

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung</b>	1
<b>2 Grundlagen</b>	5
2.1 Physiologische Grundlagen	5
2.1.1 Anatomie und Physiologie des Herzens	5
2.1.2 Erregungsleitung im Herzen	6
2.1.3 EKG-Darstellung	7
2.1.4 Herzrhythmus	8
2.1.5 Das vegetative Nervensystem	9
2.1.6 Atemrhythmus und -regulation	10
2.2 System-theoretische Grundlagen	11
2.2.1 Signal, Energiesignal und zeitdiskretes Signal	11
2.2.2 Fourier-Transformation	12
2.2.3 Diskrete Fourier-Transformation (DFT)	12
2.2.4 Welch-Periodogramm	13
2.2.5 ARMA-Prozesse	14
2.2.6 Notch-Filter	15
<b>3 Heart Rate Variability</b>	17
3.1 Parameter	17
3.1.1 Zeitbereich	18
3.1.2 Geometrische und nichtlineare Methoden	20
3.1.3 Frequenzbereich	24
3.2 Normalbereiche der Parameter	27
3.3 Korrelation der Parameter	27
3.4 Einflussfaktoren	27
3.4.1 Alter und Geschlecht	27
3.4.2 Genetik	28
3.4.3 Rhythmisierung	28
3.4.4 Externe Faktoren	28
3.5 Deceleration Capacity	29
<b>4 Verwendete Datenbanken</b>	31
4.1 CAST RR Interval Sub-Study Database	31
4.2 Normal Sinus Rhythm RR Interval Database	31
4.3 Exaggerated Heart Rate Oscillations During Two Meditation Techniques	31
4.4 Fantasia Database	32
<b>5 HRV-Analyse</b>	33

<b>5.1 Detektion und Korrektur von Artefakten</b>	33
5.1.1 Detektion	33
5.1.2 Korrektur	36
<b>5.2 Frequenzanalyse</b>	39
5.2.1 Welch-Periodogramm	39
5.2.2 ARMA Modellordnung	43
5.2.3 ARMA vs. Welch	45
<b>6 Separation der Respiration</b>	51
6.1 Metronom-Atmung	51
6.1.1 Detektion der "Respirationspole" im ARMA-Modell	51
6.1.2 Entfernen der "Respirationspole" im ARMA-Modell	56
6.1.3 Filter aus den "Respirationspolstellen"	60
6.2 Separate Respirationsmessung	63
6.2.1 Frequenzanalyse des Respirationssignals	63
6.2.2 Filter aus den "Respirationspolstellen"	64
6.2.3 Notch-Filter	67
6.3 Zeitparameter nach der Respirationsseparation	68
6.3.1 Reversion der Interpolation	69
<b>7 Diskussion und Ausblick</b>	73
7.1 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse	73
7.2 Ausblick	76
<b>Literaturverzeichnis</b>	85

## Einleitung

Unter dem Begriff der Herzratenvariabilität (HRV) versteht man Veränderungen der Herzrate von Herzschlag zu Herzschlag. Die Herzrate wird über das autonome Nervensystem gesteuert, eine vermehrte sympathische Aktivität bewirkt die Beschleunigung der Herzrate, während der Parasympathikus für die Verlangsamung der Herzrate verantwortlich ist. Somit reflektiert die HRV den Zustand des autonomen Nervensystems sowie das Zusammenspiel zwischen Sympathikus und Parasympathikus. Für die Bestimmung der HRV ist lediglich eine EKG-Messung mit erkennbaren R-Zacken erforderlich. Damit stellt die HRV ein wichtiges, nicht-invasives Tool dar, das Auskunft über den Gesundheitszustand des Herzens gibt [Rajendra Acharya et al., 2006]. Wenn ein Patient einen Myokardinfarkt erleidet, kommt es meist zu einer verminderten HRV. Dies zeigt sich besonders bei der Standardabweichung der Dauer aller RR-Intervalle (SDNN). Das Risiko, nach einem Myokardinfarkt zu sterben, steigt bei einem SDNN-Wert kleiner als 50 ms um das 5,3-fache im Vergleich zu einem SDNN-Wert größer als 100 ms. Damit ist SDNN ein aussagekräftiger, univariater Prädiktor für das Sterberisiko nach einem Myokardinfarkt [Bilchick & Berger, 2006]. Ein Team aus Ärzten und Ingenieuren um Georg Schmidt und Axel Bauer in München entwickelte die Methode der Deceleration Capacity (DC). Bei der DC werden nur die Mechanismen betrachtet, die an der Verlangsamung der Herzrate beteiligt sind. Auch hier nimmt das Sterberisiko mit kleiner werdenden DC-Werten deutlich zu. In einer länderübergreifenden Studie fand das Ärzte-Team heraus, dass die DC ein besserer Prädiktor für das Sterberisiko nach einem Myokardinfarkt ist als SDNN [Bauer et al., 2006a]. Erstes Ziel dieser Arbeit ist es nun, sämtliche Parameter im Zeit- und Frequenzbereich, nicht-lineare Parameter, geometrische Größen sowie die Deceleration Capacity zu implementieren. Für die Berechnung des Leistungsdichtespektrums im Frequenzbereich stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Besonderes Augenmerk soll in dieser Arbeit auf die Modellierung der RR-Zeitreihe als ARMA-System gelegt werden. Die Herzrate und die Atemfrequenz sind sehr eng miteinander verbunden. Somit wirkt sich die Atmung auch auf die Parameter der HRV aus. Aus diesem Grund soll die Atmung aus den RR-Zeitreihen separiert und der Einfluss der Atmung auf die HRV-Parameter untersucht werden.

Betrachtungen und Untersuchungen der Herzrate sind keine neuen Themenkomplexe. Erste Aufzeichnungen über die Herzrate finden sich bereits bei dem griechischen Physiker und Wissenschaftler Herophilos ungefähr 300 Jahre v. Chr. Der griechische Arzt Galen beschäftigte sich ca. 170 n. Chr. mit dem Puls zur Diagnose und Prognose von Krankheiten. Im Jahr 1733 beschrieb der englische Physiologe Stephan Hales, dass die Schlag-zu-Schlag Intervalle und der arterielle Blutdruck während des Atmungszyklus variieren. Sein

deutsche Kollege Carl Ludwig beobachtete, dass sich der Puls bei Hunden beim Einatmen beschleunigte und beim Ausatmen verlangsamt (1847). Dieses Phänomen wird als respiratorische Sinus-Arrhythmie (RSA) bezeichnet. Dem niederländischen Arzt Willem Einthoven gelangen Ende des 19. Jahrhunderts erste kontinuierliche Messungen der elektrischen Aktivität des Herzen. In den 1960er Jahren konnten durch die Entwicklungen von Norman Holter die ersten Langzeit-EKG-Messungen durchgeführt werden. Zeitgleich begann auch die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Schlag-zu-Schlag-Variationen und verschiedenen Erkrankungen. In den 1970er Jahren kamen zu den Untersuchungen im Zeitbereich auch Untersuchungen im Frequenzbereich und ab den 1990er Jahren Berechnungen über nicht-lineare Parameter hinzu [Billman, 2011]. Die wichtigsten Entwicklungen in der HRV-Analyse sind in Abbildung 1.1 als Zeitstrahl dargestellt.

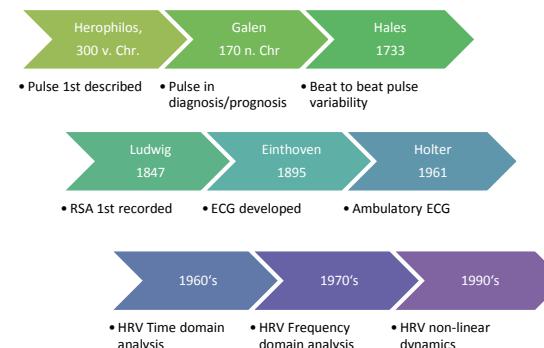


Abb. 1.1. Zeitliche Entwicklung der HRV-Analyse, modifiziert nach [Billman, 2011]

Im Folgenden werden die grundlegenden Publikationen für diese Arbeit genannt: Eine Zusammenfassung über die Parameter und diesbezüglich einzuhaltenden Standards finden sich in "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use", herausgegeben von der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [Malik et al., 1996]. Eine weitere Zusammenfassung über die Parameter und die Charakteristika der HRV liefert die Autorengruppe um Rajendra Acharya mit "Heart rate variability: a review" [Rajendra Acharya et al., 2006]. Dieser Artikel behandelt die nicht-linearen Parameter, die bei Malik et al. keine Erwähnung finden. Als zwei weitere wichtige Publikationen zur HRV und ihrer Parameter sind "Heart rate variability" von [Bilchick & Berger, 2006] sowie "Insights from the study of heart rate variability" von [Stein & Kleiger, 1999] zu nennen.

## Aufbau der Arbeit

Zum Verständnis der Arbeit müssen zunächst einige Grundlagen kurz erläutert werden. Kapitel 2 umfasst daher die physiologischen sowie system-theoretischen Grundlagen. Zu

---

den physiologischen Grundlagen zählen die Anatomie und Physiologie des Herzens sowie seine Erregungsleitung und die Darstellung im EKG. Sowohl der Herzrhythmus als auch seine Steuerung im vegetativen Nervensystem zählen zu wichtigen Bestandteilen der HRV, weshalb auch diese beiden Themenkomplexe in den Grundlagenteil eingehen. Ein letzter Abschnitt der physiologischen Grundlagen widmet sich dem Atemrhythmus und seiner Regulation, da die Herzfrequenz vom Atemrhythmus beeinflusst wird. Bei den system-theoretischen Grundlagen werden diejenigen Inhalte behandelt, die zur Berechnung der Parameter und ihrer Anwendung benötigt werden. Doch zunächst müssen die Begriffe Signal, Energiesignal und zeitdiskretes Signal eingeführt werden. Für die Frequenzanalyse der RR-Zeitreihen wird die Fourier-Transformation erläutert. Der Frequenzanalyse liegen zwei Verfahren zugrunde, das Welch-Periodogramm und die Modellierung der RR-Zeitreihen als ARMA-System. Die Prinzipien beider Methoden und ihre Vor- und Nachteile werden hier beschrieben. Den Abschluss bildet eine Erklärung des Notch-Filters, der für die Separation der Respiration aus den RR-Zeitreihen verwendet wird.

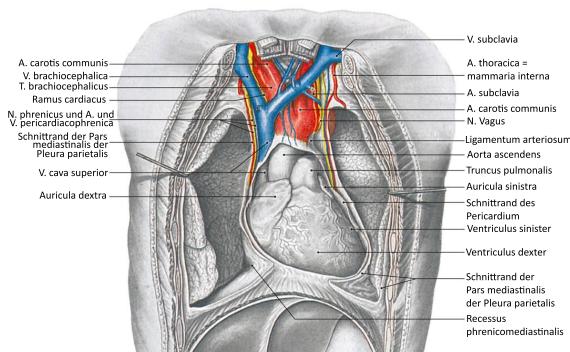
Dieser Arbeit liegt eine sehr ausführliche Literaturrecherche über die HRV zugrunde. Die Ergebnisse werden in Kapitel 3 zusammengefasst. Der Schwerpunkt lag hierbei auf den einzelnen Parametern. Des Weiteren werden ihre Normalbereiche, die Korrelationen untereinander und Einflussfaktoren wie Alter, Genetik oder externe Faktoren beleuchtet. Diesem Kapitel wird außerdem ein Abschnitt über die Methode und Bedeutung der Deceleration Capacity zugeordnet. Kapitel 4 widmet sich den verwendeten Datenbanken, die kurz in ihren Besonderheiten vorgestellt werden.

Im Anschluss dieser Erläuterung kann mit der eigentlichen HRV-Analyse begonnen werden. Kapitel 5 enthält verschiedene Verfahren zur Detektion und zur Korrektur von Artefakten. Anschließend werden Spezifikationen zum Welch-Periodogramm sowie zur ARMA-Modellordnung untersucht und diese beiden Verfahren visuell und zahlenmäßig miteinander verglichen. Kapitel 6 beschäftigt sich mit der Separation der Respiration aus den RR-Zeitreihen. Hierbei werden zwei verschiedene Vorgehensweisen vorgestellt: Bei der einen Variante wurde nach einer festen Atemfrequenz geatmet. Allerdings ist hier nachteilig, dass sich das sehr bewusste und regelmäßige Atmen auch auf die Herzrate und somit die HRV auswirken kann. Die andere Methode beinhaltet eine separate Respirationsmessung. Nach der Separation der Respiration können die Parameter erneut berechnet und mit den ursprünglichen Ergebnissen verglichen werden.

Die Ergebnisse aus der HRV-Analyse und der Respirationsseparation werden im abschließenden 7. Kapitel zusammengefasst und diskutiert. Ein Ausblick beschreibt weitere Problemstellungen und Forschungsmöglichkeiten auf diesem Themengebiet.

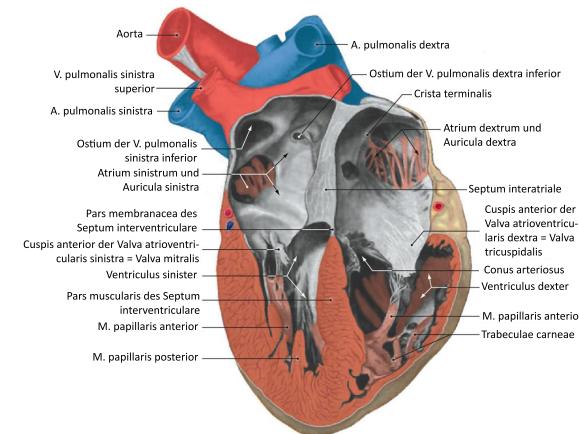
**2****Grundlagen****2.1 Physiologische Grundlagen****2.1.1 Anatomie und Physiologie des Herzens**

Das Herz befindet sich im Brustraum und hat die Form eines Halbkegels, dargestellt in Abbildung 2.1. Durch seine schräge Lage erstreckt sich das Herz zu zwei Dritteln in den linken und zu einem Drittel in den rechten Bereich des Brustraums [Zilles & Tillmann, 2010, S. 325].



**Abb. 2.1.** Darstellung des Herzens *in situ* nach Eröffnung des Herzbeutels, modifiziert nach [Tillmann, 2010, S. 267]

Das Herz hat ein Gewicht von ca. 300 g und besteht aus zwei Herzhälften, die sich aus je einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel) zusammensetzen. Ein Septum (Vorhof- und Kammerseptum) trennt die beiden Vorhöfe und Kammern voneinander. Zwischen Vorhof und Kammer befinden sich die Segelklappen (Trikuspidal- bzw. Bicuspidalklappe). Der Ausstoß des Blutes in die vom Herzen wegführenden Gefäße (Aorta und Truncus pulmonalis) erfolgt über die Taschenklappen [Zilles & Tillmann, 2010, S. 328]. Eine schematische Darstellung des Herzens ist in Abbildung 2.2 zu sehen.



**Abb. 2.2.** Frontalschnitt durch den mittleren Anteil eines senkrecht gestellten Herzens, modifiziert nach [Tillmann, 2010, S. 277]

Die Herzmuskelzellen (Myozyten) des Vorhofs ( $20\ \mu m$ ) und des Ventrikels ( $60\text{--}140\ \mu m$ ) unterscheiden sich in ihrer Größe und bilden zusammen das Myokard, das Vorhof und Ventrikel umschließt [Gekle, 2010, S. 140]. Das Endokard, die innerste Herzwandschicht, kleidet die gesamte innere Oberfläche des Herzens aus, während das Perikard das Herz umhüllt. Das Perikard, auch als Herzbeutel bezeichnet, hilft die Lage und Form des Herzens zu stabilisieren [Schmidt et al., 2005, S. 591f].

Das Herz ist in seiner Funktion als Pumpe für die Blutzirkulation zuständig. Es pumpt das Sauerstoff( $O_2$ )-reiche Blut aus seiner linken Kammer durch die arteriellen Blutgefäße in den großen Kreislauf, um die Organe mit  $O_2$  und Nährstoffen zu versorgen. Die Venen transportieren das  $O_2$ -arme Blut zurück zum Herzen, wo es durch die Vena cava inferior und die Vena cava superior in die rechte Herzhälfte gelangt. Über die Arteria pulmonalis wird das Blut weiter in die Lunge und den dazugehörigen kleinen (Lungen)-Kreislauf gepumpt. Hier wird es mit  $O_2$  angereichert und wieder der linken Herzhälfte zugeführt [Gekle, 2010, S. 140].

**2.1.2 Erregungsleitung im Herzen**

Für die rhythmische Erregung sind im Herzen die Erregungsweiterleitung (Reizbildungs- und -leitungssystem) und für die Kontraktion (Arbeitsmyokard) spezialisierte Myozyten zuständig. Die Erregungsbildung findet innerhalb des Organs statt, man spricht also von einer Autorhythmie oder einer Autonomie des Herzens. Die einzelnen Zellen in Ventrikel und Vorhof sind durch Gap Junctions miteinander verbunden. So löst ein Reiz in Ventrikel oder Vorhof immer eine vollständige Kontraktion beider Ventrikel bzw. Vorhöfe aus. Die Erregung des Herzens beginnt normalerweise im Sinusknoten, dies geschieht autonom und rhythmisch. Der Sinusknoten ist der Schrittmacher und Taktgeber des Herzens. Von ihm

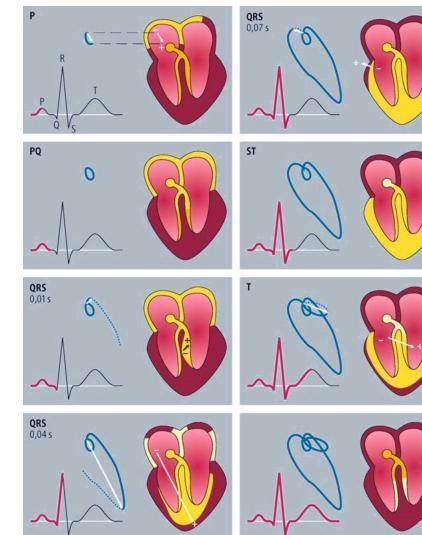
wird die Erregung über die beiden Vorhöfe zum AV-Knoten, über das His-Bündel zu den Purkinje-Fasern weiter auf das Kammermyokard geleitet. Im Kammermyokard breitet sich die Erregung von innen nach außen sowie von der Spitze zur Basis aus [Silbernagl, 2012, S. 204].

Im Sinusknoten entsteht ein Schrittmacherpotenzial. Hierbei ist zu beachten, dass die Schrittmacherzellen spontan depolarisieren, sich kein konstantes Ruhepotenzial einstellt und sich selbstständig Aktionspotenziale bilden. Nach jeder Repolarisation nimmt das Potenzial von seinem negativsten Wert (maximales diastolisches Potenzial, ca. -70 mV) wieder stetig zu, bis das Schwellpotenzial (ca. -40 mV) überschritten ist und erneut ein Aktionspotenzial ausgelöst wird. Ein Aktionspotenzial im Sinusknoten führt normalerweise zu einem Herzschlag, so dass die Impulsfrequenz des Schrittmachers die Schlagfrequenz des Herzens festlegt. Das heißt, die Frequenz erhöht sich, wenn das Schwellpotenzial sinkt, das maximale diastolische Potenzial zunimmt oder das Potenzial vor dem Schwellwert steiler ansteigt. Daraus folgt, dass die spontane Polarisation auf einem höheren Niveau beginnt oder die Repolarisation einen steileren Verlauf nimmt. Der Sinusknoten weist einen Rhythmus von ca. 60-100 bpm in Ruhe auf. Er hat eine schnellere Eigenfrequenz als die anderen Teile des Erregungsleitungssystems (AV-Knoten: 40-55 bpm; His-Bündel: 25-40/min) und übernimmt damit die führende übergeordnete Rolle als Taktgeber [Silbernagl, 2012, S. 204].

### 2.1.3 EKG-Darstellung

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Erregungsausbreitung lässt sich im Elektrokardiogramm darstellen. Die Herzmuskelzellen haben einen unterschiedlichen Erregungszustand und weisen somit an der Oberfläche eine unterschiedliche Anzahl an elektrischen Ladungen auf. Das elektrische Potenzial im Extrazellulärraum ändert sich periodisch und somit auch das entstehende elektrische Feld. Die Herzerregung erzeugt einen sich zeitlich und räumlich ändernden Stromdipol. Bei der Messung mit Elektroden an der Hautoberfläche können diese Änderungen zwischen bestimmten Ableitstellen als Spannungsänderung über die Zeit gemessen und im EKG abgebildet werden. Der Erregungsaufbau im Herzen lässt sich in verschiedene Abschnitte unterteilen, die Erregung ist in Abbildung 2.3 in Gelb dargestellt.

Als erstes zeigt sich die Erregung des Herzens in der P-Welle, die durch die Erregung der Vorhöfe zustande kommt. Sind die Vorhöfe vollständig erregt, ist die Spannung wieder auf der Nulllinie angekommen. Die Erregung wird vom Vorhofmyokard zum AV-Knoten und dem His-Bündel weitergeleitet. Bei der Erregungsweiterleitung kommt es zu einer Verzögerung im AV-Knoten. Dieser Abschnitt wird als PQ-Strecke bezeichnet. Die einzelnen Abschnitte des EKG-Signals und die dazugehörigen Zeittiefen sind in Abbildung 2.4 zu sehen. Der folgende Abschnitt, der QRS-Komplex, steht für die Erregungsausbreitung im Ventrikelyokard. Er beginnt mit der Q-Zacke, welche die Erregung im Septum widerspiegelt. Die Q-Zacke erhält ihren negativen Verlauf, da Teile des Septums herzbasiswärts erregt werden. Die R-Zacke entspricht der Erregung der Masse der Ventrikelmuskulatur von den Innenschichten zu den Außenschichten. Die R-Zacke markiert den Moment der maximalen Zunahme der Erregungsausbreitung. Zum Ende der Ventrikelerregung zeigt der Stromdipol kurz in Richtung der Herzbasis, es bildet sich die S-Zacke. Nach der vollständigen Erregung des Ventrikelyokards verläuft das EKG-Signal wieder auf der Nulllinie, dieser Bereich wird ST-Strecke genannt. Bildet sich die Erregung im Ventrikelyokard zurück, entsteht die T-Welle. Die Rückbildung beginnt in den Außenschichten und verläuft über die Innenschichten, das heißt, die Rückbildung geht annäherungsweise



**Abb. 2.3.** Zeitliche Zuordnung zwischen einzelnen Phasen der Herzerregung und entsprechenden Abschnitten des EKGs sowie des Verhaltens des momentanen Stromdipols, modifiziert nach [Schmidt et al., 2005, S. 581]

den Weg der Erregungsbildung zurück. Die Form der T-Welle wird dabei über Heterogenitäten bestimmt [Schmidt et al., 2005, S. 579f].

