daraus Schwierigkeiten aufgrund starker Verschiebungen der Gleichgewichtswerte, die sich als Mittelwertsdrift der Herzschlaglänge beim Einschalten der kardiorespiratorischen Kopplungen bemerkbar machen.
- Der Anspruch, alle wesentlichen physiologischen Erkenntnisse zur RSA in das Modell zu integrieren, hat sowohl einen sehr großen Zustands- als auch einen sehr großen Parameterraum zur Folge:
 - Der Zustandsraum ist 20 dimensional, wobei schon nach Ableitung der Gleichungen offensichtlich ist, daß nicht alle Dimensionen gleich wichtig sind. Ins-

²²Nur so läßt sich entscheiden, welche der Einflüsse tatsächlich relevant sind.

besondere ist zu vermuten, daß die Dimension, die weit zurückliegenden Zeitpunkten entsprechen, weniger wichtig sind²³, wie z.B. Es_{n-7} .

Historie der Zustandsgrößen	Dimension
diastolischer Druck PD	1
Pulsdruck PP	1
Herzschlaglänge RR	7
tonische Barorezeptorfeuerung Bto	7
phasische Barorezeptorfeuerung Bph	4

- Der Parameterraum ist 41 dimensional und setzt sich wie folgt zusammen:

Parameter	Dimension
Atmung	10
Herz	5
Verzögerungsgleichungen	8
Gleichgewichtswerte	6
Kopplungen	12

Auch hier sind wenige Dimensionen wirklich frei variierbar. Denn alle verwendeten Parameter korrespondieren mit physiologischen Größen – einige natürlich mit sogenannten "hidden variables", also nicht direkt meßbaren Systemvariablen. Es gibt somit für viele Parameter Einschränkungen, die aus Experimenten folgen.

- Das Modell besitzt ausschließlich negative Rückkopplungen, was das autokatalytische, ungedämpfte Verstärken einer Größe unmöglich macht. Dies entspricht physiologischen Überlegungen, da das konstante Anwachsen einer Systemvariablen sicher nicht mit der Wirklichkeit zu vereinbaren ist. Allerdings existieren auf mehreren Zeitskalen Verzögerungen, die sehr wohl zu Autooszillationen, ja zu Chaos führen können [11]. So zeigt das Modell, daß, wenn ausschließlich die parasympathische Ankopplung an die Barorezeptoren ungleich Null ist (cbp), eine stabile Schwingung mit einer Periode von zwei Herzschlägen auftritt. Der Sympathikus zeigt nur dann eine Autooszillation, wenn zusätzlich zu cbp auch noch die Rückkopplung über die Gefäße, also ct in (2.7), eingeschaltet ist. Auf diese Schwingung wird in 3.4 eingegangen.
- Das Modell besteht – abgesehen von den Verzögerungsgleichungen (2.18) und (2.19) und der Integralgleichung für die Herzschlaglänge (2.1) – aus Differenzengleichungen. Es ist geschlossen nicht darstellbar und somit als Ganzes analytisch nicht

²³Das Kollabieren der Dimensionen während weniger Herzschläge wird im Rahmen der Kreisabbildungen in 4.4 betrachtet.

behandelbar, da die Gleichung für die Herzschlaglänge nur für Spezialfälle²⁴ integral ist. Auch Näherungsverfahren, wie Zeitskalentrennung oder Entwicklungen um den Fixpunkt, sind aufgrund der komplexen Gleichungsstruktur und der Hochdimensionalität nicht sinnvoll anwendbar. Deshalb muß das Modell mit numerischen Simulationen und Mitteln der Zeitreihenanalyse untersucht werden.

Die Ergebnisse dieser Simulationen sind in Kapitel 3 und in Kapitel 4 dargestellt.

2.4.10 Was tun mit dem entwickelten Modell?

Nach der Entwicklung muß das Modell zunächst validiert werden. Dabei geht es vor allem um das Überprüfen von Korrelationen zwischen physiologischen Größen. Die **Validierung** ist Gegenstand des folgenden Kapitels 3.

Zeigt die Validierung, daß das Modell Ergebnisse liefern kann, die mit experimentellen Befunden übereinstimmen, gilt es dann, einen Überblick über das **qualitative** Verhalten zu gewinnen, die **Modelldynamik** zu untersuchen. Dazu dienen ein- und zweidimensionale Bifurkationsstudien. Diese sind in Kapitel 4.1 dargestellt.

Hat man so einen Überblick über die Systemdynamik erhalten, hat man den ersten und notwendigen Schritt für eine **quantitative** Analyse getan. Es gibt mehrere Möglichkeiten, Parameteranpassungen vorzunehmen. Eine automatische Parameteranpassung wurde jedoch noch nicht durchgeführt.

Die Parameter der Verzögerungsgleichungen wurden mittels **Phasenantwortkurven** eingestellt. Die Ergebnisse sind in Kapitel 4.2 angeführt.

Die Analyse mittels **symbolischer Dynamik** in Kapitel 4.3 dient v.a. zur Einstellung der Atmungsparameter. Eine weitere Methode der Zeitreihen- und der Modellanalyse gekoppelter Oszillatoren sind **Kreisabbildungen**, auf die in Kapitel 4.4 eingegangen wird. Ziel der Analyse ist es, sowohl experimentelle als auch simulierte Zeitreihen zu verstehen, inter- und intraindividuelle Unterschiede zu klassifizieren und somit den Herzschlag tatsächlich als Fenster zu versteckten Variablen einsetzen zu können.

²⁴z.B. die Zeitunabhängigkeit der Depolarisationsgeschwindigkeit

Kapitel 3

Validierung des Modells

Das Modell, wie es oben formuliert ist, wurde in DAIMOS (DAta-Model Interface for MODular dynamic SIMulation [6]) implementiert, einem Programm zur Analyse dynamischer Systeme. Vor der genaueren Analyse des Zustands- und des Parameterraumes wurden verschiedene Simulationen zur Validierung durchgeführt, die vor allem die Barorezeptor-Schleife überprüfen sollten.

3.1 RR-Intervall-Zeitreihen

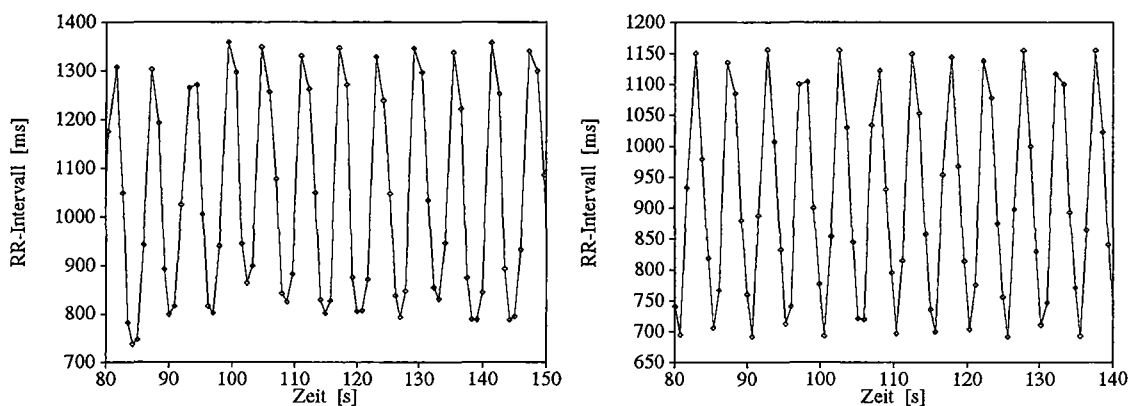


Abbildung 3.1: Links eine experimentelle und rechts eine simulierte Zeitreihe von Herzschlaglängen.

Zunächst wurden die mit dem Modell erzeugten Zeitreihen visuell kontrolliert, um zu untersuchen, ob sie wesentliche Züge der im Experiment erhaltenen Zeitreihen besitzen. Dies war ein Hauptziel der Modellierung. In Abbildung 3.1 sind eine experimentelle und eine simulierte¹ Zeitreihe einander gegenübergestellt.

¹der s.g. Referenzfall

Man sieht deutlich, daß zentrale Eigenschaften wie Amplitude und Charakteristik der Aufeinanderfolge der Werte vom Modell reproduziert werden. Wie diese Eigenschaften zu quantifizieren sind und welche Parametereinstellungen nötig sind, um eine Übereinstimmung zwischen den simulierten und den experimentellen Zeitreihen zu erhalten, wird im Rahmen der qualitativen und quantitativen Modellanalyse dargestellt werden. Hier soll nur gezeigt werden, daß eine rein "intuitiv" gewählte Parametereinstellung zu einer "physiologischen" Zeitreihe führt und zur weiteren Validierung des Modells motiviert.

3.2 Simulation des Herzfrequenzverhaltens im Rahmen der Blutdruckregulation

Zur Validierung des bereits erwähnten Modells von DeBoer et al. [5] untersuchte diese Arbeitsgruppe Reaktionen von Patienten auf die Gabe von Phenylephrine – was einer Erhöhung der arteriellen Zeitkonstanten entspricht – und simulierte eine vergleichbare Situation mit ihrem Modell.

Phenylephrine ist eine Substanz, die ohne eine Veränderung der Herzfrequenz einen Anstieg des peripheren Widerstands² bewirkt. Dies wiederum hat einen Anstieg des Blutdrucks und über die Baroreflexschleife eine Verlängerung des RR-Intervalls zur Folge. Im klinischen Experiment werden verschiedene Phenylephrine-Konzentrationen verabreicht. Nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes werden Blutdruck- und Herzschlaglängenänderung im Vergleich zum Gleichgewichtszustand vor der Medikamentengabe bestimmt. Die Datenpunkte werden graphisch aufgetragen. Zur quantitativen Auswertung der Beziehung zwischen dem systolischen Druck und der Herzschlaglänge läßt sich die Baroreflex-Sensitivität BRS als mittlere Steigung des Graphen definieren:

$$BRS = \frac{\overline{\Delta RR}}{\overline{\Delta PS}}. \quad (3.1)$$

Diese Größe ist ein Maß für die Stärke der Herzschlagänderung bei einer Blutdruckänderung, ein Maß also für die Verstärkung im gesamten Baroreflexbogen [22]. Die *BRS* wird zur klinischen Diagnose eingesetzt, wobei Normwerte zwischen 10 und 20 $\frac{ms}{mmHg}$ gefunden wurden. Ein kleiner *BRS*-Wert reflektiert eine kleine parasymphathische Innervation, die z. B. in Stressituationen auftritt.

Wie bei DeBoer et al. wird in der Simulation die arterielle Zeitkonstante *T*, die proportional zum peripheren Widerstand ist, in äquidistanten Schritten erhöht. Es wurden weder Atmungs- noch Rauscheinflüsse berücksichtigt. Die Simulation wurde für verschiedene Werte von *cbs* und *cbp* durchgeführt, d.h. für verschieden starke Ankopplungen von sympathischer und parasymphathischer Impulsantwort. Zunächst wurde das Antwortverhalten von Herzschlaglänge und Pulsdruck, also ihre zeitliche Entwicklung bei einer Steigerung

²Der periphere Widerstand ist der (Strömungs-)Widerstand des Gefäßsystems, der vor allem durch die kleinen Arterien entsteht.

der arteriellen Zeitkonstante untersucht³. Um jedoch einen exakten Vergleich zur klinischen Situation herzustellen, wurden zusätzlich bei verschiedenen starken Erhöhungen der arteriellen Zeitkonstante die Veränderungen der Gleichgewichtswerte bestimmt und aufgetragen.

Abbildung 3.2 zeigt, wie sich mit steigender arterieller Zeitkonstante auch systolischer Druck, Barorezeptor-Feuerung und Herzschlaglänge erhöhen. Die Krümmung der Kurven entsteht durch die neuronale Regulation, wobei bei der dieser Abbildung zugrundeliegenden Simulation nur der Parasympathikus aktiv ist.

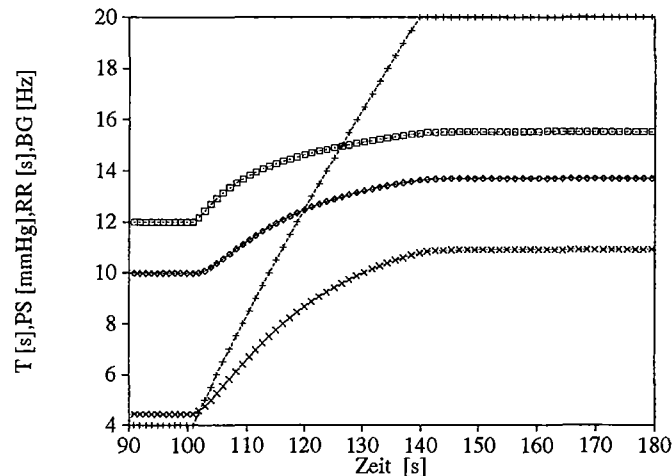


Abbildung 3.2: Zeitverläufe des der arteriellen Zeitkonstanten T , des systolischen Drucks PS , der Herzschlaglänge RR und der Barorezeptor-Feuerung BG (Kurven von oben nach unten), wobei T in der Simulation vorgegeben wurde.

Das Antwortverhalten von systolischem Blutdruck und Herzschlaglänge für verschiedene Ankopplungsstärken ist in Abbildung 3.3 dargestellt. Deutlich zu sehen ist, daß bei rein sympathischer Innervation ("symp.") die Kurvensteilheit, also die Stärke der Antwort, deutlich kleiner ist als bei einer rein parasympathischen ("paras.").

Die Baroreflex-Sensitivitätskurven für verschiedene Endwerte der arteriellen Zeitkonstante sind in Abbildung 3.3 rechts zu sehen. Auch hier ist letztlich ein ähnliches Verhalten sichtbar. Die Regelung durch den Sympathikus ist deutlich kleiner, die Kurvensteigung geringer. Der BRS -Wert beträgt $4.89 \frac{ms}{mmHg}$ bei linearer Regression. Die beiden Kurven für die parasympathische Innervation gleichen sich. Die Parameter der neuronalen Ankopplungen der mittleren Kurve ergeben einen BRS von $10 \frac{ms}{mmHg}$. Dieser BRS -Wert ist mit obigen Normwerten vereinbar. Die Simulationen zeigen also sowohl qualitativ als auch quantitativ Eigenschaften, wie sie aus Experimenten bekannt sind.

Als Werte für die Parameter cbs und cbp wurden dieselben Werte gewählt, wie sie im

³analog zu den Simulationen von DeBoer et al.

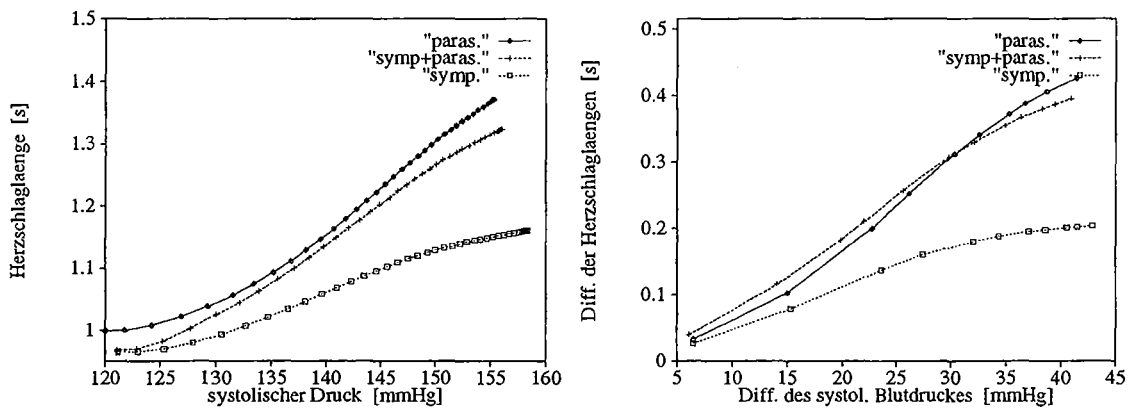


Abbildung 3.3: Antwortverhalten der Blutdruckregelschleife bei Erhöhung der arteriellen Zeitkonstanten. In der linken Abbildung entspricht ein Punkt einem Zeitschritt der Simulation und korrespondiert mit den Punkten in 3.2. Rechts entspricht ein Punkt einem bestimmten Endwert der arteriellen Zeitkonstanten.

s.g. Referenzfall eingestellt werden. Ihm kommt als Standardfall in allen folgenden Analysen in Kapitel 4 eine besondere Stellung zu. Aufgrund der guten Übereinstimmung mit experimentellen Messungen ist die Parameterwahl gerechtfertigt.

3.3 Simulation des Herzfrequenzverhaltens bei der Gabe von Rezeptorblockern

Die Herzfrequenz wird durch die autonome Innervation gesteuert, wobei eine Zunahme der sympathischen Aktivität eine höhere und eine Zunahme der parasympathischen Aktivität eine niedrigere Frequenz bewirkt. Bei der Ruheherzfrequenz – $RR = 1.0s$ – ist der Einfluß des Parasympathikus auf das Herz stärker als der des Sympathikus, die Herzstätigkeit wird also gebremst. Dabei ergibt sich die exakte Herzfrequenz aus einem Zusammenspiel beider Anteile des vegetativen Nervensystems.

Will man nun wissen, welche Herzfrequenz der Sympathikus oder der Parasympathikus alleine erzeugen würde, muß man den jeweils anderen Anteil ausschalten. Experimentell geschieht dies durch die Gabe s.g. Rezeptorblocker⁴, die anstelle der Neurotransmitter die entsprechenden Rezeptoren am Herzen besetzen, ohne jedoch selbst eine Wirkung auf die Herzfrequenz zu haben. Azetylcholin, der Transmitter des Parasympathikus, wirkt über muscarinartige Rezeptoren⁵, die mit Atropin, dem Gift der Tollkirsche, geblockt werden können. Noradrenalin, der Transmitter des Sympathikus, vermittelt seine Wirkung über

⁴s.g. kompetitive Blocker

⁵Diese Rezeptoren werden muscarinartig genannt, da sie neben Azetylcholin auch auf Muscarin, das Gift des Fliegenpilzes, reagieren.

adrenerge Membranstrukturen⁶, die aufgrund pharmakologischer Gesichtspunkte α - oder β - Rezeptoren genannt werden. Die für das Herz relevanten β -Rezeptoren können mit Propranolol geblockt werden.

Die folgende Tabelle zeigt experimentelle Ergebnisse bei der Gabe von Rezeptorblockern nach [33].

	Kontrolle	Atropin	Propranolol
Herzschlaglänge [s]	0.87 ± 0.11	0.55 ± 0.09	1.03 ± 0.21

In der Simulation werden die Gleichgewichtswerte Es_G und Ep_G in den Gleichungen für die Effekte (2.20) und (2.21) verändert. Eine Blockade entspricht dem Setzen eines dieser Werte – also eines Grundlevels oder Tonus – auf Null. Die Simulationsergebnisse dienen nicht nur der Validierung, sondern darüber hinaus dazu, die Gleichgewichtswerte korrekt einzustellen.

cbs	cbp	Es_G	Ep_G	RR [s]
20.0	3.0	0.5	0.233	0.998
		0.0	0.233	1.088
		0.5	0.0	0.500

Mittels der so eingestellten Parameter gelingt es, die experimentellen Ergebnisse gut zu reproduzieren.

3.4 Simulation des 10s-Rhythmus in der Herzfrequenz

Die respiratorische Sinusarrhythmie ist eine Oszillation der Herzschlaglänge synchron zur Atmung, also im Frequenzbereich um 0.2Hz, d.h. einer Periode von etwa 5 Herzschlägen bei einer mittleren Herzschlaglänge von 1s. Das Fourierspektrum der Herzschlaglängen zeigt jedoch noch weitere physiologisch relevante Gipfel, denen charakteristische Rhythmen in der Herzfrequenz entsprechen. Der Rhythmus mit einer Periode um 10s wird als Mayerwelle oder Kreislaufrhythmus bezeichnet. Dieser Rhythmus ist auch deutlich im Blutdruck zu erkennen. Der Ursprung der 10s-Schwingung ist noch nicht eindeutig geklärt. Mayer konnte jedoch zeigen, daß sie unabhängig vom Atemrhythmus ist [21]. In der Literatur gelten u.a. multifunktionale Neurone des Hirnstamms als Erzeuger [17]. Wie bereits erwähnt, ist die Blutdruckregelschleife ein gedämpftes System, das jedoch auf verschiedenen Zeitskalen Verzögerungen besitzt. Sie können zu Eigenschwingungen des Systems führen. Alternativ zur Hypothese, daß die 10s-Oszillation in der Herzfrequenz zentral generiert wird, könnte es also möglich sein, daß sie ein Resonanzphänomen

⁶Diese Rezeptoren werden adrenerg genannt, da sie mit *Noradrenalin* und *Adrenalin* reagieren.

der Blutdruckregelschleife ist, aufgrund der langsamen Reizleitung speziell des sympathischen Teils⁷. Seidel [27] stützt diese Erklärung mittels eines einfachen Modellansatzes für die Blutdruckschleife, der analytisch Resonanzfrequenzen im relevanten Frequenzbereich liefert. Die Schwingung der Neurone im Hirnstamm könnte dann ein Sekundäreffekt der Blutdruckschwingung sein, die über die Pressorezeptorafferenzen die Neurone modulieren kann.

Auch das vorliegende Modell liefert Schwingungen im Bereich von 7-20s, je nach Einstellung der relevanten Parameter. Die Autooszillation läßt sich für den Sympathikus beobachten, wenn er sowohl über die Depolarisationsgeschwindigkeit als auch über die Peripherie wirkt⁸. In dieser Modellsimulation sind Parasympathikus und Atmung nicht eingeschaltet (Abb. 3.4 links). Die Frequenz und die Gestalt der Schwingung läßt sich

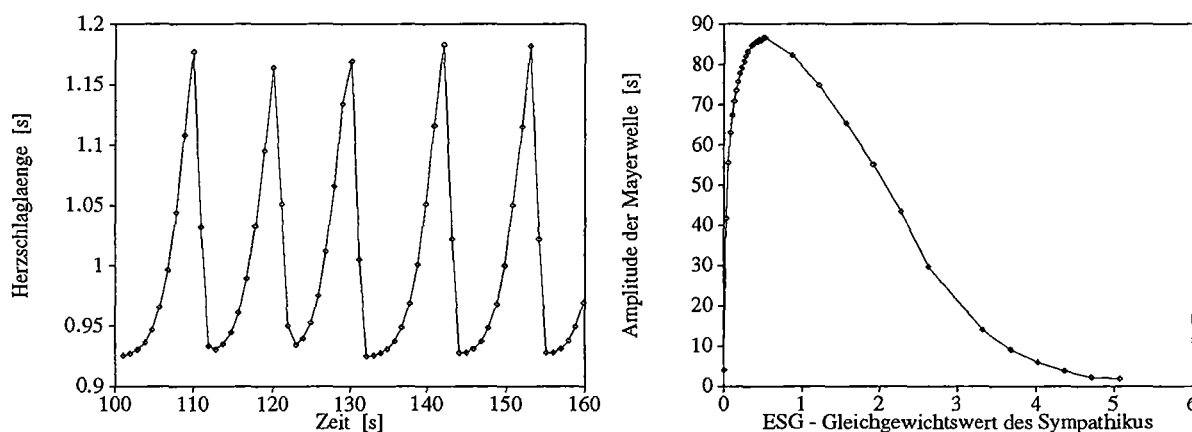


Abbildung 3.4: Links: simulierte Zeitreihe von Herzschlaglängen
Rechts: Abhängigkeit der Schwingungsamplitude der Mayerwelle vom Wert des sympathischen Grundniveaus Es_G

durch Veränderung von cbs , der Stärke der Rückkopplung, und den Parametern der Verzögerung der sympathischen Impulsantwort einstellen, nicht jedoch durch ct oder Es_G .

Bei höherem sympathischen Tonus – entspricht einem größeren Es_G im Modell – ist die Mayerwelle deutlicher, d. h. mit größerer Amplitude, in der Herzfrequenz zu sehen [33]. Eine systematische Veränderung des Tonus läßt sich mit dem Modell simulieren. Der rechte Teil von Abbildung 3.4 zeigt, wie sich die Amplitude der Schwingung mit zunehmendem Tonus zunächst vergrößert, dann abnimmt und schließlich exponentiell gegen Null konvergiert.

⁷Dagegen wird die RSA hauptsächlich durch den Parasympathikus vermittelt [4].

⁸ $ct \neq 0$

Auf die ausführliche Darstellung weiterer Korrelationen, z.B. der Abhängigkeit der RSA von der Atemtiefe oder der parasympathischen Innervation, wird an dieser Stelle verzichtet. Diese Ergebnisse werden jedoch im Rahmen der Parameterraum-Studien erwähnt werden.

Die modellierte Baroreflexschleife bildet die in der Literatur untersuchten physiologischen Mechanismen und Beziehungen zwischen kardiorespiratorischen Parametern recht gut ab, sowohl für den sympathischen als auch für den parasympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems. Zur weiteren Validierung können darüberhinaus die im folgenden Kapitel angeführten Übereinstimmungen der Simulationsergebnisse mit experimentellen Messungen herangezogen werden. Diese Befunde wurden vornehmlich zur Parametereinstellung benutzt. Sie bestätigen das Modell in seiner Gesamtheit und nicht nur einzelne Teilaspekte des Modells.

Kapitel 4

Qualitative und quantitative Analyse

Nach der Entwicklung und Validierung des Modells muß nun mittels numerischer Simulationen das *Modellverhalten* analysiert werden. Ziel ist es, sowohl einen Überblick über das qualitative Verhalten des Modells zu gewinnen als auch quantitative Aussagen über die Parameter machen zu können. Erst die Ergebnisse dieser Analyse werden zeigen, ob das Modell zur Beantwortung physiologischer Fragestellungen verwendet werden kann. Und wenn ja, wie die Antworten lauten.

Im folgenden wird das Modell mit vier verschiedenen Methoden analysiert:

- ein- und zweidimensionalen Bifurkationsdiagrammen
- Phasenantwortkurven
- symbolischer Dynamik
- Kreisabbildungen

Um Vorlagen für die Einstellung der Modellparameter zu erhalten, wurden auch *experimentelle Zeitreihen* durch Reduzierung auf Kreisabbildungen und mit Hilfe der symbolischen Dynamik analysiert. Dabei konnten über den Modellkontext hinaus eigenständige Ergebnisse gewonnen werden (Kapitel 4.3, Kapitel 4.4).

4.1 Charakterisierung der Modelldynamik

Um die Dynamik eines Systems zu untersuchen, modelliert man es. Man erhält zwei Klassen von Größen, Zustandsvariablen und Parameter.

Viele Methoden der (nichtlinearen) Analyse, z.B. Einbettung, Mannigfaltigkeitsuntersuchungen etc., dienen in erster Linie der Untersuchung des Zustandsraumes. Informationen lassen sich aber ebenso aus dem Parameterraum gewinnen, v.a. wenn man neben Bifurkationsdiagrammen auch mittels s.g. isoperiodischer Plots Parameterbereiche betrachtet,

für die sich das dynamische System gleich verhält in Bezug auf bestimmte Eigenschaften, wie z.B. Periodizität¹. Das Problem bei dieser Methode besteht darin, daß sie für hochdimensionale Parameterräume wenig erforscht und eingesetzt ist. Es ist somit noch nicht genau bekannt, wie man die Informationen zu extrahieren hat. Lediglich für einfache, analytisch behandelbare Systeme wie die Hénon-Abbildung wurde die Methode in extenso praktiziert (z.B. [9]).

Was sind isoperiodische Plots?

Isoperiodische Plots sind eine Verallgemeinerung der Bifurkationsdiagramme, bei denen eine Zustandsvariable als Funktion eines Parameters betrachtet wird (vgl. Abb. 4.1). Bifurkationsdiagramme geben Auskunft über das Verhalten der Systemdynamik bei *systematischer Variation eines Parameters*. Zu ihrer Berechnung wird zunächst mit dem Modell eine Zeitreihe von RR-Intervallen erzeugt, dabei werden *alle Parameter konstant* gehalten, und nur die Zeit wird variiert. Um das Bifurkationsverhalten des Parameters zu bestimmen, wird nun für jeden Parameterwert eine derartige Zeitreihe von beispielsweise 600 Herzschlägen berechnet. Die ersten z.B. 400 Herzschlaglängen werden als Transiente abgeschnitten, um Einschwingvorgänge herauszufiltern. Die letzten 200 werden senkrecht über dem jeweiligen Parameterwert geplottet. Die Zeit ist in diesem Graphen folglich nicht mehr zu erkennen. Gibt es für einen Parameterwert, im Bifurkationsdiagramm in Abbildung 4.1 zum Beispiel 0.3, nur einen Punkt, liegt eine periodische Bewegung mit Periode eins vor, da alle 200 Herzschläge denselben Wert haben. Dem Graphen kann man Bifurkationskaskaden oder chaotische Regionen entnehmen.

Als nächsten Schritt kann man *zwei Parameter variieren*. Für jede Kombination wird erneut eine Zeitreihe berechnet. Sie wird auf bestimmte Eigenschaften analysiert. Die dabei gefundene Information, z.B. die Periode, wird farbkodiert; dadurch wird die Dimension des Diagramms reduziert. Aus einem 3-dimensionalen Bifurkationsdiagramm wird ein 2-dimensionaler polychromatischer isoperiodischer Plot².