### 2.1.4 Herzrhythmus

Der Rhythmus der Herzkammern wird aus den zeitlichen Abständen zwischen den R-Zacken bestimmt. Diese Abstände werden in der weiteren Arbeit als RR-Intervalle bezeichnet. Der Rhythmus der Vorhöfe wird aus den Abständen zwischen den P-Wellen ermittelt. Im EKG lassen sich nicht nur reguläre Erregungsaktivitäten feststellen, sondern es zeigen sich auch Störungen im Herzrhythmus. P-Wellen und R-Zacken sind durch die sich aus den Vorhöfen ausbreitende Erregungswelle zeitlich konstant gekoppelt. Allerdings ist der resultierende Sinusrhythmus auch bei gesunden Menschen nicht exakt konstant. Er unterliegt Schwankungen in der autonomen Herznervierung, die zum Beispiel durch die Abhängigkeit von der Atmung zustande kommen. Bei Herzfrequenzen über 100 bpm in Ruhe mit erhöhter Sympathikusaktivierung (z.B. durch Aufregung, emotionale Erregung) spricht man von Tachykardie, bei Frequenzen kleiner als 50 bpm mit ausgeprägtem Vagotonus (z.B. bei Sportlern) von Bradykardie. Werden die Ventrikel erregt, ohne dass diese Erregung zum Rhythmus passt, so spricht man von einer Extrasystole. Je nach ihrem Ursprungsort unterscheidet man zwischen einer ventrikulären (Ursprung im Ventrikel)

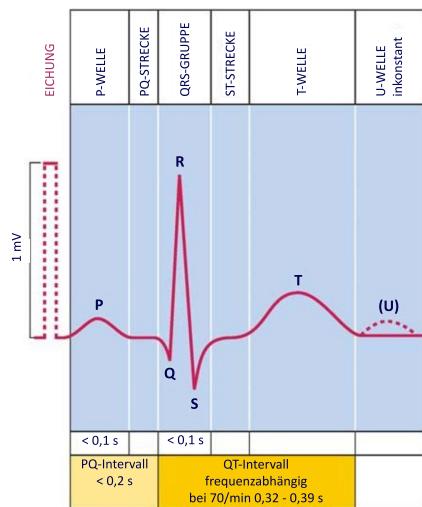


Abb. 2.4. Nomenklatur und Zeitdauer des EKG-Signals, modifiziert nach [Schmidt et al., 2005, S. 580]

oder einer supraventrikulären Extrasystole (Ursprung im Vorhof). Der Extrasystole folgt eine kompensatorische Pause [Schmidt et al., 2005, S. 584; Gekle, 2010, S. 162f].

### 2.1.5 Das vegetative Nervensystem

Das vegetative Nervensystem wird in Sympathikus, Parasympathikus und das Darmnervensystem untergliedert. Der Sympathikus hat seinen Ursprung im Brustmark und den oberen Segmenten des Lendenmarks, während der Parasympathikus dem Hirnstamm und dem Sakralmark entspringt. In der Medulla oblongata sind die neuronalen Substrate der Regulation des arteriellen Blutdrucks, der Atmung und des Magen-Darm-Trakts zu finden. Das Darmnervensystem ist speziell für den Magen-Darm-Trakt zuständig, ohne von Rückenmark und Hirnstamm beeinflusst zu werden [Schmidt et al., 2005, S. 440, S. 457]. Auf das Darmnervensystem wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Zu den Effektorzellen des Sympathikus gehören die glatte Muskulatur aller Organe, der Herzmuskel und Teile der exokrinen Drüsen. Im Herzen findet vor allem eine Innervation des Sinus- und AV-Knotens, des ventrikulären Erregungsleitungssystems, des Arbeitsmyokards der Ventrikel und Vorhöfe sowie des Koronarsystems statt. Der Parasympathikus innerviert wiederum die glatte Organmuskulatur, die Drüsen des Magen-Darm-Traktes, der Ausscheidungsorgane sowie der Lunge und die Vorhöfe des Herzens. Das Herz reagiert auf beide vegetativen Systeme und bildet somit eine der wenigen Ausnahmen. Die Innervation des Herzens ist schematisch in Abbildung 2.5 dargestellt. Durch eine Reizung des Herzmuskels durch den Sympathikus erfolgt eine Zunahme der Herzfrequenz sowie der Kontraktionskraft der Vorhöfe und der Ventrikel. Eine parasympathische Reizung wie-

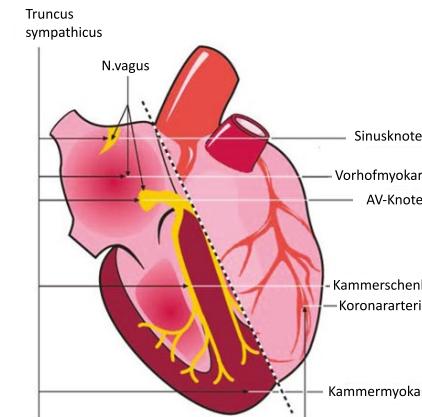


Abb. 2.5. Schema der Innervation einzelner Herzstrukturen, modifiziert nach [Schmidt et al., 2005, S. 572]

derum bewirkt eine Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft der Vorhöfe [Schmidt et al., 2005, S. 441ff, S. 572].

### 2.1.6 Atemrhythmus und -regulation

Der Atemrhythmus wird in drei Zyklusphasen unterteilt, die sich aus Inspiration, Postinspiration (passive Exspiration) und aktiver Exspiration zusammensetzen. Während der Inspirationsphase erfolgt die Einatmung, während der Exspiration die Ausatmung. Die Lunge unterliegt einer ständigen Belüftung, hervorgerufen durch periodische Bewegungen des Brustkorbs und des Zwerchfells. Liegen Ruhebedingungen vor, stellen Inspiration und Exspiration eine glatt ineinander gehende Bewegung dar. Im Ruhezustand findet die Atmung mit einer Frequenz von 10-15 Atemzügen pro Minute statt, dies entspricht einem Atemzyklus der Dauer von 4-6s, aufgeteilt in 1,5-2,5s für die Inspiration und 2,5-3,5s für die Exspiration. Bei der Einatmung kontraktieren die Muskeln im Zwerchfell. Während der postinspiratorischen Phase lassen die inspiratorischen Muskeln kontrolliert nach, die Ausatmung beginnt. Die postinspiratorische Phase beendet somit die Inspiration und sorgt für die Stabilisierung des Atemrhythmus. Im Anschluss werden die expiratorischen Muskeln aktiviert. Bei der aktiven Respiration wird durch die expiratorischen Muskeln (Abdominal- und Lumbalmuskeln) der abdominale Druck erhöht und die Zwerchfellkuppel steigt nach oben [Schmidt et al., 2005, S. 787].

Bereits vor der Geburt zeigen sich Atembewegungen, mit ihr beginnt die rhythmische Arbeit der Atemmuskulatur. Sie findet stetig statt, oftmals unbewusst. Allerdings kann die Atemmuskulatur auch bewusst beeinflusst werden, das heißt sie kann beschleunigt, verlangsamt oder angehalten werden [Gekle, 2010, S. 310].

Die Herzrate hängt unmittelbar von der Respirationsfrequenz ab. Bei der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) entstehen durch die Atemfrequenz bedingte Schwankungen in der

Herzfrequenz. Bei der Inspiration kommt es zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz, während bei der Expiration dagegen eine Abnahme der Herzfrequenz zu verzeichnen ist [Silbernagl, 2012, S. 212]. Diese Schwankungen der RSA sind in Abbildung 2.6 dargestellt.

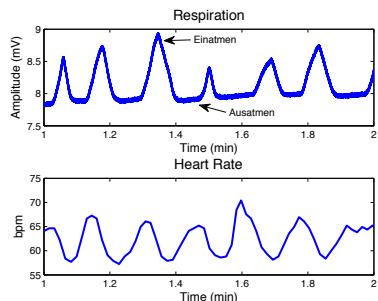


Abb. 2.6. Respiratorische Sinusarrythmie

Hierzu existieren zwei mögliche Erklärungsansätze: die Inspiration führt zu einem Überdruck im Bauchraum, während zeitgleich ein Unterdruck im Brustraum vorliegt. Es kommt zu einer Sogwirkung verbunden mit einem erhöhten venösen Rückstrom. Die Folge ist eine Zunahme des Schlagvolumens [Silbernagl, 2012, S. 216]. Der andere Ansatz sieht den Zusammenhang in der engen Verknüpfung der Nervenzellen im autonomen Nervensystem, die mit der Steuerung der Atmung und der Herzrate verbunden sind. Während der Inspiration kommt es zu einer Abnahme der parasympathischen Aktivität. Diese Abnahme verursacht gleichsam eine Zunahme der Herzfrequenz. Der Effekt der RSA ist besonders groß bei einer langsamen Atemfrequenz, bei einer schnelleren Atemfrequenz nimmt die RSA ab [Eckberg, 2003].

## 2.2 System-theoretische Grundlagen

### 2.2.1 Signal, Energiesignal und zeitdiskretes Signal

Vor der Erläuterung der eigentlichen Grundlagen zur System-Theorie müssen zunächst einige Definitionen eingeführt werden.

#### Signal

[Puente León et al., 2011, S. 4] versteht unter einem Signal "den zeitlichen Verlauf einer beobachteten Größe, die eine für den Betrachter relevante Information enthält". Sie kann als reell- oder komplexwertige Funktion der Zeit beschrieben werden und stellt eine eindeutige Abbildung von  $\mathbb{R}$  nach  $\mathbb{R}$  oder  $\mathbb{C}$  dar.

#### Energiesignal

Als ein Energiesignal wird ein Signal bezeichnet, wenn es beschränkt und stückweise stetig ist sowie

$$\int_{-\infty}^{\infty} y(t)y^*(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} |y(t)|^2 dt < \infty \quad (2.1)$$

gilt. Das Integral eines Signals kann als dessen Energie interpretiert werden unter der Voraussetzung, dass es eine endliche Energie besitzt [Puente León et al., 2011, S. 52f].

#### Zeitdiskretes Signal

Im Gegensatz zu einem zeitkontinuierlichen Signal, bei dem zu jedem beliebigen Zeitpunkt ein Signalwert existiert, enthält das zeitdiskrete Signal nur Signalwerte zu äquidistanten Abtastzeitpunkten. Zwischen den Abtastzeitpunkten sind keine Signalinformationen vorhanden. Das zeitdiskrete Signal kann als Folge

$$y_n = y(n t_A), \quad n \in \mathbb{Z} \quad (2.2)$$

mit diskreten Signalwerten zu den Abtastzeitpunkten  $n t_A$  beschrieben werden.  $t_A$  stellt dabei die Abtastperiode dar [Puente León et al., 2011, S. 211].

### 2.2.2 Fourier-Transformation

Die Fourier-Transformation stellt eine eigenständige Intergraltransformation dar und ist durch folgende Transformationsvorschriften definiert:

$$Y(f) = \int_{-\infty}^{\infty} y(t)e^{-j2\pi f t} dt \quad (2.3)$$

$$y(t) = \int_{-\infty}^{\infty} Y(f)e^{j2\pi f t} df \quad (2.4)$$

Hierbei wird jedem Energiesignal eine Spektralfunktion (Funktion der Frequenz) zugeordnet. Es handelt sich also um Abbildungen des Zeitbereichs in den Frequenzbereich und bei der Rücktransformation um Abbildungen des Frequenzbereichs in den Zeitbereich. Die Fourier-Transformation einer Zeitfunktion wird Spektrum genannt [Puente León et al., 2011, S. 90].

### 2.2.3 Diskrete Fourier-Transformation (DFT)

Im zeitdiskreten Bereich wird ein Signal  $y_n$  mit  $N$  Abtastwerten innerhalb eines endlichen Intervalls  $T_0 = N \cdot T_A$  beobachtet. Zur Beschreibung des Frequenzspektrums eines zeitdiskreten Signals reicht eine Periode, da es sich periodisch fortsetzt. Die diskrete Fourier-Transformation ist definiert als:

$$Y_k = \sum_{n=0}^{N-1} y_n e^{-j2\pi k n / N} \quad (2.5)$$

Die inverse Rücktransformation findet über:

$$y_n = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} Y_k e^{j2\pi kn/N} \quad (2.6)$$

statt, wobei  $k, n = 0, \dots, N - 1$  ist. Die diskrete Fourier-Transformation ist eindeutig umkehrbar. Über die schnelle Fourier-Transformation (FFT) kann man die DFT sehr effizient bei Signallängen von  $2^n$  mit  $n \in \mathbb{N}$  sowie durch das Ausnutzen von Symmetrien berechnen. [Puente León et al., 2011, S. 251ff, S. 256].

#### 2.2.4 Welch-Periodogramm

Das Welch-Periodogramm, benannt nach P.D. Welch, stellt eine Methode dar, bei der mittels Fast Fourier Transformation (FFT) das Leistungsdichtespektrum (Power Spectral Density, PSD) eines Signals geschätzt wird. Die einzelnen Schritte der Schätzung des PSD sind an einem Beispiel in Abbildung 2.7 gezeigt.

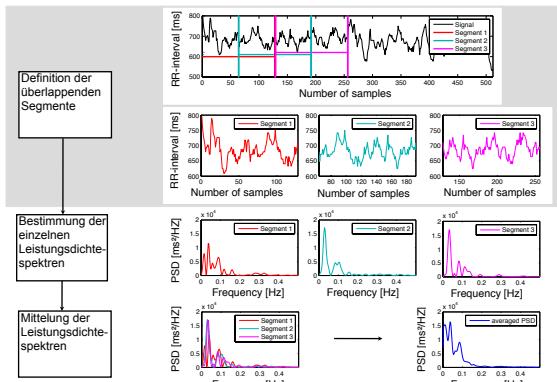


Abb. 2.7. Methode des Welch-Periodogramms zur Schätzung des PSD

Das Signal  $y(n)$  wird hierzu in einzelne Segmente der Länge  $N$  unterteilt, die sich auch überlappen können (2.7, Schritt 1). Es entsteht eine Anzahl von  $K$  Segmenten. Für jedes der Segmente wird ein eigenes modifiziertes Periodogramm mithilfe der Fourier-Transformation berechnet (2.7, Schritt 2):

$$I_k(f_m) = \frac{N}{U} |A_k(m)|^2, \quad k = 1, 2, \dots, K \quad (2.7)$$

wobei  $A_k(m)$  die einzelnen Fourier-Transformationen der Sequenzen darstellen und  $j^2 = -1$  gegeben ist:

$$A_k(m) = \frac{1}{U} \sum_{n=0}^{N-1} Y_k(n) W(n) e^{-2k j n m / N} \quad (2.8)$$

$W(j)$  ist die verwendete Fensterfunktion. Des Weiteren ist

$$f_m = \frac{m}{N}, \quad m = 0, \dots, N/2 \quad (2.9)$$

und

$$U = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} W^2(n) \quad (2.10)$$

Für die spektrale Schätzung werden die einzelnen Periodogramme gemittelt (2.7, Schritt 3):

$$\hat{P}(f_m) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K I_k(f_m). \quad (2.11)$$

Durch die Unterteilung in kurze Segmente ergibt sich folgender Vorteil: die Signale können aufgrund ihrer Kürze als stationär gelten und es muss keine vorherige Überprüfung auf Stationarität durchgeführt werden. Ein weiterer Vorteil durch das zusätzliche Überlappen der Segmente ist die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR). Es wird von

$$\frac{E^2(\hat{P}(f_m))}{\text{var}(\hat{P}(f_m))} = K \quad (2.12)$$

ohne Überlappung auf

$$\frac{E^2(\hat{P}(f_m))}{\text{var}(\hat{P}(f_m))} = \frac{9K}{11} \quad (2.13)$$

mit Überlappung um die halbe Segmentlänge  $N/2$  angehoben. Zunächst scheint hier die Varianz mit ihren Faktoren  $K$  und  $\frac{9K}{11}$  größer zu werden. Allerdings darf die höhere Anzahl an Segmenten nicht vergessen werden [Welch, 1967].

#### 2.2.5 ARMA-Prozesse

Ein ARMA-Prozess setzt sich aus einem Autoregressiven Prozess (AR) und einem Moving-Average-Prozess (MA) zusammen. Zunächst werden die beiden einzelnen Prozesse definiert:

##### Autoregressiver Prozess

Ein stochastischer Prozess  $y_n$  heißt AR-Prozess der Ordnung  $p$ , wenn er durch

$$y_n = \alpha_1 y_{n-1} + \dots + \alpha_p y_{n-p} + \epsilon_n \quad (2.14)$$

beschrieben wird, wobei  $\epsilon_n$  ein White-Noise-Prozess ist [Rainer Schlittgen, 2001, S. 120].

##### Moving-Average-Prozess

Als MA-Prozess der Ordnung  $q$  wird ein stochastische Prozess  $y_n$  bezeichnet, wenn er sich durch

$$y_n = \epsilon_n - \beta_1 \epsilon_{n-1} - \dots - \beta_q \epsilon_{n-q} \quad (2.15)$$

darstellen lässt, wobei  $\epsilon_n$  ein White-Noise-Prozess ist [Rainer Schlittgen, 2001, S. 116].

### Autoregressiver-Moving-Average-Prozess

Die Kombination der beiden Prozesse führt zu der Definition des ARMA-Prozesses der Ordnung [p,q]. Es muss gelten:

$$y_n = \alpha_1 y_{n-1} + \alpha_2 y_{n-2} + \dots + \alpha_p y_{n-p} + \epsilon_n - \beta_1 \epsilon_{n-1} - \dots - \beta_q \epsilon_{n-q} \quad (2.16)$$

[Rainer Schlittgen, 2001, S. 132]. Zur Berechnung eines ARMA-Prozesses werden p vergangene Werte des stochastischen Prozesses und q vergangene Werte zusammen mit dem aktuellen Wert des weißen Rauschens benötigt. Das PSD wird über das Produkt des Betragsquadrat des Frequenzgangs mit dem PSD des weißen Rauschprozesses gebildet. Da das PSD des weißen Rauschprozesses eine Konstante ist, ergibt sich nach [Pfeifer et al., 2013]:

$$S_{yy}(f) = |G_z(f)|^2 \cdot \sigma_\epsilon^2 \quad (2.17)$$

mit dem Frequenzgang  $G_z(f)$

$$G_z(f) = G_z(z = e^{j2\pi f}) = \frac{1 - \beta_1 e^{-j2\pi f} - \dots - \beta_q e^{-j2\pi f q}}{1 - \alpha_1 e^{-j2\pi f} - \dots - \alpha_p e^{-j2\pi f p}}. \quad (2.18)$$

Die Wahl der Ordnungen p und q kann manuell erfolgen oder sie lassen sich über den Box-Jenkins-Ansatz bestimmen und über das Akaike-Informationskriterium optimieren. An dieser Stelle kann auf [Pfeifer, 2013] verwiesen werden. In dieser Arbeit findet sich eine ausführliche Besprechung des ARMA-Modell für physiologische Zeitreihen.

### 2.2.6 Notch-Filter

Ein Notch-Filter (Kerbfilter) filtert einen schmalen Frequenzbereich, es wird sozusagen eine Kerbe in den zu filternden Bereich geschlagen. Dies wird in der nachfolgenden Abbildung 2.8 im Amplitudengang des Filters sichtbar.

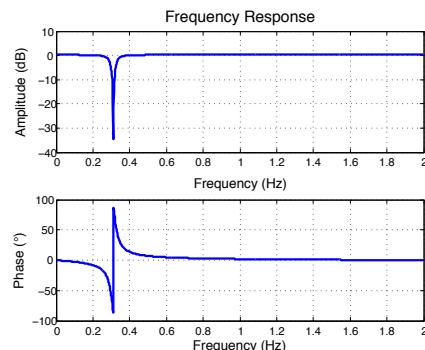


Abb. 2.8. Amplituden- und Phasengang eines Notchfilters

Der Infinite Impulse Response (IIR) Notch-Filter zweiter Ordnung besteht aus zwei Nullstellen sowie aus zwei Polstellen. Die beiden Nullstellen liegen auf dem Einheitskreis und werden durch  $e^{\pm j2\pi f_0 t_A}$  berechnet.  $f_0$  entspricht der Kerbfrequenz, während  $t_A$  die Abtastzeit darstellt. Die beiden Polstellen berechnen sich mit  $(1 - \epsilon)e^{\pm j2\pi f_0 t_A}$ , wobei für  $\epsilon \in (0, 1)$  gilt. Die Breite der Einkerbung nimmt mit dem Abstand der Polstellen zum Einheitskreis ab. Für die Stabilität des Systems sollten die Polstellen im Inneren des Einheitskreises liegen [Kronmüller, 1991, S. 126ff].

Aufeinanderfolgende Herzschläge erfolgen in unregelmäßigen Abständen. Diese Variation der Dauer von aufeinanderfolgenden Herzschlägen über die Zeit wird als Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet. Sie umfasst die Variationen der instantanen Herzrate und der RR-Intervalle [Rajendra Acharya et al., 2006]. Abbildung 3.1 zeigt deutlich die variierende Länge der RR-Intervalle.

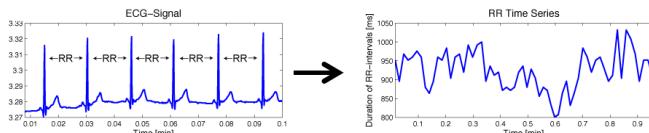


Abb. 3.1. Ausschnitt aus einem EKG-Signal sowie die dazugehörige RR-Zeitreihe

Die HRV ist somit abhängig von der Regulation der Herzrate über das autonome Nervensystem. Die HRV ermöglicht es auf nicht-invasive Weise die Gesundheit des Herzens und den Status des autonomen Nervensystems zu messen [Rajendra Acharya et al., 2006]. Sie kann sympathische und parasympathische Einflüsse sowie zirkadiane Rhythmen widerspiegeln. Eine verminderte oder erhöhte HRV findet man häufig bei kardialen Erkrankungen. Des Weiteren kann die HRV als Risikostratifikation für Mortalität und den plötzlichen Herztod nach einem Myokardinfarkt herangezogen werden. Bei kongestiver Herzinsuffizienz wirkt eine verminderte HRV prädiktiv und bei Diabetes-Erkrankungen hilft die reduzierte HRV autonome Neuropathien zu identifizieren [Stein & Kleiger, 1999].

### 3.1 Parameter

Für die Betrachtung der HRV werden verschiedene Parameter eingeführt, die bei der Untersuchung der HRV helfen, eine Aussage über den Status des autonomen Nervensystems zu treffen. Diese kann entweder im Zeitbereich oder im Frequenzbereich berechnet. Ebenfalls können im Zeitbereich geometrische Methoden angewandt und weitere nicht-lineare Parameter bestimmt werden. Die Parameter sollten über einen 5-minütigen Zeitraum (short-term) oder über 24 Stunden (long-term) ermittelt werden.

#### 3.1.1 Zeitbereich

Im Zeitbereich werden verschiedene statistische Methoden zur Bestimmung der Parameter angewandt. Es wird also in einem bestimmten Zeitraum (meist über 24 Stunden) die Verteilung der RR-Intervalle oder der Differenzen benachbarter RR-Intervalle beschrieben.

##### SDNN

Der erste statistische Parameter ist SDNN, die Standardabweichung der RR-Intervalle. Die Standardabweichung kann über

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (RR_i - m)^2} \quad (3.1)$$

berechnet werden [Malik, 1997]. Mit  $m$  wird der Mittelwert der RR-Intervalle bezeichnet. Er ist in der Abbildung 3.2 in Zyan eingezeichnet. Die Differenz zwischen der Dauer eines RR-Intervalls und dem Mittelwert ist exemplarisch in Rot gekennzeichnet.

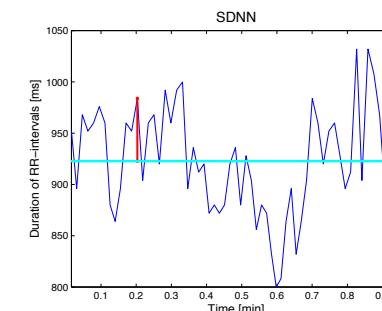


Abb. 3.2. SDNN (die Standardabweichung der RR-Intervalle)

Im SDNN-Wert zeigen sich alle zyklischen Komponenten, die für die Variabilität verantwortlich sind. Das heißt, SDNN reflektiert sowohl sympathische, als auch parasympathische Einflüsse. SDNN wird meist über einen Zeitraum von 24 Stunden berechnet. Hierbei ist zu beachten, dass der berechnete Wert der SDNN von der Länge des betrachteten Intervalls abhängt und mit zunehmender Länge wächst. So sollte bei dem Vergleich verschiedener Datensätze berücksichtigt werden, dass die Länge der untersuchten Intervalle übereinstimmt [Malik et al., 1996].

##### SDNN-Index

Für den SDNN-Index wird die Standardabweichung nicht komplett über 24 Stunden berechnet, sondern es wird der Mittelwert der Standardabweichungen sämtlicher 5 Minuten-Intervalle innerhalb der 24 Stunden gebildet. Der SDNN-Index misst die Variabilität in

Zyklen, die kürzer sind als 5 Minuten [Malik et al., 1996] und reflektiert die sympathische als auch die parasympathische Modulation der Herzrate [Stein & Kleiger, 1999].