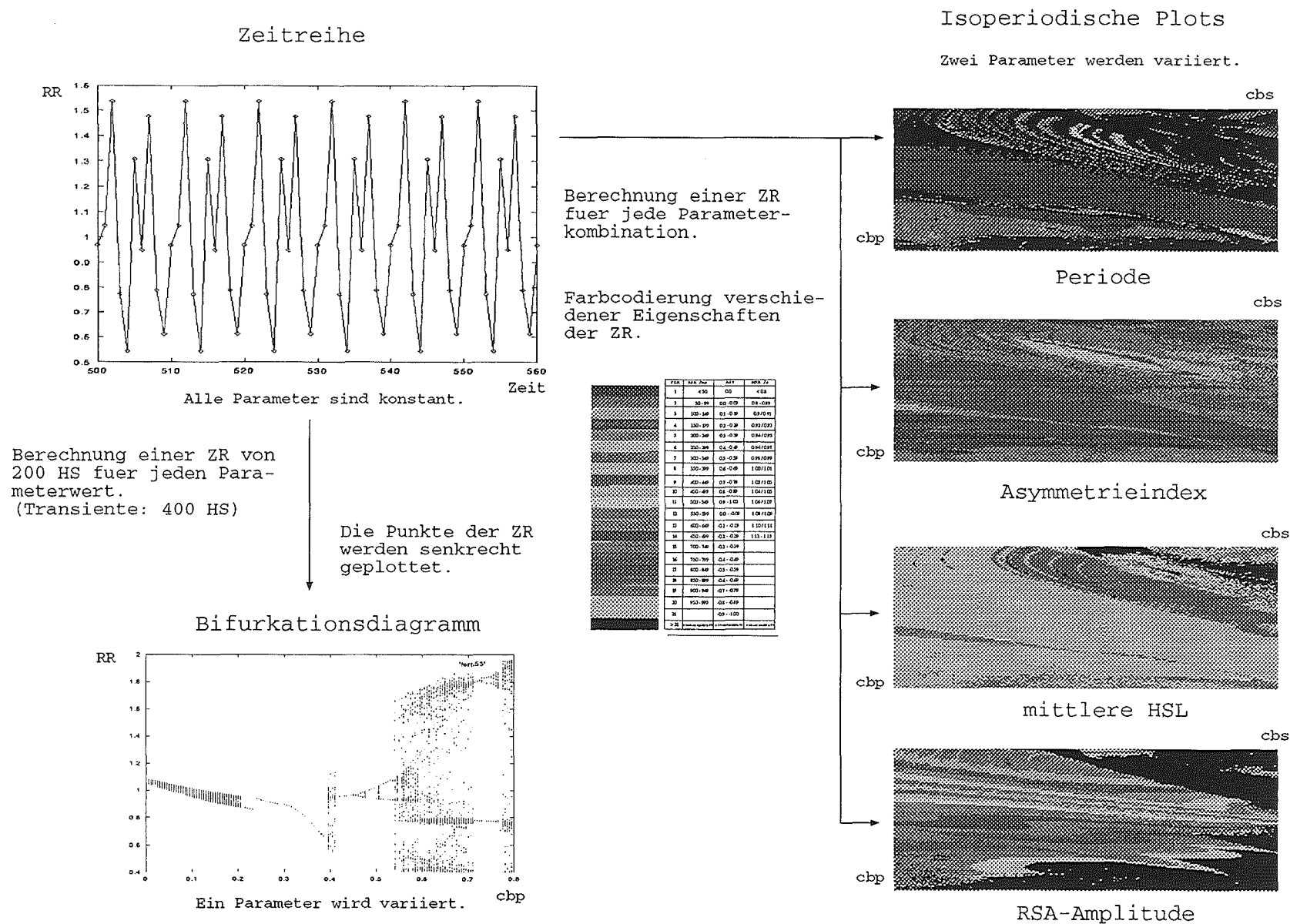
Mit Hilfe dieser Plots erhofft man Antworten zu finden auf Fragen nach der Organisation der Parameterbereiche, die durch bestimmte Eigenschaften charakterisiert sind. Sie können bei der Identifizierung des Verhaltens dynamischer Systeme unterstützen, falls dieses nicht so einfach aus Bifurkationsdiagrammen ableitbar ist, z.B. neue Routen ins Chaos. Interessant ist die Methode auch im Zusammenhang mit der Kontrolle chaotischer Systeme. Es können Wege im Parameterraum aufgezeigt werden, um von einem Zustand A zu einem anderen Zustand B zu gelangen und dabei z.B. nur stabile periodische Orbits zu verwenden.

Letztlich ist noch anzuführen, daß teilweise wunderschöne Graphiken entstehen, die nicht

¹Da nach Bereichen gleicher Periode gesucht wird, werden derartige Bilder "isoperiodische Plots" genannt. Das Modell wird jedoch auch nach Bereichen untersucht, in denen andere Eigenschaften gleiche Werte besitzen, etwa die mittlere Herzschlaglänge. Der Name "isoperiodisch" ist dann nicht mehr korrekt. Er soll dennoch als Überbegriff im Rahmen dieser Arbeit verwendet werden.

²Im Anhang D befinden sich die Transformationstabellen, die den numerischen Zeitreiheneigenschaften Farben zuordnen.

Abbildung 4.1: Von einer Zeitreihe über Bifurkationsdiagramme zu isoperiodischen Plots.



nur in der Physik, sondern auch in der Kunst Menschen begeistern³ [20].

Die farbkodierten Eigenschaften

Das vorliegende physiologische Modell der respiratorischen Sinusarrhythmie kann nicht nur mit Blick auf 'mathematische' Eigenschaften der Dynamik untersucht werden, ebenso sind 'medizinische' zu betrachten.

- *(Atem-)Periode*

Die Periode bezieht sich bei angekoppelter Atmung auf die Atemzykluszeit TT . Dies ist sinnvoll, da während eines Atemzyklus die Herzschlaglängen stark schwanken, also nicht periodisch sind. Dieses Phänomen entspricht gerade der RSA. Periode 1 bedeutet, daß sich das Muster der Herzschlaglängenabfolge nach einem Atemzyklus wiederholt. Wird der (atmungsfreie) Fall der Autooszillationen betrachtet, bezieht sich die Periode auf die Herzschläge, das natürliche Maß der Atmung fällt weg. Periode 1 bedeutet, daß sich das Muster nach einem Herzschlag wiederholt.

Eine Periode liegt vor, wenn sich zwei Herzschlaglängen nach einer Periodenlänge p bis auf eine kleine Differenz nahe kommen.

$$d(RR_n, RR_m) = ||RR_n - RR_m|| < \text{Grenze} \quad n - m = p \quad (4.1)$$

Abhängig von der zu findenden Periode wird diese Bedingung mehrmals überprüft, bevor eine Periode tatsächlich als angenommen ausgegeben wird, um nicht zufälliges Verhalten als periodisches zu detektieren. Im chaotischen Bereich könnte sich eine Trajektorie⁴ beliebig nahe kommen.

$$d_{ij} = ||RR_{m+j+i*(j+1)} - RR_{m+j}|| < \text{Gre.} \quad j = 0, 1, \dots, p_{\max} - 1 \quad i = 1, 2, \dots, j + 1$$

Die maximale Periode, nach der das System untersucht wird, ist zwei einschränken- den Faktoren unterworfen. Zum einen gibt es eine praktische rechenzeitbedingte Begrenzung, zum anderen kann das Auge nur eine begrenzte Zahl verschiedener Farben (bzw. Grautöne) wahrnehmen. Im Falle der Autooszillationen wurde bis Periode 36, im Falle eines Atemrhythmus bis Periode 21 gesucht⁵. Wird keine Periode erkannt, kann entweder eine höhere Periode, Quasiperiodizität oder Chaos vorliegen. Als Farbe für solche Bereiche wurde schwarz gewählt.

Die nun folgenden Größen sind zur weiteren Charakterisierung der Dynamik geeignet. Dabei sollen v.a. physiologische Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Zu ihrer Berechnung wird die gleiche Methodik verwendet wie für die Berechnung der Periode, auch werden die numerischen Ergebnisse farbkodiert. Obwohl es sich eigentlich um einfache Höhenlinien- bilder handelt, werden sie aufgrund der Analogie und zum Zwecke der Vereinheitlichung wie die isoperiodischen Plots behandelt und auch so benannt.

³„Wenig Wissen, doch der Freude viel, ist uns Sterblichen gegeben“ Hölderlin

⁴Eine Lösungskurve eines dynamischen Systems, die durch Variation der Zeit entsteht, wird Trajektorie, Orbit oder auch Phasenraumbahn genannt.

⁵Die Rechenzeit für ein Bild beträgt im Mittel 12 Stunden.

- *RSA-Amplitude*

Die Amplitude der RSA ergibt sich als Differenz zwischen der für jeden Atemzyklus berechneten maximalen und minimalen Herzschlaglänge, gemittelt über alle untersuchten Atemzyklen. Im periodischen Fall gilt der Mittelwert auch für jeden Atemzyklus. Für den Fall der Autooszillationen wird die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten Herzschlag der gesamten Zeitreihe berechnet.

$$RSA = RR_{max} - RR_{min} \quad (4.2)$$

- *Asymmetrieindex*

Um die Struktur innerhalb eines Atemzyklus zu charakterisieren, wird der Asymmetrieindex definiert. Er ergibt sich aus der Differenz der Anzahl länger und kürzer werdenden Herzschlägen pro Atemzyklus dividiert durch die Gesamtzahl der Herzschläge pro Atemzyklus. Farbkodiert wird der über die Zeitreihe gemittelte Asymmetrieindex.

$$ASY = \frac{\# \text{ länger werd. RR-Int. pro Az.} - \# \text{ kürzer werd. RR-Int. pro Az.}}{\text{Gesamtzahl RR-Int. pro Atemzyklus}} \quad (4.3)$$

- *mittlere Herzschlaglänge*

Die mittlere Herzschlaglänge enthält aufgrund der Mittelung keine Strukturinformation. Sie hilft jedoch, (De-)Synchronisationseffekte zwischen Atmung und Herzschlag zu verstehen und dient als Kontrollgröße.

$$\overline{RR} = \frac{\sum_{i=1}^n RR_i}{n} \quad (4.4)$$

Isoperiodische Diagramme liefern Informationen über die asymptotische Dynamik des Systems, d.h. zum Beispiel die Periode des Attraktors⁶. Je nach Fragestellung wird deshalb zunächst eine mehr oder minder lange Transiente abgeschnitten, bevor obige Größen berechnet und farbkodiert werden. Außerdem kann es von Interesse sein, die Anfangsbedingungen für jede Kombination zweier Parameter zufällig zu bestimmen, um koexistierende Attraktoren zu entdecken. Alternativ kann versucht werden, in einem "basin of attraction" zu bleiben, als Startwerte also die jeweiligen Werte des Attraktors des vorherigen Parametersatzes zu wählen.

4.1.1 Autooszillationen

Wie bereits im Rahmen der Besprechung der Mayerwelle in Abschnitt 3.4 erwähnt, ist die Blutdruck-Regelschleife auch ohne externe periodische Atmungseinflüsse zu Oszillationen fähig. Das gilt sowohl für den sympathischen, als auch für den parasympathischen Teil;

⁶Ein Attraktor ist eine Menge im Phasenraum, gegen die für große Zeiten alle von einer Umgebung des Attraktors ausgehenden Trajektorien konvergieren.

letzterer zeigt eine Schwingung mit 2 Herzschlägen als Periode. Es ist sinnvoll, diese Autooszillationen zuerst isoliert zu untersuchen. Denn dieser Dynamik überlagern sich die respiratorischen Einflüsse, und die daraus resultierende Herzschlagvariation wird extrem komplex. Abbildung 4.2 zeigt eine Periode-2-Schwingung des Parasympathikus. Betracht-

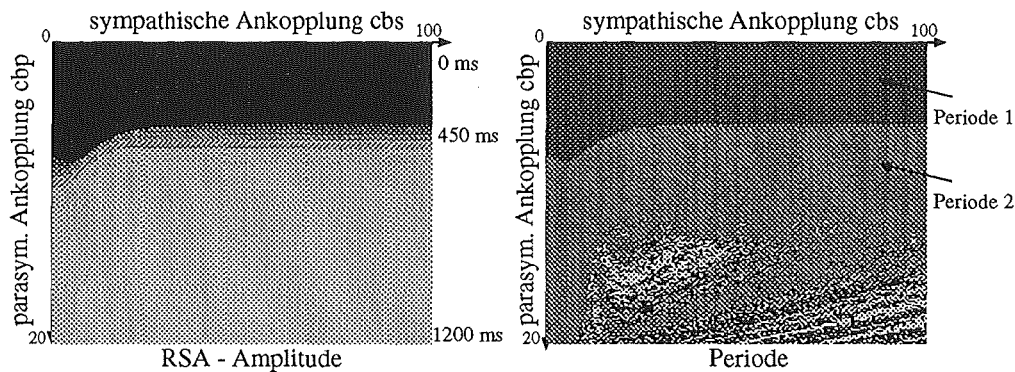


Abbildung 4.2: Isoperiodischer Plot, der die Autooszillationen von Sympathikus und Parasympathikus zeigt.

tet man ergänzend das Bifurkationsdiagramm oder einen feiner aufgelösten isoperiodischen Plot, so sieht man, daß die Periode 2 bei einem Wert von $cbp = 8.0$ startet, wenn ausschließlich der Parasympathikus wirkt. Die Schwingung ist über einen weiten Parameterbereich sehr stabil. Weitere Simulationen zeigen, daß lediglich der Bifurkationspunkt und die Amplitude der Oszillation abhängig von den eingestellten Verzögerungsparametern Δp_{ph} , Δp_{to} , qp_{ph} , qp_{to} , der Ankopplungsstärke cbp und der Gewichtung zwischen phasischem und tonischem Anteil cph sind. Wird der phasische, also der schnelle Anteil, erhöht, beginnt die Autooszillation bei kleinerem cbp . Wenn die Verzögerungszeit sehr groß eingestellt wird, ist der Effekt des Parasympathikus auf die Herzschlagvariation sehr ähnlich dem des Sympathikus. Unter diesen Bedingungen tritt keine Periode-2-Schwingung mehr auf.

Der Sympathikus allein zeigt keine Autooszillation, dies wird in Abbildung 4.2 durch Periode 1 (rechts) und eine RSA-Amplitude von 0s (links) deutlich. Die Mayerwelle kann also durch die ausschließliche Innervation des Herzens nicht angeregt werden.

Bei einer großen parasympathischen und einer gleichzeitigen sympathischen Ankopplung sieht man im unteren Bereich des Bildes eine komplexe dynamische Periodenstruktur. Teilweise handelt es sich um Oberschwingungen (Periode 4,8,...), die auch beim Betrachten der den Parameterkombinationen zugeordneten Zeitreihen zu erkennen sind. Die physiologischen Größen – hier ist nur die Amplitude abgebildet – zeigen diese Strukturen nicht. Dies verdeutlicht, daß es für physiologische Aussagen nicht ausreichend ist, nur die Periodizität zu betrachten. Eine Deutung des Periodenbildes gelingt nicht, zumal unterstützende analytische Berechnungen nicht möglich sind. Mit Blick auf die physiologischen Größen scheint dies jedoch nicht notwendig.

Aufgrund der klaren horizontalen Struktur – gerade für die Amplitude – kann man von

einer Dominanz des Parasympathikus sprechen. Er bewirkt eine Oszillation, er bestimmt die Dynamik. Für die der Abb. 4.3 zugrundeliegende Simulation wurde der Einfluß des

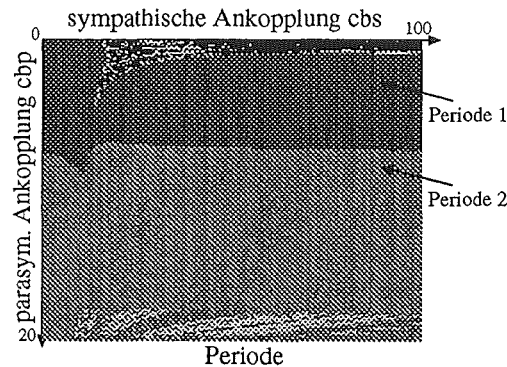


Abbildung 4.3: Isoperiodischer Plot, der dem neben den Autooszillationen auch noch die Mayerwelle des Sympathikus zeigt ($ct = 0.7$).

Sympathikus auf die Peripherie eingeschaltet, indem ct auf 0.7 gesetzt wurde. Nun zeigt auch der Sympathikus Eigenoszillationen, die Mayerwelle. Sie beginnt ab einer bestimmten Stärke der sympathischen Ankopplung cbs , abhängig auch hier von den Verzögerungsparametern ΔNA , Δs und qs . Die Mayerwelle ist nur in bestimmten Parameterbereichen eine Schwingung mit kurzer und deshalb vom Algorithmus detektierbarer Periode. Man kann erneut die Dominanz des Parasympathikus erkennen, der ab einer gewissen Stärke die Mayerwelle kompensiert. Die Herzschlaglänge zeigt dann keine Variation mehr, Periode 1 liegt vor.

Wählt man im Gegensatz zu den gezeigten Abbildungen zufällige Startwerte, so zeigen sich keine Unterschiede. Das deutet darauf hin, daß keine Koexistenz von Attraktoren vorliegt. Beeinflußt man das System mittels normalverteiltem Rauschen – z.B. den Pulsdruck in (2.7) – werden in den Abbildungen, die die physiologischen Größen zeigen, lediglich die Konturen unscharf⁷. Dieser Befund deutet auf eine strukturelle Stabilität hin.

4.1.2 Atmungseinflüsse

Als nächsten Schritt vor der Analyse des kompletten Modells, kann man die Atmungseinflüsse einzeln hinzuschalten. Auch anhand dieser Abbildungen wird deutlich, daß die Periodenstruktur alleine keine wesentliche Interpretation zuläßt.

⁷Perioden werden nicht mehr erkannt, da das Rauschen größere Werte annimmt als die für die Grenzen gewählten Werte. Die Grenze beträgt in allen Simulationen 1% der mittleren Herzschlaglänge, also 0.01s.

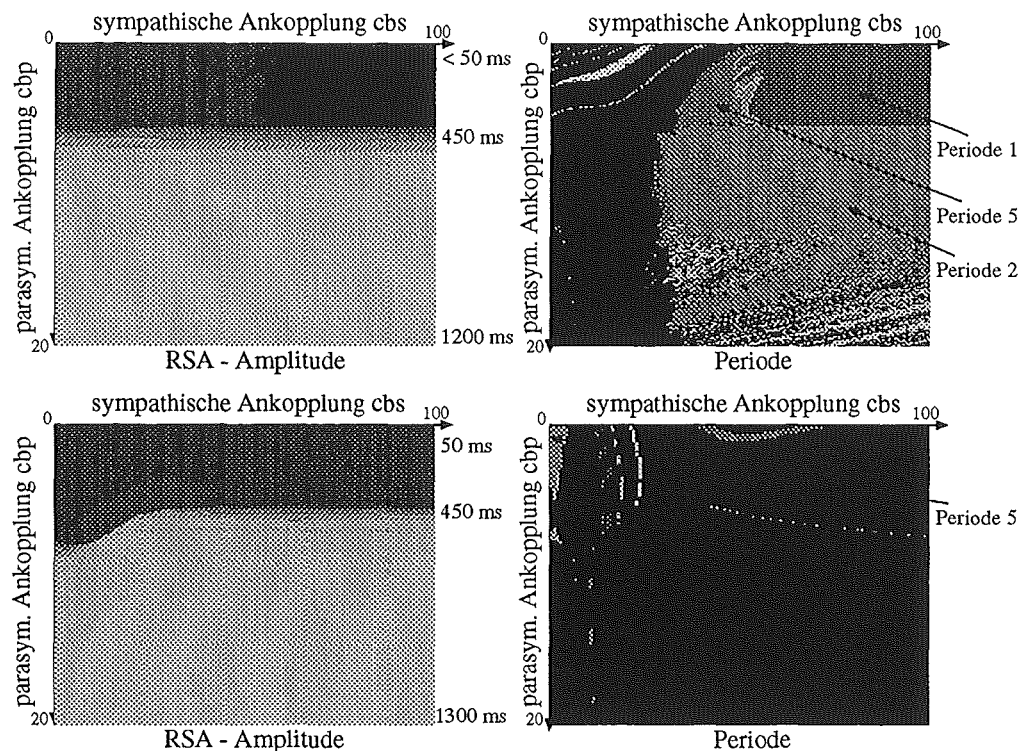


Abbildung 4.4: Neben den Autooszillationen wirkt der Einfluß des direkt zentralen Oszillators, wenn er über den Sympathikus (*czs*) (obere Reihe) bzw. den Parasympathikus (*czp*) (untere Reihe) wirkt.

- direkt zentraler Oszillator

- sympathisch $czs = 5.0$, Abb. 4.4 oben

Für kleine und mittlere Werte *cbs* (Sympathikus) dominiert der Atemrhythmus, der sich allerdings nur in einem kleinen Wertebereich als Periode 5 einstellt. Bei 5s Atemzykluszeit und einer mittleren Herzschlaglänge von etwa 1s ist dies die erwartete Periode des Herzschlages. Ein Effekt auf die Amplitude ist kaum festzustellen. Das deckt sich mit theoretisch physiologischen Überlegungen. Für große neuronale Ankopplungen spielt der Atmungseinfluß keine Rolle mehr.

- parasympathisch $czp = 0.2$, Abb. 4.4 unten

Der Atemrhythmus prägt die Periodenstruktur im gesamten betrachteten Parameterbereich; nur teilweise liegt eine kurze Periode vor: in der linken oberen Ecke befindet sich wie erwartet Periode 5. In den Zeitreihen kann man erkennen, daß für großen Parasympathikus (*cbp*) erneut eine Periode 2 der Atembewegung überlagert ist. Die RSA-Amplitude wird mit zunehmenden *cbp* größer. Dies stimmt mit physiologischen Befunden überein, die zeigen, daß die RSA überwiegend durch die parasympathische Herznervierung vermittelt wird.

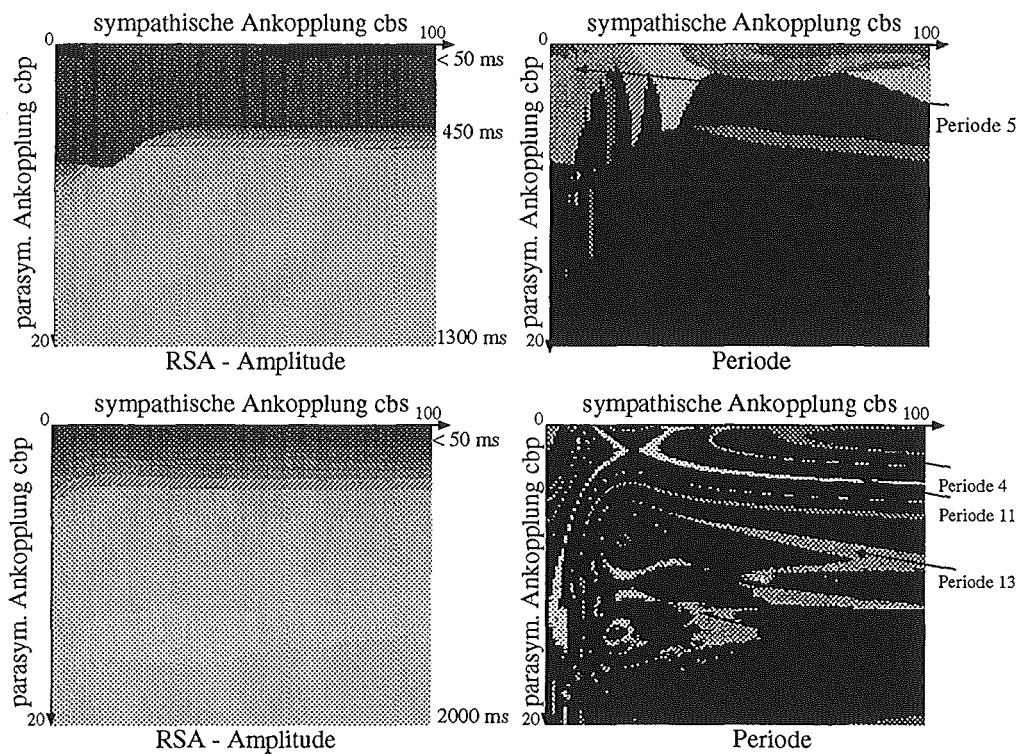


Abbildung 4.5: Neben den Autooszillationen wirkt der Einfluß des mechanischen Oszillators (cm) (obere Reihe) bzw. des indirekt zentralen Oszillators (cb) (untere Reihe).

- mechanischer Oszillator $cm = 3.0$, Abb. 4.5 oben
Der mechanische Oszillator gleicht in seinen Wirkungen auf die Periodenstruktur und die physiologischen Größen dem Einfluß des direkten Oszillators, wenn dieser über den Parasympathikus (czp) wirkt. Ein Unterschied besteht jedoch darin, daß für kleine cbp -Werte kleinere Perioden dominieren, teilweise sogar Periode 5 vorliegt.
- indirekt zentraler Oszillator $cb = 0.56$, Abb. 4.5 unten
Der Einfluß des indirekt zentralen Oszillators bewirkt eine sehr komplexe Periodengestalt. Außerdem ist sein starker Einfluß auf die RSA-Amplitude zu sehen; sie wird auf das 1.5fache vergrößert verglichen mit der Amplitude der Autooszillation.

Insgesamt gesehen zeigt der indirekt zentrale Oszillator die stärksten Auswirkungen auf die Gestalt der RSA. Nun läßt sich entgegnen, daß dies vielleicht an den eingestellten Parameterwerten für die Atmungsankopplungen liegen könnte. Die Werte wurden wie im bereits erwähnten Referenzfall eingestellt. Es wurden auch Simulationen für andere Werte betrachtet. Bis auf Amplitudeneffekte besitzen czs , cm und czp in weiten Parameterbereichen keinen wesentlichen Einfluß auf Periodenstruktur und Asymmetrieindex. Wird hingegen cb deutlich verkleinert, sind kaum noch dynamische Effekte zu erkennen. Der direkt zentrale Oszillator zeigt nur über den Parasympathikus (czp) einen Effekt auf

die Gestalt der RSA; er kann somit zur Feinjustierung benutzt werden. Die Mechanik, die auch quantifizierbare Bedeutung hat, denn *cm* entspricht in mmHg einer zusätzlichen Druckkomponenten auf den Pulsdruck⁸, bewirkt vor allem eine Amplitudenveränderung der RSA.

Fazit dieses ersten Abschnitts der Modelluntersuchung ist, daß dem indirekt zentralen Oszillator eine entscheidende Bedeutung für die Ausprägung der RSA zukommt. Weiter stimmen die Inhalte der Abbildungen mit bestimmten physiologischen Korrelationen überein [33]. Das kann als zusätzliche Validierung angesehen werden.

4.1.3 Referenzfall

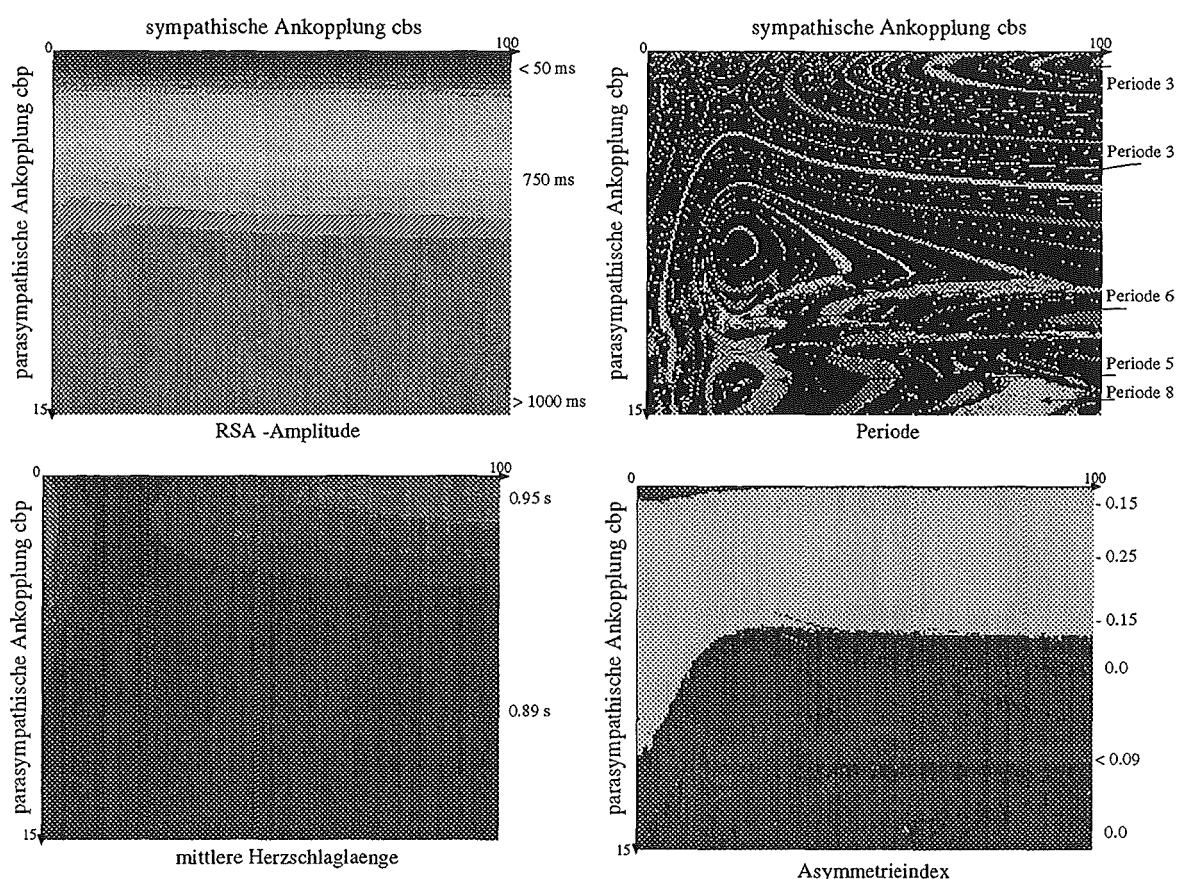


Abbildung 4.6: Isoperiodische Plots für den Referenzfall

Bei der Betrachtung der graphisch dargestellten Ergebnisse der Analyse des Referenzfalles (Abb. 4.6) wird deutlich, daß die Periodenstruktur nicht zu interpretieren ist. Strukturen wie sie z.B. von der Hénon-Abbildung bekannt sind, Shrimps o.ä., treten nicht auf. An derartigen Bildern kann man sich eher optisch erfreuen, als daß eine Aussage zu machen

⁸Der Gleichgewichtswert des Pulsdrucks beträgt 40 mmHg.

ist.

Man kann erkennen, daß auch im Referenzfall – es sind also alle Oszillatoren angekoppelt – der Parasympathikus dominiert und daß eine Erhöhung von cbp – dies entspricht einer Aktivitätszunahme – eine Amplitudenvergrößerung der RSA bewirkt. Die Amplitude variiert zwischen 0ms und 1000ms, der Asymmetrieindex zwischen -0.4 und 0. Die Auswertung empirischer Taktatmungs-Zeitreihen⁹ liefert Werte für die Amplitude zwischen 147ms und 443ms und für den Asymmetrieindex zwischen -0.29 und 0.2, wobei bei Experimenten Störungen nicht zu vermeiden sind, die z. B. Phasen unregelmäßiger Atmung bewirken können, die sich wiederum auf die numerischen Größen auswirken. Die Werte des Referenzfalls stimmten in diesem Rahmen folglich gut mit denen des Experimentes überein.

Verschiedene Simulationen mit unterschiedlichen Transienten und Startwerten zeigen, daß auch im komplexen Fall mit der Ankopplung der Atmungsoszillatoren keine Koexistenz vorliegt. Die Einschwingvorgänge sind kurz (< 100 Herzschläge).

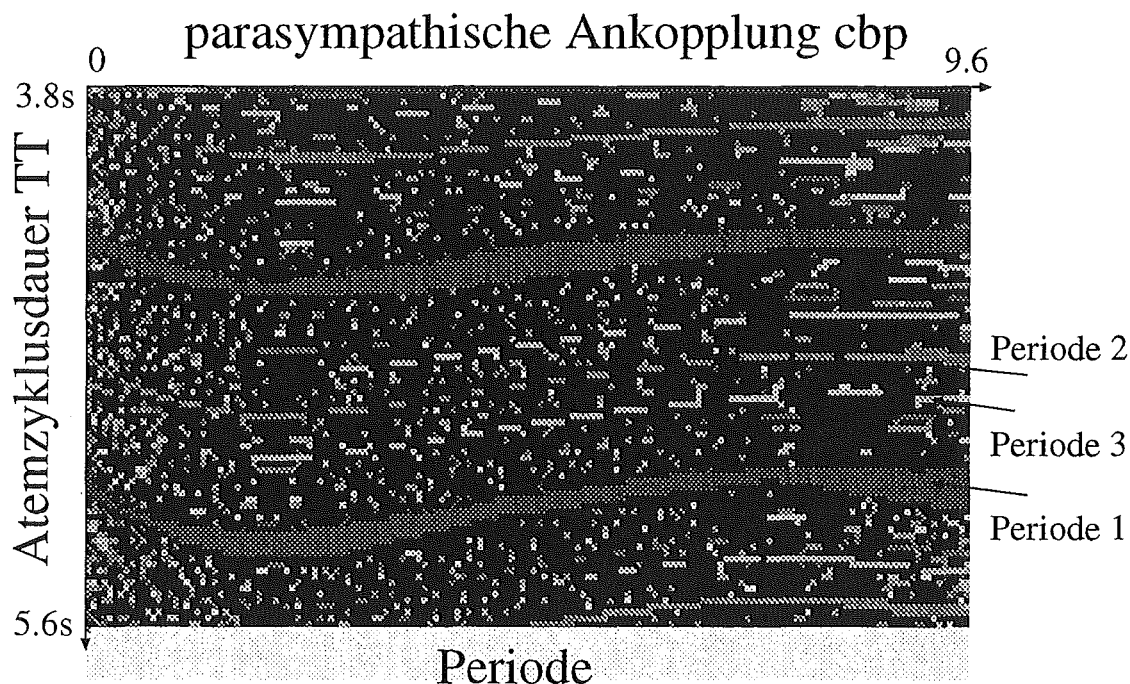


Abbildung 4.7: Periodenstruktur bei Variation der parasympathischen Rückkopplung und der Atemzyklusdauer

Ausgehend vom Referenzfall können nun verschiedenste Parameter systematisch variiert werden. Die entstandenen Abbildungen sind jedoch nur bedingt aussagekräftig. Die Dokumentation jeder Abbildung würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die aus ihnen extrahierbaren Informationen – vor allem bzgl. Amplitudenveränderungen – lassen

⁹von Herrn Schiek durchgeführte Experimente

sich auch anderes gewinnen, wie im Rahmen der Sensitivitätsanalyse (Kap. 4.5) gezeigt werden wird. Eine Abbildung soll exemplarisch angeführt werden.