### SDANN

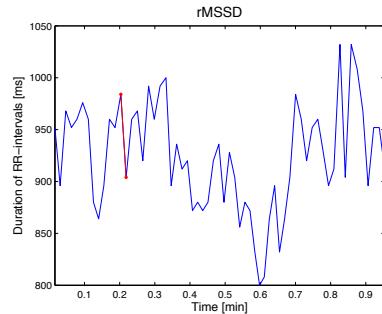
Bei dem Parameter SDANN wird die Standardabweichung der Mittelwerte von jedem 5-minütigen Intervall berechnet. Er schätzt die Änderungen in der Herzrate in Intervallen, die länger als 5 Minuten sind [Malik et al., 1996] und wird somit vor allem durch zirkadiane Rhythmen beeinflusst [Stein & Kleiger, 1999].

### rMSSD

Der Parameter rMSSD betrachtet die Differenzen benachbarter Intervalle. Er wird als Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aus aufeinanderfolgenden RR-Intervallen berechnet [Malik, 1997]:

$$rMSSD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2} \quad (3.2)$$

In der nachfolgenden Abbildung 3.3 ist eine der Differenzen benachbarter Intervalle in Rot hervorgehoben.



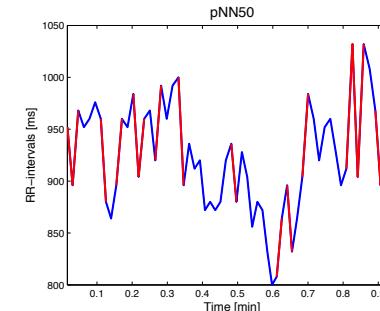
**Abb. 3.3.** rMSSD (Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aus aufeinanderfolgenden RR-Intervallen)

Hier wird die kurzfristige Variation in der Herzrate gemessen, hervorgerufen durch hochfrequente Variation [Malik et al., 1996] und somit durch parasympathischen Einfluss [Stein & Kleiger, 1999].

### pNN50 (pNN20)

Auch pNN50 reflektiert parasympathische Einflüsse. Die Berechnung erfolgt als Prozentsatz der Anzahl von RR-Intervallen, die um mindestens 50 ms (20 ms) länger sind als ihr

Vorgänger-Intervall [Stein & Kleiger, 1999]. Alle RR-Intervalle von mehr als 50 ms Dauer sind in Abbildung 3.4 rot markiert.



**Abb. 3.4.** pNN50 (Prozentsatz der Anzahl an RR-Intervallen, die sich um mindestens 50 ms von ihrem Vorgänger-Intervall unterscheiden)

### 3.1.2 Geometrische und nichtlineare Methoden

Aus den RR-Zeitreihen und ihrer Darstellung im Histogramm können geometrische Größen abgeleitet werden. Sie haben den Vorteil, dass sie relativ unempfindlich in Bezug auf die Qualität der Daten sind. Es wird angenommen, dass inkorrekte RR-Intervalle deutlich kürzer oder länger als korrekte RR-Intervalle sind. Die Darstellung als Histogramm ermöglicht die inkorrekten RR-Intervalle direkt zu identifizieren. Die Berechnung der geometrischen Größen, basierend auf einem Histogramm, konzentriert sich auf den maximalen Peak der Dichtefunktion bzw. auf die am häufigsten auftretende RR-Intervall-Dauer und reduziert damit den Einfluss inkorrektler RR-Intervalle [Malik, 1997]. Allerdings wird eine größere Anzahl an RR-Intervallen für eine aussagekräftige Analyse benötigt. Die Task Force of The European Society of Cardiology and North American Society for Pacing and Electrophysiology (ESC/NASPE Task Force) empfiehlt für die Berechnungen mindestens 20-minütige Messungen zu nutzen, wobei Aufnahmen von 24 Stunden zu bevorzugen seien [Malik et al., 1996].

### HRV Triangular Index

Der HRV trianguläre Index stellt die Messung des Integrals der Dichtefunktion dividiert durch das Maximum der Dichtefunktion dar. Der HRV trianguläre Index bestimmt die sogenannte overall-HRV. Zur Berechnung des HRV triangulären Index wird zunächst ein Histogramm erstellt, das die Häufigkeitsverteilung der Dauer der RR-Intervalle darstellt. Im diskreten Bereich bedeutet dies, dass die Gesamtanzahl aller RR-Intervalle durch die Anzahl der RR-Intervalle in der modalen Klasse dividiert wird. In Abbildung 3.5 ist ein solches Histogramm zu sehen. Der Divisor entspricht also dem Maximum im Histogramm und ist in Magenta mit der Bezeichnung Y eingezeichnet [Malik et al., 1996]. Es gilt somit:  $HRV\ Triangular\ Index = (\text{Anzahl aller RR-Intervalle})/Y$

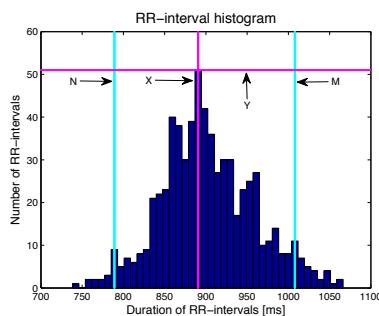


Abb. 3.5. Histogramm zur Bestimmung der Parameter HRV Triangular Index und TINN

Für die Einteilung der RR-Intervalle in Klassen rät die ESC/NASPE Task Force zu einer Breite der Klassen von 7.8125 ms (1/128 s). Dieser Wert ergibt sich aus der Samplerate von 128 Hz, die bei Veröffentlichung des Berichts der am häufigsten gebrauchten Samplerate entsprach. Da die Berechnung des HRV triangulären Index von der gewählten Breite abhängt, empfiehlt die ESC/NASPE Task Force darüber hinaus die verwendete Samplerate und damit die verwendete Breite anzugeben [Malik et al., 1996]. Es ist jedoch zu überlegen, inwieweit die Wahl der Klassen durch 1/Samplerate bei hohen Sampleraten sinnvoll ist. Bei einer durchaus üblichen Samplerate von 1000 Hz ergäbe sich somit nur eine Breite von 1 ms. Die für diese Arbeit verwendeten Datenbanken benutzten bei ihren Messungen Sampleraten von 128 bzw. 250 Hz. Somit wird die Breite zu 1/Samplerate gewählt. Liegen höhere Sampleraten vor, so sollte die Breite trotzdem 7.8125 ms betragen und angegeben werden.

#### TINN

Bei dem TINN nähert man dem Verlauf des Histogramms einem Dreieck an. Der TINN entspricht dann der Länge der Grundseite des angenäherten Dreiecks. In Abbildung 3.5 sind sozusagen die Eckpunkte der Grundseite des angenäherten Dreiecks in Zyan als M und N markiert. Der TINN kann nun durch  $TINN = M - N$  berechnet werden. Auch der TINN misst die overall-HRV und wird stärker durch niedrige als durch höhere Frequenzen beeinflusst [Malik et al., 1996].

#### Poincaré Plot

Der Poincaré Plot, auch Lorenz Plot genannt, ist eine graphische Darstellung, welche die Fluktuationen innerhalb der RR-Intervalle sichtbar macht. Hierzu wird jedes RR-Intervall als Funktion seines Vorgänger-Intervalls abgebildet, so dass sich eine Karte aus Punkten ergibt. Dies ist in Abbildung 3.6 zu sehen.

Zur Analyse des Poincaré Plots berechnet man die beiden Standardabweichungen der Abstände der RR-Punkte zu den beiden Winkelhalbierenden. Es ergeben sich die Standardabweichung SD1 zu der Winkelhalbierenden  $y = -x + 2RR$  sowie die Standardabweichung SD2 zu der Winkelhalbierenden  $y = x$  [Rajendra Acharya et al., 2006]. SD1 und

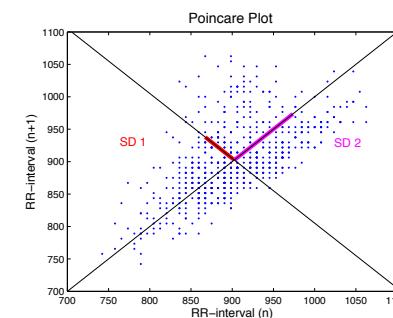


Abb. 3.6. Poincaré Plot

SD2 lassen sich mathematisch in Beziehung zu den Standard-HRV-Parametern setzen. Es ergeben sich:

$$SD1^2 = \frac{1}{2}SDSD^2 \quad (3.3)$$

und

$$SD2^2 = 2SDNN^2 - \frac{1}{2}SDSD^2. \quad (3.4)$$

SDSD steht für die Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle und entspricht in der Regel dem Parameter rMSSD [Brennan et al., 2001]. SD1 steht dabei für die schnellen Variabilitäten von Herzschlag zu Herzschlag, während SD2 die längerfristigen Variabilitäten repräsentiert. Das Verhältnis SD1/SD2 zeigt die Beziehung zwischen den kurzfristigen und längerfristigen Veränderungen auf. Inkorrekte RR-Intervalle sind bei diesem Verfahren sehr schnell als Ausreißer im Plot sichtbar [Rajendra Acharya et al., 2006]. Eine reduzierte HRV zeigt sich auch im Muster des Plots, hier findet sich eine kompakte Anordnung der Punkte, während bei einer normalen HRV die Punkte weit gestreut sind. Eine ausgeprägte RSA beeinflusst das Muster ebenfalls, da die Dauer der RR-Intervalle hierdurch deutlich schneller in ihrer Länge abnehmen. Dies zeigt sich im Plot als zusätzliche Wolke oberhalb der Winkelhalbierenden  $y = x$  [Brennan et al., 2001]. [Woo et al., 1994] untersuchten die Form der Plots bei Patienten mit fortgeschrittenem Herzinsuffizienz mit unterschiedlichen Norepinephrin-Leveln und konnten dabei ein Torpedo-förmiges Muster sowie ein Muster mit Cluster-Bildungen feststellen. Jedoch ist diese Methode bei größeren Studien nicht gut anwendbar.

#### Approximate Entropy

Der Parameter Approximate Entropy misst die Komplexität von Signalen und kann auch bei relativ kurzen sowie verrauschten Daten angewandt werden. Ein Vorteil der Approximate Entropy ist seine Skalenunvarianz sowie seine Modellunabhängigkeit. Man kann Veränderungen im episodischen Verhalten detektieren, die nicht im Auftreten von Peaks und ihren Amplituden reflektiert werden [Rajendra Acharya et al., 2006]. Zur Berechnung werden kurze Sets aus aufeinanderfolgenden RR-Intervallen miteinander verglichen und die maximale Distanz bestimmt. Jedes Set der Länge  $m$  ist definiert als

$$x(i) = (RR(i), RR(i+1), \dots, RR(i+m-1)), 1 \leq i \leq N-m+1. \quad (3.5)$$

Die maximale Distanz zwischen den einzelnen Sets wird durch

$$d[x(i), x(j)] = \max(|RR(i+k-1) - RR(j+k-1)|), k = 1, 2, \dots, m; 1 \leq j \leq N-m+1. \quad (3.6)$$

berechnet. Das bedeutet, es werden immer zwei Vektoren der gleichen Länge voneinander subtrahiert, um die maximale Distanz zu bestimmen.  $i$  und  $j$  werden nun schrittweise erhöht, um alle möglichen Setkombinationen zu erzeugen. Der Vorgang wird für den nächsten Wert von  $k$  wiederholt. Die Anzahl der Sets, deren maximale Distanz kleiner als ein bestimmter Schwellwert  $r$  ist, werden gezählt und ins Verhältnis zu der Gesamtzahl an Sets gesetzt.

$$C_i^m(r) = \frac{\text{Anzahl an } \{j | d[x(i), x(j)] \leq r\}}{N-m+1} \quad (3.7)$$

Von diesem logarithmierten Verhältnis bildet man die Summe

$$\Phi^m(r) = (N-m+1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r). \quad (3.8)$$

Dieser Vorgang wird anschließend mit einem größeren Set wiederholt und die Differenz zwischen den beiden Summen berechnet.

$$ApEn(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \quad (3.9)$$

Dieser Wert, die Approximate Entropy, ist abhängig von der Länge der Sets  $m$  und des Signals  $N$  sowie von dem Schwellwert  $r$ . Mit der Länge der Sets  $m$  und dem Schwellwert  $r$  sind noch zwei unbekannte Größen zu definieren. Es wird die Wahl von  $m = 2$  und  $r = (0.1 - 0.2) \cdot SDNN$  empfohlen. Größere Werte der Approximate Entropy weisen auf eine hohe Irregularität hin, während kleine Werte eine höhere Regularität indizieren [Pincus, 1991]. Für diese Arbeit werden daher  $m = 2$  und  $r = 0.2 \cdot SDNN$  gesetzt.

### Sample Entropy

Die Sample Entropy ist der Approximate Entropy sehr ähnlich. Sie misst ebenfalls die Regularität eines Signals. Die Berechnung der Entropien unterscheiden sich nur in einem Punkt. Auch bei der Sample Entropy werden Sets aus RR-Intervallen miteinander verglichen, jedoch findet hier kein Vergleich mit sich selbst statt.

$$C_i^m(r) = \frac{\text{Anzahl an } \{j | d[x(i), x(j)] \leq r\}}{N-m+1} \quad \forall i \neq j \quad (3.10)$$

Durch den selbsterreferenziellen Vergleich konnte bei der Approximate Entropy vermieden werden, dass die Summen den Wert null annehmen. Jedoch kann es dann passieren, dass die Signale als regulärer interpretiert werden als sie eigentlich sind. Als nächster Schritt wird der Mittelwert gebildet

$$\Phi^m(r) = (N-m+1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_i^m(r) \quad (3.11)$$

und die Sample Entropy bestimmt

$$SampEn(m, r, N) = \ln(\Phi^m(r)/\Phi^{m+1}(r)). \quad (3.12)$$

Bei langen Signalen und einem hohen Schwellwert liefern die Approximate Entropy und die Sample Entropy den gleichen Wert [Rajendra Acharya et al., 2006].

### Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

Bei der DFA untersucht man die kurzfristigen und langfristigen Korrelationen innerhalb eines Signals. Der erste Schritt bei der Berechnung der DFA ist die Integration der RR-Zeitreihe mit der Länge  $k$ :

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (RR(i) - \bar{RR}), \quad k = 1, \dots, N. \quad (3.13)$$

Diese integrierte RR-Zeitreihe wird in Segmente der Länge  $n$  unterteilt. In die nun gleichlangen Segmente wird eine least-square-Gerade eingepasst, die mit  $y_n(k)$  bezeichnet werden. Die integrierte RR-Zeitreihe wird trendbereinigt, indem in jedem Segment der lokale Trend  $y_n(k)$  subtrahiert wird. Anschließend kann der quadratische Mittelwert der Fluktuationen einer integrierten und einer trendbereinigten RR-Zeitreihe bestimmt werden.

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2} \quad (3.14)$$

Diese Fluktuationen werden nun auch für ansteigende Werte der Segmentlänge  $n$  berechnet. Mit zunehmender Zeitfensterlänge wächst normalerweise der Wert der zugehörigen Fluktuation. Die Fluktuationen werden in einer log-log Skala gegenüber der Länge der Zeitfenster abgebildet, in der Abbildung 3.7 entspricht ein einzelner Punkt einer berechneten Fluktuation [Krishnam et al., 2005].

Durch diese Punkte wird eine Regressionsgerade gelegt, deren Steigung den Skalierungsexponenten  $\alpha$  darstellt. Es können sowohl short-term als auch long-term Fluktuationen bestimmt werden.  $\alpha 1$  entspricht dem short-term Bereich, hierfür wird  $n = 4, \dots, 16$  gewählt. Im long-term Bereich von  $\alpha 2$  wird  $n = 16, \dots, 64$  gesetzt. Für gesunde, junge Personen ist der Skalierungsexponent ungefähr 1. Bei sich rhythmisch ändernden Signalen wie bei dem Sick-Sinus-Syndrom oder einem kompletten Herzblock wird der Wert größer als 1. Bei einer vorzeitigen ventrikulären Kontraktion, einem Linksschenkelblock, Kammer- und Vorhofflimmern ist die Steigung der Geraden kleiner. Zudem können die Werte verschiedenen Rauschtypen zugeordnet werden. Dies ist in Tabelle 3.1 dargestellt [Krishnam et al., 2005; Rajendra Acharya et al., 2006].

### 3.1.3 Frequenzbereich

Die Analyse im Frequenzbereich ist mathematisch komplexer als im Zeitbereich. Dafür eröffnet die Spektralanalyse die Möglichkeit zwischen sympathischem und parasympathischem Beitrag zu unterscheiden [Rajendra Acharya et al., 2006]. Für die spektrale Analyse von RR-Zeitreihen wird das Leistungsdichtespektrum (Power Spectral Density,

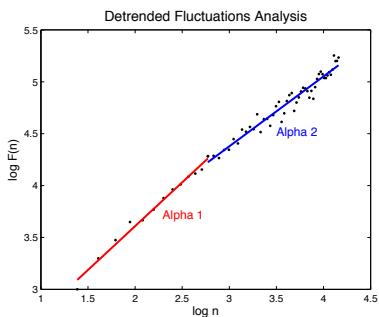


Abb. 3.7. Detrended Fluctuation Analysis

Tabelle 3.1. Wertetabelle des Skalierungsexponenten  $\alpha$ 

$\alpha$	Art des Rauschen
$\alpha = 1.5$	Braunes Rauschen
$1 < \alpha < 1.5$	Verschiedene Arten des Rauschens
$\alpha = 1$	$1/f$ Rauschen
$0.5 < \alpha < 1$	Große Werte gefolgt von einem großen Wert und andersherum
$\alpha = 0.5$	Weißes Rauschen
$0 < \alpha < 0.5$	Großer Wert gefolgt von einem kleinen Wert und andersherum

PSD) berechnet, es gibt Auskunft darüber, wie die Leistung (Varianz) als Funktion der Frequenz verteilt ist [Malik et al., 1996].

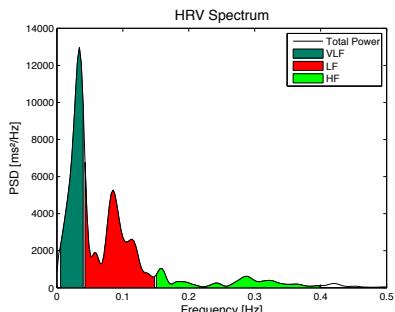


Abb. 3.8. Frequenzspektrum einer RR-Zeitreihe

Die Berechnung des PSD kann über Fourier-basierte Verfahren und parametrische Verfahren erfolgen [Malik et al., 1996]. Bei dem Fourier-basiertem Verfahren ergeben sich jedoch einige Schwierigkeiten. Zum einen sind RR-Zeitreihen nicht-äquidistant abgetastet. Dieses Problem kann durch Interpolation umgangen werden [Bilchick & Berger, 2006]. Zum anderen handelt es sich bei RR-Zeitreihen um nicht-stationäre Signale. Peter Welch hat 1967 ein Verfahren zur Schätzung von PSD vorgestellt, bei dem modifizierte Periodogramme von kurzen Signalabschnitten bestimmt und anschließend gemittelt werden. Die Einteilung in kurze Signalbereiche erlaubt die Benutzung der Fourier-Transformation, da die Signalabschnitte aufgrund ihrer Kürze als stationär gelten. Ebenfalls reduziert man dadurch das Rauschen und erzielt somit ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis. Die genaue Berechnung wurde in Abschnitt 2.2.4 vorgestellt. Ein Vorteil ist bei dem nach seinem Erfinder benannten Verfahren die schnelle Berechnungszeit, jedoch ergibt sich eine schlechte Auflösung im Frequenzbereich [Malik et al., 1996; Welch, 1967]. Als parametrisches Verfahren wird in [Malik et al., 1996] der autoregressive Algorithmus beschrieben. Er basiert auf einer parametrischen Annäherung und der Annahme, dass jede RR-Zeitreihe als mathematisches Modell dargestellt werden kann [Lombardi, 1997]. In dieser Arbeit wird eine Erweiterung des AR-Modells als ARMA-Modell verwendet. Ein großer Vorteil von parametrischen Verfahren ist neben einem weicheren Spektrumsverlauf die höhere Frequenzauflösung. Innerhalb eines ausgewählten Frequenzbereichs kann die Leistung zu jeder beliebigen Frequenz bestimmt werden, dies gilt auch bei kurzen Signalen [Malik et al., 1996].

Die Analyse im Frequenzbereich wird im short-term Bereich empfohlen, kann allerdings auch über 24 Stunden durchgeführt werden. Für die short-term Analyse wird die Nutzung von 200-500 RR-Intervallen und ein Analysezeitraum von 2-5 Minuten nahegelegt. Das PSD wird zur genaueren Untersuchung in Frequenzbänder unterteilt, denen verschiedene Einflüsse und Beiträge zugeordnet werden [Malik et al., 1996]. Die Einteilung in die Frequenzbänder ist für den short-term Bereich in Abbildung 3.8 zu sehen.

#### High Frequency (HF)

Der HF-Bereich erstreckt sich von 0.15-0.4 Hz und wird vor allem durch vagale Aktivitäten hervorgerufen. Er spiegelt ebenfalls respiratorische Einflüsse wieder [Pomeranz et al., 1985]. Im short-term Bereich finden sich 65 Prozent der gesamten Leistung im HF- und LF-Band. Bei long-term Messungen sinkt der Anteil auf weniger als 10 Prozent [Lombardi, 1997].

#### Low Frequency (LF)

Von 0.04-0.15 Hz reicht das LF-Band. In einigen Studien [Montano et al., 1994] wurde der LF-Bereich sympathischen Modulationen zugeordnet, während andere Studien [Akselrod et al., 1981; Pomeranz et al., 1985] sowohl sympathische als auch parasympathische Modulation beschrieben. Weitere Einflüsse sind der oszillatorische Rhythmus des Barorezeptors sowie die Thermoregulation [Stein & Kleiger, 1999].

#### Very Low Frequency (VLF)

Im VLF-Band bis 0.04 Hz vermuteten [Akselrod et al., 1981] Einflüsse des peripheralen Vasomotors und des Renin-Angiotensin Systems. Des Weiteren beschrieben [Mortara et al., 1997] und [Bernardi et al., 1996], dass sportliche Aktivitäten und respiratorische Muster an der Modulation der Leistung im VLF-Bereich beteiligt sind.

#### Ultra Low Frequency (ULF)

Der ULF-Bereich geht von 0.0033-0.04 Hz und wird nur bei der long-term Messung bestimmt. Die Ausprägungen in diesem Bereich werden vor allem durch zirkadiane Rhythmen hervorgerufen [Stein & Kleiger, 1999].

#### Total Power (TP)

Die TP misst die Varianz über 24 Stunden. [Hadase et al., 2004] fanden heraus, dass die TP neben der VLF und LF ein unabhängiger Prädiktor bei kardialen Ereignissen ist.

#### LF/HF ratio

Unter der Annahme, dass der LF-Bereich vor allem sympathisch und das HF-Band parasympathisch beeinflusst werden, reflektiert das Verhältnis aus LF und HF somit die sympathovagale Balance [Malliani et al., 1994].

### 3.2 Normalbereiche der Parameter

Für die gängigsten Parameter hat die ESC/NASPE Task Force in [Malik et al., 1996] Normalbereiche zur Orientierung angegeben. Hier gehen allerdings keine Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Umwelteinflüsse ein. Diese Auflistung umfasst die Normalwerte der Parameter im Zeitbereich berechnet über 24 Stunden sowie der Frequenz-Parameter für 5 Minuten. [Bigger et al., 1995] hat diese Werte noch um weitere Parameter im Zeitbereich sowie um Werte der long-term Analyse im Spektralbereich ergänzt. Für die short-term Analyse im Zeitbereich hat [Nunan et al., 2010] Werte der Parameter aus verschiedenen Studien zusammengetragen und daraus die Mittelwerte berechnet. Sie sollen ebenfalls eine Orientierung bieten, da für die short-term Zeitparameter keine Angaben zum Normalbereich existieren.