Abbildung 4.7 zeigt eine Simulation, bei der die Atemzykluszeit TT und die parasympathische Ankopplung cbp variiert wurden. Zur Interpretation des Bildes ist es wichtig zu bemerken, daß die mittlere Herzschlaglänge fast im gesamten Parameterbereich konstant bleibt. Dem Bild kann man Bereiche des Phaselockings zwischen Atmung und Herzschlag entnehmen, also Bereiche, in denen die beiden Oszillatoren entrain sind, d.h. mit einem konstanten rationalen Frequenzverhältnis schwingen¹⁰. Man sieht deutlich Bereiche der Periode 1, d.h. bei einer mittleren Herzschlaglänge von ungefähr 1s, schwingt der Sinusknoten 5 mal, während die Atmung einmal schwingt; es liegt ein 1:5 Phaselocking vor. Da die mittlere Herzschlaglänge nicht exakt 1s ist, liegt dieser Bereich auch nicht exakt bei 5s Atemzyklusdauer. Stellt man das System auf einen periodischen Fall ein und führt mit diesem TT -Wert eine Simulation durch, erhält man eine sehr große Amplitude. Man befindet sich im Resonanzbereich des Systems. Im Bifurkationsdiagramm Abb. 4.8 sieht

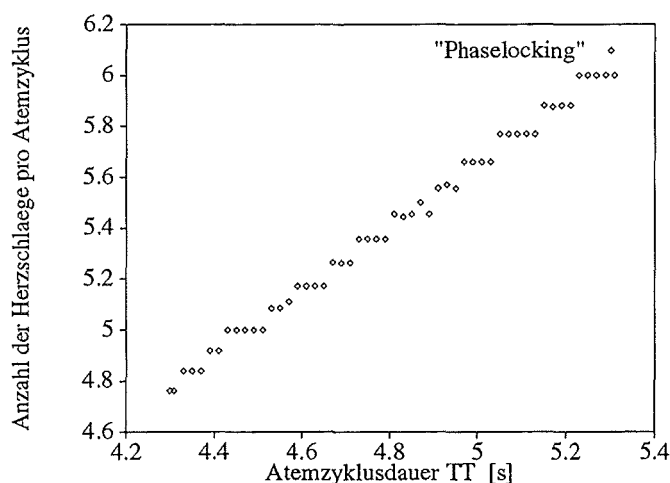


Abbildung 4.8: Bifurkationsdiagramm: Aufgetragen ist die Anzahl der Herzschläge pro Atemzyklus bei Variation der Atemzyklusdauer.

man noch deutlicher, wie das System versucht, nur entrainete Bereiche einzustellen. Aufgetragen ist die Anzahl der Herzschläge pro Atemzyklus über die Atemzyklusdauer. Es ist kein lineares, sondern ein stufenartiges Anwachsen zu sehen¹¹. Dies zeigt sowohl deutlich, daß Herzschlag und Atmung gekoppelt sind, als auch daß ihre Kopplung nichtlinearen Charakter hat¹². Es handelt sich also um die Synchronisation nichtlinearer gekoppelter Oszillatoren.

¹⁰Während der eine Oszillator m -mal schwingt, vollendet der andere n Zyklen, wobei n und m natürliche Zahlen sind. Der Quotient ist dann rational. Bleibt dieses Verhältnis konstant, spricht man von Phaselocking, Entrainment oder Synchronisation der Oszillatoren.

¹¹Ein solcher Graph, der das Phaselocking zwischen zwei Oszillatoren zeigt, wird deshalb im Rahmen der nichtlinearen Dynamik auch "Teufelstreppe" genannt.

¹²Interessant dabei ist, daß die nichtlineare Kopplung tatsächlich deutliche Auswirkungen zeigt. Daß

Insgesamt gelingt es mittels isoperiodischer Plots, einen groben Überblick über den Parameterraum zu erlangen. Jedoch kann ein Großteil der Informationen, vor allem wie sich die physikalischen Größen qualitativ und quantitativ verändern, letztlich nicht interpretiert und somit verwertet werden.

Folgende Aussagen können als Ergebnis dieses ersten Analysemittels gemacht werden:

- Das Modellsystem zeigt **keine Indizien für Koexistenz** von Attraktoren.
- Die **Einschwingvorgänge** sind kurz.
- Das System verhält sich **in weiten Parameterbereichen konstant oder linear** in Bezug auf die physiologischen Größen. Es ist strukturell stabil; eine Eigenschaft, die man von einem physiologischen Modell auch erwartet.
- Es gibt nur **wenige, wirklich sensitive Parameter**. Dies sind vor allem die Kopplungsparameter des indirekten Atmungseinflusses cb und des Parasympathikus cbp , sowie die Gestalt des indirekt zentralen Oszillators.
- **Bestimmte Parameterregionen** lassen sich aufgrund physiologischer Überlegungen **ausschließen**, da z. B. die Amplitude zu groß wird oder der Asymmetrieindex nicht realistische Werte annimmt.
- Da die **Periodenstruktur nicht zu interpretieren** ist, erweisen sich Bifurkationsdiagramme und isoperiodische Plots letztlich als ungeeignete Mittel zur Analyse mittelgroßer nichtlinearer Modelle.

Eine genauere, auf einzelne Parameter auch quantitativ eingehende Analyse folgt am Ende dieses Kapitels in 4.5 nach der Einführung weiterer Untersuchungsmethoden.

4.2 Phasenantwortkurven

Wie bereits im Rahmen der Modellbeschreibung erwähnt, besteht wenig Wissen über den Zeitbedarf, den die barorezeptorische Informationsverarbeitung, die Leitung in afferenten und efferenten Nerven und die neuronalen Funktionen auf Hirnstammebene beinhaltet. Die Verzögerungszeiten sind nur unzureichend bekannt. Bekannt ist, daß die neuronalen Antworten auf Stimulation von Barorezeptoren von der Herz- und der Atemphase

sie generell auftritt, ist hingegen nicht verwunderlich, da das Modell nichtlineare Gleichungen und die Kopplung der Oszillatoren enthält.

abhängig sind. Zum Verständnis dieser Abhängigkeiten ist es hilfreich, das Antwortverhalten auf von außen einwirkende Reize zu untersuchen. Aufgrund der Phasenabhängigkeit bezeichnet man den Zusammenhang zwischen der Phase, zu der der Reiz gesetzt wird, und der Reizantwort, die in diesem Falle in einer veränderten Herzschlaglänge besteht, als *Phasenantwortkurve* (PRC).

Experimente zur Analyse der Abhängigkeit der Herzschlaglänge von der Atemphase wurden von Koepchen an narkotisierten Tieren und von Eckberg an Menschen durchgeführt. Auf diese Experimente stützt sich die Modellierung der externen Atmungseinflüsse¹³. Seidel et al. verfeinerten den Versuchsaufbau von Eckberg und untersuchten 1995, wie sich die Herzschlaglänge des Menschen ändert, wenn zu bestimmten Phasen innerhalb des Atem- und des Herzzyklus Reize auf die Barorezeptoren gegeben werden [28]. Dies geschieht mittels einer s.g. "neck-chamber". Dies ist eine Halskrause, in der ein Unterdruck erzeugt wird. Dieser bewirkt, daß sich die Halsadern dehnen. Für die Barorezeptoren in der Wand des Carotissinus (Halsschlagader¹⁴) wirkt dies wie eine Druckerhöhung, wie ein zusätzlicher Druck. Abbildung 4.9 zeigt die experimentell bestimmte PRC für den Herz-

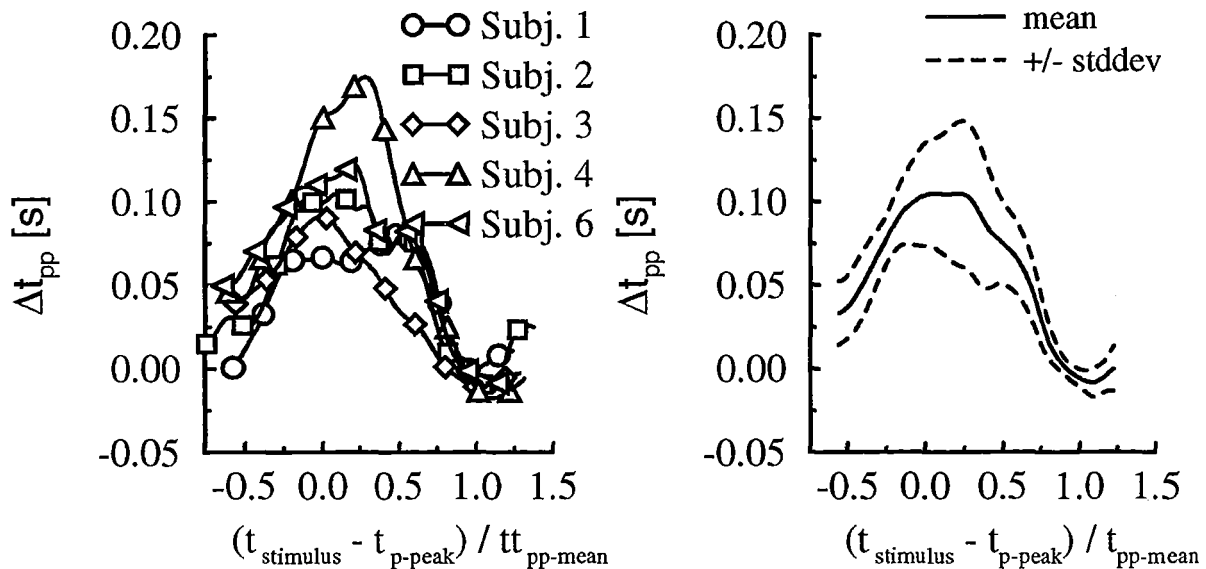


Abbildung 4.9: Experimentell bestimmte Phasenantwortkurven für das Herz nach [28]

zyklus. Der Herzschlag wird maximal verlängert, wenn der Stimulus so gesetzt wird, daß er kurz nach Beginn der P-Welle des EKGs am Sinusknoten ankommt. Dieser Zeitpunkt der P-Welle entspricht ungefähr der Hälfte des Aktionspotentials der Schrittmacherzelle. Die Kurve fällt sowohl für frühere als auch für spätere Zeitpunkte im Herzzyklus stark ab. Keine Herzschlagverlängerung tritt auf, wenn der (Druck-)Reiz am Ende des Herzschlages am Herzen ankommt. Dies ist aufgrund von Kausalitätsüberlegungen auch zu

¹³vgl. Kapitel 2.4.8

¹⁴Weitere Drucksensoren befinden sich in der Wand des Aortenbogens (große Körperschlagader).

erwarten, denn ein Reiz am Ende eines Herzschlages kann auf diesen Herzschlag keinen Effekt mehr haben. Abbildung 4.10 zeigt die experimentell bestimmte PRC für den

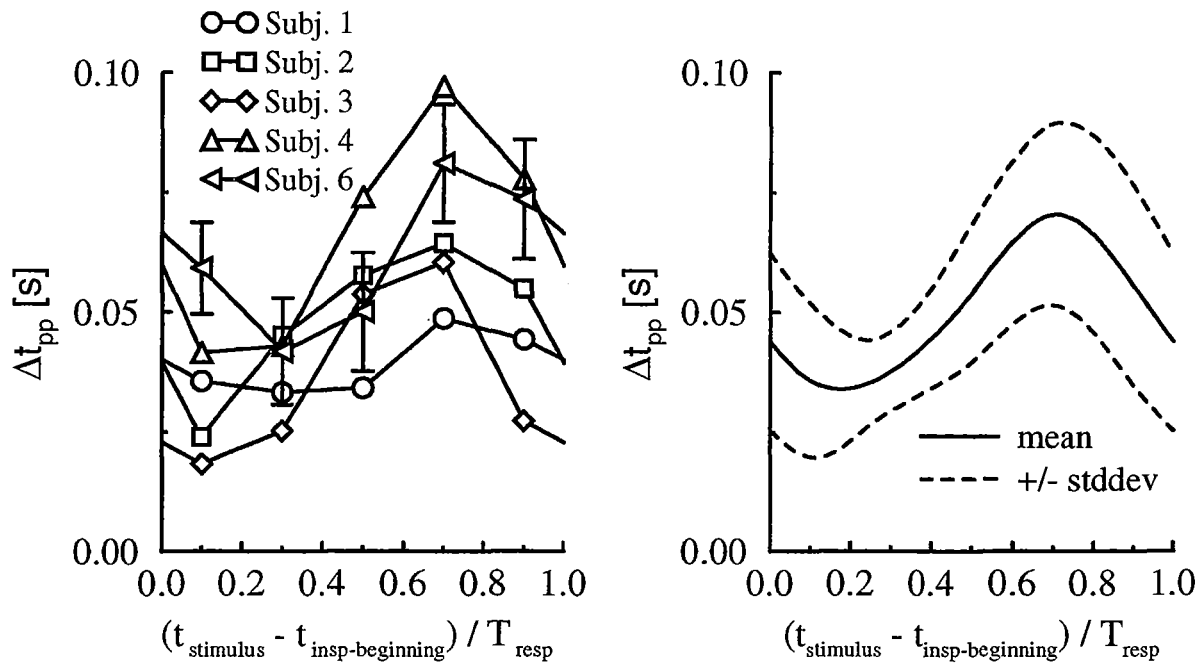


Abbildung 4.10: Experimentell bestimmte Phasenantwortkurven für die Atmung nach [28]

Atemzyklus, zu deren Bestimmung über die Herzphasen gemittelt wurde. Minimale Herzschlagverlängerung tritt ungefähr in der Mitte der Inspiration auf, die maximale in der Mitte der Expiration. Die Reizzeiten beziehen sich in dieser Abbildung auf den Zeitpunkt der Reizung der Barorezeptoren und nicht auf die Phase des Sinusknoten.

Um die Rückkopplungsschleife des in Kapitel 2.4 beschriebenen Modells zu testen, die Bedeutung der verschiedenen Herzphasen¹⁵ zu verstehen und die Verzögerungsparameter richtig einzustellen, werden Phasenantwortkurven des Modells simuliert. Analog zum Experiment werden dazu zusätzliche Barorezeptor-Aktivitäten angenommen, die sich zu den ohnehin vorhandenen addieren. Diese erzeugen eigene neuronale Antworten, die schließlich eine zusätzliche Ausschüttung von Neurotransmittern am Herzen bewirken. Um eine vollständige PRC zu erhalten, wird der Zeitpunkt der zusätzlichen Barorezeptor-Impulses variiert. Für jeden einzelnen Zeitpunkt wird die resultierende Herzschlagverlängerung eines bestimmten Herzschlages bestimmt. Das Verhalten ausgewählter Modellparameter bei Auftreten eines einzelnen Barorezeptor-Impulses, eines δ -Peaks, wurde bereits im Rahmen der Modellbeschreibung (Abb. 2.7) dargestellt.

Die Phasenantwortkurven wurden getrennt für den parasympathischen und den sym-

¹⁵Der Herzschlag setzt sich aus der Phase der langsamen Depolarisation und des Aktionspotentials zusammen.

pathischen Teil der Rückkopplungsschleife sowie für verschiedene Atmungseinflüsse bestimmt. Die Reize wurden nicht zu groß gewählt, um Sättigungseffekte zu vermeiden.

4.2.1 Phasenantwortkurven für den Parasympathikus

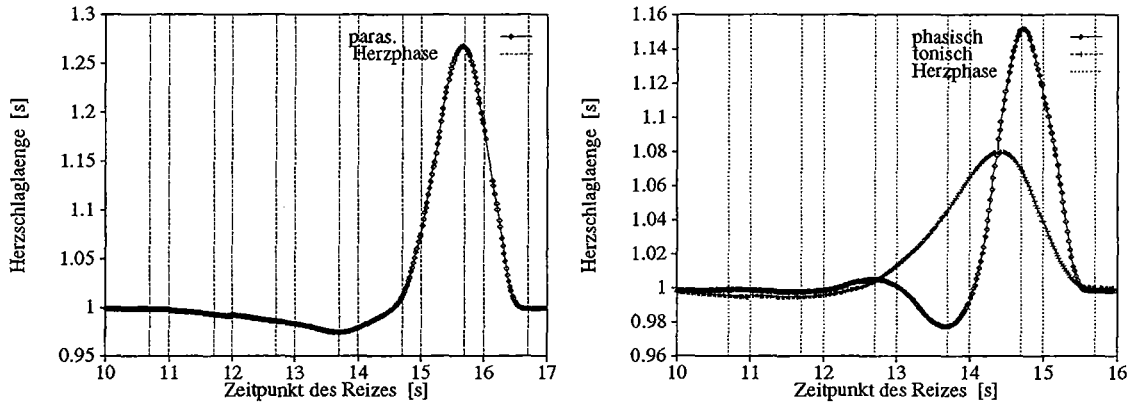


Abbildung 4.11: Phasenantwortkurven für die parasympathische Rückkopplung. Im linken Teil der Abb. wirken tonischer und phasischer Anteil gemeinsam ($cph = 0.3$), im rechten getrennt. Die senkrechten Striche zeigen die jeweiligen Herzphasen an, also die Zeit der langsamen Depolarisation TS und die Zeit des Aktionspotentials TAP (der kleinere Abstand). Aufgetragen ist auf der Abszisse die Herzschlaglänge des 16ten Herzschlages, der bei 16s beginnt und im ungereizten Falle bei 17s endet, auf der Ordinate wird der Zeitpunkt des Reizes variiert¹⁶.

Im linken Teil der Abb. 4.11 ist die PRC für den Fall der ausschließlichen Wirkung des Parasympathikus¹⁷ dargestellt. Man erkennt, daß die Herzschlagverlängerung aufgrund des zusätzlichen Baroimpulses deutlich vom Zeitpunkt des Auftretens des Impulses abhängt. Es wird jeweils die Verlängerung des (beliebig gewählten) 16. Herzschlages betrachtet. Dies stellt sicher, daß das System vor Reizbeginn im Gleichgewicht bzw. auf dem Attraktor ist. Innerhalb eines Herzschlages treten erhebliche Schwankungen auf. Die Kurvengestalt ist gut erklärbar und entspricht der modellierten Gleichungsstruktur. Der Impuls wird durch den Herzschlag "durchgeschoben". Wird er während des Aktionspotentials des 16ten RR-Intervalls gesetzt, kann er sich auf den 16ten Herzschlag nicht mehr auswirken, die Herzschlaglänge bleibt konstant. Setzt man den Impuls nun immer früher, kann er stärker wirken, da ein zunehmender Teil der vagalen Aktivität in die beeinflussbare Phase der langsamen Depolarisation fällt. Das Maximum der Wirkung, also die stärkste Verlangsamung der RR-Intervalle, ist abhängig von der mittleren Verzögerungszeit, die

¹⁶Beispielsweise bedeutet eine Herzschlaglänge von 1s bei einem Zeitpunkt des Reizes von 17s, daß der 16. Herzschlag keine Antwort auf einen Reiz zeigt, der bei 17s gesetzt wird; während ein Reiz der bei 15s gesetzt wird, den 16. HS auf ca. 1.075s verlängert.

¹⁷nur $cph \neq 0$

für den Parasympathikus angesetzt wird¹⁸. In der vorliegenden Simulation wird die Herzschlaglänge maximal verlängert, wenn der Reiz etwa 0.3s vor Beginn des Herzschlages gesetzt wird. Wird der Reiz noch früher, also während des 15ten oder 14ten Herzschlages gesetzt, läßt seine Wirkung immer stärker nach. Die Kurve verläuft stetig, da auch die angesetzten Verzögerungsgleichungen stetige Funktionen sind. Der Neurotransmitter, der z.B. im Rahmen des 14. Herzschlages freigesetzt worden ist, ist zum Zeitpunkt des 16ten Herzschlages bereits wieder abgebaut.

Der vorliegende Befund (4.11 links) unterstreicht einmal mehr, daß der Parasympathikus auf einer kurzen Zeitskala agiert und daß die Schwankungen seiner Aktivität dabei sehr stark sein können. Wird die Verzögerungszeit vergrößert, verschiebt sich das Maximum nach links. Durch Veränderung der Ordnung der Verzögerung bei gleicher Verzögerungszeit kann die Anstiegsteilheit und die Höhe des Maximums der Kurve beeinflußt werden.

Die Auswirkungen der Einführung einer tonischen und phasischen Barorezeptor-Komponenten in das Modell können durch die PRC verdeutlicht werden.

In Abb. 4.11 rechts sind die beiden Fälle gegenübergestellt. Die Kurve mit rein phasischem Anteil steigt schneller an, erreicht ihr Maximum früher, hat eine höhere Amplitude und besitzt eine kleinere Halbwertsbreite als die mit rein tonischem Anteil. Für diese Differenzen sind die unterschiedlich eingestellten Verzögerungsparameter verantwortlich:

phasisch	Ordnung der Verzögerung qp_p	5.0
	Verzögerungszeit Δp_p	0.12s
	$\Rightarrow$ mittlere Verzögerung	0.6s
tonisch	Ordnung der Verzögerung qp_t	3.0
	Verzögerungszeit Δp_t	0.48s
	$\Rightarrow$ mittlere Verzögerung	1.44s

Die phasische Komponente besitzt eine im Vergleich zur tonischen Komponenten kürzere mittlere Verzögerungszeit und ist dadurch auch in der Lage, die Periode-2-Autooszillation des Parasympathikus – zumindest als Transiente – anzuregen. Dies erklärt die Oszillation der phasischen Kurve ins Gleichgewicht (Abb. 4.11 rechts). Die kurzzeitige Beschleunigung des Herzschlages tritt aufgrund der geschlossenen Rückkopplungsschleife auf. Der Parasympathikus wird durch den zusätzlichen Barorezeptor-Impuls verstärkt und bewirkt eine Herzschlagverlängerung. Dies wiederum hat eine Abnahme des Blutdrucks zur Folge, die letztendlich zu einer Bremsung der parasympathischen Aktivität führt. Somit wird die Herzschlaglänge verkürzt.

Beim Vergleich der experimentell gemessenen mit den simulierten PRC für den Sinusknoten erkennt man eine gute Übereinstimmung der Gestalt der Kurven (Abb. 4.9 und 4.11). Die Lage der Maxima stimmen jedoch nicht überein; die experimentelle Kurve erreicht etwa 500ms früher ihr Maximum. Es gibt einige Erklärungen für diese Differenz. Zum einen sind die analytischen Startpunkte für den Beginn eines Herzzyklus nicht

¹⁸Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß sich phasische und tonische Komponente überlagern.

identisch, denn der Beginn der P-Zacke des EKGs, der dem Beginn des experimentellen Herzzyklus (und somit der experimentellen PRC) entspricht, findet etwa 150ms vor dem Beginn der langsamen Depolarisation, der dem Beginn der simulierten PRC entspricht, statt. Dadurch ergibt sich eine tatsächliche Differenz von 350ms und nicht von 500ms. Da zudem in den Daten der experimentellen Kurve eine Abschätzung über die Zeit, die ein Reiz vom Barorezeptor bis zum Herzen benötigt, enthalten ist und darüberhinaus die Lage des Maximums der experimentellen PRC nur mit einer Unsicherheit von etwa 100ms zu bestimmen ist, läßt sich nicht genau feststellen, wie groß die Differenz ist. Die Modellparameter der Verzögerungsfunktionen wurden so eingestellt, daß die Gestalt der Kurve und die Lage des Maximums plausibel erscheinen. Die verbleibende Differenz von ca. 200ms deutet möglicherweise darauf hin, daß die 0.6s mittlere Verzögerungszeit des Referenzfalls zu hoch gewählt wurde.

4.2.2 Phasenantwortkurve für den Sympathikus

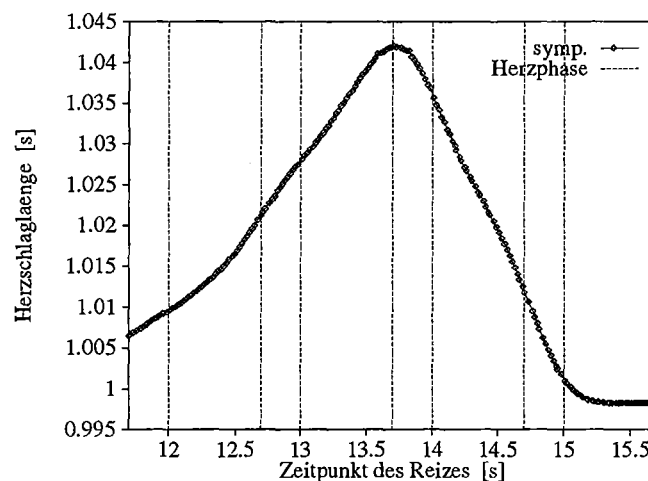


Abbildung 4.12: Phasenantwortkurve für den Sympathikus. Gleiche Auftragung wie in Abb. 4.11. Man beachte jedoch die unterschiedliche Skalierung der Abszisse.

Abbildung 4.12 zeigt die Dynamik der sympathischen Reizantwort. Sie unterscheidet sich stark von der des Parasympathikus. Das Maximum der Kurve tritt etwa einen Herzschlag später auf¹⁹, die Kurve ist deutlich verbreitert und zeichnet sich durch flach ansteigende Flanken aus. Folgende numerische Daten liegen der Simulation zugrunde:

¹⁹Der Reiz muß bereits bei 13.5s gesetzt werden, damit der 16. HS maximal verlängert wird.

Ordnung der Verzögerung qs	10.0
Verzögerungszeit Δs	0.1s
Abbauzeit des Noradrenalins ΔNA	1.5s
$\Rightarrow$ mittlere Verzögerung	2.5s

Der Sympathikus spielt somit für die Kurzzeitdynamik keine Rolle. Deutlich zu sehen ist, warum für die Berechnung des Sympathikus eine Differenzierung nach phasischem und tonischem Anteil nicht sinnvoll ist. Die Verzögerung ist zu groß und die Verbreiterung zu dominant, als daß ein Effekt bei der Differenzierung der beiden barorezeptorischen Eigenschaften deutlich werden würde. Die zusätzliche Verbreiterung durch das Noradrenalin bewirkt einen exponentiellen Abfall des Effektes verglichen mit einem algebraischen Anstieg.

Eine aus der gleichzeitigen Wirkung von Parasympathikus und Sympathikus folgende PRC wird nicht gesondert gezeigt, da sie sich von der PRC bei ausschließlich vorhandener parasympathischer Aktivität nicht unterscheidet. Dies wird auch durch den Vergleich der Skalierung der Ordinaten in Abbildung 4.11 und 4.12 deutlich.

4.2.3 Phasenantwortkurven für die Atmung

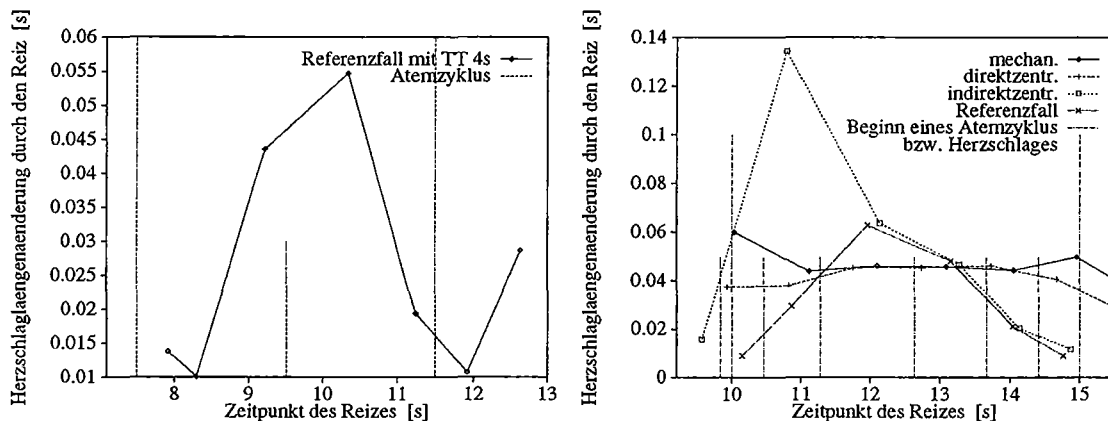


Abbildung 4.13: Phasenantwortkurven für die Atmung. Links ist eine Simulation für den Referenzfall bei 4s Atemzyklusdauer dargestellt, rechts bei 5s und zusätzlich Simulationen für die einzelnen Atmungsoszillatoren. Im linken Bild beginnt bei 7.5s die Inspiration und bei 9.5s die Expiration, im rechten Bild beginnt die Inspiration bei 13.5s und die Expiration bei 10s. Die Punkte entstehen durch Mittelung der Reizauswirkungen über einen Herzschlag.

Der linke Teil der Abbildung 4.13 zeigt die Abhängigkeit der Herzschlagverlängerung von der Atemphase, in der die Stimulation stattgefunden hat. Die Simulation wurde bei einer Atemzyklusdauer von $TT = 4s$ mit gleicher Inspirations- und Expirationsdauer durchgeführt, um die Ergebnisse möglichst gut mit denen von Seidel et al. [28] vergleichen zu

können. Auch die Simulation zeigt, daß die maximale Herzschlagverlängerung etwa in der Mitte der Expiration auftritt, während in der Mitte der Inspiration das Minimum der Kurve erreicht wird. Damit stimmen die Simulationsergebnisse sehr gut mit den experimentellen überein. Dies bestätigt die gewählte Modellierung der Atmungsoszillatoren und der für die Simulation gewählten Parameter, deren Werte bis auf die unterschiedlichen Atemzykluszeiten dem Referenzfall entsprechen.

Mit Hilfe der PRC kann neben der Modellvalidierung eine Aussage über die Interaktion der verschiedenen Atmungseinflüsse gemacht werden. Der rechte Teil der Abbildung 4.13 zeigt Ergebnisse von Simulationen für jeden einzelnen Atmungsoszillatoren sowie für den Referenzfall, bei dem alle Oszillatoren zusammen wirken.

Betrachtet man zunächst die einzelnen Kurven separat, erkennt man, daß sie dem Verlauf des jeweiligen externen Oszillators folgen. Diese werden auf die Herzschlagverlängerung abgebildet.

Die PRC für den direkt zentralen und den mechanischen Oszillator zeigen nur kleine Variationen über den gesamten Atemzyklus. Dies gilt nicht für die Kurve des indirekt zentralen Oszillators. Ab der Mitte der Expiration bis zum Ende der Inspiration folgt die PRC des Referenzfalls der des indirekt zentralen Oszillators. Lediglich zu Beginn der Expiration weichen die Kurven voneinander ab. In diesem Bereich wirken sich auch die anderen Oszillatoren aus. Deutlich zu sehen ist, daß selbst bei den gesetzten kleinen Reizen keine lineare Superposition der verschiedenen Einflüsse stattfindet.

Das Maximum der Herzschlagverlängerung tritt beim Referenzfall in der Mitte der Expiration, das Minimum am Ende der Inspiration bzw. am Anfang der Expiration auf. In der frühen Phase der Inspiration ist ein deutlicher Abfall der PRC zu erkennen. Dieser Kurvenverlauf stimmt gut mit dem experimentell von Seidel et al. [28] gefundenen überein. Somit sind die Parameter der Verzögerungszeiten und der Zeitverläufe der externen Atmungsoszillatoren des Referenzfalls erneut bestätigt worden.

Neben den Parameteraussagen kann jedoch darüber hinaus festgestellt werden, daß bei der respiratorischen Modulation der Herzschlaglänge **dem indirekt zentralen Oszillator im Vergleich mit den übrigen Atmungsoszillatoren entscheidende Bedeutung zukommt. Mit seiner Hilfe gelingt die Reproduktion der experimentellen Ergebnisse.** Die anderen Oszillatoren scheinen dafür überflüssig zu sein; auch ohne sie können wesentliche Eigenschaften der respiratorischen Sinusarrhythmie simuliert werden. Die Frage ist nun, ob diese Aussage nur für das Modell der RSA oder auch für die Physiologie der RSA gemacht werden kann. Es ließe sich anmerken, daß vielleicht in einem anderen Parameterbereich die anderen Oszillatoren bei der Genese der RSA dominieren würden. Dagegen können Simulationsergebnisse gestellt werden, die bereits im Zusammenhang mit den isoperiodischen Plots erwähnt wurden. Auch bei Vergrößerung der Ankopplungsparameter des mechanischen bzw. des direkt zentralen Oszillators zeigen sich keine wesentlichen Änderungen der Ergebnisse.

Ein anderer Einwand könnte sein, daß die Oszillatoren nicht realistisch abgebildet wurden, daß sie in der vorliegenden Form somit nicht den physiologischen Verhältnissen entsprechen. Die Aussage, daß der indirekt zentrale Oszillator der für die RSA entscheidende

Atmungseinfluß ist, würde dann nur für das Modell gelten, nicht jedoch für die Realität. Dieser Einwand läßt sich zunächst nicht entkräften.

Als Fazit kann jedoch festgestellt werden, daß mittels der Kurve des indirekt zentralen Oszillators die Gestalt der experimentell bestimmten PRC simuliert werden kann. Die zentrale Bedeutung dieses Atmungseinflusses wird im folgenden mit weiteren Methoden gezeigt werden.

4.3 Symbolische Dynamik

Die Symbolische Dynamik ist ein vor allem in der Zeitreihenanalyse angewendetes und auch theoretisch viel diskutiertes Mittel der Analyse dynamischer Systeme [13]. Ziel dabei ist es, mittels einer Transformation einen numerischen Orbit des Phasenraums in eine Symbolsequenz zu überführen. Dadurch erhält man auf recht rigorose Art eine Möglichkeit, globale Systematiken auch von sehr komplexen, analytisch nicht greifbaren Systemen zu finden.

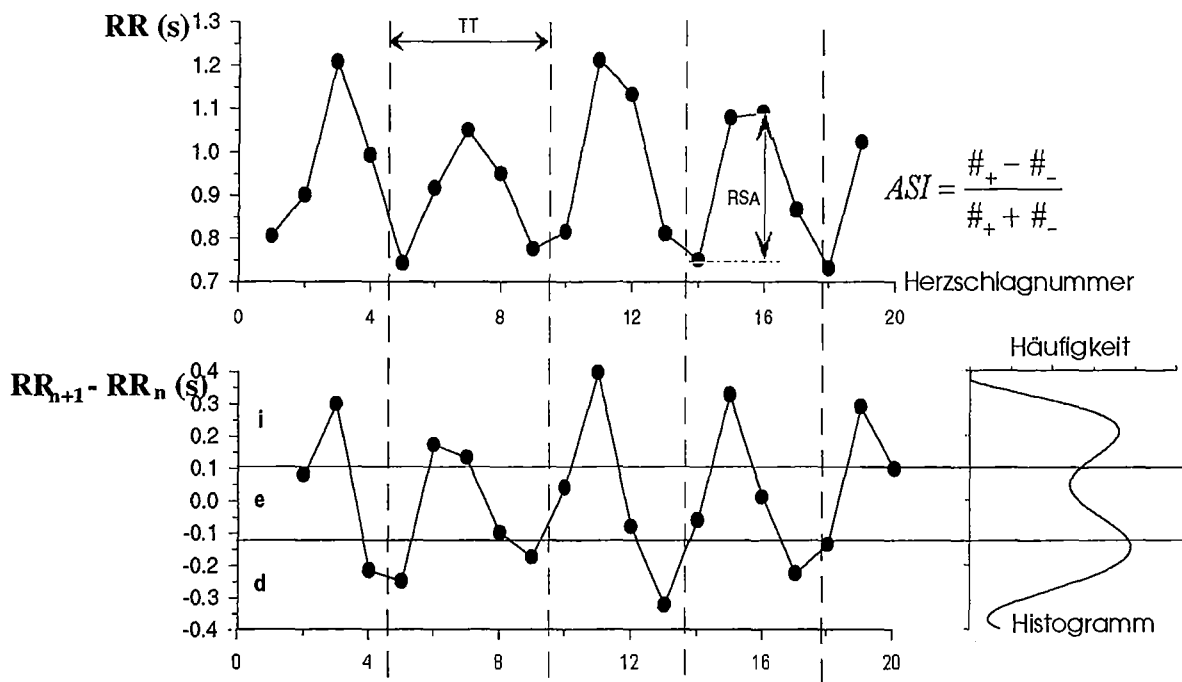
4.3.1 Von einer Zeitreihe zu einer Symbolsequenz

Aus einer Zeitreihe von Herzschlaglängen werden Differenzen zwischen sukzessiven RR-Intervallen berechnet (vgl. Abb. 4.14). Abhängig von der Größe dieser Differenz wird ihr ein bestimmtes Symbol, ein Buchstabe zugeordnet.

$$\begin{aligned}\Delta RR = RR_{n+1} - RR_n < Grenze_1 &\Rightarrow \text{decreasing} \\ \Delta RR = RR_{n+1} - RR_n < Grenze_2 &\Rightarrow \text{equal} \\ \Delta RR = RR_{n+1} - RR_n < Grenze_3 &\Rightarrow \text{increasing} \\ Grenze_1 < Grenze_2 < Grenze_3\end{aligned}$$

Da ein Symbol stets relativ zu seinem Vorgänger definiert wird, handelt es sich um eine dynamische Transformation. Sie hat gerade auch im Hinblick auf experimentelle Zeitreihen den Vorteil, daß der Einfluß von Trends minimiert werden kann.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Grenzen zu bestimmen. Will man kein Vorwissen in die Symbolkodierung einfließen lassen, sind sie so zu wählen, daß alle Symbole gleich häufig auftreten. Dazu bildet man aus den RR-Differenzen der gesamten Zeitreihe ein Histogramm und teilt es in drei gleichgroße Teile. Damit erhält man die (drei) Grenzen. Die Ergebnisse sollten nicht zu stark von den gewählten Grenzen abhängen. Dies konnte im Rahmen einiger Testsimulationen sowohl für simulierte als auch für experimentelle Daten gezeigt werden. Dabei wurden für die Definition des Symbols 'e', äquidistante Grenzen um $\Delta RR = 0ms$ angesetzt. Läßt man die Breite dieses Intervalls gegen Null



Wörter eid diied eied eied die

Abbildung 4.14: Schematische Darstellung der Ableitung einer Symbolsequenz aus einer Zeitreihe

gehen, erhält man eine 2-symbolische Kodierung. Sie zeigt dieselben charakteristischen Merkmale wie die 3-symbolische.

Verschiedene Phasenraumpunkte können zur gleichen Symbolfolge führen; es handelt sich somit um eine nicht-invertierbare Transformation. Man verliert daher sehr viel Detailinformation. Doch gerade diese Informationsreduktion macht es möglich, robuste und wesentliche Eigenschaften einer Zeitreihe und somit der zugrunde liegenden Dynamik zu detektieren.

Da die RSA aufgrund der verschiedenen Einwirkungen der Atmung entsteht, ist es sinnvoll, die Symbolsequenzen auf die Länge eines Atemzyklus zu beschränken. Das natürliche Maß der Atmung determiniert die Wortlänge.

4.3.2 Experimentelle Zeitreihen

Um das Modell anzupassen, wurden zunächst experimentelle Zeitreihen mittels symbolischer Dynamik untersucht [2].

Die Daten

Atmung und EKG von 13 gesunden männlichen Probanden wurden elektronisch registriert²¹. Sie atmeten spontan²². Das Alter der Probanden variierte zwischen 18 Jahren und 26 Jahren, ihr Gewicht zwischen 64kg und 92kg und die Körperlänge zwischen 1,37m und 1,93m.

Neben der Analyse mittels symbolischer Dynamik wurden für alle Probanden auch Asymmetrieindex, mittlere Herzschlaglänge, RSA-Amplitude und mittleres ΔRR bestimmt.

Ergebnisse

Abbildung 4.15 zeigt das Resultat der symbolischen Analyse der 13 Probanden. Dargestellt ist die normierte Häufigkeit der vorkommenden Symbole abhängig von ihrer Position innerhalb eines Wortes. Die Balken zeigen die Frequenzverteilung der verschiedenen Sym-

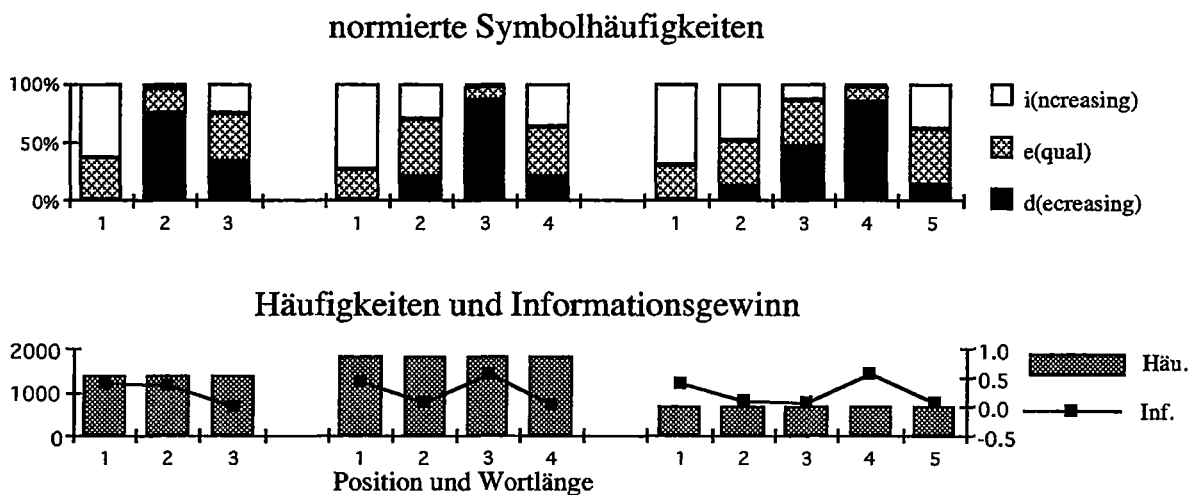


Abbildung 4.15: Auswertung der symbolischen Analyse der 13 Probanden

bole für Wörter unterschiedlicher Länge – hier 3,4 oder 5 Symbole lang –, zugeordnet der jeweiligen Position des Symbols in der Sequenz – 1.,2.,3.

Deutlich zu erkennen ist ein spezifisches, signifikantes Muster. Das Symbol 'i' – es steht für länger werdende RR-Differenzen – tritt vorzugsweise an der ersten Position einer Sequenz auf, unabhängig von der Länge des Wortes. Der Buchstabe 'd' – kürzer werdende Herzschlaglängen – erscheint vor allem an der vorletzten Position eines Wortes. Sein Auftreten ist somit abhängig von der Sequenzlänge: Seine Position wird mit zunehmender Wortlänge ebenfalls verändert, nach hinten geschoben. Eine spezifische Position für das

²¹Dank an Dr. Abel, der die Messungen durchführte.

²²Zur Kontrolle wurden von anderen Probanden Taktatmungsdaten ausgewertet. Die Ergebnisse der symbolischen Analyse dieser Daten zeigten jedoch keine wesentlichen Abweichungen von den entsprechenden Ergebnissen der Spontanatmungsdaten.

Symbol 'e' gibt es nicht.

Um ein Maß für die Signifikanz des Musters zu erhalten, kann der atemphasen-spezifische Informationsgewinn definiert werden. Er beschreibt die Information, die man erhält, wenn man ein Symbol an einer bestimmten Position innerhalb eines Wortes findet. Es ist ein Maß, das auf der Differenz zweier Shannon-Entropien basiert.

Die Shannon-Information ergibt sich aus der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Symbole, sie ist abhängig von der Wahl der Grenzen ε

$$I_0(\varepsilon_\nu) = - \sum_{\nu=1}^3 p_\nu(\varepsilon) \lg(p_\nu(\varepsilon)) \quad (4.5)$$

mit $p_\nu(\varepsilon)$: Wahrscheinlichkeit für Symbol ν (i,e,d)

Mit der Wahrscheinlichkeit für eine spezifische Position eines Symbols $p_{s,\nu}$ ergibt sich eine zweite Shannon-Information

$$I_s^l = - \sum_{\nu=1}^3 p_{s,\nu}^l \lg(p_{s,\nu}^l) \quad s = 1, \dots, l \quad l = 3, 4, \dots \quad (4.6)$$

mit $p_{s,\nu}^l$: Wahrscheinlichkeit für das Symbol ν an der Position s
in einem Wort mit der Länge l

Der positions-spezifische Informationsgewinn G_s^l berechnet sich aus der Differenz der beiden Informationen. Er beschreibt gerade die Information, die zusätzlich durch das Wissen der Position eines Symbols innerhalb eines Wortes gewonnen werden kann.

$$G_s^l = I_0 - I_s^l \quad (4.7)$$

Der Informationsgewinn reflektiert die Frequenzverteilung im Histogramm. Er ist ein Maß dafür, wie stark das Auftreten eines Symbols von einer bestimmten Atemphase abhängt. Niedriger Informationsgewinn bedeutet, daß alle Buchstaben mit etwa der gleichen Wahrscheinlichkeit an einer Position auftreten. In diesem Fall gewinnt man keine Information mit dem Wissen über die Position eines Buchstabens.

Ein weiteres Maß zur Charakterisierung der Frequenzverteilung ist die mittlere Position des Buchstaben 'd'. Sie hilft die beobachtete Verschiebung des Symbols zu quantifizieren. Das beschriebene Muster reflektiert die RSA. Interessant ist jedoch, daß alle Probanden ein 'i' zu Beginn und ein 'd' als vorletztes Symbol zeigen, **obwohl** sie sich z.B. in der Größe der RSA-Amplitude durchaus unterscheiden. Sie schwankt zwischen 59ms und 266ms. Die symbolische Dynamik kann also dazu dienen, die RSA zu beschreiben. Sie identifiziert die Atemabhängigkeit der Herzschlagvariation auch bei kleiner Amplitude der Schwankung.

Die Probanden unterscheiden sich vor allem in der Verteilung der Wortlängen. Beispiele für einzelne Probanden zeigen Abbildung 4.16 und 4.17. Proband 13 hat fast keine Sequenzen der Länge 5, sondern vor allem kurze 3er-Wörter. Dennoch ist dasselbe Muster zu erkennen, 'i' an erster Stelle und 'd' an vorletzter. Für diese beiden Positionen ergibt

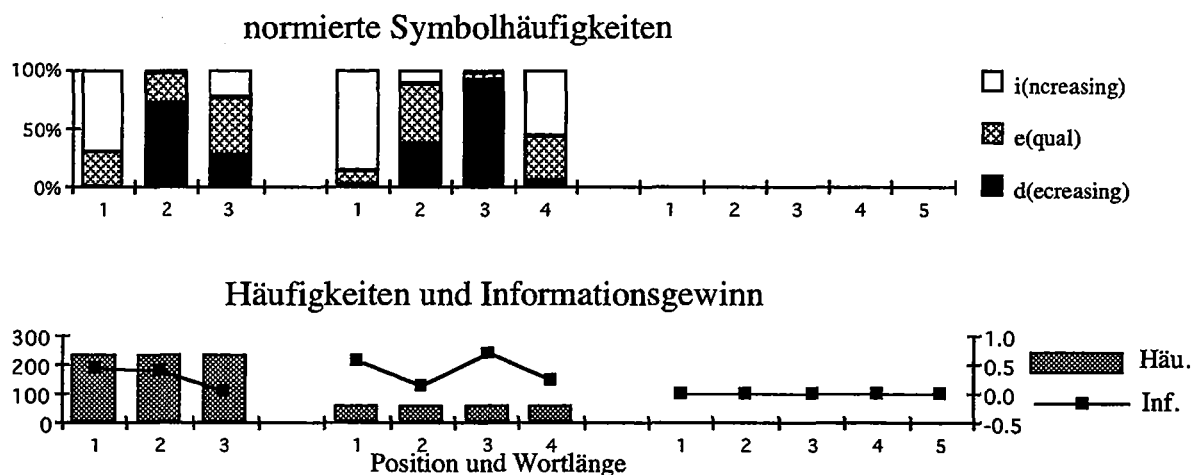


Abbildung 4.16: Auswertung der symbolischen Analyse für Proband 13

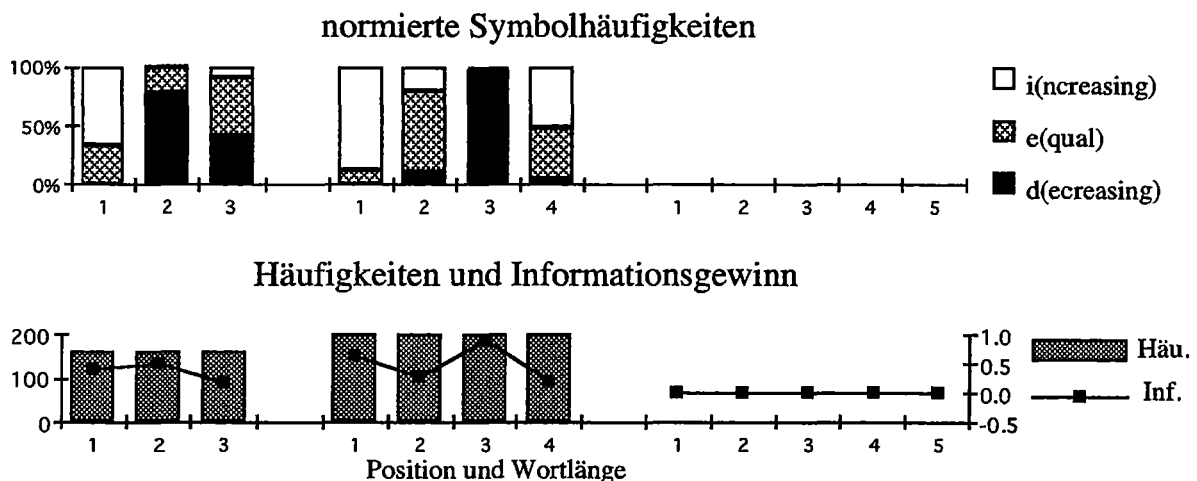


Abbildung 4.17: Auswertung der symbolischen Analyse für Proband 28

sich folglich auch ein großer positions-spezifischer Informationsgewinn. Die mittlere Position des Symbols 'd' ist 2.37, korrespondierend mit vielen kurzen Wörtern. Proband 28 dagegen zeigt eine extrem scharfe Verteilung, die Atemphase determiniert die Symbolverteilung. Störeinflüsse sind minimal. Der Informationsgewinn ist dementsprechend groß. Er ist der größte von allen Probanden mit einem Mittel von 0.45 verglichen mit 0.3 als Probandenmittel.

Man kann nun die numerischen Resultate der neuen Maße mit dem Asymmetrieindex und anderen klassischen Größen vergleichen.

Korrelations-Matrix			
	Asymmetrieindex	mittlere Position des Symbol 'd'	mittlerer Informationsgewinn
Asymmetrieindex	-	< 0.7	< 0.7
mittlere Pos. 'd'	< 0.7	-	< 0.7
mittl. Informationsgewinn	< 0.7	< 0.7	-
Atemzyklusdauer TT	< 0.7	< 0.7	< 0.7
mittlere Herzschlaglänge RR	< 0.7	< 0.7	< 0.7
$TT \backslash RR$	< 0.7	0.9	< 0.7
ΔRR	< 0.7	< 0.7	< 0.7
RSA - Amplitude	< 0.7	< 0.7	< 0.7

Die Korrelationsmatrix zeigt, daß weder der Asymmetrieindex, noch der mittlere Informationsgewinn mit einer der angegebenen Quantitäten korreliert. Dies indiziert, daß beide Größen verschiedene und zusätzliche Information beinhalten. Sie quantifizieren das Muster der RSA, das in allen anderen – klassischen – Maßen nicht enthalten ist. Und obwohl mittleres RR -Intervall und mittlere RSA stark zwischen den Probanden variieren, zeigen sie doch alle dasselbe Muster, dieselbe Abhängigkeit von der Atemphase unabhängig von diesen Größen.

Die mittlere Position des Symbol 'd' korreliert nur mit der mittleren Anzahl Herzschläge pro Atemzyklus, $TT \backslash \overline{RR}$. Dies beschreibt gerade die Verschiebung des Symbols mit wachsender Atemzykluszeit. Ansonsten gibt es keine lineare Korrelation.

Mittels symbolischer Dynamik ist es also möglich, das Muster der RSA zu spezifizieren und zu interpretieren unter Berücksichtigung der Atemphase. Zusätzlicher Vorteil der Methode ist es, daß Ausreißer systematisch erkannt und ausgeschlossen werden können, d.h. z.B. alle Wörter, die nicht mit 'i' anfangen. Die symbolische Dynamik zeigt sich zudem extrem robust gegenüber Ausreißern, mit ihrer Hilfe können selbst in verrauschten Daten Strukturen erkannt werden.

Das von der Atemphase abhängige Frequenzspektrum der Symbolsequenzen könnte als diagnostisches Mittel, als 'Fingerabdruck' eingesetzt werden.

Phaselocking der Atmungsoszillatoren

Die Analyse von Taktatmungs-Experimenten mit extrem langsamer Taktatmung im Bereich der doppelten Atemzyklusdauer im Vergleich zur Spontanatmung, also etwa 10s, liefert ein Indiz für ein 1:2 Phaselocking zwischen mechanischem und zentralem Atemeinfluß. Zu demselben Ergebnis kamen Schiek et al., indem sie den Zusammenhang zwischen der Standardabweichung und dem Mittelwert der Herzschlaglängen analysierten [25]. Abbildung 4.18 zeigt die Ergebnisse der Auswertung eines 0.08Hz-Taktatmungsexperimentes. Es sind deutlich zwei Maxima des Symbols 'd' zu erkennen, das erste bei Position

3 und das zweite bei Position 7, ebenso zwei Maxima des Buchstaben 'i'. Die Wortlänge wird durch die gemessene Atemzyklusdauer determiniert. Man geht davon aus, daß die mechanische Atmung synchron mit dem respiratorischen Netzwerk schwingt. Das Auftreten eines zweiten Maximums kann dann nur konsistent interpretiert werden, wenn man einen weiteren Oszillator postuliert, der mit doppelter Frequenz schwingt, einen s. g. zentralen Atmungsoszillator. **Durch die zweigipflige Verteilung des Symbols 'd' kann also ein Phaselocking eines zentralen Atmungsoszillators zur Atemmechanik nachgewiesen werden.**

Auch das Modell stützt diese These. Setzt man die Atemzyklusdauer des mechanischen Oszillators mit 7.6s an und die der zentralen Oszillator mit 3.8s und bestimmt die Länge der Wörter über die Mechanik, dann erhält man ebenfalls zwei Maxima der Symbole 'd' und 'i'. Das häufigste Wort lautet '21012101'. Physiologisch ist es ungeklärt, wo ein solcher zweiter Atmungsoszillator zu lokalisieren wäre und welches Feuerungsverhalten ihm zuzuordnen wäre.

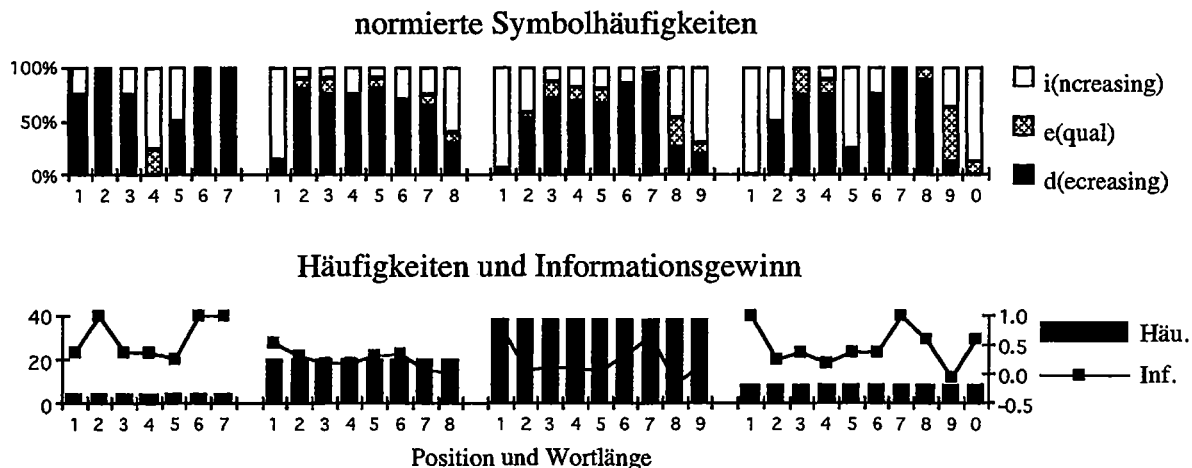


Abbildung 4.18: Auswertung der symbolischen Analyse für ein Taktatmungs-Experiment mit langsamer Atemfrequenz²³

Die symbolische Analyse experimenteller Zeitreihen ist darüberhinaus ein weiteres Mittel zur Anpassung der Modellparameter, was im folgenden erläutert werden soll.

4.3.3 Modellzeitreihen

Der Vergleich von experimentellen und simulierten Daten liefert eine Möglichkeit, zwischen physiologischen und unphysiologischen Zeitreihen zu unterscheiden und somit sinnvolle Parameterbereiche für das Modell abzuschätzen.

²³Da zur Analyse dieser speziellen Zeitreihe symmetrische Grenzen angenommen wurden, kann der Informationsgewinn auch negative Werte annehmen.

Referenzfall

Aufgrund der Größe des Parameterraumes wurden nur Parameterstudien unter *ceteris paribus* Bedingungen durchgeführt. Deshalb ist es sinnvoll, zunächst den Referenzfall zu betrachten. Für ihn ergeben sich vor allem Wörter der Länge 5 und 6 (vgl. Anhang E.1). Um den Referenzfall besser mit dem Experiment vergleichen zu können, wurde die Atemzykluszeit von 5s auf 3.8s reduziert, damit vor allem kürzere Wörter entstehen. Es ergibt sich die in Abbildung 4.19 dargestellte Häufigkeitsverteilung der Buchstaben, die wesentliche Eigenschaften des experimentellen Falls gut reproduziert. Deutlich zu sehen ist die

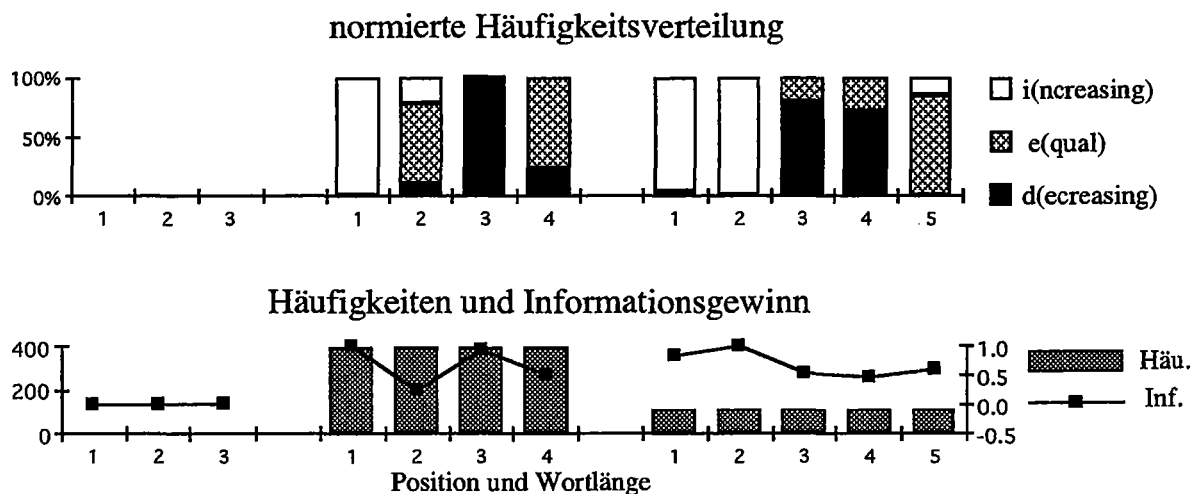


Abbildung 4.19: Auswertung der symbolischen Analyse für eine Modellsimulation des Referenzfalles mit einer Atemzyklusdauer von 3.8s

Verschiebung des Buchstaben 'd' von einer mittleren Position von 3.1 für 4er Wörter zu 3.5 für 5er Wörter. Auch die erste Position für den Buchstaben 'i' stimmt gut mit den Ergebnissen des Experimentes überein. Der hohe mittlere Informationsgewinn von 0.68 besteht, da in der Simulation nur ein kleines Rauschen dem Determinismus des Modells überlagert wurde.

Die gute Übereinstimmung bestätigt erneut das Modell und die adäquate Wahl der Parameter.

Variation der Parameter

Zur Untersuchung des Parameterraumes wurden ausgehend vom Referenzfall alle Parameter variiert und mittels symbolischer Dynamik ausgewertet. Interessant sind dabei neben der Symbolverteilung die am häufigsten vorkommenden Wörter.

Folgende zusammenfassende Aussagen für den Referenzfall können gemacht werden:
(Die genauen Resultate der Analyse des Parameterraums befinden sich im Anhang E.1.)