### 3.3 Korrelation der Parameter

Zwischen den einzelnen Parametern im Zeit- und Frequenzbereich bestehen teilweise enge Zusammenhänge. So sind im Zeitbereich pNN50 und rMSSD miteinander sowie mit HF im Frequenzbereich hochgradig korreliert [Malik et al., 1996; Massin et al., 1999]. Alle drei Parameter werden vorwiegend durch parasympathische Modulationen beeinflusst. Im Zeitbereich findet sich ebenfalls eine starke Korrelation zwischen SDNN und SDANN [Massin et al., 1999]. Des Weiteren korreliert SDNN mit TP, SDANN mit ULF und SDNN-Index mit VLF und LF [Bigger et al., 1992].

### 3.4 Einflussfaktoren

#### 3.4.1 Alter und Geschlecht

Die HRV nimmt mit dem Alter der Personen ab. Diese Abnahme beginnt bereits im Kindesalter. Zudem findet man bei Kinder eine hohe sympathische Aktivität, die ebenfalls im Alter von 5-10 Jahren abnimmt. Neugeborene Mädchen weisen eine höhere Variation in der Herzrate auf als neugeborene Jungen. Auch mit zunehmendem Alter variiert die Herzrate bei Frauen stärker als bei Männern [Rajendra Acharya et al., 2006].

**Tabelle 3.2.** Normalwerte der Zeit-Parameter (24 Stunden), Zeit-Parameter(short-term), Frequenz-Parameter(24 Stunden), Frequenz-Parameter(5 Minuten)

	Parameter	Einheit	Normalbereich (Mittelwert ± SD)
Zeit-Parameter, 24 Stunden	SDNN	ms	141 ± 39
	SDANN	ms	127 ± 35
	SDNN Index	ms	54 ± 15
	rMSSD	ms	27 ± 12
	pNN50	ms	9 ± 7
	HRV triangular Index		37 ± 15
Zeit-Parameter, short-term	SDNN	ms	50 ± 16
	rMSSD	ms	42 ± 15
Frequenz-Parameter, 24 Stunden	TP	ms <sup>2</sup>	21222 ± 11663
	ULF	ms <sup>2</sup>	18420 ± 10639
	VLF	ms <sup>2</sup>	1782 ± 965
	LF	ms <sup>2</sup>	791 ± 563
	HF	ms <sup>2</sup>	229 ± 282
Frequenz-Parameter, 5 Minuten	LF/HF		4.61 ± 2.33
	TP	ms <sup>2</sup>	3466 ± 1018
	LF	ms <sup>2</sup>	1170 ± 416
	HF	ms <sup>2</sup>	975 ± 203
	LF/HF		1.5 ± 2

#### 3.4.2 Genetik

[Singh et al., 1999] untersuchten die Parameter der HRV im Frequenzbereich zwischen Geschwistern und Ehepartnern. Sie fanden heraus, dass die Parameter von Geschwistern signifikant höher zusammenhängen als zwischen Ehepartnern mit vermeindlich ähnlichen Lebensbedingungen.

#### 3.4.3 Rhythmis

Die HRV ist vom zirkadianen Rhythmus geprägt. Tagsüber dominiert die sympathische Aktivität und es lässt sich eine Zunahme im LF-Bereich feststellen. Nachts ist das parasympathische Nervensystem aktiver und es ist eine Zunahme im HF-Bereich zu beobachten [Malik et al., 1996]. Während des REM-Schlafs findet eine Erhöhung der Werte der TP-, VLF- und LF-Komponenten im Vergleich zum Non-REM-Schlauf statt [Rajendra Acharya et al., 2006].

#### 3.4.4 Externe Faktoren

Unter Medikamenten-Einfluss kann sich die HRV signifikant ändern. Durch die Analyse im Spektralbereich ist es möglich diesen Einfluss getrennt für das sympathische und parasympathische Nervensystem zu untersuchen und gezielt bei Herzerkrankungen einzusetzen. Es lässt sich auch eine Veränderung der HRV bei Rauchern feststellen. Die sympathische Aktivität steigt an, die parasympathische Aktivität nimmt ab. Somit liegt eine reduzierte HRV vor. Während eines Alkoholkonsums sinkt wiederum die sympathische und/oder die parasympathische Aktivität [Rajendra Acharya et al., 2006].

### 3.5 Deceleration Capacity

Die Deceleration Capacity (dt. Dezelerationskapazität) ist ein Verfahren zur Analyse autonomer Regelungsvorgänge, die an der Verlangsamung der Herzfrequenz beteiligt sind. Sie ist ein Qualitätsmaß für die Steuerung des Herzens durch das autonome Nervensystem. Nach einem Myokard-Infarkt kann es zu einer verminderten vagalen Aktivität und damit zu einem erhöhten Sterberisiko kommen. Aufgrund der reduzierten vagalen Aktivität folgt eine niedrigere HRV, da die HRV durch das autonome Nervensystem beeinflusst wird. Allerdings wirken sich sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus auf die HRV Parameter wie SDNN aus. Eine andere Kenngröße zur Risikoabschätzung nach einem Myokard-Infarkt, die standardmäßig verwendet wird, ist die sogenannte left-ventricular ejection fraction (LVEF; dt. linksventrikuläre Pumpleistung). Eine Studie mit 2711 Patienten, durchgeführt von der Forschungsgruppe um Axel Bauer und Georg Schmidt, fand heraus, dass die Deceleration Capacity ein signifikant besserer Prädiktor für das Sterberisiko nach einem Myokard-Infarkt ist als eine Kombination aus SDNN und LVEF [Bauer et al., 2006a].

Die Methode zur Bestimmung der Deceleration Capacity bedient sich des phase-rectified signal averaging (PRSA) Algorithmus. Hierzu werden im ersten Schritt die RR-Intervalle untersucht und detektiert, die um bis zu 5 Prozent länger sind als das Vorgängerintervall. Diese detektierten Intervalle werden als Anker definiert, siehe Abbildung 3.9, Schritt 1. Als nächstes werden Segmente derselben Größe um jeden Anker definiert. Es ist zu beachten, dass sich die Segmente um aufeinanderfolgende Anker herum überlappen können. Dieser Schritt ist in Abbildung 3.9, Schritt 2 dargestellt. Die Segmente werden nun nach dem Ankerpunkt ausgerichtet, das heißt, alle Anker werden sich an der gleichen Stelle befinden. In Abbildung 3.9, Schritt 3, befinden sich nun alle Anker an der Position 0. Alle diese Anker-Segmente werden gemittelt, wobei sich dann der gemittelte Anker immer noch auf der Position 0 befindet (Abbildung 3.9, Schritt 4). Der Wert der Deceleration Capacity wird nach

$$DC = \frac{X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)}{4} \quad (3.15)$$

berechnet.  $X(0)$  entspricht dem Wert des gemittelten Signals an der Position des Ankers,  $X(1)$  dem Wert nach dem Anker, sowie  $X(-1)$  und  $X(-2)$  den beiden Werten vor dem Anker [Bauer et al., 2006b].

Mithilfe der aus der Studie gewonnenen Daten der DC-Werte können Patienten nach einem Myokard-Infarkt in drei Risiko-Gruppen eingeteilt werden. Ist der DC-Wert größer als 4.5 ms, so liegt das Sterberisiko nach 720 Tagen bei ungefähr 2 bis 3 Prozent. Sinkt der DC-Wert jedoch auf 2.6 bis 4.5 ms, so steigt das Risiko zu sterben auf 12 Prozent. Unterschreitet der DC-Wert 2.5 ms nimmt das Risiko auf 21 Prozent zu.

Detektiert man nicht die RR-Intervalle, die länger, sondern um 5 Prozent kürzer sind als das Vorgängerintervall, so bestimmt man mit der gleichen Methode und Rechenvorschrift die Acceleration Capacity. Verlaufen die gemittelten Signale der Deceleration und Acceleration Capacity asymmetrisch und nehmen sie zudem unterschiedliche Werte an, so nimmt das Sterberisiko ebenfalls zu [Bauer et al., 2006a].

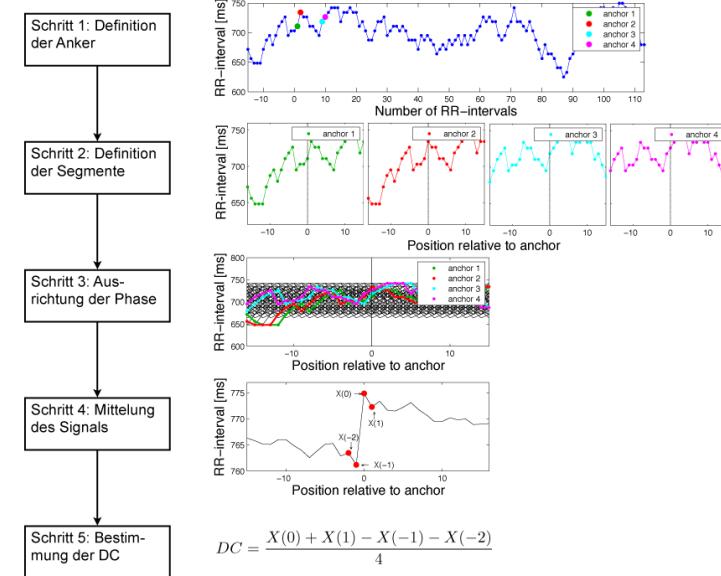


Abb. 3.9. Schritte zur Berechnung der Deceleration Capacity

## Verwendete Datenbanken

In dieser Arbeit wurden verschiedene Datenbanken verwendet, die alle auf physionet.org zur Verfügung stehen. Im folgenden Abschnitt sollen die verschiedenen Datenbanken kurz für die spätere Auswertung vorgestellt werden.

### 4.1 CAST RR Interval Sub-Study Database

Hierbei handelt es sich um eine RR-Intervall-Datenbank, es liegen keine kompletten EKG-Signale vor, sondern lediglich die Zeitreihen der RR-Intervalle. Die einzelnen Datensätze beinhalten long-term Messungen von 24 Stunden. Die CAST-Datenbank ist in drei Gruppen unterteilt, die jeweils Aufzeichnungen von 229 - 294 Probanden enthält. Alle Probanden haben gemein, dass sie einen Myokard-Infarkt überlebt haben, der zwischen 2 und 6 Jahren zurückliegt. Die drei Gruppen wurden je nach Gruppe mit drei verschiedenen Medikamenten behandelt. Innerhalb jeder Gruppe existieren von jedem Probanden zwei Datensätze, eine baseline-Messung und eine on-therapy-Messung, nach Verabreichung der jeweiligen Medikamente (Encainide, Flecainide, Moricizine).

Die Studie wurde durchgeführt um mittels der Medikation die Sterblichkeit aufgrund von ventrikulären Arrhythmien zu senken. Jedoch führte die Einnahme von Encainide und Flecainide zu einer erhöhten Sterblichkeit aufgrund von Arrhythmien, von akutem Myokard-Infarkt mit Schock, oder von chronischer Herzinsuffizienz, weshalb die Studie abgebrochen werden musste.

### 4.2 Normal Sinus Rhythm RR Interval Database

Diese Datenbank enthält 54 RR-Datensätze von jeweils 24 Stunden Aufnahmedauer. Die Probanden haben einen normalen Sinus-Rhythmus und es liegen keine soweit bekannten Erkrankungen vor. Die Personen sind zwischen 28 und 76 Jahren alt.

### 4.3 Exaggerated Heart Rate Oscillations During Two Meditation Techniques

Diese Datenbank besteht aus einer Sammlung von 5 Gruppen von RR-Zeitreihen mit einer Dauer zwischen 10 Minuten und 6 Stunden.

#### Chi meditation group

In dieser Gruppierung existieren zu jeder Person zwei Aufnahmen: Bei der ersten Messung befindet sich die Person im normalen Zustand, während sie bei der zweiten Messung eine Chi Meditation ausführt. Die Aufnahmen der 8 Personen dauern je eine Stunde.

#### Kundalini Yoga meditation group

Auch diese Gruppe beinhaltet je zwei Messungen, eine vor und eine während der Meditation. Jedoch handelt es sich um Yoga Meditation und die Aufnahmedauer variiert von 17 bis 47 Minuten.

#### Metronomic breathing group

Bei diesen Messungen atmeten die Probanden 10 Minuten lang nach einem Metronom mit einer festen Frequenz von 0.25 Hz.

#### Spontaneous breathing group

Für diese Datenbank wurde den Probanden 6 Stunden lang, während sie schliefen, das EKG abgeleitet. Diese Gruppierung findet in der weiteren Arbeit keine Verwendung

#### Elite athletes

Diese Aufnahmen wurden in den Stunden vor einem Ironman-Triathlon bei den Athleten getätigt. Auch diese Messungen werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

### 4.4 Fantasia Database

In dieser Datenbank sind 40 Signale zu finden, die zu gleichen Teilen in junge und ältere Testpersonen sowie jeweils nach Geschlecht unterteilt sind. Die 20 jungen Testpersonen sind von 21 bis 34 Jahre alt, während das Alter der anderen Testpersonen zwischen 68 und 85 Jahren liegt. Die Gesundheit aller Testpersonen wurde vor den Messungen gründlich untersucht und alle Testpersonen können daher als gesund gelten. Die Datenbank enthält neben EKG-Messungen auch eine separate Respirationsmessung. Bei 20 Testpersonen sind zusätzlich noch Blutdruckmessungen vorhanden. Während der Messungen sahen die Testpersonen den Disney Film Fantasia, um eine ruhige und gleichmäßige Atmung zu gewährleisten.

## 5.1 Detektion und Korrektur von Artefakten

Bevor mit der eigentlichen HRV-Analyse begonnen werden kann, müssen zunächst in den RR-Zeitreihen Artefakte identifiziert und entfernt werden, da sie die HRV-Analyse beeinflussen und zu Fehlern führen können. [Malik et al., 1996] merken an, dass sich bei mehr als 20 Prozent Artefakte in der betrachteten Zeitreihe das Ergebnis der Frequenzanalyse nicht mehr korrekt interpretieren lässt. Artefakte können durch Technikmängel, zum Beispiel aufgrund von schlecht sitzenden Elektroden, hervorgerufen werden. Physiologische Artefakte entstehen beispielsweise durch ektopie Schläge, Vorhofflimmern oder ventrikuläre Tachykardie. Ein ektopischer Schlag mit einem vorangehenden kürzeren RR-Interval und einem nachfolgenden längeren RR-Interval kann Veränderungen bei der HRV-Messung auslösen [Salo et al., 2001].

### 5.1.1 Detektion

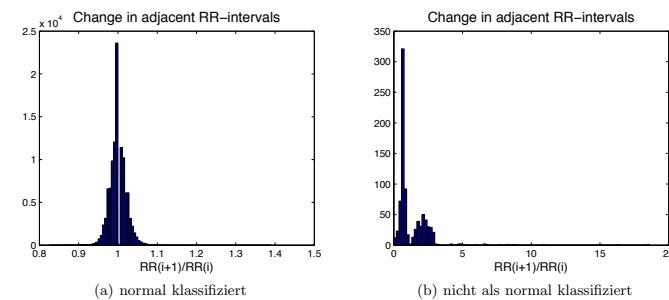
Um Artefakte und ektopie Schläge zu identifizieren, kann die Zeitinformation der RR-Intervalle verwendet werden. Hierbei macht man sich zunutze, dass sich die Dauer der RR-Intervalle nicht schlagartig ändert, sondern für eine Veränderung der Herzrate mehrere RR-Intervalle benötigt werden. So fanden [Kleiger et al., 1987] heraus, dass sich aufeinanderfolgende normale RR-Intervalle um weniger als 20 Prozent ändern.

Auf dieser Beobachtung beruhen vier verschiedene Filtermethoden, entwickelt von [Malik et al., 1989].

1. Der erste Filter vergleicht das Verhältnis der Dauer aufeinanderfolgender RR-Intervalle  $d_i$  mit einem Schwellwert ( $0 < R < 1$ ). Das RR-Intervall  $RR_i$  wird akzeptiert, wenn  $1 - R < (d_i/d_{i-1}) < 1 + R$  gilt.
2. Die zweite Filtermöglichkeit stellt eine Erweiterung des ersten Filters dar. So wird ein RR-Intervall  $RR_i$  angenommen, wenn  $1 - R < (d_i/d_{i-1}) < 1 + R$  oder  $1 - R < (d_i/d_{i+1}) < 1 + R$  gültig ist.
3. Eine weitere Abwandlung stellt der nächste Filter dar. Hier muss ein RR-Intervall die Bedingung  $1 - R < (d_i/d_{i-1}) < 1 + R$  und  $1 - R < (d_i/d_{i+1}) < 1 + R$  erfüllen.
4. Die letzte Filterung sieht einen Vergleich mit dem letzten akzeptierten Intervall  $d_L$  oder dem Mittelwert  $M$  aller Intervall-Dauern vor. Es muss gelten:  $1 - R < (d_i/d_L) < 1 + R$  oder  $1 - R < (d_i/M) < 1 + R$ .

[Malik et al., 1989] wandten die Filter für verschiedene Werte von  $R$  in Kombination mit der Berechnung verschiedener HRV-Parameter an, konnten allerdings nur bei der

Standardabweichung des gefilterten Bereichs Unterschiede bei der Filterung feststellen. Die Beobachtung, dass benachbarte, als normal klassifizierte RR-Intervalle um weniger als 20 Prozent variieren, wurde anhand der vier Filter und der NSR-Datenbank überprüft. Die Datenbank wurde automatisch annotiert, aber manuell überprüft und korrigiert.



**Abb. 5.1.** Histogramm zur Veränderung in der Dauer benachbarter RR-Intervalle, die beide als normal bzw. mindestens eines der beiden Intervalle nicht als normal klassifiziert wurden

Abbildung 5.1 zeigt in Bild (a) die Veränderungen in der Dauer von aufeinanderfolgenden RR-Intervallen als Histogramm beispielhaft an einer RR-Zeitreihe. Akzeptiert wurden nur benachbarte RR-Intervalle, deren zugehörige Schläge als normal klassifiziert wurden. Nach [Kleiger et al., 1987] müsste sich das Verhältnis der Dauer aufeinanderfolgender RR-Intervalle im Bereich von 0.8 bis 1.2 bewegen. Dies trifft in diesem Beispiel auf 99,78 Prozent der berechneten Verhältnisse zu. Im Gegensatz dazu befinden sich in Bild (b), bei dem wenigstens ein Schlag nicht als normal klassifiziert wurde, nur 7.13 Prozent im Bereich zwischen 0.8 und 1.2. Tabelle 5.1 zeigt die Werte für diesen Datensatz sowie weitere verwendete Schwellwerte. Wird diese Untersuchung auf die gesamten NSR-Datenbank angewandt, so befinden sich bei den als normal klassifizierten RR-Intervallen zwischen 94.42 und 100 Prozent im Bereich von 0.8 bis 1.2. Bei den nicht als normal klassifizierten RR-Intervallen bewegt sich das Verhältnis bei 3.16 bis 43.57 Prozent. Das heißt, bei der Anwendung dieser Filtermethode auf den NSR-Datensatz ohne Beachtung der Annotationen würden 3.16 bis 43.57 Prozent (und im Mittel 16.2 Prozent) der Artefakte nicht behoben werden. Eine Möglichkeit zur Verbesserung des Filters wäre eine Absenkung des Schwellwertes auf 10 Prozent. Angewandt auf den NSR-Datensatz sinkt bei den normal klassifizierten RR-Intervallen der Mittelwert von 99.73 auf 98.41 Prozent. Jedoch werden nur noch im Mittel 7.87 Prozent der Artefakte akzeptiert.

### Ergebnisse

Für jede der vier Filtermethoden wird nun anhand der Annotation überprüft, ob durch die Schwellwerte normale Schläge und Artefakte richtig klassifiziert werden. Dies wird jeweils für die vier verschiedenen Schwellwertbereiche durchgeführt. In Tabelle 5.2 werden vier verschiedene Maße zur Beurteilung eines Klassifikators verwendet. Die 3. Spalte beinhaltet die Sensitivität, das bedeutet es ist das jeweilige durchschnittliche Verhältnis

**Tabelle 5.1.** Prozentsatz der Anzahl an benachbarten RR-Intervallen, deren Verhältnis innerhalb des Schwellwertbereichs liegt und beide Intervalle als normal klassifiziert wurden (Spalte 2) bzw. außerhalb des Schwellwertbereichs liegt und mindestens eines der beiden Intervalle nicht als normal klassifiziert wurde (Spalte 3).

Schwellwert	Sen.	Spe.
0.60 - 1.40	100.0 %	53.39 %
0.80 - 1.20	99.99 %	92.87 %
0.90 - 1.10	99.72 %	97.45 %
0.95 - 1.05	97.17 %	98.45 %

**Tabelle 5.2.** Maße zur Beurteilung der vier Methoden mit verschiedenen Schwellwerten: Sensitivität (Spalte 3), Spezifität (Spalte 4), positiver Vorhersagewert (Spalte 5) sowie negativer Vorhersagewert (Spalte 6)

Filter	Schwellwert	Sen.	Spe.	PPV	NPV
1	0.60 - 1.40	99.58 %	67.85 %	99.44 %	68.89 %
	0.80 - 1.20	99.14 %	85.89 %	99.77 %	59.05 %
	0.90 - 1.10	97.67 %	91.89 %	99.88 %	39.31 %
	0.95 - 1.05	90.14 %	94.48 %	99.91 %	15.50 %
2	0.60 - 1.40	99.99 %	45.57 %	99.03 %	99.09 %
	0.80 - 1.20	99.94 %	73.30 %	99.51 %	95.41 %
	0.90 - 1.10	99.45 %	86.59 %	99.75 %	73.09 %
	0.95 - 1.05	96.82 %	91.00 %	99.85 %	36.04 %
3	0.60 - 1.40	99.10 %	90.86 %	99.82 %	60.42 %
	0.80 - 1.20	98.23 %	96.01 %	99.94 %	45.89 %
	0.90 - 1.10	95.83 %	97.10 %	99.95 %	28.53 %
	0.95 - 1.05	83.43 %	97.95 %	99.96 %	10.33 %
4	0.60 - 1.40	99.32 %	28.87 %	98.74 %	46.12 %
	0.80 - 1.20	97.53 %	44.22 %	98.99 %	25.17 %
	0.90 - 1.10	90.85 %	54.05 %	99.01 %	09.35 %
	0.95 - 1.05	66.64 %	69.33 %	99.11 %	03.46 %

aus der Anzahl an akzeptierten RR-Intervallen zu den tatsächlich bei Physionet als normal klassifizierten RR-Intervallen aufgelistet. Spalte 4 enthält die Spezifität. Sie stellt den Anteil an Werten, die nicht akzeptiert wurden, zu allen Intervallen, die von Physionet als nicht normal klassifiziert wurden, dar. In den beiden letzten Spalten sind der positive (PPV) bzw. negative Vorhersagewert (NPV) aufgelistet. Der PPV gibt Auskunft über den Anteil an korrekt akzeptierten RR-Intervallen an allen akzeptierten RR-Intervallen. Der NPV beschreibt wiederum das Verhältnis aus den korrekt nicht akzeptierten RR-Intervallen zu der Gesamtheit aller nicht akzeptierten Intervalle. Das bedeutet, Spalte 3 gibt an, wie viel Prozent der als normal annotierten Intervalle akzeptiert wurden. Spalte 4 hingegen zeigt auf, wie viel Prozent der nicht als normal annotierten Intervalle korrekt eingeordnet wurden. Die Werte in diesen beiden Spalten sollten möglichst hoch sein, da dann die Intervalle den Annotationen entsprechend gefiltert wurden. Es zeigt sich, dass Filter 2 die normalen Schläge am besten einordnet, allerdings Schwächen bei der Artefakt-Bestimmung hat. Filter 3 wiederum weist die beste Performance bei der Klassifikation der

Artefakte auf. Filter 4 bleibt sowohl bei der Erkennung der normalen Intervalle als auch der Artefakte deutlich hinter den anderen Filterleistungen. Auf beide Bereiche betrachtet zeigt Filter 3, gepaart mit einem Schwellwert von 0.2, die besten Ergebnisse. Es werden hierbei 98.23 Prozent der als normal sowie 96.01 Prozent der nicht als normal annotierten Intervalle auch als diese erkannt. Zudem erreicht diese Kombination einen hohen PPV-Wert. Um diese Performance weiter zu steigern, müssten beispielsweise morphologische Untersuchungen zusätzlich zu der Zeitinformation der benachbarten RR-Information in Betracht gezogen werden.