- Bei Variation nur jeweils eines Parameters zeigen sich die häufigsten Wörter extrem robust.
- Es gibt 'verbotene' Symbolsequenzen. Sie treten beispielsweise Sequenzen, die nicht mit einem 'i' beginnen oder die mit einem 'i' aufhören, nicht auf. Nur durch starkes Rauschen verändert sich dieses Bild.
- Wird die Ankopplung des indirekt zentralen Oszillators variiert, verändern sich auch die häufigsten Wörter sehr stark, während eine Variation der Kopplungen der anderen Atmungseinflüsse nur geringe Veränderungen bewirkt.
- Um bei verschiedenen Atemzykluszeiten stets wesentliche Eigenschaften der experimentellen Zeitreihen mit dem Modell zu reproduzieren (Position der Symbole 'i' und 'd'), müssen die Parameter der Atmungsoszillatoren entsprechend angepaßt werden. Dies gelingt sehr gut mit Hilfe der symbolischen Dynamik, denn gerade die Form der Oszillatoren beeinflußt die Häufigkeitsverteilung.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß einige Symbolsequenzen nur durch Änderung eines oder einiger weniger eng zusammenhängender Parameter in einer bestimmten Art und Weise erzeugt werden können. Somit lassen sich bestimmten experimentellen Beobachtungen Parametereinstellungen zuordnen. Die Lösung eines Anpassungsproblems ist zwar nicht eindeutig, sie beschränkt sich allerdings auf eine überschaubare Anzahl von Parameterkombinationen.

4.4 Kreisabbildungen

Das vorliegende Modell hat einen 20-dimensionalen Zustandsraum. Etliche Dimensionen ergeben sich aufgrund der langen Historie des Sympathikus; sie tragen mit Sicherheit eher formal bei. Doch wie groß ist die Dimension eines Attraktors wirklich? Liegt eventuell eine niedrig-dimensionale Dynamik nach Abklingen der Transienten vor? Wie läßt sich die zentrale Mannigfaltigkeit beschreiben?

4.4.1 Die zentrale Mannigfaltigkeit während der Transienten

Vor der Analyse des Attraktors ist es sinnvoll, zunächst die Gestalt der Transienten des Modells zu betrachten. Ist innerhalb weniger Herzschläge kein Kollabieren der Dimensionen zu einer deutlich niedrig-dimensionalen Struktur zu erkennen, motiviert dies nicht

gerade, Attraktoren bzw. experimentelle Zeitreihen im Hinblick auf eine eindimensionale Dynamik zu untersuchen.

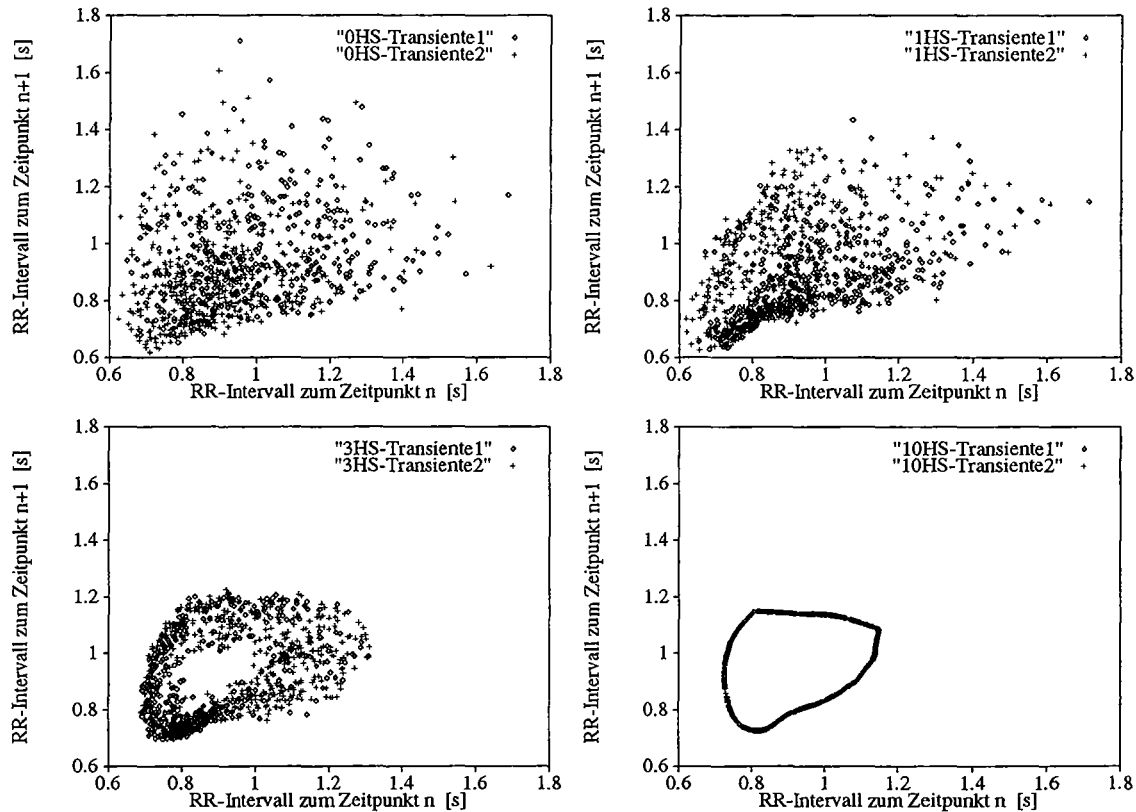


Abbildung 4.20: Transiente Entwicklung des Phasenraum-Diagramms für RR-Intervalle unterschiedlicher Atemphase (Rauten und Kreuze) und Transientenlänge (0,1,3 und 10 Herzschläge).

Um das Verhalten der Transienten-Dynamik und das Relaxieren auf den Attraktor nach einer Störung zu analysieren, wird das System, eingestellt auf den Referenzfall, durch Rauschen stark gestört. Das Rauschen in Form eines additiven Terms zum Pulsdruck wird dabei so stark gewählt, daß keine Strukturen im Phasenraum zu erkennen sind²³. Zu einem bestimmten, beliebig gewählten Zeitpunkt wird die Standardabweichung des Rauschens auf Null gestellt und die darauf folgenden Herzschläge betrachtet. Aufgrund der starken Abhängigkeit des Attraktors von der Atmung werden zwei Zustände gewählt, die sich in der Atemphase um zwei Herzschläge unterscheiden, deren Transienten jedoch gleich lang sind. Damit ergibt sich in Abbildung 4.20 ein fast vollständiger Attraktor. Nach Abschalten des Rauschens wird ein zweidimensionaler Ausschnitt aus dem Phasenraum nach einem, drei bzw. zehn Herzschlägen nach Abschalten des Rauschens betrachtet. Jede simulierte Zeitreihe liefert je einen Punkt pro Graph. Um genügend Punkte für

²³Die Rauschamplitude beträgt 30mmHg bei einem mittleren Pulsdruck von 40 mmHg.

das Erkennen von Strukturen zu erhalten, wurden Zeitreihen mit verschiedenen, zufällig bestimmten Anfangsbedingungen berechnet.

In der Abbildung 4.20 ist das Ergebnis der Simulation zusammengefaßt dargestellt. Unmittelbar vor dem Ende der Rauschphase liegen die Punkte über weite Teile des Phasenraums verstreut und zeigen keine Struktur. Doch bereits einen Herzschlag nach Abschalten des Rauschens zeichnet sich eine Struktur ab, die darin besteht, das Vorzugsbereiche auftreten. Noch einen Herzschlag später ist eine deutliche Struktur vorhanden, es hat sich eine kreisförmige Anordnung der Punkte gebildet. Die Streuung der Punkte auf dem Kreisumfang nimmt nun im Laufe der Transienten immer mehr ab, bis nach 10 Herzschlägen keinerlei Abweichung von einer eindimensionalen Struktur, einem Kreis, zu erkennen ist.

Wie bereits im Rahmen der Analyse isoperiodischen Plots angedeutet wurde, spielen die Transienten im vorliegenden Modell keine entscheidende Rolle. Bereits nach einem Herzschlag ist die Struktur des Attraktors zu sehen, dessen Dynamik sich auf einer niedrig-dimensionalen Mannigfaltigkeit abspielt. **Das Modell motiviert dazu, experimentelle und simulierte Daten im Hinblick auf Niedrig-Dimensionalität zu analysieren.**

4.4.2 Was sind Kreisabbildungen?

Biologische System zeigen nicht nur eine Gleichgewichtsdynamik wie Fixpunktverhalten, sondern können aufgrund der Nichtlinearitäten auch oszillierende Attraktoren besitzen. Ein Beispiel für solche stabilen Grenzzyklus-Dynamiken in Form spontaner Oszillationen ist der Herzschlag²⁴. Wird der Grenzzyklus nach Störungen schnell wiederhergestellt mit originaler Amplitude und Periode, spricht man von Poincaré-Oszillatoren. An einen solchen Oszillator kann nun ein zweiter angekoppelt werden, der den ersten periodisch stört. Die Dynamik des ersten Oszillators kann in manchen Fällen durch eine eindimensionale Differenzgleichung beschrieben werden. Dazu muß die kontinuierliche Grenzzykel-Dynamik zunächst diskretisiert werden. Dies kann auf verschiedenste Arten geschehen. Poincaré-Abbildungen stellen die gebräuchlichste Form dar, um ein zeitkontinuierliches System, einen Fluß, in ein diskretes, durch Differenzgleichungen beschreibbares System zu überführen. Die Methode erlaubt es, einen n -dimensionalen Fluß auf eine $(n-1)$ -dimensionale, diskrete Abbildung zu reduzieren, ohne topologische Information über das dynamische Verhalten des Flusses zu verlieren. Dazu wird der Phasenraum durch eine Hyperebene geschnitten. Die Durchstoßpunkte des Flusses durch die Ebene bilden die neuen Variablen. Im Falle der Herzdynamik kann man das kontinuierliche Spannungssignal des Elektrokardiogramms stets bei der R-Zacke schneiden²⁵ und erhält topologisch äquivalent zum Fluß eine Folge von RR -Werten. Trägt man nun RR_{n+1} über RR_n auf, erhält man eine 2-dimensionale Projektion einer Poincaré Hyperfläche²⁶. Die s.g. Poin-

²⁴Eine andere so genannte biologische Uhr ist der circadiane Rhythmus [10].

²⁵Prinzip des nächsten Maximums

²⁶Das RR_{n+1} über RR_n Diagramm kann sowohl als Teil des Phasenraums als auch als Poincaré-Plot verstanden werden.

caré-Abbildung ordnet jedem Punkt des Teilraumes den zeitlich nachfolgenden Punkt zu. Sowohl in den simulierten als auch in den experimentellen Daten zeigt sich, daß eine zwei-dimensionale Poincaré-Abbildung zur Beschreibung des Attraktors genügt. Stellt dieser topologisch einen Kreis dar, liegt eine Kreisabbildung vor. Durch eine Variablentransformation auf Kreiskoordinaten erhält man die konkrete Gestalt der Kreisabbildung im Φ_{n+1} über Φ Graphen. Die auch phase advance map genannte Abbildung zeigt die Evolution der Phase. Die Winkel entsprechen der Phase innerhalb eines Atemzyklus, die Begriffe werden äquivalent verwendet.

Für die Variablentransformation benötigt man zunächst den Schwerpunkt SP aller RR-Intervalle

$$SP = \frac{\sum_{i=1}^n RR_i}{n} \quad (4.8)$$

Anschließend wird zu jedem RR-Intervall Winkel Φ und Radius r bestimmt, wobei der Nullwinkel als parallel zur Ordinate angenommen werden kann und die Winkel Werte zwischen $-\pi$ und $+\pi$ annehmen können.

$$\Phi_n = \arctan\left(\frac{RR_{n+1} - SP}{RR_n - SP}\right) \quad (4.9)$$

$$r_n(\Phi) = \sqrt{(RR_{n+1} - SP)^2 + (RR_n - SP)^2} \quad (4.10)$$

Die Differenzengleichung zur Beschreibung des getriebenen Oszillators lautet schließlich:

$$\Phi_{n+1} = f(\Phi_n, b) \pmod{2\pi} \quad (4.11)$$

mit Φ : Phase des getriebenen Oszillators
 f : (nichtlineare) Kopplungsfunktion
 b : Kopplungsparameter

Eine solche Abbildung wird Kreisabbildung genannt. Sie bildet Punkte des Umfangs eines Kreises durch Iteration auf sich ab. Kreisabbildungen sind spezielle, eindimensionale Abbildungen, die im Rahmen von Grenzzyklus-Dynamiken zur Anwendung kommen. Mit ihrer Hilfe kann z.B. Phaselocking beschrieben werden. Glass et al. beschreiben die Dynamik von periodisch stimulierten embryonalen Hühnerherzzellen durch derartige Abbildungen [12], [35]. Im Falle des Modells koppelt die Atmung als treibender Oszillator an die Grenzzyklusdynamik des Sinusknotens.

Aus der Kreisabbildung lassen sich Größen bestimmen, die die Dynamik quantitativ beschreiben.

Der *Lyapunov-Exponent* stellt ein Maß zur Bestimmung des Grades der sensitiven Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen eines Systems dar. Lyapunov-Exponenten λ_i sind reelle Zahlen, die eine exponentielle Konvergenz ($\lambda < 0$), Neutralität ($\lambda = 0$) oder Divergenz ($\lambda > 0$) zweier eng benachbarter Trajektorien eines Systems im zeitlichen Mittel beschreiben. Ein n -dimensionales System besitzt n Lyapunov-Exponenten. Die Trajektorien des dynamischen Prozesses können sich in Richtung aller Dimensionsachsen des Phasenraums entwickeln. Im eindimensionalen zeitdiskreten Fall ergibt sich der

Lyapunov-Exponent aus der Abbildung f (vgl. (4.11)) durch Mittelung über die Absolutwerte der Steigungen

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \ln |f'(\Phi_i)| \quad (4.12)$$

Für das natürliche Maß²⁷ muß sich für die eindimensionale Kreisabbildung im nichtchaotischen Fall 0 ergeben. Ob eine chaotische Abbildung vorliegt oder nicht, läßt sich vielfach auch ohne Lyapunov-Exponenten leicht feststellen. Notwendige Voraussetzung für die Existenz eines chaotischen Attraktors ist die Nicht-Invertierbarkeit der Abbildung.

Als weitere Größe läßt sich die *Rotationszahl*²⁸ ρ der Abbildung definieren.

$$\rho = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (f(\Phi_i) - \Phi_i) \quad (4.13)$$

Die Rotationszahl beschreibt, wieviele Zyklen der getriebene Oszillator pro Zyklus des treibenden Oszillators vollendet. Im Falle der RSA ist die Windungszahl gerade die mittlere Zahl der Herzschläge pro Atemzyklus, wobei zu ihrer Bestimmung *keine* Atmungsregistrierung benötigt wird.

Die RSA beschreibt die Variation der Herzschlaglänge durch die Atmung. Im Falle der Taktatmung liegt die Vermutung nahe, daß die Kopplung zwischen beiden Oszillatoren so stark sein wird, daß eine eindimensionale Abbildung vorliegt. Daß dies tatsächlich der Fall ist, deutet sich bereits durch die Transientenuntersuchung an²⁹. Im Falle der Spontanatmung ist zu vermuten, daß die Atmung nicht stärker als z.B. die Blutdruck-Regelschleife den Herzschlag beeinflussen wird. Dabei ist von einer Eindimensionalität nicht auszugehen.

4.4.3 Experimentelle Zeitreihen

Spontanatmung versus Taktatmung

Die Abbildung 4.21 zeigt deutlich, daß sich Spontan- und Taktatmung tatsächlich in ihrer Auswirkung auf die Herzschlagdynamik unterscheiden. Im Falle der Taktatmung sind Atmung und Herzschlag so stark gekoppelt, daß ein eindimensionaler Determinismus vorhanden ist, im Falle der Spontanatmung ist dies nicht der Fall. Dies konnte bei mehreren Messungen beobachtet werden. Auch Verbesserungen in der Winkelbestimmung z.B. durch das Verfahren, den Schwerpunkt der RR-Intervalle nicht für die gesamte Zeitreihe, sondern pro Atemzyklus zu bestimmen, bewirken für die Spontanatmung keine Verdeutlichung. Die Mehrdimensionalität könnte einerseits durch die Atmung verursacht sein. Die Spontanatmung könnte im Gegensatz zur Taktatmung nicht eindimensional sein, mit der Folge, daß die Dynamik der RSA auch keine Eindimensionalität besitzt. Andererseits könnte es sein, daß die Atmung nicht so stark an den Herzschlag ankoppelt und andere

²⁷die Attraktorpunktdichte

²⁸Wird die Rotationszahl mit 2π multipliziert ergibt sich die *Windungszahl*.

²⁹Das Modell ist ein Modell der Taktatmung.

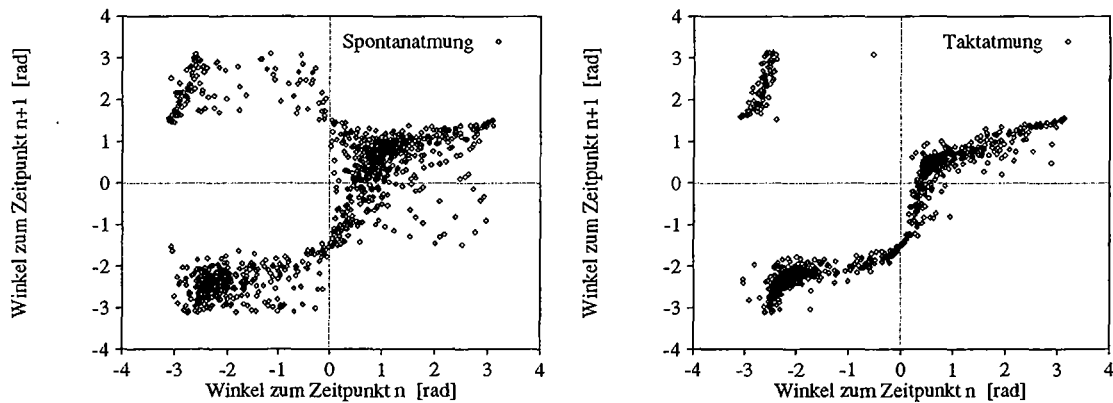


Abbildung 4.21: Vergleich der Kreisabbildungen für Spontan- und Taktatmung. Die Länge der Zeitreihen stimmt überein, dargestellt ist Proband 1.

Einflüsse, wie z. B. die Eigenoszillationen der Regelschleife, eine größere Rolle spielen³⁰. **Die Methode der Kreisabbildung liefert ein Verfahren zur Diskriminierung zwischen der Herzdynamik bei Spontanatmung und bei Taktatmung.** Im weiteren sollen nur die Taktatmungsdaten untersucht werden.

Test auf die Existenz eines nichtlinearen Determinismus der Abbildung

Bei der Analyse mehrerer experimenteller Zeitreihen fällt auf, daß die jeweiligen Kreisabbildungen sehr ähnlich aussehen. Deutlich zu erkennen ist eine Struktur in der Abfolge der Winkel und somit der Herzschlaglängen.

Zu untersuchen bleibt jedoch, ob tatsächlich ein (nichtlinearer) Determinismus vorliegt oder ob sich die Struktur der Kreisabbildung aufgrund der Einbettung ergibt. Denn der Drehsinn und die Aufteilung in verschiedene Quadranten kann durch die Auftragung von RR_{n+1} über RR_n erklärt werden. So ist z.B. ein Wechsel vom 1. in den 3. Quadranten im Graphen der Winkelabbildung nicht möglich, da die Abszisse zur Ordinate wird, die Koordinaten somit nicht unabhängig sind.

Um die Auswirkungen der Einbettung zu bestimmen, wurden Surrogat-Daten erzeugt. In einem ersten Schritt wurde getestet, ob den Daten überhaupt eine Dynamik zugrunde liegt oder ob es sich um einen zufälligen Prozeß handelt. Dazu wurden die RR-Intervalle einer experimentellen Taktatmungszeitreihe³¹ in eine zufällige Reihenfolge gebracht. Die Form des Histogramms der RR-Intervalle wurde jedoch nicht verändert. Aus der entstandenen neuen RR-Zeitreihe wurde eine Kreisabbildung konstruiert. Sie ist in Abbildung 4.22 links zu sehen. Deutlich zu erkennen ist nun im Vergleich zum rechten Teil der Ab-

³⁰Daß im Falle der Taktatmung die Kopplung zwischen Atmung und Herzschlag stark genug ist (und darüberhinaus nichtlinear), um ein Phaselocking der beiden Oszillatoren zu bewirken, ließ sich bereits aus der Modellanalyse schließen (vgl. Abb. 4.8 in Kapitel 4.1).

³¹Proband 1

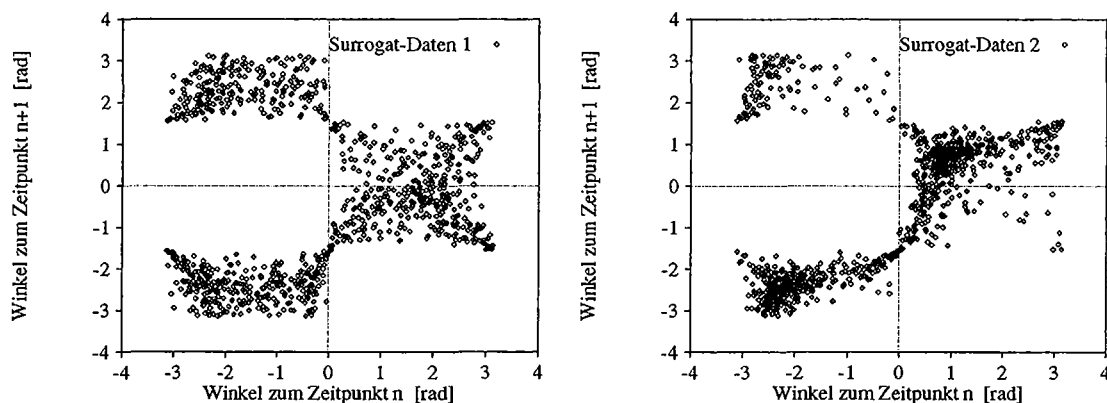


Abbildung 4.22: Aus Surrogat-Daten erzeugte Kreisabbildung. Links: Die originalen RR-Intervalle der Taktatmungszeitreihe wurden in eine zufällige Reihenfolge gebracht. Rechts: Im Frequenzraum wurden die Phasen zwischen $-\pi$ und $+\pi$ neu gemischt, die Autokorrelation bleibt dabei erhalten.

bildung 4.21, daß die Gestalt der Kreisabbildung dort nicht aufgrund der Einbettung entstanden ist. Lediglich der Wechsel zwischen den Quadranten und die Tatsache, daß diese nicht vollends ausgefüllt werden, ist auf die Art der Auftragung zurückzuführen. Ein Determinismus ist somit eindeutig vorhanden.

Um darüberhinaus festzustellen, ob es sich um einen nichtlinearen Prozeß handelt, wurden Surrogat-Daten erzeugt, die dasselbe Frequenzspektrum (und somit dieselbe Autokorrelation) wie die Originaldaten haben³². Die höheren Momente – sie enthalten die Nichtlinearitäten – sind durch das Würfeln der Phasen im Frequenzraum nicht mehr identisch. Der rechte Teil der Abbildung 4.22 zeigt deutlich mehr Struktur, die jedoch weniger ausgeprägt ist als im rechten Teil der Abbildung 4.21. Das Bild gleicht dem der Spontanatmung. Die RSA als dominierende Struktur des Frequenzraums ist zu erkennen. Allerdings ist die Abbildung nicht eindimensional und zeigt weniger Struktur als die der Taktatmung. Die individuelle Gestalt der RSA ist somit in den höheren, nichtlinearen Momenten enthalten.

Die Analyse von Surrogat-Daten untermauert die Existenz eines eindimensionalen, nichtlinearen Determinismus in den experimentellen Taktatmungsdaten³³

³²Ralf Engbert erzeugte diese Surrogat-Zeitreihen, wofür ich mich sehr bedanken möchte. Zum Einsatz von Surrogat-Daten, um Nichtlinearitäten zu detektieren, siehe Theiler [30] und [31].

³³Auf einen quantitativen Signifikanztest wird aufgrund der Deutlichkeit in dieser Arbeit verzichtet.

Rekonstruktion von Zeitreihen durch Spline Approximation

Die Kreisabbildung läßt sich zur Rekonstruktion des Attraktors einsetzen. Da ein allgemeiner, algebraischer Zusammenhang zunächst nicht zu ermitteln ist, wird die Abbildung durch eine Splinefunktion genähert. Der Spline-Algorithmus fittet dazu zwischen jeweils zwei Knotenpunkten lokal ein kubisches Polynom. Ein Intervall zwischen Knotenpunkten faßt mehrere Datenpunkte zusammen. Es kann entweder die Anzahl der Knoten oder ihre konkrete Lage angegeben werden. Zusätzlich ist es möglich, die Stetigkeitsbedingungen der Ableitungen festzulegen und somit z. B. eine abschnittsweise glatte Funktion anzupassen. Es zeigt sich jedoch, daß die Rekonstruktion und die durch die Rekonstruktion bestimmten numerischen Werte, wie z. B. die Windungszahl, nicht sensitiv von den Spline-Bedingungen abhängen. Um möglichst wenig Vorwissen in die Auswertung einfließen zu lassen, wurde deshalb stets die Anzahl der Knoten vorgegeben (10 Knoten, die äquidistant über den Kurvenbereich verteilt sind).

Die Rekonstruktion verläuft iterativ nach folgendem Schema:

$$\begin{aligned}\Phi_n &\Rightarrow \Phi_{n+1} && \text{mittels Splinenäherung} \\ \Phi_n &\Rightarrow r_n && \text{mittels Splinenäherung für den Radius} \\ \Phi_n \text{ und } r_n &\Rightarrow RR_n && \text{mittels des Schwerpunktes aus (4.8)}\end{aligned}$$

Durch Auftragen von RR_n über die summierten RR_n ergibt sich die Zeitreihe. Aus der Abbildung kann zusätzlich die Windungszahl nach (4.13) durch Iteration bestimmt werden.

Punkte einer eindimensionalen Abbildung, die auf der Winkelhalbierenden liegen, sind Fixpunkte der Abbildung. In Abbildung 4.21 kommt die Kurve der Winkelhalbierenden an zwei Stellen sehr nahe. Diese Punkte zeigen sich als Häufungspunkte in der RR -Zeitreihe und korrelieren gerade mit Maximum und Minimum der RSA. Der Teil der Abbildung zwischen der ersten Stelle und der zweiten entspricht der einen Flanke und der Teil zwischen der zweiten und der ersten Stelle der anderen Flanke. Somit läßt sich auch der Asymmetrieindex der rekonstruierten Abbildung bestimmen. Er ergibt sich aus der Anzahl der Iterationen zwischen den Häufungspunkten.

Abbildung 4.23 zeigt die originale und die rekonstruierte Abbildung und die zugehörigen Zeitreihen. Die durch Rekonstruktion bestimmten numerischen Größen lassen sich mit den aus der Zeitreihe berechneten vergleichen:

		original	rekonstruiert
Proband 1	Windungszahl	11.6	11.4
	Asymmetrieindex	- 0.23	- 0.23
Proband 2	Windungszahl	9.9	10.0
	Asymmetrieindex	- 0.14	- 0.12
Proband 3	Windungszahl	9.5	9.3
	Asymmetrieindex	-0.23	-0.22

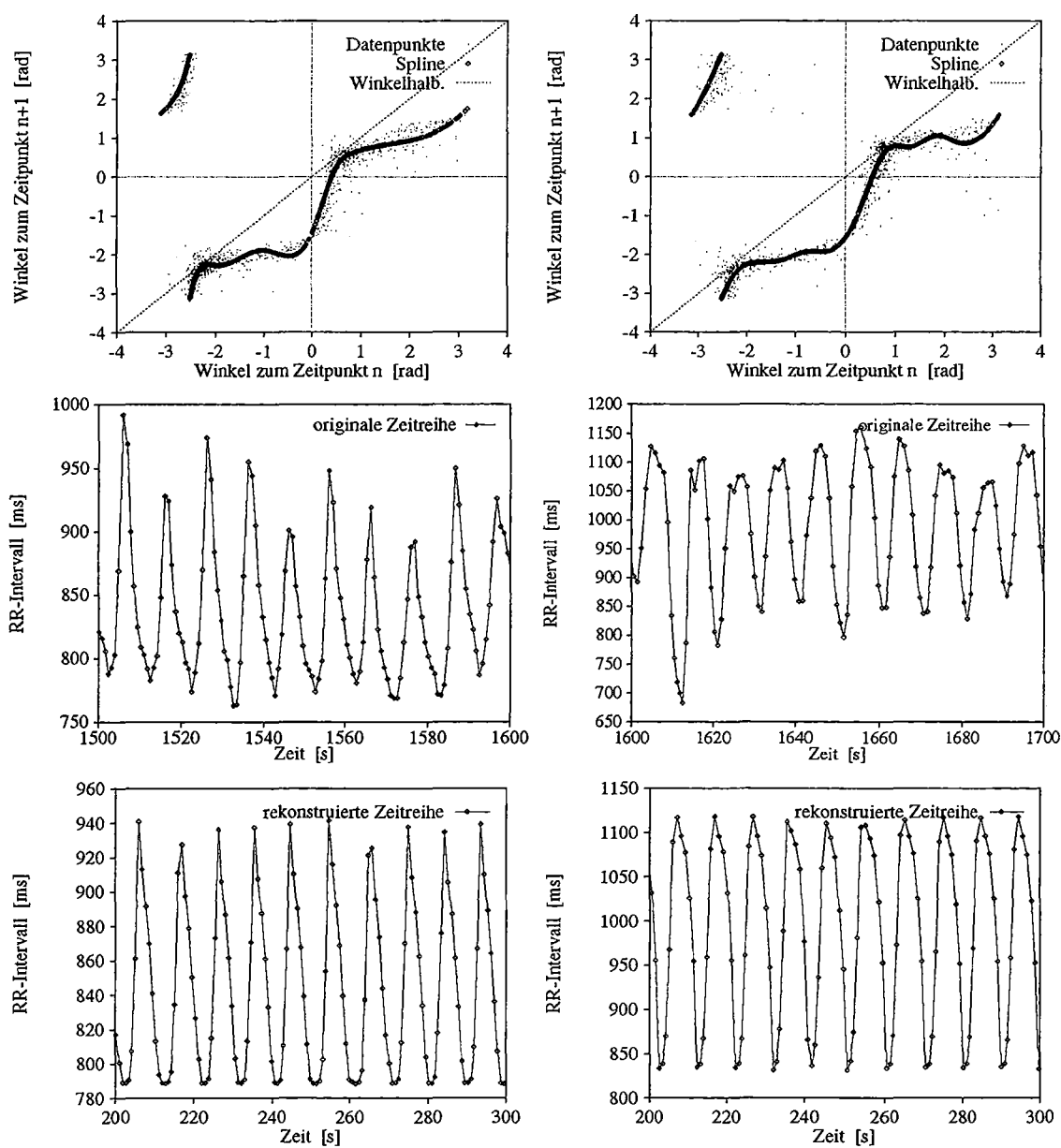


Abbildung 4.23: Vergleich von originalen und rekonstruierten Daten. Neben der Kreisabbildung (oben) sind die Zeitreihen der Herzschlaglängen dargestellt, wobei links die Daten von Proband 1 und rechts die von Proband 2 verwendet wurden.

Der Vergleich der Zeitreihen und der numerischen Größen zeigt, daß wesentliche Eigenschaften der Dynamik durch die eindimensionale Winkelabbildung rekonstruiert werden können:

- Proband 1 zeigt eine Häufung von kurzen Herzschlägen. Es befinden sich mehr Herzschläge auf der abfallenden Flanke als auf der aufsteigenden. Dies entspricht einem negativen Asymmetrieindex. Die Anzahl der Herzschläge pro Atemzyklus wird gut reproduziert. Die Abstände zwischen den RR-Intervallen verkürzen sich auf der abfallenden Flanke, das System nähert sich in einer geometrischen Folge dem Minimum.
- Proband 2 zeigt hingegen eine Häufung von langen Herzschlägen. Der Asymmetrieindex ist ebenfalls negativ. Auch hier stimmt die Windungszahl gut überein. Die Abstände der RR-Intervalle vergrößern sich auf der abfallenden Flanke, das System nähert sich, zeitlich rückwärts betrachtet, dem Maximum mit einer geometrischen Folge.

Durch Rekonstruktion der Dynamik aus der Abbildung der Winkel können somit wesentliche Eigenschaften reproduziert werden. Der Determinismus der RSA bei Taktatmung scheint vollständig in den Winkeln enthalten zu sein, die Radian enthalten lediglich Amplitudeninformation.

Ohne Registrierung der Atmung ist ausschließlich durch die Analyse des Herzschlages eine Bestimmung der 'Atemungsphase'³⁴ und anderer atmungsabhängiger Größen – wie z.B. der Windungszahl – am Herzen möglich.

Folgende Merkmale der RSA lassen sich der Zeitreihe entnehmen und müssen mit Eigenschaften der Kreisabbildung korrelieren:

- Asymmetrieindex³⁵
- Windungszahl
- Lage und Ausgeprägtheit der Häufungspunkte
- Gestalt der Flanken (Entwicklung der Abstände zwischen den RR-Intervallen)

Die Kreisabbildungen aller Probanden scheinen invertierbar zu sein. Dies entspricht einer nicht-chaotischen Abbildung. In 'klassischen', auch analytisch gut verstandenen Kreisabbildungen entspricht dieser nicht-chaotische Bereich Fällen nicht allzu

³⁴Damit ist die Phase eines Oszillators gemeint und nicht die physiologische Atemphase.

³⁵Es ließe sich noch ein zweiter Asymmetrieindex definieren, der den Atemzyklus nicht in länger und kürzer werdende Herzschläge, sondern in Herzschläge größer bzw. kleiner als ein Mittelwert einteilt. Letztere Aufteilung entspräche allerdings keiner physiologischen Klassifizierung, während erstere mit Inspiration bzw. Expiration korrespondiert. Deshalb wird auf die Einführung eines zweiten Asymmetrieindex verzichtet.

starker Kopplung.

Die Gestalt der Kreisabbildung ist für verschiedene Probanden ähnlich. Die Kurve besteht aus vier Abschnitten. Zwei der Eckpunkte liegen nahe an der Winkelhalbierenden, zwei sind weiter davon entfernt. Trotz der Ähnlichkeit der Kurven sind die Zeitreihen unterschiedlich. Um herauszufinden, welche Kurveneigenschaften welche Auswirkungen auf die Zeitreihe haben, wird eine Modellabbildung konstruiert und verwendet.

Rekonstruktion durch ein abschnittsweise lineares Modell

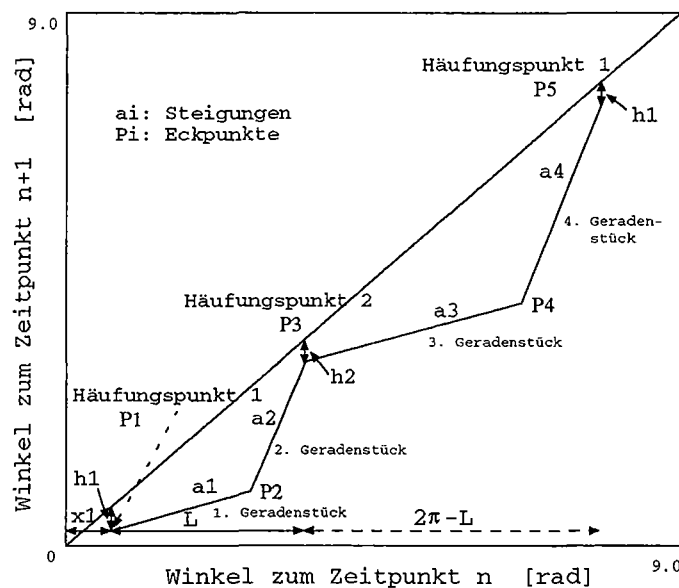


Abbildung 4.24: Parameter der konstruierten Modellabbildung

Motiviert durch die Gestalt der experimentellen Abbildungen wird eine abschnittsweise lineare Abbildung konstruiert (Abb. 4.24). Sie besteht aus vier Geradenstücken, die stetig aneinandergesetzt werden. Zur vollständigen Bestimmung der Abbildung sind 8 Parameter nötig:

- a_1 Steigung des ersten Geradenstückes
- a_2 Steigung des zweiten Geradenstückes
- a_3 Steigung des dritten Geradenstückes
- a_4 Steigung des vierten Geradenstückes
- h_1 Abstand des Schnittpunktes zwischen 4. und 1. Geradenstück zur Winkelhalbierenden
- h_2 Abstand des Schnittpunktes zwischen 2. und 3. Geradenstück zur Winkelhalbierenden
- L Abstand zwischen den beiden Schnittpunkten
- x_1 Ordinate des Schnittpunktes zwischen 4. und 1. Geradenstück

Damit ergeben sich folgende Geradengleichungen:

Zwischen den Punkten P_1 ³⁶ und P_2

$$\Phi_{n+1} = a_1 \Phi_n - h_1 + x_1 - x_1 a_1 \quad (4.14)$$

Zwischen den Punkten P_2 und P_3

$$\Phi_{n+1} = a_2 \Phi_n + l - h_2 + x_1 - a_2(x_1 + L) \quad (4.15)$$

Zwischen den Punkten P_3 und P_4

$$\Phi_{n+1} = a_3 \Phi_n + L - h_2 + x_1 - a_3(x_1 + L) \quad (4.16)$$

Zwischen den Punkten P_4 und P_5

$$\Phi_{n+1} = a_4 \Phi_n - h_1 + x_1 + 2\pi - a_4(x_1 + 2\pi) \quad (4.17)$$

Für jedes Geradenstück läßt sich theoretisch bestimmen, wie lange maximal iteriert werden muß, bis das System in den nächsten Abschnitt übergeht. Die Ableitung für die allgemeine Darstellung einer solchen Anzahl Iteration n_i befindet sich in Anhang G.

$$n_i = \frac{\ln \frac{H_i}{ls_i}}{\ln \frac{ly_i}{lx_i}} \quad (4.18)$$

	$H_i =$	$x_{P_i} - y_{P_i}$
	$ls_i =$	$x_{P_{i+1}} - y_{P_{i+1}}$
mit	$ly_i =$	$y_{P_{i+1}} - y_{P_i}$
	$lx_i =$	$x_{P_{i+1}} - x_{P_i}$
x bzw. $y :$		Koordinaten der jeweiligen Punkte P

Die angenäherte Windungszahl ergibt sich als Summe der einzelnen n 's

$$n_{ges} = \sum_{i=1}^4 n_i \quad (4.19)$$

Es handelt sich um eine Abschätzung nach oben, da bei der Ableitung von (4.18) von einem Iterationsbeginn direkt zu Anfang eines Geradenstückes ausgegangen wird. Es wird die maximale Anzahl der Iterationen zwischen P_i und P_{i+1} berechnet.

Auch der in Kapitel 4.1 definierte Asymmetrieindex kann theoretisch bestimmt werden

$$ASY = \frac{n_1 + n_2 - (n_3 + n_4)}{n_1 + n_2 + n_3 + n_4} \quad (4.20)$$

Im Rahmen dieser Modellabbildung lassen sich Asymmetrieindex und Windungszahl sowohl theoretisch berechnen als auch durch Rekonstruktion bestimmen.

³⁶Die Koordinaten der Punkte befinden sich im Anhang F.

Zunächst wird ein Parametersatz als s.g. Referenzfall³⁷ festgelegt. Die Auswertung der experimentellen Zeitreihen zeigt, daß die Häufungspunkte mit dem Maximum und dem Minimum der RSA zusammenfallen. Um eine konsistente Transformation zu erhalten, müssen die Häufungspunkte der Abbildung (d.h. die Ecken nahe der Winkelhalbierenden in Abb. 4.24) auch mit Punkten auf der Winkelhalbierenden im RR_{n+1} -über- RR_n -Poincaré-Graphen (Abb. 4.25) zusammenfallen. Fixpunkte in diesem Graphen müssen auf der Winkelhalbierenden liegen. Außerdem müssen diese Fixpunkte (Häufungspunkte) Extremwerten der Herzschlaglänge entsprechen. Um diese Konsistenz zu gewährleisten, ergeben sich Zuschreibungen für die Radius-Winkel-Abhängigkeit. Abbildung 4.25 links zeigt die im Rahmen des abschnittsweise linearen Modells (Abb. 4.24) getroffene Wahl der Radius-Winkel-Abhängigkeit. Die 'Rugby-Ei'-artige Gestalt ist auch in den experimentellen Daten (rechts in Abb. 4.25, Proband 2) zu sehen. Die stabile und instabile

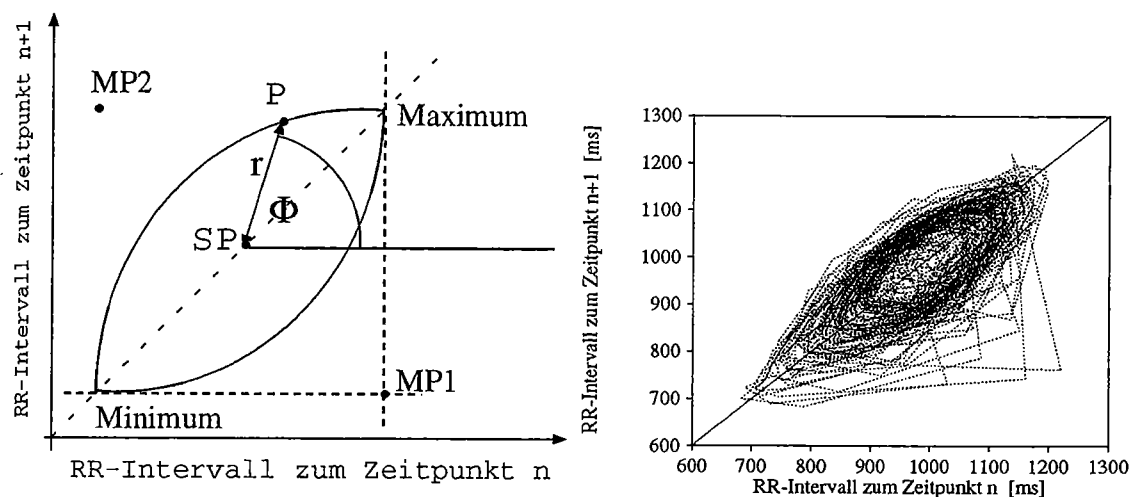


Abbildung 4.25: Konstruierter und realer Zusammenhang zwischen Radius r und Winkel Φ

Mannigfaltigkeit müssen sich in einem bestimmten Winkelbereich dem Häufungspunkt nähern bzw. von ihm entfernen, damit es sich tatsächlich um absolute Extrema handelt. Alle Punkte müssen innerhalb eines Quadranten liegen, der durch Parallelen zu den Achsen, die durch Minima und Maxima führen, gegeben ist. Um möglichst wenige Parameter in die Radius-Winkel-Beziehung einfließen zu lassen, wurden zwei spiegelsymmetrische Viertelbögen mit den Mittelpunkten MP1 und MP2 festgelegt. Der Wert des Radius (also der Abstand zwischen MP1 und Maximum) legt die absolute Größe der RSA fest, beeinflusst aber weder Asymmetrieindex, noch die Windungszahl.

Durch die Beziehungen zwischen den Häufungspunkten von Kreisabbildung, Poincaré-Plot und Zeitreihe ergeben sich im symmetrischen Fall auch unmittelbar die Werte der

³⁷Dieser Referenzfall des phänomenologischen, mit Hilfe der Kreisabbildung konstruierten RSA-Modells steht in keinem Zusammenhang mit dem Referenzfall des mechanistischen RSA-Modells, das in Kapitel 2 vorgestellt wurde.

Parameter x_1 und L . Der Abstand zwischen Minimum und Maximum der Zeitreihe, also auch zwischen den beiden Punkten nahe der Winkelhalbierenden in der Kreisabbildung L ist gerade π . Die Ordinate des ersten Häufungspunktes x_1 beträgt $\frac{\pi}{4}$, damit das Maximum in der Poincaré-Abbildung gerade auf der Winkelhalbierenden liegt (vgl. Abb. 4.25).

Sollte ein Proband z. B. eine Häufung von Herzschlägen auf einer Flanke zeigen, sind L und x_1 entsprechend zu variieren.

Die restlichen Parameter wurden so eingestellt, daß die Zeitreihe realistische Werte für Asymmetrieindex und Windungszahl liefert und physiologisch plausibel aussieht (Abb. 4.26).

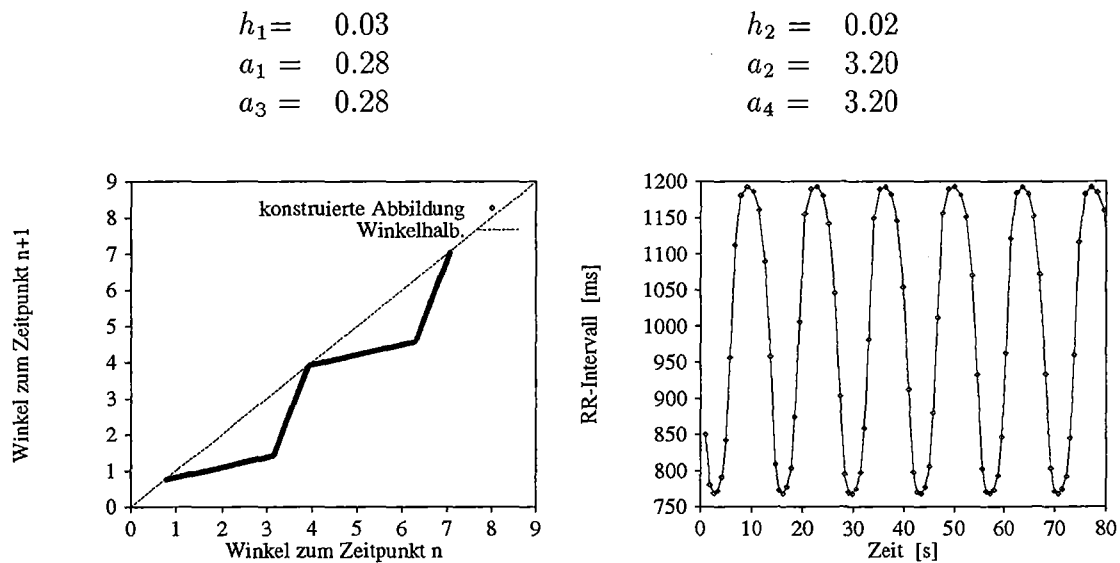


Abbildung 4.26: Kreisabbildung und daraus resultierende Zeitreihe für den Referenzfall der konstruierten, abschnittsweise linearen Abbildung

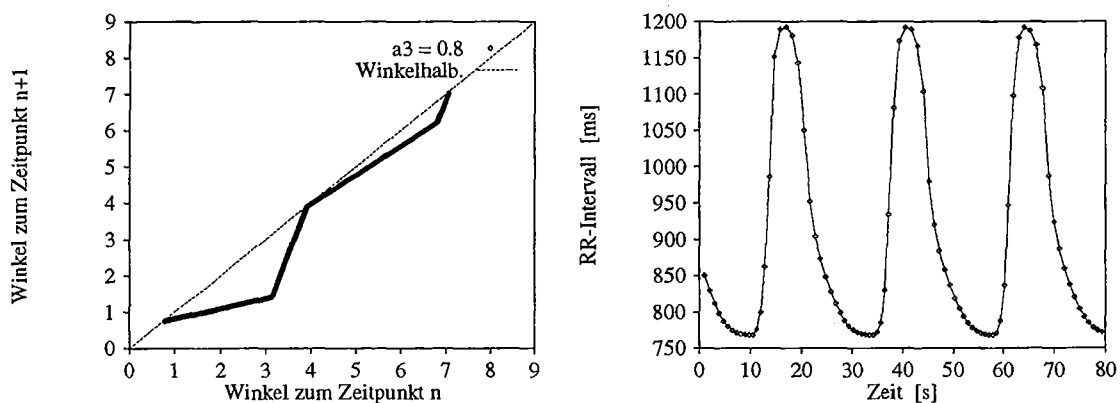


Abbildung 4.27: Abbildung und Zeitreihe, wenn ausgehend vom Referenzfall 4.26 der Parameter a_3 verkleinert wird.

Ausgehend von diesem Datensatz kann nun jeweils ein Parameter variiert werden. Im Rahmen der Auswertung erhält man auf diese Weise eine Zuordnung zwischen Kurvenparametern und Eigenschaften der Zeitreihe. Die konkreten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Abbildung 4.27 zeigt als Beispiel die Auswirkung der Variation der Steigung a_3 .

Param.	Wert	berechnet		rekonstruiert		ZR-Merkmal
		Asy.	Wdgz.	Asy.	Wdgz.	
alle	Ref.fall	-0.01	14.0	-0.02	14.1	
a_1	0.0001	-0.22	11.5	-0.19	11.7	Sprung ins Max. rein
a_1	0.8	0.40	23.4	0.39	23.5	geometr. Folge ins Max. rein
a_2	1.2	0.48	27.0	0.47	27.4	geometr. Folge aus Min. raus
a_2	70	-0.22	11.5	-0.22	11.8	Sprung von Min. weg
a_3	0.0001	0.2	11.2	0.24	11.2	Sprung ins Min. rein
a_3	0.8	-0.43	24.8	-0.44	25.0	geometr. Folge ins Min. rein
a_4	1.2	-0.44	25.2	-0.45	25.3	geometr. Folge aus Max. raus
a_4	70.0	0.20	11.8	0.20	11.9	Sprung von Max. weg
h_1	0.008	-0.01	16.2	-0.03	16.3	Häufung bei Max.
h_2	0.008	-0.01	15.5	0.02	15.7	Häufung bei Min.
L	2.0	0.30	13.8	0.32	13.8	Häuf. auf aufst. Flanke statt Min.
L	4.2	-0.36	13.8	-0.38	13.9	Häuf. auf abst. Flanke statt Min.
x_1	0.2	0.01	14.0	-0.02	14.2	Häuf. auf aufst. und abst. Flanke
x_1	1.5	0.01	14.0	0.02	14.2	Häuf. auf aufst. und abst. Flanke

Durch die Konstruktion einer Modellabbildung ist es gelungen, Zeitreiheneigenschaften Kurvenparametern zuzuordnen. Die experimentellen Zeitreihen können mit neuen charakteristischen Kenngrößen beschrieben werden; dies sind gerade die acht Parameter. Jeder Kenngröße entspricht eine Zeiteiheneigenschaft.

Anwendung auf experimentelle Zeitreihen

Die definierten Parameter können nun für die experimentell aufgenommenen Zeitreihen bestimmt werden. Steigungen und Abstände zur Winkelhalbierenden sind gut definierte Größen.

Proband	h_1	h_2	a_1	a_2	a_3	a_4	L	x_1
Proband 1	0.059	0.026	0.289	4.975	0.268	2.769	2.505	1.396
Proband 2	0.092	0.184	0.226	2.492	0.178	3.094	3.239	0.565
Proband 3	0.119	0.179	0.530	2.070	0.307	2.643	3.523	0.752

Die Kurvenparameter wurden dabei graphisch bestimmt. Dadurch sind sie mit einem recht großen Fehler behaftet. Sinnvoller wäre es, die geometrischen Größen algorithmisch mittels Optimierung zu bestimmen. Dies wird in einem auf dieser Arbeit aufbauenden nächsten Schritt sicher geschehen. Mit Hilfe der Modells läßt sich nun eine Abbildung konstruieren. Aus ihr können Windungszahl und Asymmetrieindex als Charakteristika der Zeitreihe berechnet und per Rekonstruktion bestimmt werden. Die resultierenden Zeitreihen sind in Abbildung 4.28 dargestellt, während die folgende Tabelle die numerischen Ergebnisse enthält.

		original	berechnet	rekonstruiert	Abweichung ³⁸
Proband 1	Windungszahl	11.6	12.5	12.6	7.8%
	Asymmetrieindex	-0.23	-0.21	-0.21	8.7%
Proband 2	Windungszahl	9.9	8.6	8.9	13.1%
	Asymmetrieindex	-0.14	-0.12	-0.16	14.3%
Proband 3	Windungszahl	9.5	10.7	10.8	12.6%
	Asymmetrieindex	-0.23	-0.15	-0.16	34.8%

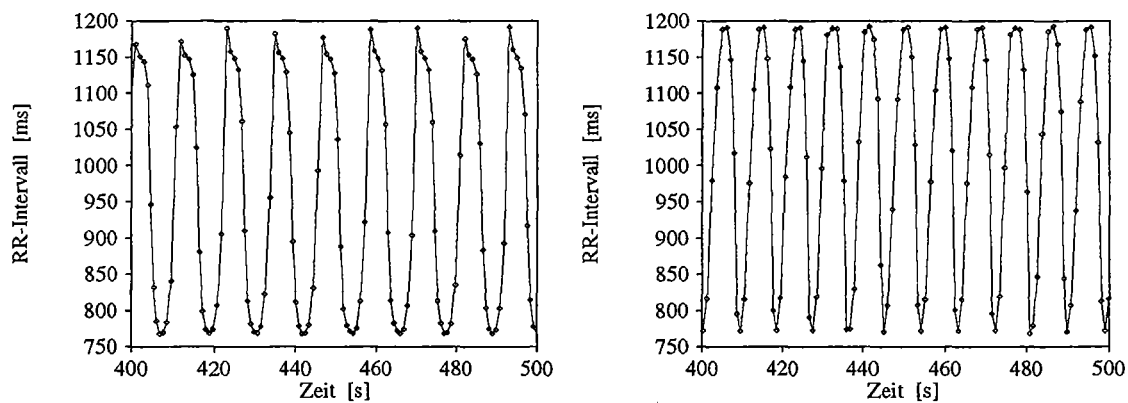


Abbildung 4.28: Aus den experimentellen Kreisabbildungen wurden die 8 Kurvenparameter bestimmt. Über die Modellabbildung wird eine Zeitreihe rekonstruiert. Links: Proband 1, rechts: Proband 2, vgl. Ab. 4.23.

Wesentliche Charakteristika der Zeitreihen können durch das Geradenmodell erfaßt werden. Abweichungen entstehen aufgrund verschiedenster Fehler. Die Bestimmung der geometrischen Parameter ist fehlerbehaftet, das Modell an sich idealisiert die reale Abbildung und schließlich bewirkt die Rekonstruktion eine Abweichung. Die exakte Rekonstruktion besitzt keine besondere Wichtigkeit, da der Sinn der abschnittsweise linearen Abbildung darin liegt, Trends und hervorstechende Eigenschaften zu reproduzieren. Dies gelingt mit dieser Methode ausreichend gut. Es ist eher positiv überraschend, daß auch ähnliche quantitative Ergebnisse erzeugt werden können.

³⁸ Abweichung zwischen den originalen Werten und den mittels der konstruierten Abbildung berechneten

Ergebnisse der Untersuchung experimenteller Zeitreihen

- Bei Taktatmung zeigt sich eine starke Kopplung der Atmung an den Herzschlag. Die Variation der Herzschlaglängen ist durch die RSA dominiert. Die wesentliche Dynamik läßt sich auf einen **eindimensionalen Determinismus** reduzieren.
- Aufgrund der kurzen Zeitskala der Variation muß der **Parasympathikus Vermittler der RSA** sein. Einflüsse auf längerer Zeitskala, wie z.B. sympathische oder hormonelle, haben geringere Bedeutung.
- Es gelingt eine **Zuordnung von geometrischen Kurvenparametern zu Eigenschaften der RR-Intervall-Zeitreihe**. Die Parameter können zur Bestimmung von Kenngrößen der RSA und zur Differenzierung von Probanden eingesetzt werden. Neue Kenngrößen wie z.B. die Art der Verteilung der Herzschläge auf den Flanken (geometrische Folge oder nicht) lassen sich qualitativ und quantitativ fassen. Ihre klinische Relevanz muß natürlich noch gezeigt werden. Bis dahin können sie zur Charakterisierung der RSA dienen.
- **Alle Parameter und Kenngrößen können ohne Information über die Atmung bestimmt werden.** Die Phase der Atmung kann am Herzen bestimmt werden. Damit kann der Herzschlag zur Analyse der Atmungsoszillatoren eingesetzt werden.

4.4.4 Modellzeitreihen

Mit Hilfe der Kreisabbildungen als Methode der Zeitreihenanalyse ist es gelungen, die mit der Taktatmung einhergehende Herzschlag-Dynamik durch eine eindimensionale Abbildung mit entsprechenden Kurvenparametern zu beschreiben. Nun kann man auch das in Kapitel 2.4 formulierte Modell der RSA mit der gleichen Methode untersuchen. Das Ziel ist erneut, qualitative und quantitative Aussagen über den Parameter- und den Zustandsraum machen zu können. Zunächst soll der Referenzfall³⁹ betrachtet werden.

Referenzfall

Betrachtet man die Winkelabbildung in Bild 4.29, so zeigt sich – wie bereits bei den anderen verwendeten Analysemitteln – eine gute Übereinstimmung der simulierten und der experimentellen Daten. Die Abbildung besitzt dieselben charakteristischen Eigenschaften: Eindimensionalität, vier verschiedene Kurvenabschnitte und zwei Punkte, die nahe an die Winkelhalbierende reichen.

³⁹Die Atemzyklusdauer wurde so vergrößert, daß sich eine dem experimentellen Fall vergleichbare Windungszahl ergibt.

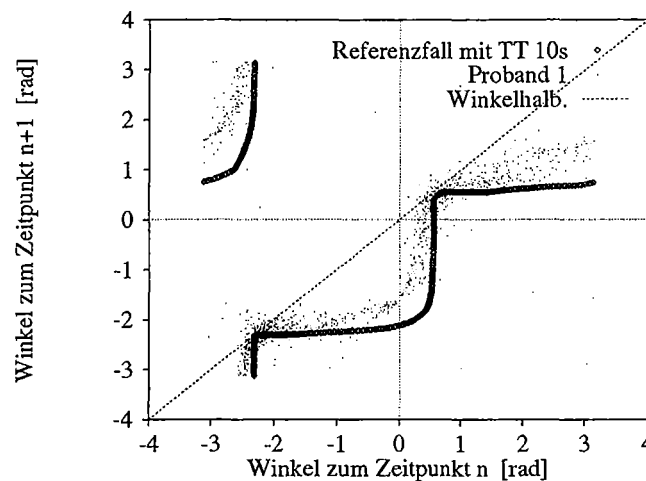


Abbildung 4.29: Vergleich von Probanden-Daten (Punkte) mit dem Referenzfall des RSA-Modells. Beide Abbildungen haben die gleiche Windungszahl. Für den Referenzfall wurde dazu die Atemzyklusdauer auf 10s erhöht.

Überblick über den Parameterraum

Vor der Variation der Parameterwerte um ihre im Referenzfall eingestellten Werte wurden zunächst die Auswirkungen der einzelnen Oszillatoren v.a. in Hinblick auf die Dimensionalität der Abbildung untersucht. Die Abbildungen sowie eine konkrete Beschreibung befinden sich im Anhang E.2. An dieser Stelle sollen nur Ergebnisse genannt werden:

Auch mit der Methode der Kreisabbildung bestätigt sich, daß die Kopplung der Atmung über den indirekt zentralen Oszillator entscheidend für die Entstehung und die Gestalt der RSA im Modell ist. Aus der Tatsache, daß zwischen dem Referenzfall und den experimentellen Ergebnissen eine Übereinstimmung herrscht, kann eine gewisse physiologische Relevanz der Aussage und somit des Modells angenommen werden. Abgesehen von einer Variation des indirekt zentralen Oszillators zeigt im Referenzfall nur eine Variation der Kopplungsstärke des direkt zentralen Oszillators bei Wirkung über den Parasympathikus einen Effekt auf die RSA. Die Feinjustierung gelingt mittels dieses Parameters *czp*. Wird er im Referenzfall erhöht, gelingt eine bessere Übereinstimmung mit experimentellen Daten.

Den Parameterraum in Hinblick auf Windungszahl und Asymmetrieindex zu untersuchen, ist wenig sinnvoll. Diese Größen können direkt aus der Zeitreihe exakter bestimmt werden. Es ist allerdings möglich zu untersuchen, ob die Modelldynamik im Rahmen der Variation um den Referenzfall chaotisches Verhalten zeigt oder nicht. Diese Diskriminierung kann über den Lyapunovexponenten und die Invertierbarkeit der Kreisabbildung geschehen. Auch die Frage, ob Eindimensionalität nur an singulären Punkten vorherrscht, ist von Interesse. Im Referenzfall ergibt sich ein Lyapunov-Exponent von 0.003. Im Rah-

men der Genauigkeit der numerischen Bestimmung der Steigung⁴⁰ entspricht dies Null und somit einem nicht-chaotischen Fall.

Es sollen nur die wichtigsten Ergebnisse dieser Parameterstudie mittels Kreisabbildungen vorgestellt werden:

- Nur an wenigen, speziellen Orten im untersuchten Parameterraum liegen Abweichungen von der Eindimensionalität vor.
- Für bestimmte, ausgezeichnete Werte der Parameter der sympathischen und der parasympathischen Verzögerungsgleichungen liegt keine eindimensionale Abbildung vor. In der Zeitreihe zeigt sich dies durch das Auftreten von einer s.g. "Knie"-Struktur. Dabei fallen die Herzschläge nicht monoton, sondern werden etwa in der Mitte der abfallenden Flanke noch einmal länger, bevor dann endgültig das Minimum erreicht wird. Die Werte, bei denen keine Eindimensionalität mehr vorliegt, sind allerdings definitiv im nicht-physiologischen Rahmen, z. B. wenn die Abbauzeit des Noradrenalins auf $\Delta NA = 0.1s$ eingestellt wird. Dieser Wert ist unrealistisch klein.
- Wird der Einfluß des Parasympathikus erhöht, setzt sich seine Autooszillation durch. Die dadurch entstandene Periode-2-Dynamik der Herzschlaglängen überlagert sich der Atemdynamik. Eine eindimensionale Abbildung liegt nicht mehr vor. Interessant ist, daß sich die Autooszillation in der Kreisabbildung bereits bei kleineren Werten der parasympathischen Ankopplung cbp auswirkt als z. B. bei der symbolischen Dynamik. Auch in der Zeitreihe ist erst bei etwas höheren Werten eine sich der Atmung überlagernde Dynamik zu erkennen. Die **Methode der Winkelabbildung ist sehr sensitiv**. Auch bei einer Erhöhung der phasischen Komponenten der Barorezeptor-Feuerung wird die parasympathische Eigenschwingung angeregt.
- Wird die Ankopplung des indirekt zentralen Oszillators cb Null gesetzt, ist die Abbildung nicht mehr eindimensional, deutlich sind Windungen zu erkennen. Doch bereits ab einem Wert von $cb = 0.05$ wird die Kurve eineindeutig. Es liegt eine eindimensionale Dynamik vor. Wird cb variiert, verschiebt sich die Lage des Häufungspunktes. Bei kleinen Werten liegt er bei großen RR-Intervallen, also im oberen Teil der Kurve, bei großen Werten im unteren. Große Werte von cb bedeuten eine starke Kopplung des Atmungseinflusses an den Herzschlag. Je mehr sich der Wert 1 nähert, desto weniger wird die Barorezeptor-Information während der Inspiration durchgeschaltet. Das Maß der Durchschaltung wird auch durch die Steilheit der Oszillatorkurve bestimmt. Wird der Parameter $P3$ klein eingestellt, fällt die Atmungskurve nach der Phase 1 der Expiration stark ab (vgl. Abb. 2.9), es wird wenig durchgeschaltet. Wird $P3$ erhöht, ergibt sich eine Häufung im oberen

⁴⁰Die Steigung wurde – ähnlich wie im Falle der experimentellen Daten – über einen Splinefunktion bestimmt.