### 5.1.2 Korrektur

Nach der Einordnung der RR-Intervalle, ob durch die Filterung oder anhand der vorhandenen Annotationen, müssen die Artefakte aus der RR-Zeitreihe entfernt werden. [Lippman et al., 1994] führen verschiedene Methoden auf, wie mit ektopen Schlägen umgegangen werden kann:

1. Ektopische Schläge werden wie Sinus-Schläge behandelt. Es findet weder eine Entfernung, Korrektur oder Interpolation statt.
2. Bei der zweiten Methode werden die zu dem ektopischen Schlag gehörenden RR-Intervalle entfernt. Die nachfolgenden Intervalle werden um die entfernte Position verschoben.
3. Nach der Identifizierung ektopischer Schläge wird zwischen den beiden anliegenden RR-Intervallen linear interpoliert. Die Anzahl der einzufügenden RR-Intervalle kann über  $B = \frac{RR_{i-1} + RR_{i+1}}{(RR_{i-1} + RR_{i+2})/2}$  berechnet werden, wobei  $RR_i$  und  $RR_{i+1}$  die zum ektopischen Schlag zugehörigen RR-Intervalle darstellen.  $RR_{i-1}$  und  $RR_{i+2}$  bilden die Endpunkte für die lineare Interpolation [Lippman et al., 1994]. Hierbei ist zu beachten, dass die Werte für  $B$  in den meisten Fällen gerundet werden müssen.
4. Statt einer linearen Interpolation kann auch eine kubische Spline-Interpolation angewandt werden. Hierfür werden je zwei RR-Intervalle vor und nach den identifizierten ektopischen Schlägen als Punkte für die Interpolationskurve benötigt. Die Anzahl der RR-Intervalle, die anstelle der ektopischen Schläge eingepasst werden, berechnen sich nach der im vorherigen Punkt genannten Formel.
5. Eine weitere Möglichkeit bietet eine nichtlineare prädiktive Interpolation. Identifizierung und Bestimmung der einzufügenden RR-Intervalle erfolgt nach der Rechenvorschrift in Unterpunkt 3. Nun werden  $M$  RR-Intervalle vor dem ektopischen Schlag und  $N$  RR-Intervalle danach ausgewählt. Es ergibt sich ein Segment der Länge  $M + B + N$ . Dieses Segment wird mit sämtlichen anderen Segmenten der gleichen Länge innerhalb der RR-Zeitreihe verglichen. Es wird das Segment gesucht, das an den Positionen  $M$  und  $N$  im Segment dem ursprünglichen Segment in der Dauer der RR-Intervalle am ähnlichsten ist. Nun werden die RR-Intervalle im gefundenen Segment an der Stelle  $B$  extrahiert und an die Position des ektopischen Schlags kopiert.

[Lippman et al., 1994] testeten diese fünf Verfahren im Zeit- und Frequenzbereich und kamen zu dem Schluss, dass die 2. Methode des einfachen Entfernens und die 5. Methode der nichtlinearen prädiktiven Interpolation die besten Ergebnisse liefern. Die Methode des einfachen Entfernens mag bei Parametern, die über die Dauer der RR-Intervalle berechnet werden, sinnvoll erscheinen: Beispielsweise wird bei SDNN die Standardabweichung über alle als normal klassifizierten RR-Intervalle berechnet, wobei die Artefakte nicht berücksichtigt werden. Dies ermöglicht eine schnelle und einfache Berechnung dieser Parameter. Anders sieht es bei Parametern aus, welche der Unterschied zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen zugrunde liegt. Würde man hier einfach ein Artefakt entfernen,

würde die Differenz zwischen dem Intervall vor und nach dem Artefakt berechnet werden. Diese Differenz kann von dem eigentlichem Intervall abweichen.

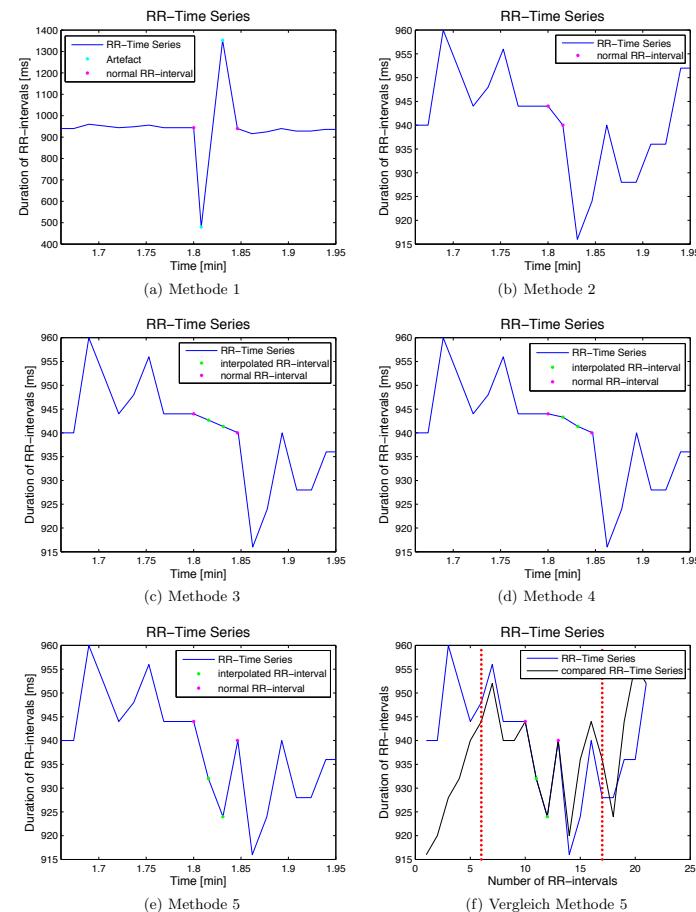


Abb. 5.2. Interpolationsmethoden nach Lippman et al.

Abbildung 5.2 (a) zeigt einen Ausschnitt aus einer RR-Zeitreihe, die eine ventrikuläre Extrasystole beinhaltet. Die dazugehörigen beiden RR-Intervalle sind in Zyan markiert. Der magenta farbige Punkt kennzeichnet das normale RR-Intervall vor und nach der Extrasystole. In Methode 2 in Bild (b) werden die beiden RR-Intervalle, die zur Extrasystole gehören, entfernt, und die folgenden normalen RR-Intervalle um diese Position verschoben. Bild (c) und (d) stellen die lineare bzw. kubische Spline-Interpolation dar. Die grünen Marker entsprechen der Position der interpolierten RR-Intervalle. Bei diesen beiden Interpolationsmethoden finden sich nun vier Werte innerhalb eines Zeitbereichs von 4 ms. Diese Ansammlung von fast gleich langen RR-Intervallen findet man in dieser Häufigkeit ansonsten nicht in der RR-Zeitreihe und ist in Abbildung (c) und (d) sofort ersichtlich. Methode 5 in Bild (f) soll dem entgegenwirken und sucht nach einem Bereich in der RR-Zeitreihe, der dem Verlauf vor und nach der Extrasystole sehr ähnlich ist. In Magenta sind wieder die normalen, angrenzenden RR-Intervalle markiert. Die rot gepunkteten Linien begrenzen den Bereich, in dem die RR-Zeitreihe mit anderen Bereichen verglichen wird. Die blaue Kurve zeigt die originale RR-Zeitreihe ohne die beiden extrasystolischen RR-Intervalle; die schwarze Kurve entspricht den RR-Intervallen in dem detektierten, ähnlichen Bereich. Im Anschluss werden die beiden mit Grün dargestellten RR-Intervalle an die Position der Extrasystolen kopiert. Der resultierende Verlauf ergibt sich in Bild (e).

## Ergebnisse

In Tabelle 5.3 (a) sind zwei der HRV-Parameter für die fünf verschiedenen Methoden gegenübergestellt. Berücksichtigt wurden 50000 RR-Intervalle, von denen 273 von Physionet als nicht normal klassifiziert wurden. Diese RR-Intervalle dauern von 62 bis 1258 ms. Der Mittelwert aller RR-Intervalle liegt bei 663 ms.

Tabelle 5.3. Werte von SDNN und rMSSD für die 5 Methoden nach Lippman et al.

(a) Exemplarisch für 1 Zeitreihe			(b) Mittelwert des gesamten Datensatzes		
Methode	SDNN	rMSSD	Methode	SDNN	rMSSD
1	82.36 ms	42.80 ms	1	260.79 ms	270.50 ms
2	81.32 ms	34.60 ms	2	84.38 ms	21.84 ms
3	82.90 ms	29.61 ms	3	84.88 ms	20.93 ms
4	83.59 ms	29.96 ms	4	84.88 ms	20.95 ms
5	82.28 ms	41.76 ms	5	87.54 ms	33.22 ms

Die Werte für SDNN variieren kaum. Es wäre zu erwarten gewesen, dass der Wert bei Methode 1 deutlich größer ist als bei den anderen Methoden. Allerdings weichen viele der nicht als normal klassifizierten Werte weniger als 80 ms vom Mittelwert ab, so dass diese Artefakte nicht sehr stark ins Gewicht fallen. Bei rMSSD sinken die Werte für die beiden Interpolationsmethoden 3 und 4 im Vergleich zu Methode 1. Vergleicht man Abbildung 5.2 (a) mit Bild (c) und (d) wird der Grund hierfür schnell ersichtlich: durch das Interpolieren werden RR-Intervalle mit großen Differenzen zum Nachbarintervall ersetzt durch RR-Intervalle mit geringen Differenzen. Bei Methode 5, bei der ähnliche, vorhandene RR-Intervalle an die Position der Artefakte gesetzt werden, ändert sich der Wert von rMSSD

nur geringfügig. Durch das Kopieren vorhandener Intervalle werden an dieser Position keine neuen Informationen hinzugefügt. Bei Anwendung auf den gesamten Datensatz in Tabelle (b) ergibt sich ein ähnliches Bild. Die Werte für SDNN sind bei Methode 2 bis 4 nahezu identisch, der Wert bei Methode 5 ist leicht angehoben. Bei Methode 1 jedoch reißen sowohl die Werte von SDNN als auch von rmSSD stark nach oben aus. Wie zu erwarten war, erweist sich diese Methode als gänzlich ungeeignet. Methode 2 bis 4 liefern auch bei rmSSD ähnliche Ergebnisse, Methode 5 liegt auch bei dem gesamten Datensatz über den Werten der vorangegangenen drei Methoden.

Soll nur die Standardabweichung der RR-Intervalle berechnet werden, ist eindeutig Methode 2 mit der einfachen Entfernung der Artefakte aus der Zeitreihe zu bevorzugen, da diese Methode sehr schnell und zuverlässig arbeitet. Andernfalls empfiehlt sich die Interpolation, besonders wenn die Zeitinformation unverändert bleiben soll, beispielsweise beim Arbeiten mit der Respiration oder wenn die Zeitreihe zu einem bestimmten Zeitpunkt untersucht werden soll. Methode 5 mag zwar einen natürlicheren Zeitreihenverlauf ermöglichen, jedoch ist der Rechenaufwand bei großen Datenmengen und einer hohen Anzahl an Artefakten deutlich gesteigert im Vergleich zu den anderen beiden Interpolationsmethoden. In diesem Fall sollte Methode 3 oder 4 angewandt werden.

## 5.2 Frequenzanalyse

Für die Frequenzanalyse stehen zwei verschiedene Verfahren zur Berechnung des Leistungsdichtespektrums zur Verfügung. In diesem Abschnitt sollen zunächst einige Spezifikationen zum Welch-Periodogramm erläutert sowie die Entwicklung und Wahl der Modellordnung des ARMA-Modells dargelegt werden. Diese beiden Verfahren werden miteinander verglichen und im letzten Abschnitt wird nach Informationen gesucht, die die ARMA-Koeffizienten liefern.

### 5.2.1 Welch-Periodogramm

Bei der Schätzung des PSD über das Welch-Periodogramm können noch einige Spezifikationen durchgeführt werden. Es kann die Länge der zu analysierenden Daten, die Fenster-Breite und der Fenster-Typ, die Überlappung sowie die Anzahl der für die FFT verwendeten Punkte angepasst werden.

#### Datenlänge

Orientiert man sich an [Malik et al., 1996], sind für die short-term Spektralanalyse Datenlängen von 5 Minuten zu wählen. Für die HF-Komponenten wird 1 Minute, für die LF-Komponenten werden 2 Minuten benötigt. Es sollte allerdings eine einheitliche Anzahl an RR-Intervallen für die Analyse verwendet werden. Die durchschnittliche Herzrate bei der CAST-Datenbank (Datensatz e) liegt bei 75,6 bpm. Die kleinste vorkommende durchschnittliche Herzrate beträgt 46,5 bpm, während die höchste Herzrate sich auf 108,5 bpm beläuft. Dies entspricht bei 5 Minuten einer Anzahl von 232,5 bzw. 542,5 RR-Intervallen. Da für die Fourier-Transformation 2er Potenzen benötigt werden, kommen demnach Datenlängen von 256 bzw. 512 Intervalle infrage. Bei einer Herzrate von 108,5 bpm und 256 RR-Intervallen würde nur ein Zeitraum von 2,4 Minuten betrachtet werden. Somit ist die Anzahl von 512 RR-Intervallen zu bevorzugen.

## Interpolation

Da RR-Zeitreihen nicht äquidistant abgetastet sind, muss für die Berechnung der FFT die Zeitreihe zunächst interpoliert werden. [Bilchick & Berger, 2006] empfehlen eine Interpolation von 4 Hz. Dieser Empfehlung wird gefolgt und eine 4 Hz kubische Spline-Interpolation durchgeführt. Dies ist in Abbildung 5.3 dargestellt.

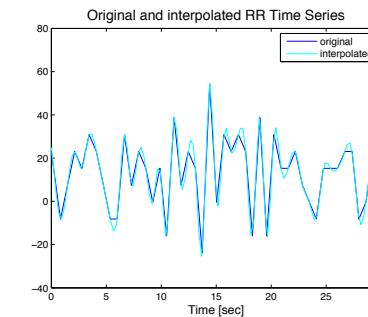


Abb. 5.3. Vergleich der originalen und der interpolierten RR-Zeitreihe

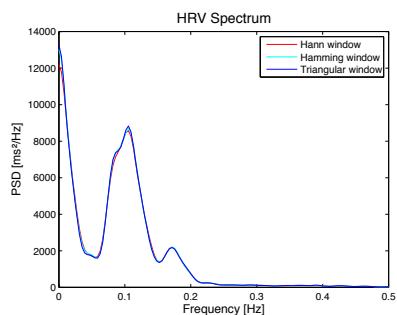
#### Fenster-Typ

Nach [Malik et al., 1996] sind die gebräuchlichsten Fenster-Typen Hann-, Hamming- oder Dreieckfenster. Abbildung 5.4 zeigt die drei verschiedenen Fenstertypen. Es lassen sich nur sehr geringe Unterschiede erkennen, deshalb wird in der weiteren Arbeit ausschließlich mit Hann-Fenstern gearbeitet.

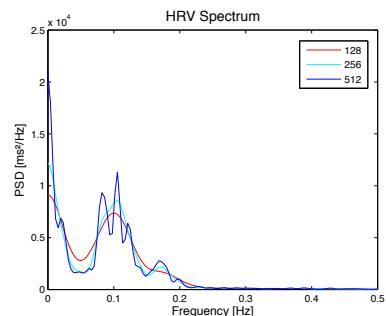
#### Fenster-Breite und Überlappung

Ein Vorteil des Welch-Periodogramms liegt in der Reduktion des Rauschens durch die Unterteilung der Daten in mehrere Segmente und der Mittelung der einzelnen PSD. Bei einer Datenlänge von 512 Intervallen wären Fensterbreiten von 128 oder 256 Intervallen eine geeignete Wahl. Bei der Überlappung sollte beachtet werden, dass Überlappungen von mehr als 50 Prozent nicht zu empfehlen sind, da die entstehenden Spektren sich sonst zu sehr ähneln und somit der durch die Mittelung entstehende Vorteil nicht mehr so stark vorhanden wäre. Allerdings sollte bei einer Fensterbreite von 256 Intervallen eine Überlappung von 50 Prozent gewählt werden, da dann die Daten zumindest in drei Segmente unterteilt werden. Jedoch darf nicht vergessen werden, dass vor der Schätzung des Spektrums die RR-Zeitreihe noch interpoliert wird. Durch die kubische Spline-Interpolation entsteht je nach Herzrate bei der CAST Datenbank (Datensatz e) im Mittel eine Datenlänge von 1656.

Für die Schätzung des PSD einer 512 RR-Intervalle langen, mit 4 Hz interpolierten RR-Zeitreihe in Abbildung 5.5, wurde das Fenster 128, 256 und 512 Intervallen breit gewählt.



**Abb. 5.4.** Leistungsdichtespektrum, geschätzt mit Welch-Periodogramm unter der Verwendung eines Hann-, Hamming- und Dreieckfenster



**Abb. 5.5.** Leistungsdichtespektrum, geschätzt mit Welch-Periodogramm unter der Verwendung verschiedener Fensterbreiten, einer Überlappung von 50 Prozent sowie einer 4 Hz kubischen Spline Interpolation

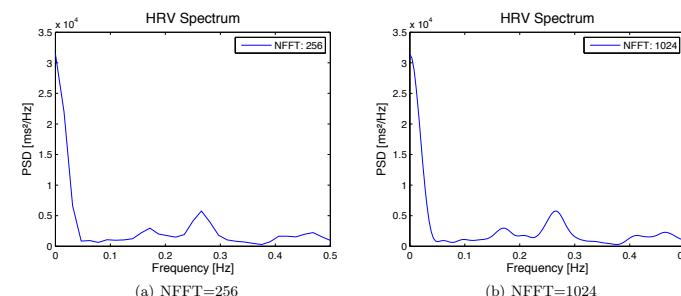
Für die verschiedenen Fensterbreiten ergeben sich unterschiedliche Verläufe des PSD. Bei einer Fensterbreite von 128 ist der Verlauf sehr glatt, die lokalen Minima und Maxima verlaufen breiter und flacher. Verdoppelt man die Fensterbreite auf 256 wird der Verlauf im Bereich der Extrema "spitzer" und es bildet sich ein weiteres Nebenmaximum bei 0,18 Hz deutlicher heraus. Durch die Erhöhung der Fensterbreite auf 512 Werte entstehen weitere Maxima, die Kurve hat insgesamt einen "gezackteren" Verlauf. Durch die verschiedenen Verläufe ergeben sich auch in den Werten der Frequenzbereiche abweichende Leistungen. Starke Variationen finden sich im LF-Bereich, dies wurde auch bereits in Abbildung 5.5 bei dem Peak bei 0.1 Hz sichtbar. Für die Detektion der Frequenz der Peaks sind die Fensterbreiten von 128 bzw. 256 besser geeignet, da das PSD stärker gemittelt wurde und somit weniger Nebenmaxima entstanden sind. Zwischen diesen beiden Fensterbreiten sind 256 Werte zu bevorzugen, da bei einer Breite von 128 und einer Interpolation von 4 Hz nur ein Zeitraum im Fenster von 32 Sekunden betrachtet wird.

**Tabelle 5.4.** Leistungen in den Frequenzbändern unter Verwendung verschiedener Fensterbreiten

	128	256	512
<b>TP</b> [ $m s^2$ ]	1786.2	1743.8	1771.5
<b>VLF</b> [ $m s^2$ ]	219.7	217.6	222.4
<b>LF</b> [ $m s^2$ ]	516.7	508.6	489.5
<b>HF</b> [ $m s^2$ ]	110.5	105.9	115.8

#### Anzahl der Werte für die Fourier-Transformation

Bei einer gewählten Fensterbreite von 256 Werten und einer Interpolation von 4 Hz entsteht eine Frequenzauflösung von  $\frac{4 \text{ Hz}}{256} = 0.0156 \text{ Hz}$ .



**Abb. 5.6.** Leistungsdichtespektrum, geschätzt mit Welch-Periodogramm unter der Verwendung verschiedener Anzahl an Werten (NFFT) für die Fourier-Transformation; linkes Bild mit NFFT=256, rechtes Bild mit NFFT=1024

Diese durchaus geringe Frequenzauflösung zeigt sich auch in Abbildung 5.6, linkes Bild. Die Kurve des Spektrums verläuft "abgehackt" und es lassen sich die einzelnen Werte deutlich erkennen. Diese geringe Auflösung im Frequenzbereich kann verbessert werden, wenn mithilfe von Zero-Padding die Zahl der Werte für die FFT erhöht wird. Beim Zero-Padding werden zusätzlich zu der Wertereihe Nullen eingefügt, so dass die Zeitreihen künstlich verlängert wird. Es ergibt sich dann eine höhere Frequenzauflösung, dies hilft insbesondere bei der genauen Detektion der Peaks [Puente León et al., 2011, S. 267]. [Malik et al., 1996] empfehlen für die FFT 512 oder besser 1024 Werte zu nutzen. Durch Zero-Padding auf 1024 Punkte kann die Frequenzauflösung auf  $\frac{4 \text{ Hz}}{1024} = 0.0039 \text{ Hz}$  verbessert werden. Abbildung 5.6 zeigt im rechten Bild das auf 1024 Werte ausgedehnte Spektrum. Man sieht deutlich, dass durch die feinere Frequenzauflösung der Verlauf der Kurve "runder" geworden ist und sich die einzelnen Werte nicht mehr so eindeutig erkennen lassen.

### Zusammenfassung

Für die Frequenzanalyse werden in dieser Arbeit Datenlängen von 512 RR-Intervallen und eine 4 Hz kubische Spline-Interpolation verwendet. Des Weiteren wird ein Hann-Fenster der Breite von 256 Werten und eine Überlappung von 50 Prozent gewählt. Mit Zero-Padding werden die für die FFT verwendeten Werte auf 1024 erhöht. In Matlab kann das Welch-Periodogramm über die `pwelch`-Funktion geschätzt werden.

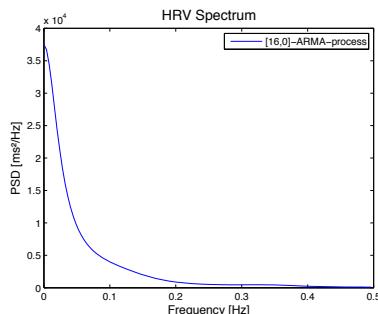
```
[pxx,f] = pwelch(x,window,noverlap,nfft,fs,freqrange)
```

Hierbei entspricht `x` dem interpolierten Eingangssignal. Über `window` können der Fenstertyp und die Fensterbreite eingestellt werden. `noverlap` gibt die Überlappung und `nfft` die Anzahl der für die FFT verwendeten Werte an. Die verwendete Interpolationsrate kann bei `fs` und der Frequenzbereich bei `freqrange` eingegeben werden. Es werden ein Vektor, der die Schätzung des PSD enthält, und ein Frequenz-Vektor ausgegeben. Somit ergibt sich für die hier spezifizierten Werte folgende Matlab-Funktion:

```
[Pnn,f]=pwelch(nn_512_interp,hann(256),[],1024,4,'twosided');
```

#### 5.2.2 ARMA Modellordnung

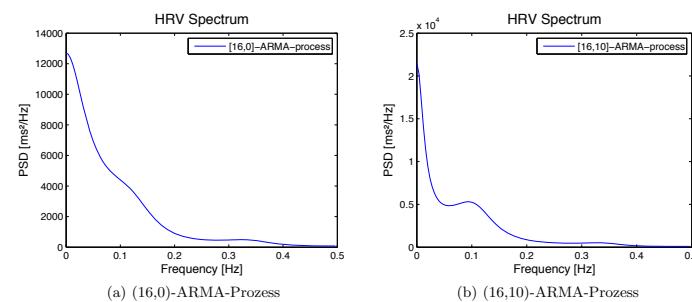
Für die Wahl der Modellordnungen  $[p,q]$  des ARMA-Systems wurde zunächst den Empfehlungen von [Boardman et al., 2002] zur Orientierung gefolgt. Sie raten hier zu einer AR-Modellordnung von  $p=16$ , bei einer Signallänge von  $N=128$  und einer 4 Hz Interpolation. Sie begründeten die Wahl von  $p=16$  damit, dass es weder zu Schmier-Effekten noch zu störenden Peaks kommt.



**Abb. 5.7.** Leistungsdichtespektrum eines [16,0]-ARMA-Prozesses einer Signallänge von 128 RR-Intervallen

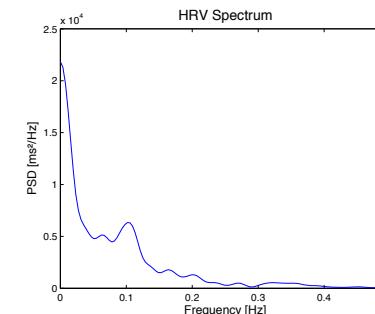
Abbildung 5.7 zeigt nun das Leistungsdichtespektrum eines [16,0]-ARMA-Prozesses, verwendet wurden 128 RR-Intervalle. An dieser Stelle muss man [Boardman et al., 2002] Recht geben, es kommt weder zu Schmier-Effekten noch finden sich unerwünschte Peaks im Spektrumsverlauf. Jedoch wurde der Verlauf durch die geringe Modellordnung derart stilisiert, dass eine physiologische Interpretation unmöglich ist. Der nächste Schritt

stellt nun die Verwendung von 512 RR-Intervallen dar, wie es in dieser Arbeit eigentlich vorgesehen ist.



**Abb. 5.8.** Leistungsdichtespektrum eines [16,0]- sowie eines [16,10]-ARMA-Prozesses einer Signallänge von 512 RR-Intervallen

Durch die Verwendung von 512 RR-Intervallen ergibt sich zwar in Abbildung 5.8 (a) ein detaillierterer Verlauf des Spektrums, doch lässt auch dieser Spektrumsverlauf keinen Raum für physiologische Interpretationen. Zum Vergleich wird in Abbildung 5.9 das Leistungsdichtespektrum derselben RR-Zeitreihe dargestellt, allerdings hier mit dem Welch-Periodogramm geschätzt. Zwischen den beiden Spektrumskurven lassen sich noch deutliche Unterschiede erkennen.



**Abb. 5.9.** Leistungsdichtespektrum, geschätzt mit dem Welch-Periodogramm und einer Signallänge von 512 RR-Intervallen

Um den Spektrumsverlauf mit mehr Details auszustatten, wird zum einen ein MA-Anteil hinzugefügt und zum anderen die AR-Ordnung schrittweise erhöht. In Abbildung 5.8 (b) wurde die MA-Ordnung von  $q=0$  auf  $q=10$  erhöht. Es lässt sich erkennen, dass durch

den MA-Anteil das Spektrum feiner modelliert wurde. Es bildet sich langsam der Peak bei 0.1 Hz heraus, der in Abbildung 5.8 (a) nur zu erahnen war. Weitere Erhöhungen der AR-Modellordnungen sind in Abbildung 5.10 zu sehen. Durch eine Anhebung der AR-Ordnung auf [30,10] (Abbildung 5.10 (a)) und dann [40,10] (Abbildung 5.10 (b)) entwickelt sich der Peak bei 0.1 Hz immer weiter heraus. Für eine einfache Berechnung und Betrachtung des PSD und seiner Frequenzbänder ist der [40,10]-Prozess gut geeignet. Die grundlegende Form des Spektrums lässt sich gut erkennen. An dieser Stelle muss gesagt werden, dass es sich bei dem abgebildeten Spektrum um eine Zeitreihe aus der Metronom-Datenbank handelt. Diese Person sollte während der Messung mit einer Atemfrequenz von 0.25 Hz atmen. Bei den anderen 11 der 12 Personen der Metronom-Datenbank zeigt sich die Metronom-Atmung mit einem starken Peak bei 0.25 Hz. Eine stärkere Steigerung der ARMA-Modellordnung kann hier der Untersuchung helfen, ob im Bereich um 0.2 Hz noch kleinere Peaks vorhanden sind, die der Respiration zugeordnet werden können. Abbildung 5.10 (c) zeigt das PSD eines [100,30]-ARMA-Prozesses. Und tatsächlich sind hier noch kleinere Peaks zu finden. Wird die Ordnung weiter angehoben, siehe Abbildung 5.10 (d), so kann keine Verbesserung mehr festgestellt werden, die Peaks werden wieder breiter und die kleineren Peaks verschwinden. Für detailliertere Betrachtungen und physiologische Interpretationen eignet sich ein ARMA-Prozess der Ordnung [100,30]. Diese Modellordnungen werden in der weiteren Arbeit verwendet.

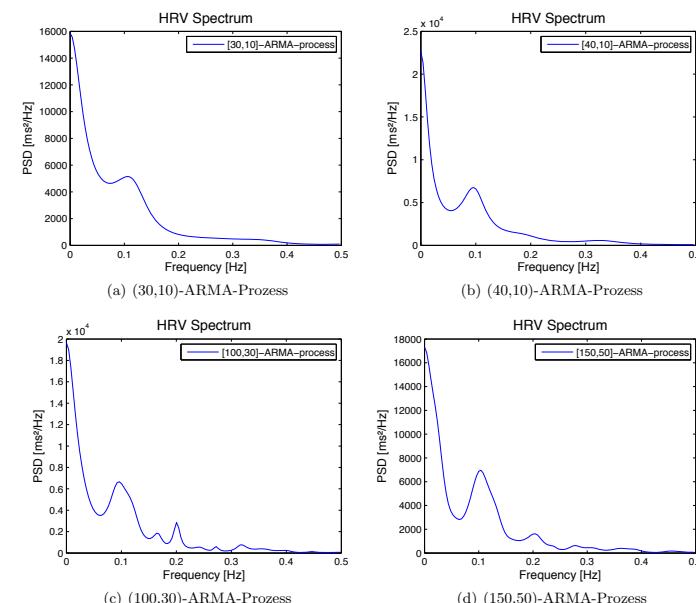
### 5.2.3 ARMA vs. Welch

Wie bereits in den beiden vorherigen Abschnitten bemerkt wurde, wandelt sich der Verlauf des PSD je nach vorgenommener Spezifikation sowohl bei einer Schätzung durch das Welch-Periodogramm als auch bei einer Berechnung über das ARMA-Modell. Aber wie stark unterscheiden sich die beiden PSD des Welch-Periodogramms und des ARMA-Modells voneinander?

In Abbildung 5.11 sind zwei Darstellungen des PSD zu sehen. Die blaue Kurve zeigt das PSD, welches über das ARMA-Modell gewonnen wurde, während das PSD der roten Kurve über das Welch-Periodogramm geschätzt wurde. Insgesamt kann man sagen, dass beide Verläufe sehr ähnlich sind, die Leistungen stimmen an den meisten Positionen überein. Auch die Position der Peaks ist fast identisch. Tabelle 5.5 (a) listet die dazugehörigen Werte der Leistungen in den einzelnen Frequenzbändern sowie das Verhältnis zwischen den Leistungen aus dem ARMA-Modell und dem Welch-Periodogramm auf. Diese Verhältnisse variieren hier zwischen 0.8 und 6.8 Prozent. Wenn man bedenkt, wie stark die Leistungen schon innerhalb eines Verfahrens mit unterschiedlichen Spezifikationen voneinander abgewichen sind, kann man hier durchaus eine Ähnlichkeit bescheinigen.

Diese Ähnlichkeit des PSD zwischen Welch-Periodogramm und ARMA-Modell soll nun noch anhand des gesamten NSR-Datensatzes überprüft werden. In Tabelle 5.5 (b) sind die durchschnittlichen Verhältnisse der Leistung in den einzelnen Frequenzbändern und der Gesamtleistung berechnet durch das ARMA Modell in Bezug zur Schätzung durch das Welch-Periodogramm aufgegliedert. Man sieht, dass die Leistungen im LF- und HF-Bereich sehr ähnlich sind und nur um einige Prozentpunkte auseinandergehen. Allerdings nimmt die Divergenz im VLF-Bereich und somit auch der Gesamtleistung merklich zu. Sind diese größeren Divergenzen im gesamten Datensatz zu finden, oder handelt es sich hierbei nur um starke Ausnahmen?

Der Boxplot in Abbildung 5.12 zeigt, dass bei der Gesamtleistung acht Ausreißer nach oben vorkommen. Im VLF-Bereich findet eine große Streuung statt. Auch in den LF- und HF-Bereiche finden sich Ausreißer und eine relativ starke Streuung.

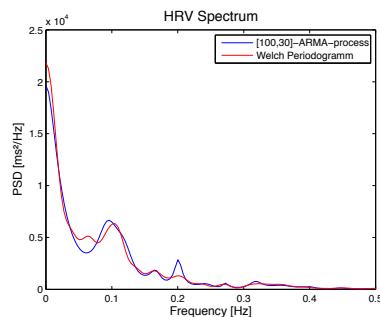


**Abb. 5.10.** Leistungsdichtespektrum eines ARMA-Prozesses einer Signallänge von 512 RR-Intervallen mit sich erhöhenden AR- und MA-Ordnungen

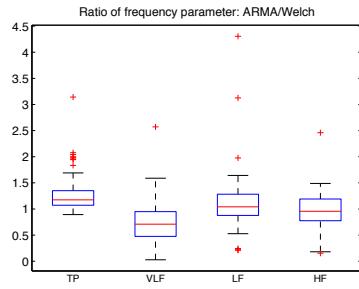
**Tabelle 5.5.** Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern eines (100,30)-ARMA-Prozesses und eines Welch-Periodogramms sowie deren Verhältnisse

	(a) Exemplarisch für 1 Zeitreihe			(b) Mittelwert des gesamten Datensatzes			
	ARMA	Welch	Ratio	ARMA	Welch	Ratio	
TP ( $ms^2$ )	2284.1	2252.3	1.014	TP ( $ms^2$ )	5022.6	3596.6	1.396
VLF ( $ms^2$ )	377.6	411.0	0.919	VLF ( $ms^2$ )	601.2	1200	0.501
LF ( $ms^2$ )	470.8	467.0	1.008	LF ( $ms^2$ )	272.4	275.4	0.989
HF ( $ms^2$ )	168.7	158.0	1.068	HF ( $ms^2$ )	57.6	66.9	0.861

In Abbildung 5.13 ist das PSD, bei dem ARMA- und Welch-Schätzung am besten harmonieren, gegen das schlechteste Zusammenspiel aufgestellt. In Abbildung 5.13 (b) nehmen das ARMA- und Welch-Spektrum fast den identischen Verlauf an. Einzig die Peaks verlaufen im ARMA-Spektrum steiler und spitzer. An der Position des Maximums der Peaks ist zudem eine höhere Leistung zu verorten. Diese erhöhten und spitzeren Peaks beim ARMA-Spektrum konnten bei einer Vielzahl an PSD konstatiert werden. Bei dem Spek-



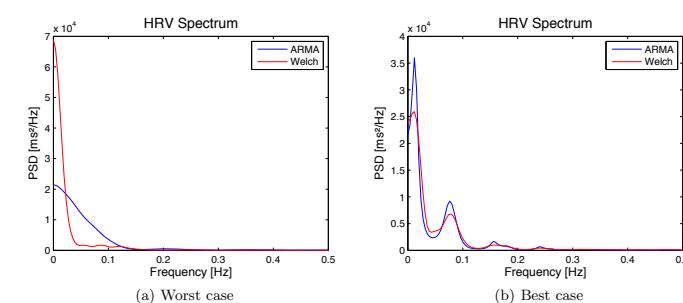
**Abb. 5.11.** Vergleich eines Leistungsdichtespektrum eines (100,30)-ARMA-Prozesses und eines Welch-Periodogramms



**Abb. 5.12.** Boxplot: Verhältnisse der Leistung in den einzelnen Frequenzbändern und der Gesamtleistung berechnet durch das ARMA Modell in Bezug zur Schätzung durch das Welch-Periodogramm

trum mit den größten Unterschieden in Abbildung 5.13 (a) ist dies gerade umgekehrt der Fall. Die Leistung im Bereich kleiner als 0.1 Hz wirkt im ARMA-Spektrum deutlich gestauchter. Die maximale Leistung an der Position 0.0039 Hz ist im Welch-Spektrum mehr als dreimal so groß wie im ARMA-Spektrum. Doch woher kommen diese Differenzen und lässt sich feststellen, ob eine der beiden Methoden zur Berechnung des PSD fehlerhaft arbeitet?

Nach dem Satz von Parseval liefert die Berechnung der Signalenergie aus der Energiedichte im Zeitbereich das gleiche Ergebnis wie die Bestimmung aus der Energiedichte im Frequenzbereich. Es kommt durch die Fourier-Transformation zu keiner Veränderung der Signalenergie. Es gilt nach [Kiencke et al., 2008, S. 2]:



**Abb. 5.13.** Zwei Vergleiche von Leistungsdichtespektrum eines ARMA-Prozesses und eines Welch-Periodogramms

$$\begin{aligned} E_x = \|y(t)\|^2 &= \int_{-\infty}^{\infty} s_{yy}^E(t) dt = \int_{-\infty}^{\infty} |y(t)|^2 dt \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} |Y(f)|^2 df = \int_{-\infty}^{\infty} S_{yy}^E(f) df = \|Y(f)\|^2, \end{aligned} \quad (5.1)$$

wobei  $s_{yy}^E(t)$  und  $S_{yy}^E(f)$  das Energiedichtespektrum über die Zeit bzw. über die Frequenz darstellen. Für die hier verwendeten RR-Zeitreihen bedeutet dies nun, dass die Gleichung

$$\begin{aligned} \frac{1}{N} \sum_{n=0}^N y^2(n) &= \sum_{f=0}^{f_s} |Y(f)|^2 \Delta f \\ &= 2 \cdot \sum_{f=0}^{f_s/2} P(f) \Delta f \end{aligned} \quad (5.2)$$

erfüllt sein sollte. Bei der linken Seite der Gleichung handelt es sich um die Varianz oder die quadrierte Standardabweichung (SDNN). Die rechte Seite entspricht der doppelten Fläche unter der PSD-Kurve. In beiden Fällen sollte von der RR-Zeitreihe der Mittelwert vor der Berechnung subtrahiert werden [Billick & Berger, 2006]. Für die in Abbildung 5.11 und in Tabelle 5.5 (a) verwendete RR-Zeitreihe bedeutet dies:

**Tabelle 5.6.** Signalenergie im Zeit- und Frequenzbereich

TP ARMA	TP Welch	SDNN <sup>2</sup>	$\frac{TP\ ARMA}{SDNN^2}$	$\frac{TP\ Welch}{SDNN^2}$
2284.1	2252.3	2284.1	1.000	0.986

Die Signalenergie im Zeitbereich berechnet über  $SDNN^2$  und im Frequenzbereich für das ARMA-Modell stimmen exakt überein, während für das Welch-Periodogramm eine Ab-

weichung von 1.4 Prozent besteht. Dies wird nun anhand des gesamten NSR-Datensatzes überprüft:

Tabelle 5.7. durchschnittliche Signalenergie im Zeit- und Frequenzbereich des NSR-Datensatzes

TP ARMA	TP Welch	SDNN <sup>2</sup>	TP ARMA SDNN <sup>2</sup>	TP Welch SDNN <sup>2</sup>
5022.6	3596.6	4192.8	1.198	0.858

Die durchschnittliche Leistung, über das ARMA-Modell berechnet, liegt oberhalb der Signalenergie im Zeitbereich und weicht um 20 Prozent von ihr ab, während die über das Welch-Periodogramm geschätzte Leistung sich im Mittel um 14 Prozent darunter befindet. Keines der beiden Verfahren zur Berechnung des PSD erfüllt demnach das Parseval'sche Theorem.

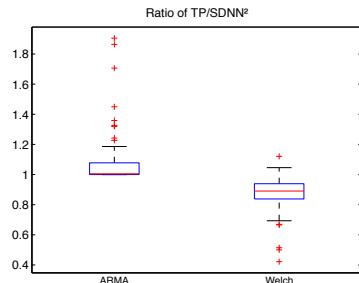


Abb. 5.14. Boxplot: Verhältnisse Signalenergie im Zeit- und Frequenzbereich, berechnet über ARMA-Modell und Welch-Periodogramm

Ein Blick auf den Boxplot in Abbildung 5.14 zeigt allerdings, dass bei der Hälfte der Daten bei der ARMA-Modellierung die Signalenergie im Zeit- und Frequenzbereich fast exakt übereinstimmt, das Verhältnis der Signalenergien liegt dann bei 0.9994 bis 1.0049. Jedoch finden sich einige Ausreißer, bei denen die berechnete Gesamtleistung um bis zum 1.9-fachen steigt. Auch bei der Schätzung des PSD mittels Welch-Periodogramm bilden sich Ausreißer, hier allerdings nach unten bis zu 0.42. Doch woher kommen diese Diskrepanzen? Im Welch-Periodogramm können drei Fehlerquellen ausgemacht werden. Zum einen findet eine Faltung mit einem nicht rechteckigen Fenster statt. Zum anderen hat man bereits in Tabelle 5.4 gesehen, dass die Gesamtleistung mit der Breite des Fensters variiert. Diese Variation sowie die Abhängigkeit der Gesamtleistung von der Überlappung sind nochmal in Abbildung 5.15 dargestellt. In Abbildung (a) wird die Fensterbreite bei festen Überlappungsbreite verändert, während in Abbildung (b) die Überlappung bei gleich bleibender Fensterbreite modifiziert wird. Des Weiteren findet eine Mittelung über die einzeln berechneten PSD statt, so dass die eigentliche PSD nur eine Schätzung ist. Bei

der ARMA-Modellierung wäre eine Möglichkeit, dass der Fehler bereits bei der Modellierung der RR-Zeitreihe passiert und auf die hohe Modellordnung zurückzuführen ist. Um diese Möglichkeit zu testen, wird das PSD noch für eine niedrigere Modellordnung von [16,0] berechnet. Es ergibt sich für das Verhältnis der Signalenergien ein niedriger Wert von 1,0081, nur 5 der 54 Werte haben eine Abweichung größer als 1 Prozent. Dies bestätigt die Vermutung, dass sich der Fehler bereits bei der ARMA-Modellierung einschleicht.

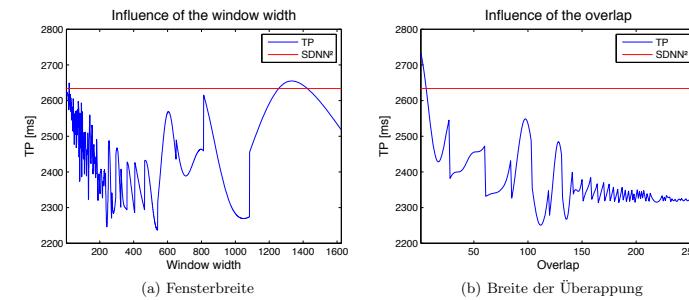


Abb. 5.15. Einfluss der Breite des Fensters und der Überlappung auf die Gesamtleistung bei der Schätzung des PSD mittels Welch-Periodogramm

Wie in Abschnitt 2.1.6 beschrieben kann die Herzrate mit der Atemfrequenz rhythmisch variieren. Bei der Analyse im Frequenzbereich werden dem LF-Band sympathische Einflüsse zugeordnet. Ist die Atemfrequenz jedoch so niedrig, dass sie in den LF-Bereich fällt, sind in diesem dann auch parasympathische Einflüsse zu verorten. Der Anteil der Respiration nimmt somit bei niedrigen Atem-Frequenzen zu, da bei diesen zudem das Phänomen der RSA stärker auftritt [Aysin & Aysin, 2006]. Um bei der HRV-Analyse den Status des autonomen Nervensystems getrennt von dem Einfluss durch die Respiration zu untersuchen, muss man zunächst den Anteil der Respiration aus der RR-Zeitreihe separieren. Zudem reflektiert die RSA hauptsächlich parasympathische Aktivitäten. Die zentrale im HF-Band auftretende Frequenz der parasympathischen Aktivität folgt der Respirationsfrequenz. Um den Bereich der vagalen Aktivität zu ermitteln, kann die Respirationsfrequenz genutzt werden. Der Bereich um sie herum entspricht dann dem Bereich der vagalen Aktivität [Hansson-Sandsten & Jonsson, 2007].

Die Respirationsanalyse kann auf drei verschiedene Arten erfolgen: Zum einen kann die Atemfrequenz bekannt sein, wenn nach einer festen Frequenz geatmet wird. Zum anderen kann aus einer zusätzlichen Respirationsmessung die Respirationsfrequenz bestimmt werden. Liegt keine Information zur Atmung vor, kann die Respiration aus einem EKG-Signal geschätzt werden. Die ersten beiden Methoden werden in diesem Kapitel beschrieben werden. Auf die Schätzung der Respiration wird im Ausblick eingegangen.

## 6.1 Metronom-Atmung

Für die Analyse der Atmung nach einer festen Frequenz wird die Metronom-Datenbank verwendet. Es soll zunächst überprüft werden, wie sich die Respirationsfrequenz im ARMA-Modell zeigt. Finden sich in der Übertragungsfunktion Pole, die der Respirationsfrequenz zugeordnet werden können? Wie ändert sich das PSD, wenn diese Pole entfernt werden? Ein weiterer Schritt wird sein, aus den detektierten Polen einen Filter zu entwerfen, um den Respirationsanteil aus der RR-Zeitreihe zu extrahieren.

### 6.1.1 Detektion der “Respirationspole” im ARMA-Modell

Ein Blick auf das PSD in Abbildung 6.1 zeigt, dass an der Position der Respirationsfrequenz ein ausgeprägter Peak vorhanden ist. Diese starke Ausprägung lässt vermuten, dass zumindest ein konjugiert komplexes Polpaar mit dieser Eigenfrequenz im ARMA-Modell vorkommt. Auf der Suche nach diesem Polpaar soll zunächst mit einer niedrigen

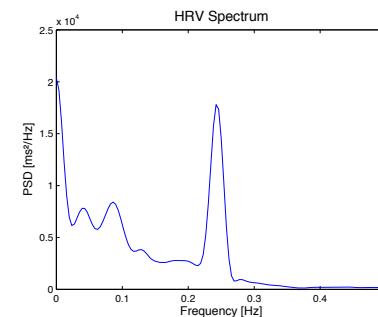


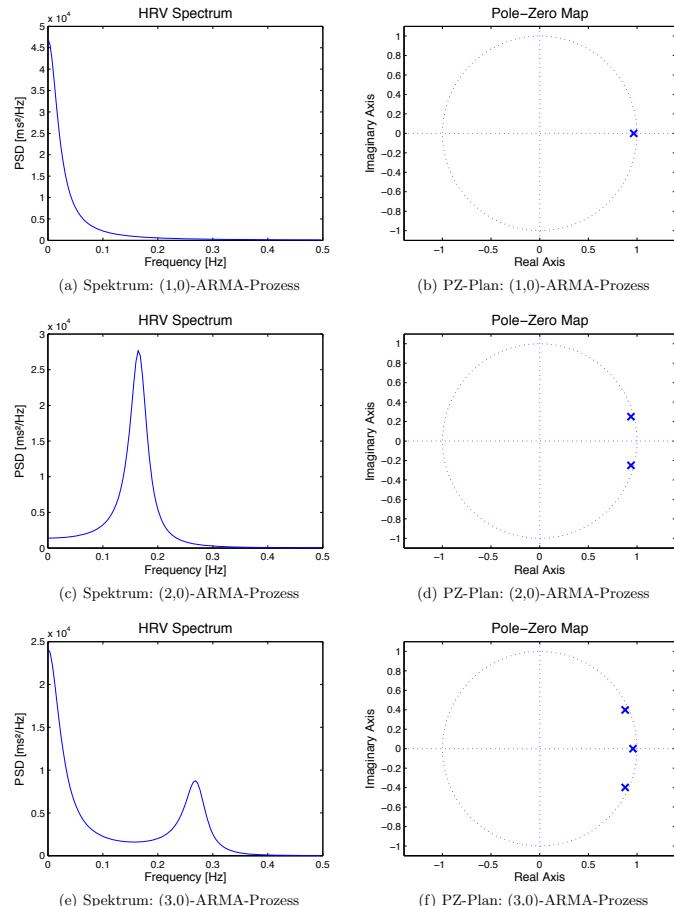
Abb. 6.1. Frequenzspektrum während der Metronom-Atmung, mit Welch-Periodogramm geschätzt

ARMA-Modellordnung das PSD berechnet werden. Die Modellordnung soll dann sukzessiv gesteigert werden. Ab welcher Modellordnung ist der Respirationspeak im Spektrum vorhanden?