Abschnitt der Winkelabbildung, bei Erniedrigung im unteren Abschnitt. Da durch Veränderung der Expirationszeit RBT_{e2} ebenfalls die Oszillatorgestalt beeinflusst wird, zeigt auch dieser Parameter ähnliche Auswirkungen auf die Kreisabbildung. Wird RBT_{e2} erniedrigt, wird der Häufungspunkt vom oberen Kurvenabschnitt auf den unteren verlagert.

- **Für keine Parametervariation wurde eine chaotische Dynamik gefunden.** Für Parametereinstellungen, an denen die Kurve mehrdimensional wird, könnte allerdings Chaos vorliegen. Dies müßte mit anderen Methoden nachgewiesen werden.

Die Zeitreihenanalyse experimenteller und simulierter Zeitreihen mittels Kreisabbildungen zeigt sich als sehr gute Methode, Aussagen über die Dynamik der RSA zu machen. Mit ihrer Hilfe konnte ein eindimensionaler Determinismus nachgewiesen werden. Darüberhinaus gelang eine Zuordnung von geometrischen Kurvenparametern zu Zeitreihen-Kenngrößen. Die RSA läßt sich somit durch 8 Parameter und eine Zustandsgröße beschreiben. Des Weiteren gelang es zumindest ansatzweise, Modellparameter mit den rein phänomenologischen Kurvenparametern zu verknüpfen. Dadurch lassen sich Kurveneigenschaften mit physiologischen Größen koppeln.

4.5 Zusammenfassende Aussagen über den Parameterraum

Bifurkations- und Sensitivitätsstudie

Um alle Analysemittel gemeinsam einzusetzen, wurde für jeden Parameter eine Bifurkationsstudie durchgeführt. Dabei wurde der Parameter um seinen Wert im Referenzfall variiert, alle anderen Parameter konstant gehalten. Für die entstandene Zeitreihe wurden die häufigsten Wörter, Windungszahl, Eineindeutigkeit der Kreisabbildung und Lyapunov-Koeffizient, RSA-Amplitude, Asymmetrieindex, Periodenlänge, Anzahl der Herzschläge im Atemintervall, mittlerer Abstand der RR-Intervalle und mittlere Herzschlaglänge bestimmt.

Ergänzend wurde eine Sensitivitätsstudie für jeden Parameter durchgeführt, um zu untersuchen, welche prozentualen Änderungen welche Auswirkungen auf die RSA, den Asymmetrieindex und die häufigsten Wörter haben. Eine genauere Darstellung dieser Studie und der Ergebnisse ist in Anhang E.3 angeführt.

Die wichtigsten Resultate beider Studien sollen genannt werden.

- Eine Übereinstimmung von simulierten und experimentellen Eigenschaften der RSA gelingt. Dazu werden nur wenige der abgebildeten Rückkopplungsschleifen benötigt. **Viele der modellierten Effekte tragen nicht entscheidend zur Entstehung und Gestaltung der RSA bei.** Dies sind z.B. die Kompensation der diastolischen Blutdruck-Schwankungen und der Einfluß des Sympathikus auf die Herzkraft.
- **Der mechanische Oszillator sowie der Einfluß des direkt zentralen über den Sympathikus spielen in der im Modell abgebildeten Form keine Rolle.** Ihre Kopplungsparameter cm und czs können Null gesetzt werden, ohne daß sich deutliche Veränderungen ergeben. **V.a. der indirekt zentrale Oszillator ist für die Dynamik der RSA verantwortlich.** Die Gestalt seiner Kurve korreliert mit verschiedenen Eigenschaften der Zeitreihe, etwa dem Asymmetrieindex. Die Übertragbarkeit dieser Relevanz auf die Realität ist ansatzweise möglich. Denn es zeigt sich, daß mittels der für Rb angenommenen Kurve, wesentliche experimentelle Ergebnisse sehr gut reproduziert werden können.
- Die Phasenbeziehung *PHBZ* zwischen den zentralen Oszillatoren wirkt sich deutlich auf die Dynamik aus. Sie konnte jedoch mittels der symbolischen Dynamik gut an experimentelle Daten angepaßt werden. *PHBZ* darf nur wenige 100ms groß sein.
- Die sympathische Rückkopplung ist an der Gestalt der RSA kaum beteiligt. **Die RSA entsteht aufgrund der parasympathischen Rückkopplung.**

4.6 Fazit der qualitativen und quantitativen Analyse

- Modellanalyse

- V.a. mittels Bifurkationsstudien gelingt es, einen Überblick über das Modellverhalten zu bekommen und nach sensiblen und weniger sensiblen Parametern zu differenzieren. Nur wenige Parameter haben einen Einfluß auf die Struktur der Herzschlagvariation.
- Modellsimulationen können in gute Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen gebracht werden; das Modell dadurch weiter validiert und Parameter eingestellt werden.
- Ansatzweise gelingt es durch die Analyse mittels Kreisabbildungen, den Modellgrößen physiologische Charakteristika der experimentellen Zeitreihen zuzuordnen.
- Der indirekt zentrale Atmungseinfluß dominiert deutlich die Dynamik der RSA. Den beiden anderen Oszillatoren kommt nur eine unbedeutende Funktion bei der Genese der RSA zu.

- Zeitreihenanalyse

- Durch den Einsatz von symbolischer Dynamik gelingt der Nachweis eines Phaselockings zwischen einem zentralen respiratorischen und einem mechanischen Oszillator. Dies ist ein Nachweis für die Existenz eines zusätzlichen zentralen Atmungsoszillators.
- Mittels Kreisabbildungen läßt sich ein eindimensionaler Determinismus der Herzschlaglängen-Abfolge in Taktatmungsdaten nachweisen und quantitativ erfassen. Die geometrischen Parameter der Kreisabbildung können zur Charakterisierung von Probanden eingesetzt werden.

Kapitel 5

Zusammenfassung und Ausblick

Zum Verständnis der Genese der respiratorischen Sinusarrhythmie und zur Analyse kardiorespiratorischer Oszillatoren wurde ein nichtlineares, mechanistisches Modell der RSA formuliert (Kapitel 2.4), das drei verschiedene Kopplungsmechanismen der Atmung an die Baroreflex-Kontrollschleife in Form externer Oszillatoren unterscheidet.

Im Rahmen der Modellvalidierung (Kapitel 3) wurde durch Simulationen gezeigt, daß die modellierte Baroreflexschleife die in der Literatur untersuchten physiologischen Mechanismen zwischen kardiorespiratorischen Parametern gut abbildet.

Wesentliches Ergebnis der qualitativen Modellanalyse mit Hilfe von ein- und zweidimensionalen Bifurkationsdiagrammen (Kapitel 4.1) ist die Unterscheidung der 41 Parameter nach sensitiven und nicht sensitiven Einflüssen auf die Herzschlagvariation. Entscheidend für die Gestalt der RSA ist der indirekt zentrale Atmungsoszillator.

Parameteranpassungen wurden mit verschiedenen Methoden vorgenommen:

- Die Parameter der Verzögerungsgleichungen der Impulsantwortfunktionen des autonomen Nervensystems wurden mit Hilfe von Phasenantwortkurven eingestellt (Kapitel 4.2).
- Experimentelle und simulierte RR-Intervall-Zeitreihen wurden mittels symbolischer Dynamik (Kapitel 4.3) und durch Reduzierung auf Kreisabbildungen (Kapitel 4.4) ausgewertet. Eine Übereinstimmung der Ergebnisse gelang v.a. durch die Einstellung der Parameter des indirekt zentralen Atmungseinflusses.

Die Zeitreihenanalyse der experimentellen Daten mit den beiden genannten Methoden lieferte auch modellunabhängig Aussagen über die kardiorespiratorischen Oszillatoren:

- Bei langsamer Taktatmung konnte mit Hilfe der symbolischen Dynamik ein 1:2-Phaselocking zwischen einem mechanischen und einem zentralen respiratorischen Oszillator nachgewiesen werden.

- Mit der Methode der Kreisabbildungen gelang der Nachweis und die Quantifizierung eines eindimensionalen, nichtlinearen Determinismus in Taktatmungsdaten.

Gerade die Methode der Kreisabbildungen scheint geeignet, um die RSA quantitativ zu beschreiben. Auf die genannten Ergebnisse aufbauend könnten die geometrischen Parameter der experimentellen Kreisabbildungen im Rahmen einer automatischen Parameteranpassung bestimmt und über das mechanistische RSA-Modell physiologischen Eigenschaften zugeordnet werden.

Zu überprüfen ist darüberhinaus, ob durch die Analyse mittels Kreisabbildung Aussagen über die Phasenlage zwischen der Atemmechanik und einem zentralen Atmungsoszillator gemacht werden können. Auch die Situation der Spontanatmung müßte näher untersucht werden.

Das mechanistische RSA-Modell könnte auf der Basis der qualitativen Analyse vereinfacht und an experimentelle Zeitreihen angepaßt werden.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die vielfältige Unterstützung verschiedenster Menschen nicht zustande gekommen. Dafür möchte ich mich bei allen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Dr. F. Drepper für die lehrreiche Betreuung, für die vielen Diskussionen und auch für den Freiraum, den er mir ließ.

Herrn Prof. Dr. J. Schnakenberg, der mich nicht nur im Rahmen der Diplomarbeit, sondern auch in allgemeinen Fragen des Studiums unterstützt und beraten hat.

Herrn Prof. Dr. H. Müller-Krumbhaar für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. H.-H. Abel für die vielen Unterrichtsstunden in Physiologie, seine Offenheit für physikalische Gedanken und seinen Einsatz.

Herrn Dipl. Phys. Michael Schiek, dessen Modellversion und Zeitreihen Basis meiner Arbeit sind.

den (ehemaligen) 'ATÖ'-lern, die ich stets um Rat fragen oder um Hilfe bitten konnte, v.a. Ralf Engbert, auf dessen Programme zur Farbkodierung ich zurückgreifen konnte.

Frau Dipl. Phys. Angela Hilgers für die tatkräftige Unterstützung auf vielen Ebenen. meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für den ideellen, menschlichen, inhaltlichen und finanziellen Beistand während des Studiums.

allen Freundinnen und Freunden, die auf unterschiedlichste Art dazu beigetragen haben, daß diese Arbeit entstanden ist.

Anhang

A Parametersatz des Referenzfalles

Parameter	Bedeutung	Wert
Gleichgewichtswerte		
PP_G	Pulsdruck	40.0 mmHg
PD_G	diastolischer Druck	80.0 mmHg
PS_G	systolischer Druck	120.0 mmHg
RR_G	Herzschlaglänge	1.0 s
T_G	arterielle Zeitkonstante	4.0 s
Herzgrößen		
TAP	Aktionspotential-Dauer	0.3 s
RR_0	Herzschlaglänge des denervierten Herzens	0.5 s
RR_{max}	maximale Herzschlaglänge	4.0 s
RR_c	Herzschlaglänge bei max. symp. und paras. Innervation	3.0 s
S	Schwellenpotential	$\Delta = 20.0$ mV
Sympathikus		
qs	Ordnung der Verzögerung	10.0
Δs	Verzögerungszeit	0.1 s
ΔNA	Abbauzeit des Noradrenalins	1.5 s
Es_G	Grundtonus	0.5
Parasympathikus		
qp_p	Ordnung der phasischen Verzögerung	5.0
Δp_p	phasische Verzögerungszeit	0.12 s
qp_t	Ordnung der tonischen Verzögerung	3.0
Δp_t	tonische Verzögerungszeit	0.48 s
cph	Gewichtung der phasischen Komponenten	0.3

Parameter	Bedeutung	Wert
Kopplungsparameter		
<i>cbp</i>	Kopplungsstärke	1.8
<i>cbs</i>	Kopplungsstärke	17.0
<i>ck</i>	Kompensationsgrad der diastol. Blutdruckschwank.	0.2
<i>ct</i>	Stärke des symp. Einflusses auf die art. Zeitkonst.	0.0
<i>cp</i>	Stärke des symp. Einflusses auf die Herzkraft	0.0
<i>cc₁</i>	Treppenphänomen der Herzkraft	2.0
<i>cc₂</i>	Treppenphänomen der Herzkraft	4.0
<i>cc₃</i>	Treppenphänomen der Herzkraft	2.0
<i>cm</i>	Stärke der atemmechanischen Modulation	3.0
<i>cb</i>	Stärke der Modulation durch den indirekt zentr. Osz.	0.56
<i>czs</i>	Stärke der Modulation durch den direkt zentr. Osz., symp.	2.5
<i>czp</i>	Stärke der Modulation durch den direkt zentr. Osz., paras.	0.1
Atmungsgrößen		
<i>TT</i>	Atemzyklusdauer des zentralen Oszillators	5.0 s
<i>Te₁</i>	Dauer der Phase 1 der Expiration	1.0 s
<i>Te₂</i>	Gesamtdauer der Expiration	3.5 s
<i>RbTT</i>	Atemzykluszeit des indirekt zentralen Oszillators	5.0 s
<i>RbTe₁</i>	Dauer der Phase 1 der Expiration	1.0 s
<i>RbTe₂</i>	Gesamtdauer der Expiration	3.5 s
<i>P3</i>	Wert des ind. zentr. Osz. am Ende der Expiration	0.1
<i>RmTT</i>	Atemzykluszeit des mechanischen Oszillators	5.0 s
<i>L</i>	Dauer der expiratorischen Pause (Plateau in Rm)	2.0 s
<i>PHBZ</i>	Phasenverschiebung von Rz zu Rb	0.0 s
<i>PHBM</i>	Phasenverschiebung von Rm zu Rb	1.5 s
sonstige Simulationsgrößen		
<i>TU</i>	Zeitschritt der Simulation	0.02 s
<i>TRANS</i>	Transientendauer	400 s
<i>Sig</i>	Rauschamplitude auf den Pulsdruck	0.0

B Ableitung der Depolarisationsgeschwindigkeit

Ausgehend von der Darstellung für die Herzfrequenz 2.5 soll nun unter Berücksichtigungen der Grenzwerte für E_s und E_p die Darstellung für Depolarisationsgeschwindigkeit 2.3 abgeleitet werden.

$$\frac{1}{RR} = \frac{a + \frac{E_s}{1+E_s}}{b - c \frac{E_s}{1+E_s} + d \frac{E_p}{1+E_p}} = f(E_s, E_p) \quad (\text{B.1})$$

$E_s \rightarrow 0, E_p \rightarrow 0$

Dieser Grenzfall beschreibt das denervierte Herz.

$$\begin{aligned} \frac{1}{RR} &= \frac{a}{b} \stackrel{!}{=} \frac{1}{RR_0} \\ \Rightarrow a &= \frac{b}{RR_0} \end{aligned} \quad (\text{B.2})$$

RR_0 ist $0.5s$, d.h. ungefähr ein Viertel der Herzschlaglänge in Ruhe. Dieser Wert ist ein Standardwert und mit keiner großen Unsicherheit belegt.

$E_s \rightarrow 0, E_p \rightarrow \infty$

Dieser Grenzfall beschreibt maximalen parasymphathischen Einfluß ohne sympathische Innervation.

$$\begin{aligned} \frac{1}{RR} &= \frac{a}{b+d} \stackrel{!}{=} \frac{1}{RR_{max}} \\ \text{mit B.2} \Rightarrow b &= \frac{d \cdot RR_0}{RR_{max} - RR_0} \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Aus B.3 folgt für a

$$a = \frac{d}{RR_{max} - RR_0} \quad (\text{B.4})$$

RR_{max} wurde im Referenzfall auf $4.0s$ gesetzt, wobei dieser Wert eine gewisse Willkürlichkeit beinhaltet. In der Sensitivitätsanalyse hat sich jedoch gezeigt, daß die Dynamik nicht stark vom exakten Wert abhängt. Er sollte nur nicht zu klein gewählt werden, um dem System 'Spielraum' zu geben und nicht zu groß, da zu lange Herzschläge sicher nicht physiologisch sind. $4.0s$ ist eine Obergrenze, die bei Simulationen i.a. nicht erreicht wird. Die Untergrenze, also die kürzeste mögliche Herzschlaglänge, wird im folgenden Fall behandelt.

Es $\rightarrow \infty$, **Ep** $\rightarrow 0$

Dieser Grenzfall beschreibt maximalen sympathischen Einfluß ohne parasymphathische Innervation.

$$\frac{1}{RR} = \frac{a}{b} \stackrel{!}{=} \frac{1}{TAP}$$

mit B.3 und B.4 $\Rightarrow c = \frac{d \cdot RR_0 - TAP(d + RR_{max} - RR_0)}{RR_{max} - RR_0}$ (B.5)

Das Aktionspotential TAP wurde mit 0.3s angesetzt. Veränderungen im Rahmen von 20% – was der experimentellen Unsicherheit des Wertes entspricht – bewirken nur geringe Veränderungen der RSA-Amplitude, des Asymmetrieindex oder der häufigsten Wörter¹.

Es $\rightarrow \infty$, **Ep** $\rightarrow \infty$

Dieser Grenzfall beschreibt maximale Innervation durch beide Antagonisten.

$$\frac{1}{RR} = \frac{a+1}{b-c+d} \stackrel{!}{=} \frac{1}{RR_c}$$

mit B.3, B.4 und B.5 $\Rightarrow d = \frac{(TAP - RR_c)(RR_{max} - RR_0)}{RR_c - RR_{max} + RR_0 - TAP}$ (B.6)

RR_c muß kleiner als RR_m sein, der Parasympathikus wird jedoch in der Kombination der beiden der dominanter sein. Es wurde deshalb ein Wert von 3.0 s angenommen.

Nun sind alle Konstanten bestimmt und für die Herzfrequenz ergibt sich

$$\frac{1}{RR} = \frac{(TAP - RR_c) + \frac{Es}{1+Es}(RR_c - RR_{max} - TAP + RR_0)}{(TAP - RR_c)RR_0 - (TAP \cdot RR_{max} - RR_0 \cdot RR_c) \frac{Es}{1+Es} + (TAP - RR_c)(RR_{max} - RR_0) \frac{Ep}{1+Ep}} \quad (B.7)$$

Mit dem Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Depolarisationsgeschwindigkeit 2.6 ergibt sich dann die Darstellung für 2.3.

¹Dies sind Größen, die der Charakterisierung der RSA dienen, sie werden in Kapitel 4 sukzessive eingeführt.

C Ableitung des sympathischen Effektes

Ausgehend vom allgemeinen Zusammenhang zwischen sympathischer Aktivität und sympathischem Effekt 2.20 soll nun die in den Simulationen verwendete Darstellung für Es abgeleitet werden.

Zunächst betrachtet man Es zur Zeit $t + h$, wobei h einen kleinen Zeitschritt darstellt.

$$Es(t + h) = \int_{-\infty}^{t+h} Fs(t') \cdot \exp\left(-\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \quad (C.8)$$

Fs ist abhängig von der Verzögerungsfunktion Ds und besitzt einen zeitabhängigen und einen konstanten Anteil.

$$\begin{aligned} Fs(t) &= Fs_G \cdot \exp\left\{f(Rz(t)) - cbs \cdot \left(const + \sum_{i=0}^7 Ds_i(t - t_{n-i}) \cdot B_{gesamt_{n-i}}\right)\right\} \\ &:= Fs_G \cdot fs(t) \end{aligned} \quad (C.9)$$

Das Integral C.8 kann nun aufgespalten und abschnittsweise gelöst werden.

$$\begin{aligned} Es(t + h) &= \int_{-\infty}^{t+h} Fs_G \cdot \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \\ &\quad + Fs_G \int_{-\infty}^{t+h} (fs(t+h) - 1) \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \end{aligned} \quad (C.10)$$

$$\begin{aligned} &= Fs_G \cdot \Delta NA + Fs_G \int_{-\infty}^t fs(t+h) \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \\ &\quad - Fs_G \int_{-\infty}^t \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \\ &\quad + Fs_G \int_t^{t+h} (fs(t+h) - 1) \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \end{aligned} \quad (C.11)$$

$$\begin{aligned} &= Fs_G \cdot \Delta NA + Es(t) \cdot \exp\left(-\frac{h}{\Delta NA}\right) - Fs_G \cdot \Delta NA \cdot \exp\left(-\frac{h}{\Delta NA}\right) \\ &\quad + Fs_G \int_t^{t+h} (fs(t+h) - 1) \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \end{aligned} \quad (C.12)$$

$$\begin{aligned} &= Fs_G \cdot \Delta NA (1 - \exp\left(-\frac{h}{\Delta NA}\right)) + Es(t) \cdot \exp\left(-\frac{h}{\Delta NA}\right) \\ &\quad + Fs_G \int_t^{t+h} (fs(t+h) - 1) \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' \end{aligned} \quad (C.13)$$

Nun ist nur noch das letzte Teilintegral des Zeitschritts h zu lösen. Es kann zunächst durch eine Variablentransformation umgeschrieben werden.

$$\int_t^{t+h} (fs(t+h) - 1) \exp\left(\frac{t+h-t'}{\Delta NA}\right) dt' = \exp\left(-\frac{h}{\Delta NA}\right) \int_0^h (fs(t''+t) - 1) \exp\left(\frac{t''}{\Delta NA}\right) dt''$$

Die Lösung soll näherungsweise geschehen, indem linear um das Gleichgewicht $fs(t)$ entwickelt wird.

$$\begin{aligned} \Rightarrow F_{sG} \left(1 - \frac{h}{\Delta NA} + \dots\right) \int_0^h \left(fs(t) + t'' \frac{fs(t+h) - fs(t)}{h} + \dots - 1\right) \\ \times \left(1 + \frac{t''}{\Delta NA} + \dots\right) dt'' \end{aligned} \quad (C.14)$$

$$= F_{sG} \int_0^h \left(fs(t) + t'' \frac{fs(t+h) - fs(t)}{h} - 1\right) dt'' \quad (C.15)$$

$$\begin{aligned} &= F_{sG} \left(fs(t) \cdot h + \frac{1}{2} h (fs(t+h) - fs(t)) - h\right) \\ &= \frac{F_{sG}}{2} h (fs(t) + fs(t+h) - 2) \end{aligned} \quad (C.16)$$

Die Näherung ist gerechtfertigt, da

$$\frac{h}{\Delta NA} \approx \frac{0.01}{1.5} \approx 0.007 \quad (C.17)$$

Insgesamt erreicht man folgende Darstellung für den sympathischen Effekt

$$\begin{aligned} Es(t+h) &= F_{sG} \cdot \Delta NA \left(1 - \exp\left(-\frac{h}{\Delta NA}\right)\right) + Es(t) \cdot \exp\left(-\frac{h}{\Delta NA}\right) \\ &\quad + \frac{F_{sG}}{2} h (fs(t) + fs(t+h) - 2) \end{aligned} \quad (C.18)$$

Um die Analogie zum Parasympathikus zu wahren, für den $Ep_G = Fp_g$ gilt, wird C.18 mit $\frac{1}{\Delta NA}$ normiert.

D Farbkodierungen der isoperiodischen Plots

Den aus einer Zeitreihe bestimmten numerischen Größen – Periode, RSA-Amplitude, Asymmetrieindex und mittlere Herzschlaglänge – wird je nach Wert eine bestimmte Farbe zugeordnet. Dabei wurde für die Perioden eine andere Farbskala gewählt als für die anderen Größen, da eng beieinanderliegende Perioden gut unterscheidbar sein sollten. Aufgrund unterschiedlicher Größenordnungen wurden außerdem verschiedene Transformationen für die Autooszillationen und für Simulationen mit Atmungsankopplung angenommen.

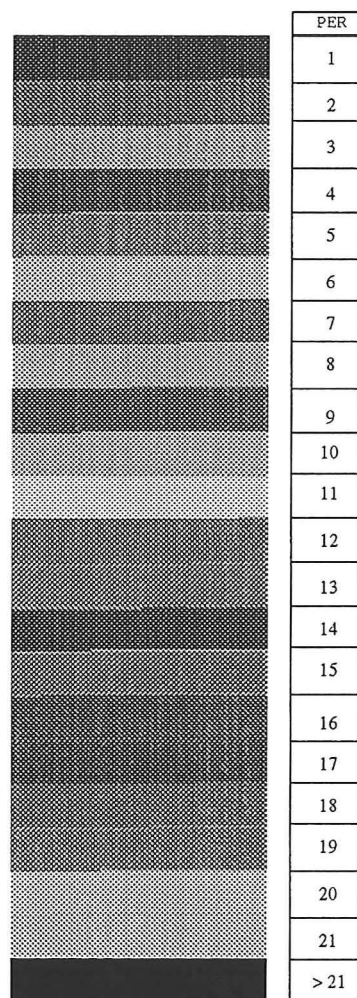
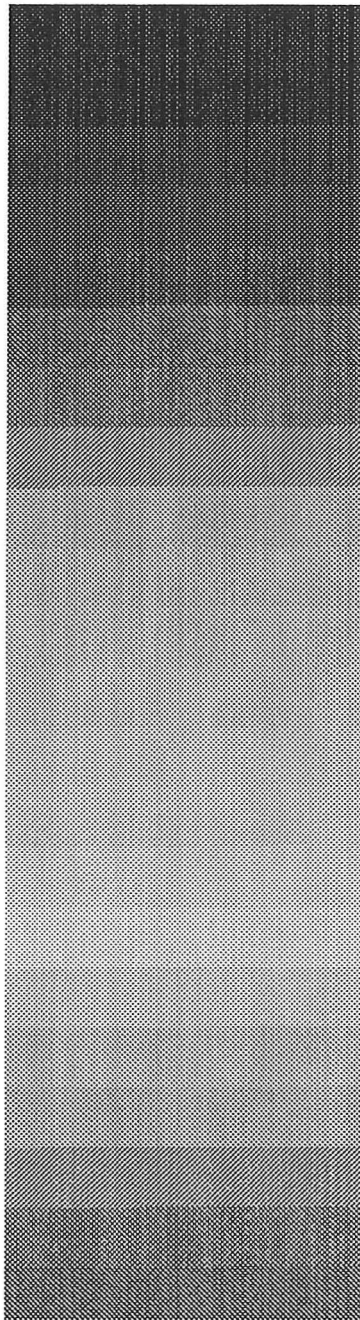
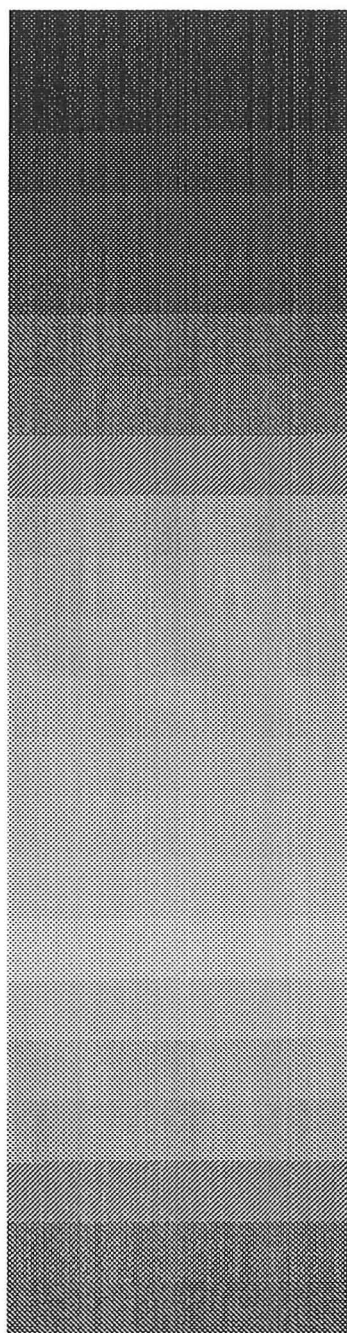


Abbildung D.1: Farbkodierung für Perioden, im Falle der Autooszillationen wird die vorletzte Farbe allen Perioden zwischen 21 und 36 zugeordnet.



RSA /ms	ASY	MRR /s
< 50	0.0	< 0.7
50 - 99	0.0 - 0.09	0.7 - 0.79
100 - 149	0.1 - 0.19	0.8 - 0.89
150 - 199	0.2 - 0.29	0.9 / 0.91
200 - 249	0.3 - 0.39	0.92 / 0.93
250 - 299	0.4 - 0.49	0.94 / 0.95
300 - 349	0.5 - 0.59	0.96 / 0.97
350 - 399	0.6 - 0.69	0.98 / 0.99
400 - 449	0.7 - 0.79	1.00 / 1.01
450 - 499	0.8 - 0.89	1.02 / 1.03
500 - 549	0.9 - 1.00	1.04 / 1.05
550 - 599	0.0 - -0.09	1.06 / 1.07
600 - 649	-0.1 - -0.19	1.08 / 1.09
650 - 699	-0.2 - -0.29	1.10 / 1.11
700 - 749	-0.3 - -0.39	
750 - 799	-0.4 - -0.49	
800 - 849	-0.5 - -0.59	
850 - 899	-0.6 - -0.69	
900 - 949	-0.7 - -0.79	
950 - 999	-0.8 - -0.89	1.12 - 1.19
	-0.9 - -1.00	
> 1000 oder kein HS in TT	> 1.0 oder kein HS in TT	> 1.20 oder kein HS in TT

Abbildung D.2: Farbkodierung für Simulationen um den Referenzfall



RSA /ms	ASY	MRR /s
< 100		< 0.7
100 - 199		0.7 - 0.79
200 - 299		0.8 - 0.89
300 - 399		0.90 / 0.91
400 - 499		0.92 / 0.93
500 - 599		0.94 / 0.95
600 - 699		0.96 / 0.97
700 - 799		0.98 / 0.99
800 - 899		1.00 / 1.01
900 - 999		1.02 / 1.03
1000 - 1099		1.04 / 1.05
1100 - 1199		1.06 / 1.07
1200 - 1299		1.08 / 1.09
1300 - 1399		1.10 / 1.11
1400 - 1499		
1500 - 1599		
1600 - 1999		
2000 - 2499		
2500 - 2999		
3000 - 3999		1.12 - 1.19
4000 - 4999		1.20 - 1.29
> 5000		> 1.30

Abbildung D.3: Farbkodierung für Autooszillationen

E Parameterstudien

E.1 Mittels symbolischer Dynamik

Zur Untersuchung des Parameterraumes werden ausgehend vom Referenzfall alle Modellparameter variiert und nach Abklingen einer Transienten mittels symbolischer Dynamik ausgewertet. Interessant sind dabei vor allem die am häufigsten vorkommenden Wörter. Die Häufigkeitsverteilung kann durch ein dem Pulsdruck überlagertes Rauschen oder durch Verrauschen der Atemzykluszeit verbreitert werden.

Für den Referenzfall ergeben sich folgende Wörter (basierend auf einer Simulation über 500 Atemzyklen):

Wort	Häufigkeit
iiddee	96
iidde	82
iedii	73
iiedde	69
iiedee	63
iiddei	55
iedde	51
iiddde	11

Folgende Aussagen über Parameter können gemacht werden:

- Eine Möglichkeit, ein 'd' am Anfang eines Wortes zu erzeugen, besteht darin, die Phasenlage der Oszillatoren zu verschieben. Die Änderung der Phase zwischen indirekt und direkt zentralem Oszillator *PHBZ* bewirkt eine zyklische Verschiebung der Buchstaben, sie kann zwischen 0 und dem Wert der Atemzyklusdauer, hier 5s, variiert werden.