Tabelle 6.1. Lage und Eigenfrequenz der Polstellen

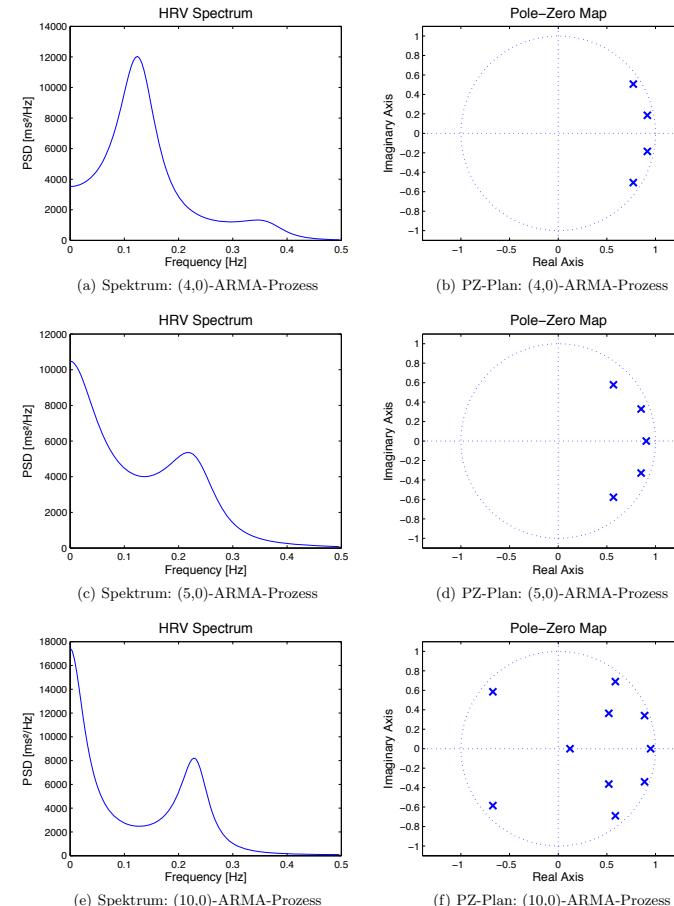
(a) (10,0)-ARMA-Prozess		(b) (100,30)-ARMA-Prozess	
Polstellen	Frequenz (Hz)	Polstellen	Frequenz (Hz)
0.95 + 0.00i	0.0327	0.99 + 0.00i	0.0032
0.89 ± 0.34i	0.2352	0.99 ± 0.06i	0.0376
0.52 ± 0.36i	0.4845	0.98 ± 0.13i	0.0849
0.59 ± 0.69i	0.5547	0.95 ± 0.20i	0.1336
0.12 + 0.00i	1.3442	0.93 ± 0.27i	0.1832
-0.95 ± 0.59i	1.5455	0.90 ± 0.33i	0.2247
		0.93 ± 0.37i	0.2443
		0.90 ± 0.40i	0.2686
		0.88 ± 0.47i	0.3095
		0.85 ± 0.49i	0.3351
		0.79 ± 0.56i	0.3948

Abbildung 6.2 visualisiert in den Bildern (a),(c) und (e) die Entwicklung des Frequenzspektrums bei zunehmender ARMA-Modellordnung, beginnend bei einer Ordnung von [1,0]. Die Bilder (b), (d) und (f) enthalten die dazugehörigen Pol-Nullstellen-Pläne. Die ARMA-Ordnung von [1,0] besteht demzufolge nur aus einer einzelnen Polstelle mit der Eigenfrequenz von 0.02 Hz und modelliert damit nur die stark vorhandene Leistung im VLF-Bereich. Durch die Hinzunahme eines weiteren Poles erhält man ein konjugiert komplexes Polpaar, das für einen einzigen Peak bei 0.17 Hz verantwortlich ist. Die Ordnung



**Abb. 6.2.** Leistungsdichtespektrum und Pol-Nullstellenplan eines ARMA-Prozesses mit einer sukzessiv zunehmenden Modellordnung

von [3,0] kombiniert den einzelnen Pol mit der Eigenfrequenz bei 0.03 Hz und das konjugiert komplexe Polpaar mit 0.27 Hz. Der durch das Polpaar ausgelöste Peak befindet sich fast an der Respirationsfrequenz von 0.25 Hz. Die Erhöhung auf [4,0] bzw. [5,0] in



**Abb. 6.3.** Leistungsdichtespektrum und Pol-Nullstellenplan eines ARMA-Prozesses mit einer sukzessiv zunehmenden Modellordnung

den Abbildungen 6.3 (a) und (c) zeigen wenig neue Informationen durch die Hinzunahme weiterer Polstellen. Die Ordnung [4,0] besteht aus zwei konjugiert komplexen Polpaaren, doch die Leistung um 0.02 Hz wird hier auch noch nicht modelliert. Für die Ordnung [5,0]

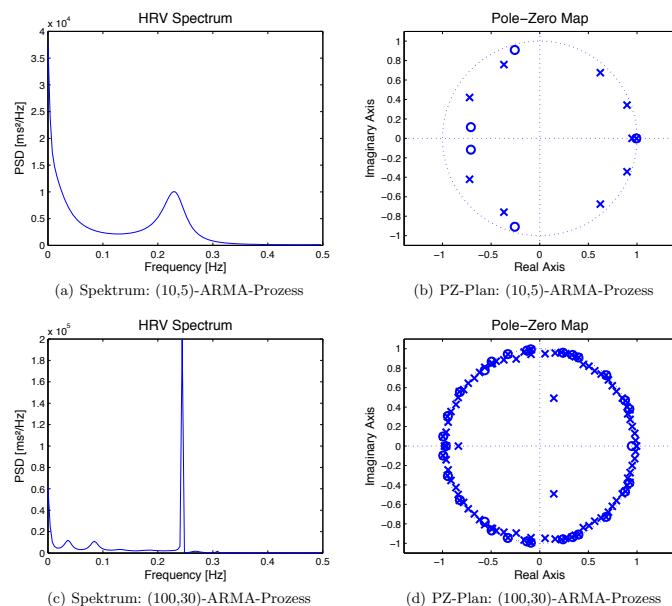


Abb. 6.4. Leistungsdichtespektrum und Pol-Nullstellenplan eines ARMA-Prozesses mit einer sukzessiv zunehmenden Modellordnung

sieht man in Bild (d) im Pol-Nullstellenplan, dass das neue Polstellenpaar im Vergleich zur Ordnung [3,0] einer Frequenz von 0.52 Hz entspricht und somit außerhalb des betrachteten Bereichs liegt. Bei der Erhöhung der Modellordnung auf [10,0] befinden sich nur fünf der zehn Pole im Bereich bis 0.5 Hz. Es ergibt sich ein ähnlicher Verlauf zu dem Spektrum der Ordnung [3,0]. Der Respirationspeak ist deutlich zu erkennen und liegt hier bei 0.235 Hz. Das Hinzunehmen von fünf Nullstellen in Abbildung 6.4 (a) modifiziert den Verlauf im Gegensatz zur Ordnung [10,0] nur leicht, da vier der fünf Nullstellen außerhalb des betrachteten Bereichs liegen. Die fünfte Nullstelle sorgt für eine stärkere Absenkung im Bereich von 0.1 Hz. Die Polstellen und dazugehörigen Frequenzen für ARMA-Ordnungen [10,0] und [100,30] sind in Tabelle 6.1 aufgelistet. Hierbei zeigt sich, dass für die Ordnung [100,30] in Tabelle (b) nur zehn konjugiert komplexe Polpaare und eine einfache Polstelle den Bereich bis 0.4 Hz modellieren. Der Respirationspeak befindet sich bei 0.244 Hz und dominiert den Kurvenverlauf. Bei allen untersuchten Modellordnungen wird die Respirationsfrequenz durch ein konjugiert komplexes Polpaar modelliert, ab Modellordnung [50,0] ändert sich die Position des Peak nicht mehr. Es ist also anzunehmen, dass der Respirationspeak sich an der korrekten Position befindet.

### 6.1.2 Entfernen der “Respirationspole” im ARMA-Modell

Die Idee zur Separation des Respirationsanteils beinhaltet die Entfernung des konjugiert komplexen Polpaars, das für den Respirationspeak verantwortlich ist, aus dem ARMA-Modell. Hierzu wird das ARMA-Modell in seine Übertragungsfunktion in Linearfaktoren von Zähler- und Nennerpolynom transformiert. Dies kann über die Matlab-Funktion

```
sys = tf(num,den,Ts)
```

realisiert werden. Dabei stellen num die Zähler- bzw. den die Nenner-Koeffizienten und Ts die Abtastzeit in Sekunden dar. Die Koeffizienten können dem ARMA-System sys entnommen werden. Bei einer 4 Hz Interpolation beträgt die Abtastzeit  $1/4\text{ s} = 0.25\text{ s}$ .

```
h = tf(sys.c,sys.a,0.25)
h2=zpk(h)
```

Die Funktion zpk wandelt die Übertragungsfunktion in eine zero-pole-gain Form um. In dieser Form können die Respirationspole detektiert und aus der Übertragungsfunktion gelöscht werden. Die Matlab-Funktion damp

```
[Wn,zeta,P]= damp(h)
```

bestimmt die Eigenfrequenzen, die Dämpfung sowie die Lage der Polstellen aus der Übertragungsfunktion h und gibt sie in drei dazugehörigen Vektoren Wn, zeta und P aus. Es muss beachtet werden, dass die Frequenzen in Vektor Wn in rad vorliegen und noch in Grad umgerechnet werden müssen. Die Detektion und Entfernung der Polstellen ist im Pol-Nullstellen-Plan in Abbildung 6.5 beispielhaft für eine Modellordnung von [10,0] zu sehen. Die beiden im Bild (a) rot markierten Polstellen der Respiration wurden in Bild

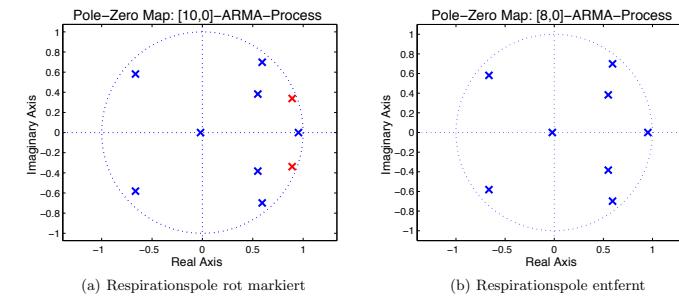


Abb. 6.5. Pol-Nullstellen-Plan für [10,0]-ARMA-Modell  
 (b) nun aus der Übertragungsfunktion entfernt und tauchen somit auch nicht mehr im Pol-Nullstellen-Plan auf. Im nächsten Schritt sollen aus der Übertragungsfunktion wieder die ARMA-Koeffizienten berechnet werden, hierzu wird die Faktorisierung rückgängig gemacht. Hierfür kann die Matlab Funktion tf folgendermaßen gebraucht werden:

```
h3=tf(h2)
```

Die ursprünglichen Nenner-Koeffizienten des ARMA-Systems können nun durch die neuen Nenner-Koeffizienten der Übertragungsfunktion ersetzt werden. Das sich ergebende ARMA-Modell enthält nur noch acht Polstellen bzw. ARMA-Koeffizienten.

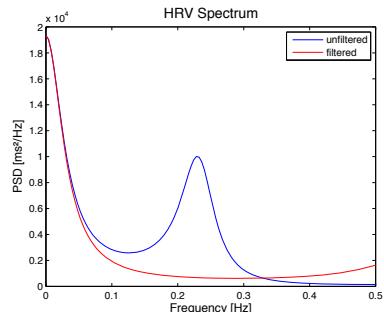


Abb. 6.6. Spektren vor und nach der Entfernung der Respirationspolstellen

### Ergebnisse

Nach der Separation des Respirationsanteils kann erneut das PSD berechnet werden. In Abbildung 6.6 ist das Spektrum nach der Entfernung der Respiration rot eingefärbt und das ursprüngliche Spektrum wird blau dargestellt. Es ist zu sehen, dass der Respirationspeak entfernt wurde und sich ein glatter Kurvenverlauf ergibt. In Tabelle 6.2 (a) sind

Tabelle 6.2. Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert

(a) Exemplarisch für 1 Zeitreihe			(b) Mittelwert des gesamten Datensatzes				
	original	gefiltert		original	gefiltert		
TP ( $ms^2$ )	3644.8	2617.1	0.718	TP ( $ms^2$ )	3931.2	2576.6	0.655
VLF ( $ms^2$ )	447.7	441.3	0.986	VLF ( $ms^2$ )	435.2	431.2	0.991
LF ( $ms^2$ )	395.8	296.3	0.749	LF ( $ms^2$ )	340.3	265.1	0.779
HF ( $ms^2$ )	830.5	172.6	0.208	HF ( $ms^2$ )	829.6	61.7	0.074

die Leistungen in den einzelnen Frequenzbändern aufgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass das Verhältnis in den einzelnen Frequenzbändern aus dem gefilterten Wert dividiert durch den originalen, ungefilterten Wert berechnet wird. Im HF-Bereich, in dem der Respirationspeak liegt, findet die größte Änderung statt. Die Leistung sinkt hier um 80 Prozent. Auch im LF-Bereich reduziert sich die Leistung um 8 Prozent, obwohl die Respirationsfrequenz von der Grenze dieses Bereichs 0,1 Hz entfernt ist. In Tabelle (b) sind

die durchschnittlichen Werte des ganzen Datensatzes für diese Methode der Entfernung der Polstellen aufgelistet; in Abbildung 6.7 sind diese Werte in einem Boxplot dargestellt.

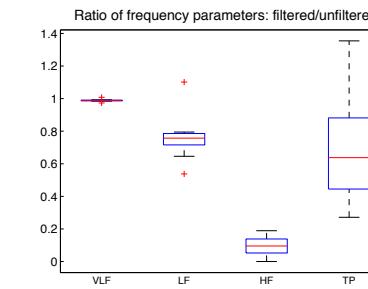


Abb. 6.7. Boxplot: Verhältnis der gefilterten zu ungefilterten Werte in den Frequenzbändern

Hier zeichnet sich ein ähnliches Bild wie in Tabelle (a) ab. Im VLF-Bereich findet keine Veränderung statt, während sich die Leistung im LF-Bereich um 22 Prozent vermindert. Im HF-Band sind nach der Filterung im Durchschnitt nur noch 8 Prozent der Leistung vorhanden. Doch wie lässt sich diese sehr starke Reduktion im HF-Band und das Abfallen der Leistung im LF-Bereich erklären? Fügt man zwei Nullstellen mit den Werten der detektierten Polstellen ein, entspricht dies der Entfernung der Polstellen. Somit würden sich die hinzugefügten Nullstellen und die zu entfernenden Polstellen aufheben. Die Multiplikation mit den zusätzlichen Nullstellen stellt demnach eine Filterung mit einem Finite Impulse Response(FIR)Notch-Filter 2.Ordnung dar. Der FIR-Filter unterscheidet sich von dem in Abschnitt 2.2.6 vorgestellten IIR-Filter in der Hinsicht, dass er anstelle der Polstellen den Faktor 1 aufweist. Demzufolge lässt sich die Breite des Filters nicht variieren. Der sich ergebende Frequenzgang des FIR-Notch-Filters in Abbildung 6.8 zeigt kein ideales Notch-Filter-Verhalten. Die Einkerbung ist sehr breit und es kommt rechts der Kerbe zu Verstärkungen. Die breite Einkerbung verursacht somit nicht nur die starke Absenkung im HF-Bereich, sondern ist auch für die Leistungsreduktion im LF-Bereich verantwortlich.

### Probleme bei höheren Modellordnungen

Bei steigenden ARMA-Modellordnungen kam es nach dem Entfernen der Polstellen ab einer AR-Ordnung von 21 zu Unregelmäßigkeiten. Nach der Rücktransformation der Faktorisierung in die AR-Koeffizienten wurde erneut ein Pol-Nullstellen-Plan erstellt, um das Entfernen der Polstellen und die Lage der übrigen Polstellen zu überprüfen. Bei den höheren Modellordnungen platzierten sich einige der Pol- und Nullstellen nicht mehr entlang des Einheitskreises, sondern ordneten sich in halbkreisförmige Bahnen innerhalb und außerhalb des Einheitskreises an, siehe hierzu Abbildung 6.9 (a). Eine Regelmäßigkeit konnte nicht festgestellt werden. Die Lage dieser Pol- und Nullstellen stimmt auch

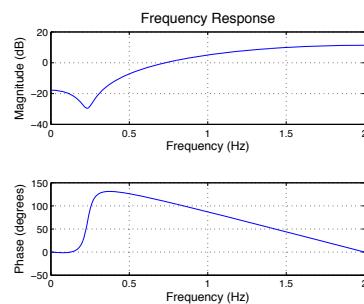


Abb. 6.8. Frequenzgang des FIR Notch Filters

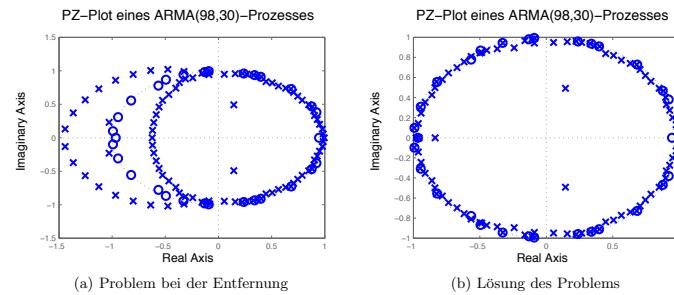


Abb. 6.9. Pol-Nullstellen-Plan für [100,30]-ARMA-Modell

nicht mit der Position im berechneten Pol- bzw. Nullstellenvektor überein. Da die Methode der Polstellen-Entfernung bei niedrigen Modellordnungen problemlos funktioniert und kein methodischer Fehler gefunden wurde, könnte es sich um einen Fehler in einer Matlab-Funktion handeln. Zur Überprüfung wurde eine eigene Funktion geschrieben, um die Faktorisierung wieder rückgängig zu machen und die ARMA-Koeffizienten zu bestimmen. Nach der eigenständigen Berechnung ergaben sich exakt dieselben AR-Koeffizienten wie bei der Benutzung der Matlab-eigenen Funktionen. Allerdings ergab sich ein entscheidender Unterschied: wurden die mit der eigenen Methode berechneten Koeffizienten in das bestehende ARMA-System eingefügt, wurde der dazugehörige Pol-Nullstellen-Plan korrekt dargestellt. Der Pol-Nullstellen-Plan ohne Fehler ist in Abbildung 6.9 (b) zu sehen. Die identische Berechnung der ARMA-Koeffizienten bestätigt die Vermutung, dass es sich um einen Bug bei einer der Matlab-Funktionen handelt.

### 6.1.3 Filter aus den “Respirationspolen”

Die im vorherigen Abschnitt vorgestellte Methode soll nun weiterentwickelt werden, da zum einen der Frequenzgang des Filters noch verbessertswürdig ist und zum anderen auch bei der Schätzung mit dem Welch-Periodogramm angewendet werden soll. Das Entfernen der Polstellen entspricht der Filtering mit einem FIR-Notch-Filter. Dieser wird nun zu einem IIR-Notch-Filter erweitert. Das bedeutet, dass die Breite der Einkerbung reguliert werden kann. Der IIR-Notch-Filter 2. Ordnung besteht aus zwei Nullstellen und zwei Polstellen. Über die Lage der Nullstellen des Filters wird die Frequenz bestimmt, die gefiltert werden soll. Die genaue Frequenz und die dazugehörigen Polstellen wurden bereits detektiert. Diese detektierten Polstellen aus dem ARMA-Modell können für die Nullstellen des Filters verwendet werden. Anschließend müssen die Polstellen des Filters bestimmt werden. Nach Abschnitt 2.2.6 setzt sich der Betrag der Nullstellen aus dem Produkt des Betrags der Polstellen und dem Faktor  $1 - \epsilon$  zusammen. Die Phase der Nullstellen entspricht der Phase der Polstellen. Je größer  $\epsilon$  gewählt wird, desto breiter wird die Einkerbung.  $\epsilon$  entspricht der Breite der Einkerbung bei einer Dämpfung um -3 dB. Die Polstellen liegen demzufolge auf einem Strahl zwischen Ursprung und den Nullstellen. Je näher sie sich an den Nullstellen und somit auch am Einheitskreis befindet, desto schnäller wird die Einkerbung. Die einzige Unbekannte beim Filterentwurf ist  $\epsilon$ . Abbildung

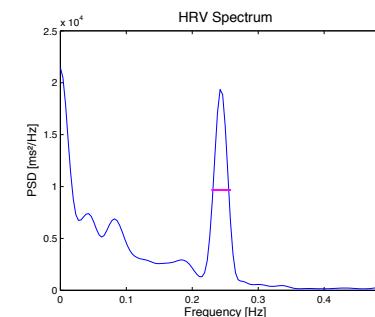


Abb. 6.10. Frequenzspektrum mit markierter Breite des Respirationspeaks

6.10 zeigt das Frequenzspektrum, das über das Welch-Periodogramm erstellt wurde. Aus dem Spektrum soll der Respirationspeak entfernt werden, das heißt die Breite der Einkerbung sollte der Breite des Respirationspeaks entsprechen. Nun muss die Breite des Respirationspeaks bestimmt werden. Die Idee hierbei ist, die Breite nicht am Fuß des Peaks zu messen, sondern auf der halben Höhe des Maximums. Dies hat die Bewandtnis, dass die Breite des Filters bei -3 dB Dämpfung angegeben wird. Das heißt, die angegebene Breite entspricht nicht der maximalen Breite der Einkerbung. Wenn man nun die Breite des Respirationspeaks am Fuß misst, würde der Filterbereich zu breit werden.  $\epsilon$  bekommt deshalb die Breite des Respirationspeaks auf der halben Höhe des Respirationspeaks zugewiesen. Diese Breite ist in Abbildung 6.10 in Magenta eingezeichnet. Die Pol- und Nullstellen des Filters sowie der daraus resultierende Frequenzgang sind in

den Abbildungen (a) bzw. (b) dargestellt. Im Pol-Nullstellen-Plan in Bild (a) sieht man,

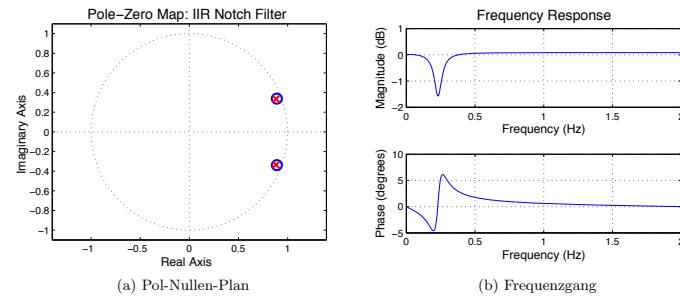


Abb. 6.11. IIR Notch Filter 2. Ordnung

dass die Null- und Polstellen sich fast an der selben Position befinden. Für  $\epsilon/\text{Hz}$  wurde die Breite 0.03 bestimmt. Der Frequenzgang zeigt eine deutlich steilere Einkerbung als bei der Verwendung eines FIR-Filters in Abbildung 6.8. Allerdings kommt es auch hier zu leichten Erhöhungen außerhalb der Kerbe. In Matlab sollen diese Filter mittels der **filter**-Funktion realisiert werden. Die **filter**-Funktion benötigt als Eingabe die Pol- und Nullstellenkoeffizienten sowie die interpolierte RR-Zeitreihe. Hierzu müssen zunächst die Polstellen bzw. Nullstellen des Filters bestimmt werden. Die Nullstellen können aus dem in der zero-pole-gain-Form vorliegenden ARMA-System **h2** entnommen werden. Sie befinden sich an Position **b2** bzw. **b2 + 1**. Die Polstellen können aus den Nullstellen berechnet werden. Die **filter\_breite** entspricht dem berechneten  $\epsilon$ . Aus den Pol- und Nullstellen können nun über die **poly**-Funktion die Filterkoeffizienten berechnet werden.

```

z = [h2.p{1,1}\b2,h2.p{1,1}\b2+1]
p = (1-filter_breite) * z
b = poly( z )
a = poly( p )
y_neu = filter(b,a,NN_512_interp)

```

Zukünftig sollte mit der Matlab Funktion **filtfilt** gearbeitet werden, um die in Abbildung 6.11 dargestellte Phase des Filters zu entfernen. Hierbei wird eine Vorwärts-Rückwärts-Filterung angewandt, das bedeutet, das Eingangssignal wird zunächst in Vorwärts-Richtung gefiltert, anschließend gedreht und erneut in Rückwärts-Richtung gefiltert.