<i>PHBZ</i>	häufigstes Wort
0.0s	iiddee
0.5s	eiidde
1.3s	eeiidd
3.0s	ddei
4.0s	iddeed
5.0s	iiddee

Da in den experimentellen Symbolsequenzen fast ausnahmslos ein 'i' an erster Position auftritt, muß die Phasenlage auf Werte um 0s eingestellt werden. Dies ist im Referenzfall auch geschehen.

Eine Veränderung der Phase des mechanischen Oszillators zeigt nur wenig Einfluß auf die Wortverteilung.

E Parameterstudien

E.1 Mittels symbolischer Dynamik

Zur Untersuchung des Parameterraumes werden ausgehend vom Referenzfall alle Modellparameter variiert und nach Abklingen einer Transienten mittels symbolischer Dynamik ausgewertet. Interessant sind dabei vor allem die am häufigsten vorkommenden Wörter. Die Häufigkeitsverteilung kann durch ein dem Pulsdruck überlagertes Rauschen oder durch Verrauschen der Atemzykluszeit verbreitert werden.

Für den Referenzfall ergeben sich folgende Wörter (basierend auf einer Simulation über 500 Atemzyklen):

Wort	Häufigkeit
iiddee	96
iidde	82
iedii	73
iiedde	69
iedee	63
iiddei	55
iedde	51
iiddde	11

Folgende Aussagen über Parameter können gemacht werden:

- Eine Möglichkeit, ein 'd' am Anfang eines Wortes zu erzeugen, besteht darin, die Phasenlage der Oszillatoren zu verschieben. Die Änderung der Phase zwischen indirekt und direkt zentralem Oszillator *PHBZ* bewirkt eine zyklische Verschiebung der Buchstaben, sie kann zwischen 0 und dem Wert der Atemzyklusdauer, hier 5s, variiert werden.

<i>PHBZ</i>	häufigstes Wort
0.0s	iiddee
0.5s	eiidde
1.3s	eeiidd
3.0s	ddei
4.0s	iddeed
5.0s	iiddee

Da in den experimentellen Symbolsequenzen fast ausnahmslos ein 'i' an erster Position auftritt, muß die Phasenlage auf Werte um 0s eingestellt werden. Dies ist im Referenzfall auch geschehen.

Eine Veränderung der Phase des mechanischen Oszillators zeigt nur wenig Einfluß auf die Wortverteilung.

- Die Parameter der parasympathischen Verzögerungsschleife lassen sich gut hinsichtlich physiologischer Plausibilität einstellen, da z. B. eine Verkleinerung der Verzögerungszeit Δp_i bewirkt, daß ein 'd' an die erste Position tritt. Allerdings sind diese Parameter bereits mittels der Phasenantwortkurven eingestellt worden (vgl. Kapitel 4.2). Ihre Werte bestätigen sich hiermit.
- Wird die parasympathische Rückkopplung zu groß eingestellt, tritt die Periode 2 auf, die sich dem Atemrhythmus überlagert. Wörter wie 'idied' treten dann auf. Allgemein zeigen sich derartige Sequenzen bei Verstärkung des Parasympathikus bzw. bei Beschleunigung seiner Wirkung.
- Wie bereits im Rahmen der isoperiodischen Plots (Kapitel 4.1) und der Phasenantwortkurven (Kapitel 4.2) dargestellt wurde, zeigt sich auch im Rahmen der Analyse mittels symbolischer Dynamik, daß vor allem die Ankopplung des indirekt zentralen Oszillators cb entscheidenden Einfluß auf die Dynamik hat, während der direkt zentrale Oszillator bei Wirkung über den Sympathikus czs keine Auswirkungen zeigt und bei Wirkung über den Parasympathikus czp nur im Rahmen einer Feinjustierung. Der mechanische Oszillator zeigt bei Erhöhung der Kopplung cm lediglich eine Amplitudenerhöhung der RSA. Eine Erniedrigung von cb bewirkt eine Verschiebung der mittleren Position des Symbols 'd' zu höheren Werten.

cb	häufigstes Wort
0.0	iiedd
0.4	iedee
0.6	iiddee

Somit scheint es vom Standpunkt der symbolischen Analyse sinnvoller, den Wert von cb im Referenzfall (0.56) zu erniedrigen. Dies bewirkt allerdings gleichzeitig eine Veränderung der Gestalt der Zeitreihe, die physiologisch nicht plausibel erscheint.

- Eine starke Veränderung zeigt sich bei der Variation der Gestalt der Atmungskurven. Es ist jedoch zu beachten, daß dies Größen sind, die auch durch physiologische Experimente bestimmt werden können und somit nicht beliebig einstellbar sind.
 - Eine Vergrößerung der expiratorischen Pause L im Verlauf des mechanischen Atmungseinflusses bewirkt eine Vergrößerung der mittleren Position des Symbols 'd'. Es entspricht nicht physiologischen Tatsachen, diesen Parameter zu groß einzustellen.
 - Wird die Zeit der ersten Expirationsphase Te_1 des direkt zentralen Oszillators verkürzt, verschiebt sich die mittlere Position des Symbols 'd' zu größeren Werten. Eine Änderung der Gesamtexpirationsdauer Te_2 zeigt keine deutlichen Auswirkungen.

- Wird $RbTe_1$, die Dauer der ersten Expirationsphase des indirekt zentralen Oszillators, verlängert, erscheint häufiger ein 'e' an erster Position einer Sequenz. Bei einem Wert von 2.5 ergibt sich 'eiidde' als häufigstes Wort. Wird die Gesamtdauer der Expiration vergrößert, ergibt sich eine Verschiebung der mittleren Position des Symbols 'd'. Es zeigt sich, daß für die Gestalt der Zeitreihe vor allem der Zeitpunkt und die Steilheit des Abfalls der Durchschaltung der Barorezeptor-Information von Bedeutung ist. Somit ergibt sich erneut, daß der indirekt zentrale Oszillator eine wesentliche Bedeutung für die Dynamik besitzt.

Um auch bei einer Variation der Atemzyklusdauer wesentliche Eigenschaften der experimentellen Zeitreihen zu reproduzieren – also die Positionen der Symbole 'i' und 'd' – sind die Längen der einzelnen Phasen des Atemzyklus anzupassen. Damit können Aussagen über diese Parameter gemacht werden.

Werden vom Referenzfall ausgehend die Atemzyklusdauer TT und die dementsprechend zugehörige Inspirations- und Expirationszeit verkleinert, bleibt die Struktur der Wörter erhalten. Phase 1 der Expiration ($RbTe_1$, Te_1) betrug jeweils 20% von TT , die Expiration insgesamt ($RbTe_2$, Te_2) 60% und die expiratorische Atempause L 40%. Wird der Wert des Parameters TT erhöht ergibt sich als mittlere Position des Symbols 'd' etwa die Wortmitte. Dies entspricht nicht den experimentellen Ergebnissen. Wird die Expirationszeit (v. a. $RbTe_2$) erhöht, verschiebt sich das Symbol 'd' an das Wortende. Das könnte bedeuten, daß bei längeren Atemzyklen die Expirationsdauer einen größeren Anteil besitzt als bei kürzeren Atemzyklen. Dies wird auch experimentell beobachtet. Die folgende Tabelle zeigt die Simulationsergebnisse.

Parameter	Wert	2 häuf. Wörter	Häufigkeit
Ref.fall ²		iiiddedii	76
		iiedeedei	37
$RbTe_2$	3.0s	iidddiede	30
		iiddeieei	26
	6.5s	iiideedde	34
		iiieeedde	31
$RbTe_1$	0.5s	iiidddee	44
		iideedei	22
	3.0s	eiidddee	148
L	1.0s	iiiddedee	84
		iieddedei	20
	5.0s	iiiddedee	62
		iiedeedei	39

² TT beträgt 8s; die Atemzyklusabschnitte sind wie im Text beschrieben eingestellt; und alle anderen Parameter sind wie im Referenzfall mit $TT = 5s$.

Eine Variation von $Te1$ bewirkt lediglich eine veränderten Anzahl der häufigsten Wörter. Eine Variation von $Te2$ hat in beiden Richtungen eine Verschiebung des Symbols 'd' an den Wortanfang zur Folge.

Die Analyse des Parameterraumes zeigt, daß bestimmten Parametereinstellungen bestimmte Wörter bzw. Symbolhäufigkeiten erzeugen. Die Zuordnung ist nicht eindeutig, aber beschränkt auf wenige Parameter. Dies macht in gewissen Rahmen eine Anpassung an experimentelle Zeitreihen möglich.

E.2 Mittels Kreisabbildungen

Um die Auswirkungen verschiedener Parameter zu verstehen, ist es sinnvoll, zunächst nur die Effekte der einzelnen Oszillatoren zu betrachten. Dies soll an dieser Stelle geschehen. Ist kein Atmungseinfluß vorhanden, und sind die neuronalen Rückkopplungsschleifen nicht im Bereich der Autooszillationen eingestellt, ist keine Variation in der Herzschlaglänge zu beobachten. Dies ist der Fall beim stabilen Fixpunkt, dem Gleichgewichtspunkt. In der Kreisabbildung würde nur ein Punkt zu erkennen sein.

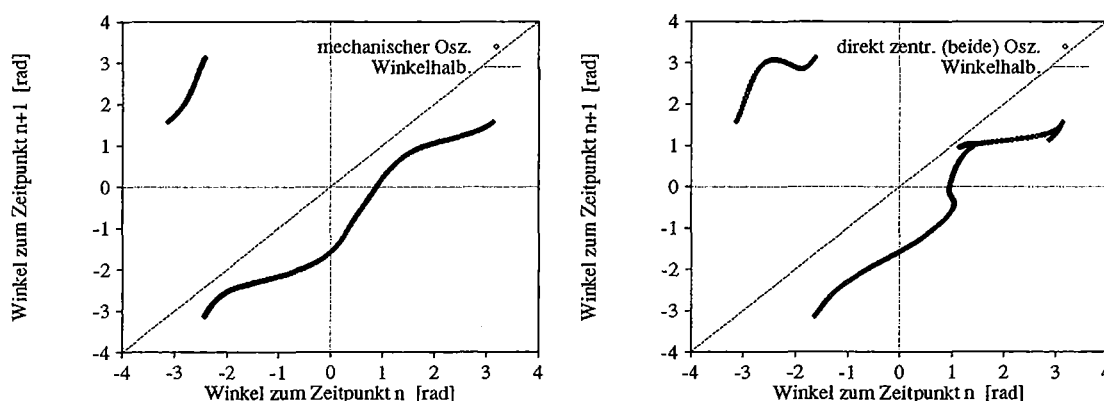


Abbildung E.4: Vergleich von simulierten Kreisabbildungen; links wirkt nur der mechanische Atmungseinfluß (cm), rechts nur der direkt zentrale wirkend über Parasympathikus und Sympathikus (czp und czs).

Wird der **mechanische** Oszillator (cm) zugeschaltet (Abb. E.4), ergibt sich eine RSA, die sich auch in der Gestalt der Kreisabbildung ausdrückt. Die Bewegung ist bei $cm = 3.0$ periodisch³. Um einen nicht-periodischen Fall zu erzeugen, wurden mittlere Herzschlaglänge und Atemzyklusdauer desynchronisiert. Die resultierende Abbildung ist eindimensional. Die Kurve gleicht den experimentell aufgenommenen; es gibt jedoch Abweichungen (v.a. bei Winkeln im Bereich um 0). Nicht eindimensional ist die Kreisabbildung unter dem Einfluß des **direkt zentralen** Oszillators, sowohl im Falle der Kopplung über den Sympathikus (Abb. E.5 links) als auch über den Parasympathikus (Abb. E.5

³vgl. isoperiodische Plots, Kapitel 4.1.1

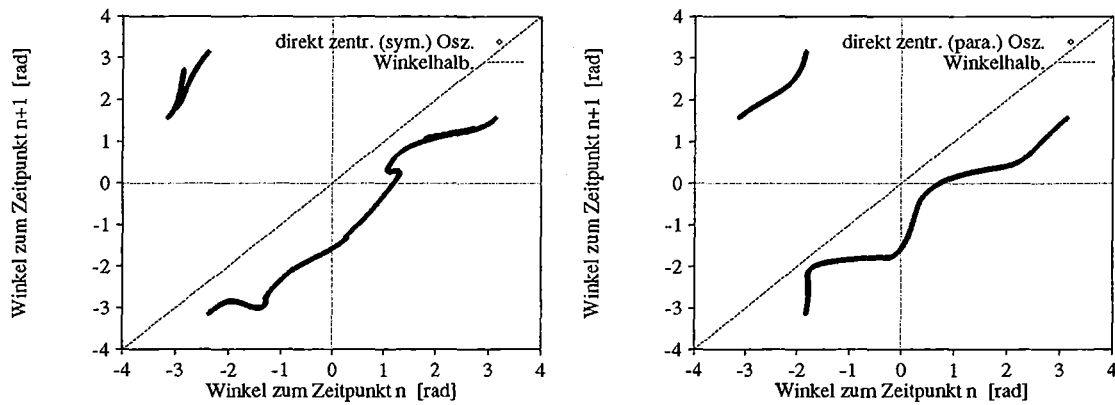


Abbildung E.5: Vergleich von simulierten Kreisabbildungen; links wirkt nur der direkt zentrale Atmungseinfluß und nur über den Sympathikus (*czs*), rechts nur über den Parasympathikus (*czp*).

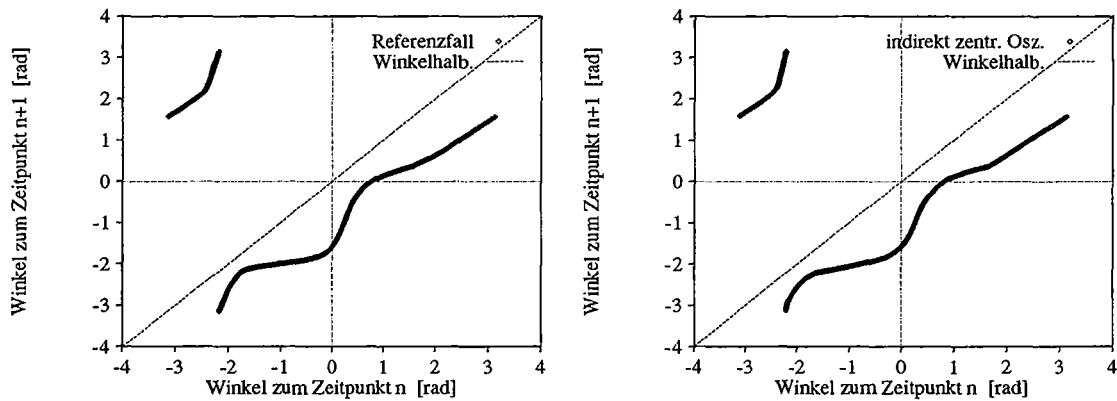


Abbildung E.6: Vergleich von simulierten Kreisabbildungen; links der Referenzfall des RSA-Modells, rechts wirkt nur der indirekt zentrale Atmungseinfluß (*cb*).

rechts). Für den Parasympathikus zeigt sich die Nicht-Eindimensionalität allerdings bei diesem Parameterwert noch nicht so deutlich. Eine starke Unbestimmtheit des Winkels im Bereich von -2.0 ist jedoch zu erkennen. Verändert man den Kopplungsparameter entstehen 'Kringel', wie sie für den Sympathikus bereits zu sehen sind. Da die Atemeinflüsse eindimensional sind, bedeutet dies, daß den neuronalen Rückkopplungen eine verstärkte Bedeutung zukommt. Betrachtet man die Auswirkungen beider Einflußwege des Oszillators auf die Gestalt der Kreisabbildung (Abbildung E.4, rechts) (*czs* und *czp*), so ist zu erkennen, daß bei den eingestellten Werten eher der Sympathikus dominiert. Die Form der experimentell beobachtbaren Abbildung wird nicht reproduziert. Auch die zugehörigen Zeitreihen zeigen Eigenschaften, die experimentell nicht auftraten, etwa ein erneutes Ansteigen der Herzschlaglängen auf der abfallenden Flanke, ein s. g. 'Knie'. Dieses Ver-

halten erzeugt die Mehrdimensionalität, die 'Kringel'.

Die beste Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen ist zu erreichen, wenn der **indirekt zentrale** Atmungsszillator hinzugeschaltet wird, vgl. Abb. E.6, rechts. Es liegt eine eindimensionale Abbildung vor, die charakteristische Züge der experimentell bestimmten zeigt. Die Kurve unterscheidet sich fast nicht mit der des Referenzfalles (Abb. E.6, links). Dies zeigt einmal mehr, daß im Referenzfall der indirekt zentrale Oszillator die gesamte Dynamik bestimmt. Läßt man beide zentrale Oszillatoren wirken, liegt ebenfalls eine eindimensionale Abbildung vor, die Mehrdeutigkeit des direkt zentralen Einflusses verschwindet.

E.3 Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde jeder Parameter um 10% um seinen Wert im Referenzfall variiert, sowie halbiert (50%-Variation) und verdoppelt (100%-Variation). Für jeden Wert wurde die jeweilige prozentuale Änderung der RSA und des Asymmetrieindex berechnet. Außerdem wurde notiert, ob sich das häufigste Wort, die beiden häufigsten Wörter und die Eindimensionalität der Kreisabbildung änderten.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis der Simulationen. Für verschiedene Ordnungskriterien wurden jeweils die ersten 5 Parameter ausgewählt.

Param.	Variation [%]	RSA [%]	ASY [%]	häuf. Wort	2 häuf. W.	Eindim.
größte Amplituden-Veränderung						
bei 10% Parameter-Variation						
<i>cbp</i>	10	8.7	0	ja ⁴	nein	nein
<i>cb</i>	10	8.0	4.3	ja	ja	nein
<i>RbTe2</i>	10	7.7	4.3	ja	ja	nein
<i>qp_t</i>	10	7.2	34.9	nein	nein	nein
<i>TT</i>	10	6.0	14.0	nein	nein	nein
bei Halbierung des Parameters						
<i>TT</i>	50	65.2	60.9	ja	ja	ja
<i>cbp</i>	50	44.2	26.1	ja	ja	nein
<i>cb</i>	50	36.5	8.7	ja	ja	nein
<i>RbTe2</i>	50	27.5	69.6	ja	ja	nein
<i>T_G</i>	50	25.4	13.0	ja	ja	nein
bei Verdopplung des Parameters						
<i>cb</i>	100	194.9	30.4	nein	nein	nein
<i>qp_t</i>	100	113.0	59.2	ja	ja	ja
<i>ct</i>	100	72.7	13.0	ja	ja	nein
<i>cbp</i>	100	68.8	13.0	nein	nein	nein
<i>Δp_t</i>	100	46.9	12.0	ja	ja	nein

Param.	Variation [%]	RSA [%]	ASY [%]	häuf. Wort	2 häuf. W.	Eindim.
größte Asymmetrieindex-Veränderung						
bei 10% Parameter-Variation						
qp_t	10	7.2	34.9	nein	nein	nein
TT	10	6.0	14.0	nein	nein	nein
Δs	10	3.6	13.2	nein	nein	nein
RR_G	10	2.4	12.8	ja	nein	nein
$RbTe1$	10	0.0	12.5	nein	nein	nein
bei Halbierung des Parameters						
$PHBZ$	50	3.1	100.0	ja	ja	nein
$RbTe2$	50	27.5	69.6	ja	ja	nein
TT	50	65.2	60.9	ja	ja	ja
RR_c	50	16.4	52.2	ja	ja	nein
qp_t	50	8.0	43.5	ja	ja	ja
bei Halbierung des Parameters						
$RbTe2$	100	46.6	91.3	ja	ja	ja
$RbTe1$	100	3.6	87.0	ja	ja	nein
TT	100	14.6	64.5	ja	ja	nein
qp_p	100	14.3	60.9	ja	ja	nein
qp_t	100	113.0	59.2	ja	ja	ja

Das Modell ist sehr stabil und verhält sich in weiten Parameterregionen fast linear. Es gibt einige Parameter, die selbst bei Verdoppelung weder in der Amplitude noch im Asymmetrieindex eine Veränderung größer 10% zeigen⁵. Somit tragen etliche der modellierten Rückkopplungen nicht oder nur unwesentlich zur RSA bei. Sensible Parameter sind vor allem die Größen, die in die Verzögerungsgleichungen einfließen, die Parameter des indirekt zentralen Oszillators und die Kopplung der parasymphischen Rückkopplungsschleife, die vor allem für eine Amplitudenvariation sorgt. Es ist davon auszugehen, daß die Verzögerungsparameter aufgrund der verschiedenen Körperlänge zwar leichte interindividuelle Unterschiede zeigen werden, aber letztlich feststehende Größen sind, die sich nur bedingt intraindividuell verändern werden. Somit bleiben als tatsächliche Anpassungsgrößen vor allem die Parameter des indirekt zentralen Oszillators $RbTe2$, $RbTe1$, $P3$ und cb . Daß dies die wesentlichen Modellparameter sind, wurde bereits in den vorangegangenen Kapiteln (vgl. v.a. E.1 und 4.4) ausführlich gezeigt.

⁴'Ja' bedeutet, daß sich das häufigste Wort geändert hat. Analog gilt dies für die beiden häufigsten Wörter, die sich dann *beide* geändert haben; und für die Kreisabbildung gilt bei 'Ja', daß sie nicht mehr eindimensional ist.

⁵Dies sind S , cm , $Te1$, ck , czs , L , cbs , Δs , Es_G , RR_c und $PHBM$.

F Die Eckpunkte der Modell-Kreisabbildung

Die gewählte Parametrisierung der abschnittsweise linearen Abbildung in 4.4.3 legt auch die Eckpunkte eindeutig fest. Es ergeben sich folgende Koordinaten:

$$\begin{aligned}
 P_1 &: x : x_1 \\
 &\quad y : x_1 - h_1 \\
 P_2 &: x : \frac{L - h_2 - a_2(x_1 + L) + h_1 + x_1 a_1}{a_1 - a_2} \\
 &\quad y : \frac{L - h_2 - a_2(x_1 + L) + h_1 + x_1 a_1}{a_1 - a_2} a_1 - h_1 + x_1 - x_1 a_1 \\
 P_3 &: x : x_1 + L \\
 &\quad y : L + x_1 - h_2 \\
 P_4 &: x : \frac{2\pi - h_1 - a_4(x_1 + 2\pi) - L + h_2 a_3(x_1 + L)}{a_3 - a_4} \\
 &\quad y : \frac{2\pi - h_1 - a_4(x_1 + 2\pi) - L + h_2 a_3(x_1 + L)}{a_3 - a_4} a_3 + L - h_2 + x_1 - (x_1 + L) a_3 \\
 P_5 &: x : x_1 + 2\pi \\
 &\quad y : x_1 - h_1 + 2\pi
 \end{aligned}$$

G Ableitung der partiellen Windungszahl

Aus der parametrisierten abschnittsweise linearen Abbildung kann eine allgemeine Darstellung der Anzahl der Iterationen während eines Geradenstückes abgeleitet werden. Dazu muß ein Zusammenhang zwischen y_0 als Startkoordinate eines Geradenstückes und y_n als Endkoordinate bestimmt werden. Dies ergibt eine Abschätzung nach oben. Zunächst kann eine Beziehung zwischen sukzessiven Iterationspunkten gefunden werden.

$$y_n - y_{n-1} = (\tan \alpha)^{n-1} (y_1 - y_0) \quad (\text{G.19})$$

$$\text{mit } \tan \alpha = \frac{y_n - y_{n-1}}{x_n - x_{n-1}} \quad (\text{G.20})$$

und y_1 : erster Iterationspunkt

Durch Iteration gelangt man zu folgender Darstellung

$$y_n = y_0 + \sum_{i=0}^{n-1} (\tan \alpha)^i (y_1 - y_0) \quad (\text{G.21})$$

Mittels der endlichen geometrischen Reihe kann die Summe umgeschrieben werden

$$y_n = y_0 + \frac{(\tan \alpha)^n - 1}{\tan \alpha - 1} (y_1 - y_0) \quad (\text{G.22})$$

Auflösen nach n ergibt

$$n = \frac{\ln\left(\frac{y_n - y_0}{y_1 - y_0}(\tan \alpha - 1) + 1\right)}{\ln(\tan \alpha)} \quad (\text{G.23})$$

Folgende Definitionen können gemacht werden (vgl. (4.18))

$$\begin{aligned} ly &= y_n - y_0 \\ ls \frac{ly}{lx} &= y_1 - y_0 \\ \frac{ly}{lx} &= \tan \alpha \\ H &= ly - (lx - ls) \end{aligned}$$

Damit folgt Gleichung (4.18), n ist als Funktion der Kurvenparameter dargestellt.

$$n = \frac{\ln \frac{H}{ls}}{\ln \frac{ly}{lx}} \quad (\text{G.24})$$

Da n nur durch Differenzen bestimmt wird, ist n invariant unter Streckung oder Stauchung der Abbildung und könnte als Funktion von Verhältnissen dargestellt werden. Da dies jedoch nicht zum Verständnis beiträgt, wird darauf und auf eine weitere Analyse der Gleichung verzichtet.

Literaturverzeichnis

- [1] F.L. Abel, J.A. Waldhausen, *Respiratory and cardiac effects on venous return*, Am. Heart J., (1969), 266-275
- [2] H.-H. Abel, F. Drepper, M. Schiek, K. Suder, C. Schäfer, *Pattern Analysis of Heart Rate Fluctuations*, Pflügers Arch. - Euro. J. Physiol., **430**, (4), [suppl]: 412 [Abstract], (1995)
- [3] C.R. Bainton, D.W. Richter, H. Seller, D. Ballantyne, *Respiratory modulation of sympathetic activity*, J. Auton. Nerv. Syst., **12**, (1985), 77-90
- [4] G. Baselli, S. Cerutti, S. Civardi, A. Malliani, M. Pagani, *Cardiovascular variability signal: Towards the identification of a closed-loop model of the neural control mechanisms*, IEEE Trans. Biomed. Eng., **35**, (1988), 1033-1046
- [5] R.W. DeBoer, J.M. Karemaker, J. Strackee, *Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model*, Am. J. Physiol., **253**, (1987), 680-689
- [6] F. Drepper, *A Data-Model Interface for Modular Dynamic Simulation*, in *Proceedings of the Winter Simulation Conference*, Miami Beach, (1978), 313-321
- [7] D.L. Eckberg, *Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow*, J. Appl. Physiol., **54** (4), (1983), 961-966
- [8] D.L. Eckberg, Y.T. Knifle, V.L. Roberts, *Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness*, J. Physiol., **304**, (1980), 489-502
- [9] J.A.C. Gallas, *Structure of the Parameter Space of the Hénon Map*, Phys. Rev. L., **70**, (1993), 2714-2717
- [10] L. Glass, M.C. Mackey, *From Clocks to Chaos*, Princeton University Press, Princeton, (1988)
- [11] L. Glass, C.P. Malta, *Chaos in multi-looped negative feedback systems*, J. theor. Biol., **145**, (1990), 217-223

- [12] M.R. Guevara, L. Glass, *Phase Locking, Period Doubling Bifurcations and Chaos in a Mathematical Model of a Periodically Driven Oscillator: A Theory for the Entrainment of Biological Oscillators and the Generation of Cardiac Dysrhythmias*, J. Math. Biology, **14**, (1982), 1-23
- [13] B. Hao, *Symbolic dynamics and characterisation of complexity*, Physica D, **51**, (1991)
- [14] H.P. Koepchen, *Zentralnervöse und reflektorische Steuerung der Herzfrequenz*, in B. Brisse und F. Bender (Eds.), *Autonome Innervation des Herzens*, Steinkopff, Darmstadt, (1982), 66-86
- [15] H.P. Koepchen, P.-H. Wagner, H.D. Lux, *Über die Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektorischem Tonus und Atemrhythmus bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz*, Pflügers Archiv, **273**, (1961), 443-465
- [16] J. Kurts, A. Voss, P. Saperin, A. Witt, H.J. Kleiner, N. Wessel, *Quantitative analysis of heart rate variability*, Chaos, **5**, (1995), 88-94
- [17] P. Langhorst, G. Schulz, M. Lambertz, *Oscillating neural network of the 'common brainstem system'*, in K. Miyakawa, H.P. Koepchen, C. Polosa (Eds.), *Mechanisms of blood pressure waves*, Japan Sci. Soc. Press/Springer, Tokyo/Berlin, (1984), 257-275
- [18] M.N. Levy, *Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart*, Cir. Res., **29**, (1971), 437-445
- [19] M.N. Levy, H. Zieske, *Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrio-ventricular transmission*, J. Appl. Physiol., **27**, (1969), 465-470
- [20] M. Markus, *Lyapunov-Diagramme*, Spektrum d. Wissens., **April 4**, (1995)
- [21] S. Mayer, *Über spontane Blutdruckschwankungen*, Sber. Akad. Wiss. Wien, **74**, (1876), 281
- [22] T.G. Pickering, B. Gribbin, E.S. Petersen, D.J. Cunningham, P. Sleight, *Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise*, Cir. Res., **30**, (1972), 177-185
- [23] A. Rosenblueth, F.A. Simeone, *The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac heart*, Am. J. Physiol., **110**, (1934), 42-55
- [24] A. Samaan, *Antagonistic cardiac nerves and heart rate*, Am. J. Physiol., **83**, (1935), 332-340
- [25] M. Schiek, *Quantifizierung und Modellierung der respiratorischen Sinusarrhythmie*, Berichte des Forschungszentrums Jülich, **2899**, (1994)
- [26] R.F. Schmidt, G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen*, Springer-Verlag, Berlin, 24. Aufl., (1990)

- [27] H. Seidel, *Nichtlineares Modell zur Kurzzeiddynamik der Blutdruck-Regelschleife*, Dipl.-Arbeit, HU-Berlin, (1993)
- [28] H. Seidel, H. Herzel, D.L. Eckberg, *Phase dependencies of human baroreceptor-cardiac reflex*, Am. J. Physiol. (to appear)
- [29] M. Stramba-Badiale, E. Vanoli, G. De Ferrari, D. Cerati, R. Foreman, P. Schwartz, *Sympathetic-parasympathetic interaction and accentuated antagonism in conscious dogs*, Am J. Physiol., **260**, (1991), 335-340
- [30] J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian, J.D. Farmer, *Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data*, Physica D, **58**, (1992), 77-94
- [31] J. Theiler, B. Galdrikian, A. Longtin, S. Eubank, J.D. Farmer, *Using Surrogate Data to Detect Nonlinearity in Time Series*, in M. Casdagli, S. Eubank (Eds.), *Nonlinear Modeling and Forecasting*, SFI Studies in the Sciences of Complexity, Proc. Vol. XII, Addison-Wesley, (1992)
- [32] R. Warner, R.O. Russell, *Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog*, Circ. Res., **24**, (1969), 567-573
- [33] F. Weise, *Die Herzfrequenzvariabilität. Physiologische Grundlagen, Methodologie und klinischer Anwendung*, Hellige, Freiburg, (1994)
- [34] F. Weise, F. Heydenreich, U. Runge, *Heart rate fluctuations in diabetic patients with cardiac vagal dysfunctions: a spectral analysis*, Diabet. Med., **5**, (1988), 324-237
- [35] W.-Z. Zeng, M. Courtemanche, L. Sehn, A. Shrier, L. Glass, *Theoretical Computation of Phase Locking in Embryonic Atrial Heart Cell Aggregates*, J. theor. Biol., **145**, (1990), 225-244

Jül-3213

März 1996

ISSN 0944-2952