### Ergebnisse

Für die Anwendung des Welch-Periodogramms wurde die interpolierte RR-Zeitreihe mit diesem IIR-Notch-Filter gefiltert. Im ARMA Modell kann man sich die Filterung so vorstellen, dass sich die Nullstellen des Filters und die Respirationspolstellen im Modell herauskürzen, wie bereits für den FIR-Filter beschrieben. Der IIR-Filter enthält nun

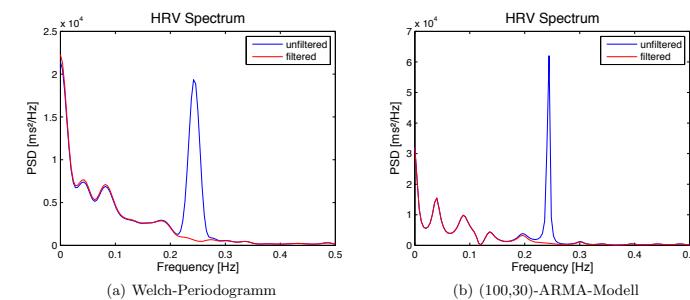


Abb. 6.12. Spektren vor und nach der Filterung

noch zwei Polstellen. Diese werden im Prinzip nun an die Position der entfernten Respirationspolstellen gesetzt. Diese beiden Polpaare unterscheiden sich nur um den Faktor  $1 - \epsilon$ . Das resultierende Spektrum nach der Filterung der Zeitreihe im Vergleich zu dem ursprünglichen Verlauf ist in Abbildung 6.12 in Bild (a) für die Schätzung mit dem Welch-Periodogramm wiedergegeben. In Bild (b) wurde die Übertragungsfunktion des ARMA-Modells mit der des Filters multipliziert und dann der Spektrumsverlauf erneut berechnet. Hier sieht man, dass in beiden Fällen einzig an der Position des Respirationspeaks gefiltert wurde. Der restliche Verlauf vor und nach der Filterung ist fast identisch.

Tabelle 6.3. Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert berechnet über das (100,30)-ARMA-Modell

	original	gefiltert	Ratio		original	gefiltert	Ratio
TP ( $ms^2$ )	3592.8	2572.0	0.716	TP ( $ms^2$ )	3957.7	2573.9	0.650
VLF ( $ms^2$ )	290.1	289.9	0.999	VLF ( $ms^2$ )	437.3	424.1	0.970
LF ( $ms^2$ )	579.3	574.2	0.991	LF ( $ms^2$ )	347.2	307.6	0.886
HF ( $ms^2$ )	713.3	208.4	0.292	HF ( $ms^2$ )	827.1	197.0	0.238

(c) Exemplarisch für 1 Zeitreihe, Welch-Periodogramm (d) Mittelwert des gesamten Datensatzes, Welch-Periodogramm

	original	gefiltert	Ratio		original	gefiltert	Ratio
TP ( $ms^2$ )	3110.2	1394.9	0.448	TP ( $ms^2$ )	3673.3	2612.1	0.711
VLF ( $ms^2$ )	277.9	189.1	0.680	VLF ( $ms^2$ )	659.8	712.2	1.079
LF ( $ms^2$ )	597.3	327.9	0.549	LF ( $ms^2$ )	303.6	278.0	0.916
HF ( $ms^2$ )	611.6	128.9	0.211	HF ( $ms^2$ )	730.9	156.5	0.214

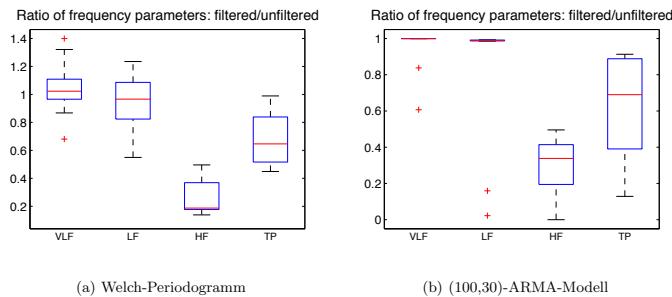


Abb. 6.13. Boxplot: Verhältnis der gefilterten zu ungefilterten Werte in den Frequenzbändern

Die Wirkung der Filterung ist in Tabelle 6.3 in Zahlen und in Abbildung 6.13 als Boxplot für das Welch-Periodogramm und das ARMA-Modell aufgeführt. Ein Vergleich der Filterwirkung für den gesamten Datensatz in Tabelle (b) für das ARMA-Modell und in Tabelle (d) für das Welch-Periodogramm zeigt: Das durchschnittliche Verhältnis der Leistungen in den einzelnen Frequenzbereichen unterscheidet sich jeweils nur zwischen 5 und 10 Prozent. Nach dem Mittelwert zu urteilen, liefern beide Varianten ähnliche Ergebnisse. Sieht man sich dazu noch die Boxplots der Verhältnisse der gefilterten zu den ungefilterten Werten an, so lassen sich durchaus Unterschiede entdecken. Die VLF- und LF-Werte streuen bei der Variante über das ARMA-Modell in Abbildung 6.13 (b) bis auf die beiden Ausreißer nur sehr gering. Bei der Variante der Zeitreihen-Filterung mit anschließender Berechnung des Welch-Periodogramms liegt eine deutlich größere Streuung vor.

## 6.2 Separate Respirationsmessung

Die im vorherigen Abschnitt vorgestellte Methode soll im Folgenden so erweitert werden, dass sie auch bei Datensätzen mit separater Respirationsmessung anwendbar ist. Hierzu muss zunächst die Respirationsfrequenz aus dem Messsignal ermittelt werden. Für diese Analyse wird die Fantasia-Datenbank herangezogen.

### 6.2.1 Frequenzanalyse des Respirationssignals

Für die Bestimmung der Respirationsfrequenz muss das Respirationssignal, das im Zeitbereich vorliegt, zunächst in den Frequenzbereich transformiert werden. Abbildung 6.14 (a) zeigt das Respirationssignal im Zeitbereich. Es ist zu erkennen, dass die Testperson sehr gleichmäßig geatmet hat. Daher ist ein eindeutiger Respirationspeak zu erwarten. Im ersten Versuch wurde aus dem mit 250 Hz abgetasteten Signal die Fourier-Transformierte gebildet, siehe hierzu Bild (b). Die Frequenz der Respiration ist ersichtlich, doch sind viele schmale Peaks dicht gedrängt und die Breite des Respirationspeaks lässt sich nur schwer bestimmen. Um ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, wird auch hier auf die Methode des Welch-Periodogramms zurückgegriffen. Es ergibt sich ein glatter Spektrumverlauf, dargestellt in Abbildung 6.15. Die Respirationsfrequenz kann eindeutig bestimmt

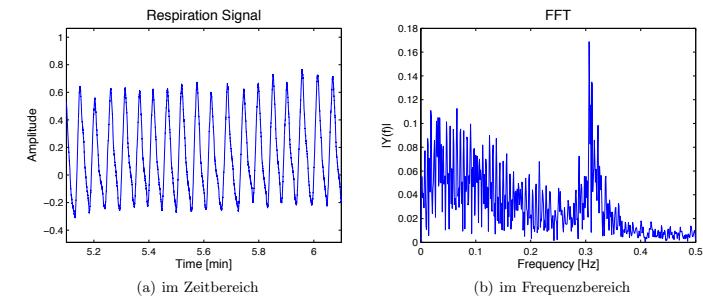


Abb. 6.14. Respirationssignal

werden (markiert mit rotem Punkt) und auch die Breite des Peaks lässt sich an der halben Höhe des Maximums (in Magenta eingezeichnet) feststellen. Die Respirationsfrequenz befindet sich bei 0.311 Hz. Dies entspricht den 19 Atemzügen pro Minute aus Abbildung 6.14 (a). Die Respirationspeakbreite beläuft sich auf 0.03 Hz.

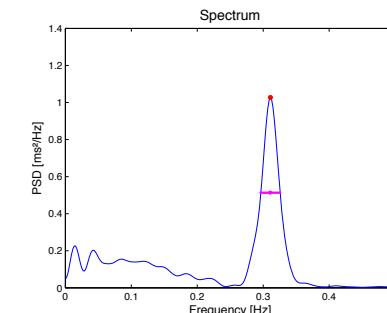


Abb. 6.15. Frequenzspektrum der Respiration mit markierter Breite des Respirationspeaks

### 6.2.2 Filter aus den ‘‘Respirationspolstellen’’

Die in Abschnitt 6.1.3 vorgestellte Methode zum Filterentwurf aus den detektierten ARMA-Polstellen soll auch auf diesen Datensatz angewandt werden. Somit muss im ARMA-Modell zunächst das Polstellenpaar, das der Respirationsfrequenz entspricht, gefunden werden. Im Pol-Nullstellen-Plan in Abbildung 6.16 sind die detektierten Polstellen rot hervorgehoben. Die beiden Polstellen haben die Eigenfrequenz von 0.31 Hz. Aus diesen beiden Polstellen entstehen wieder die Nullstellen des Filters, die Polstellen des Filters

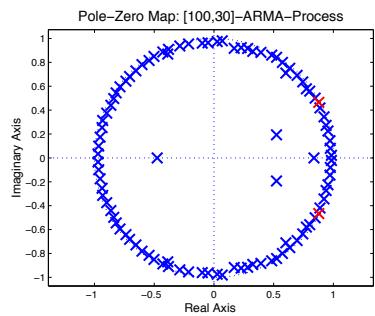


Abb. 6.16. Polstellen-Plan eines (100,30)-ARMA-Prozesses

berechnen sich aus dem Produkt der Respirationspeakbreite und dem Betrag der Nullstellen. Die Pol- und Nullstellen des Filters sind in Abbildung (a) und der resultierende Frequenzgang ist in Bild (b) dargestellt.

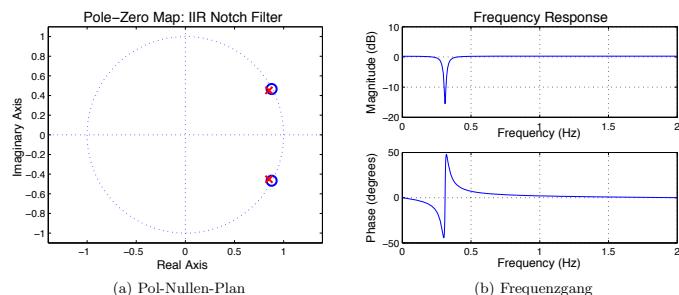


Abb. 6.17. IIR Notch Filter 2. Ordnung

### Ergebnisse

Für das Welch-Periodogramm wurde die Separation der Respiration aus der Zeitreihe mit diesem Notch-Filter vorgenommen. Das Spektrum vor und nach der Separation ist in Abbildung 6.18 visualisiert, die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 6.4 (a) aufgeführt. Es lässt sich im Spektrum erkennen, dass es im Bereich der VLF zu einer Überhöhung nach der Filterung kommt. Die Werte der VLF steigen durch die Filterung um fast 20 Prozent an. Diese Überhöhung entsteht durch die Filterung. [Puente León et al., 2011, S. 312] berechnen für den Amplitudengang  $A(f)$  außerhalb der Kerbe Werte von  $A(f) = \frac{1}{1-\epsilon}$ .

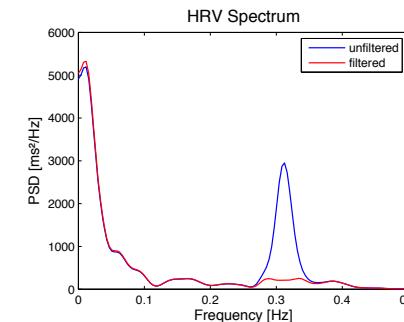


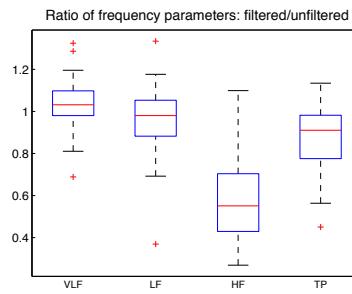
Abb. 6.18. Spektren vor und nach der Filterung, Welch-Periodogramm

Das bedeutet, je breiter die Einkerbung, desto stärker wird die Überhöhung. Die Werte des resultierenden Spektrums abseits der Einkerbung wurden durch diese Überhöhung dividiert. Jedoch ist nach dieser Maßnahme immer noch eine Überhöhung im Spektrum vorhanden. Dies könnte durch die Schätzung mit dem Welch-Periodogramm verursacht werden. Betrachtet man die Tabelle (b) mit den Mittelwerten des gesamten Datensatzes, ist diese Überhöhung nicht mehr festzustellen. Im Boxplot in Abbildung 6.19 ist die Über-

Tabelle 6.4. Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert

(a) Exemplarisch für 1 Zeitreihe		(b) Mittelwert des gesamten Datensatzes					
	original	gefiltert	Ratio		original	gefiltert	Ratio
TP ( $ms^2$ )	643.3	516.2	0.802	TP ( $ms^2$ )	2747.4	2315.2	0.843
VLF ( $ms^2$ )	130.9	156.4	1.194	VLF ( $ms^2$ )	531.6	550.3	1.035
LF ( $ms^2$ )	45.9	41.2	0.897	LF ( $ms^2$ )	381.9	350.1	0.917
HF ( $ms^2$ )	124.1	38.6	0.311	HF ( $ms^2$ )	360.9	163.3	0.452

höhung allerdings bei der Hälfte der Daten vorhanden. Auch weisen die Werte bei LF und vor allem bei HF starke Streuungen auf. Die Ursache hierfür liegt in der nicht festgelegten Atemfrequenz. In den untersuchten Zeitreihen variierten die Atmenfrequenzen von 0.1 bis 0.43 Hz. Das bedeutet, dass bei einigen der Testpersonen die Respirationsfrequenz im LF-Bereich statt im HF-Bereich zu verorten war. Befindet sich die Respirationsfrequenz nahe der Grenze zwischen LF und HF, kann die Filterung in beiden Bereichen stattfinden. Atmeten Testpersonen sehr unregelmäßig, so fand kaum eine Änderung im Frequenzspektrum nach der Separation der Atmung statt.



**Abb. 6.19.** Boxplot: Verhältnis der gefilterten zu ungefilterten Werte in den Frequenzbändern, Welch-Periodogramm

### 6.2.3 Notch-Filter

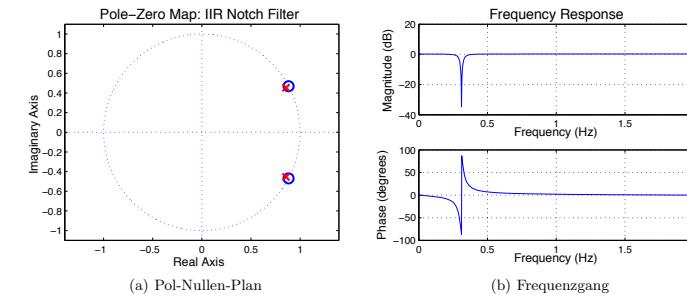
Ein Nachteil bei der im vorherigen Abschnitt vorgestellten Methode ist zum einen, dass man auch das ARMA-Modell berechnen muss, wenn die Schätzung des PSD mit dem Welch-Periodogramm durchgeführt wird. Zum anderen befinden sich die detektierten Polstellen und somit die Nullstellen des Filters nicht exakt auf dem Einheitskreis. Sie liegen bei dem vorangegangenen Beispiel bei  $0.88 \pm 0.47i$ . Wird nun die Einkerbung über den Faktor  $1 - \epsilon$  eingestellt, so ist zu beachten, dass die Breite der Einkerbung bei einer Dämpfung von -3 dB nur dann  $\epsilon$  entspricht, wenn die Nullstellen direkt auf dem Einheitskreis platziert sind. Sind die Nullstellen innerhalb des Einheitskreises positioniert, bekommt die Breite der Einkerbung den Abstand der Polstelle zum Einheitskreis zugeschrieben. Solch ein Notch-Filter, mit den Nullstellen auf dem Einheitskreis, soll nun erstellt werden. Hierzu bedient man sich der Formel aus Abschnitt 2.2.6 und berechnet für die Nullstellen Werte von  $0.99 \pm 0.17i$ . Der Matlab-Code aus Abschnitt 6.1.2 muss hierzu nur in der ersten Zeile leicht modifiziert werden:

```

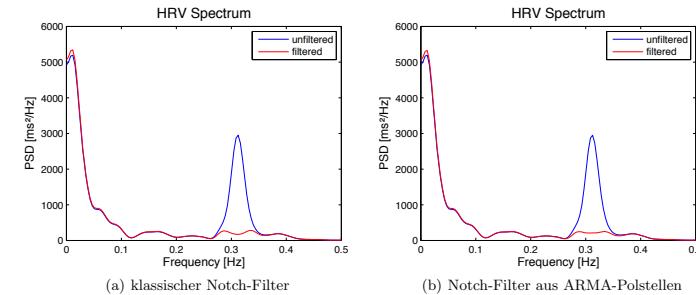
z = [exp( sqrt(-1)*2*pi*f_resp_max(i,1)/fA ), ...
      exp( -sqrt(-1)*2*pi*f_resp_max(i,1)/fA )]
p = (1-filter_breite) * z
b = poly( z )
a = poly( p )
y_neu = filter(b,a,NN_512_interp)

```

Hierbei stellt  $f_A$  die Abtastfrequenz und  $f_{resp\_max}$  die Respirationsfrequenz dar. Diese beiden Nullstellen und die resultierenden Polstellen sowie der Frequenzgang des Filters sind der Abbildung 6.20 zu entnehmen. Die Nullstellen liegen im Vergleich zu Abbildung 6.17 direkt auf dem Einheitskreis und die Einkerbung im Frequenzgang ist schmäler und spitzer. Machen sich diese Verbesserungen auch im Spektrum sowie in den Werten nach der Respirationsseparation bemerkbar?



**Abb. 6.20.** IIR Notch Filter 2. Ordnung



**Abb. 6.21.** Spektren vor und nach der Filterung, Welch-Periodogramm

### Ergebnisse

In der Abbildung 6.21 (a) des Spektrums zeigen sich keine Veränderungen zu dem im vorherigen Abschnitt erstellten Spektrum. Zur Gegenüberstellung ist es erneut in Bild (b) abgebildet. Dieser Eindruck wird durch die Analyse der Werte in Tabelle 6.5 bestätigt. Es finden nur minimale Abweichungen von höchstens einem halben Prozent statt. Auf den gesamten Datensatz bezogen sind die Werte nach der Filterung mit dem klassischen Notch-Filter um bis zu 5 Prozent größer als bei dem Filter aus den Polstellen, da durch die schmalere Einkerbung ein kleinerer Bereich gefiltert wurde.

### 6.3 Zeitparameter nach der Respirationsseparation

Nach der Separation der Respiration sind im HF-Bereich die größten Veränderungen festzustellen. Der HF-Bereich als Parameter korreliert mit den Parametern rMSSD und pNN50 im Zeitbereich; dies wurde in Abschnitt 3.3 näher beschrieben. Da bei der Respirationsseparation mittels Notch-Filter die Separation im Zeitbereich stattfindet, liegt die

**Tabelle 6.5.** Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert

(a) Exemplarisch für 1 Zeitreihe		(b) Mittelwert des gesamten Datensatzes	
original	gefiltert	original	gefiltert
TP ( $ms^2$ )	643.3	518.5	0.806
VLF ( $ms^2$ )	130.9	156.6	1.196
LF ( $ms^2$ )	45.9	41.3	0.899
HF ( $ms^2$ )	124.1	39.3	0.317

Vermutung nahe, dass sich die Veränderung im Frequenzbereich auch in den jeweils korrelierten Parametern im Zeitbereich zeigt. Wie verändern sich die Parameter im Zeitbereich nach der Filterung?

### 6.3.1 Reversion der Interpolation

Um die Zeitparameter nach der Respirationsseparation erneut berechnen zu können, muss noch ein Problem bereinigt werden: Bei der Filterung liegt das Signal in einem interpolierten Zustand vor. Für die Berechnung der Zeitparameter werden allerdings nicht interpolierte Zeitreihen benötigt, da sonst die Parameter vor und nach der Separation nicht sinnvoll verglichen werden können. Daher muss man die Interpolation umkehren.

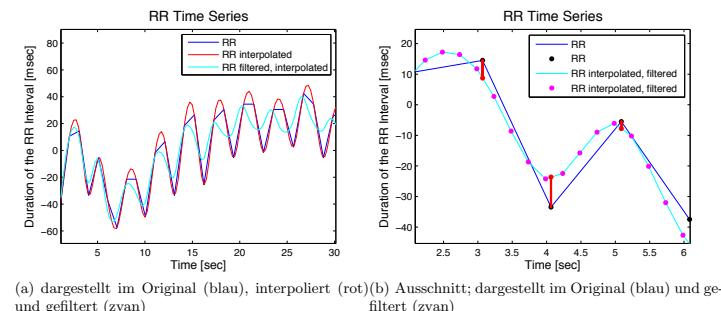


Abb. 6.22. RR-Zeitreihe

Abbildung 6.22 (a) zeigt die ursprüngliche RR-Zeitreihe in Blau. Die 4 Hz Interpolation in Rot weist einen runderen Verlauf und Erhöhungen bei den lokalen Maxima auf, das heißt die Amplitude nimmt durch die Interpolation zu. Nach der Respirationsseparation, dargestellt in Zyan, verkleinert sich die Amplitude der RR-Zeitreihe. Dieses Signal ist allerdings immer noch interpoliert. Die Schwierigkeit bei der Umkehr der Interpolation ist, dass die ursprüngliche RR-Zeitreihe und das gefilterte, interpolierte Signal unterschiedliche Abtastzeitpunkte haben. Das heißt, dass an den Zeitpunkten der ursprünglichen

RR-Intervalle keine Signalinformation des interpolierten Signals vorliegt. Abbildung 6.22 (b) veranschaulicht dieses Problem. Die schwarzen Punkte symbolisieren die Dauer der RR-Intervalle, die magentafarbenen Punkte zeigen die interpolierte, gefilterte Kurve an den 4 Hz Abtastzeitpunkten an. Gesucht sind allerdings die Werte der interpolierten Kurve an den Positionen der ursprünglichen RR-Intervalldauern. Diese Zeitpunkte werden in Bild (b) durch die rote Linie auf die interpolierte Kurve projiziert. Geht man von einer linearen Interpolation aus, können diese Werte ermittelt werden. Hierzu wird eine Gerade zwischen den beiden benachbarten Abtastzeitpunkten gelegt, die den Abtastzeitpunkt des ursprünglichen RR-Intervalls umschließen. Auf dieser Geraden kann dann der Wert der interpolierten Zeitreihe am Abtastzeitpunkt des ursprünglichen RR-Intervalls berechnet werden.

### Ergebnisse

Das Ergebnis dieser Methode der Reversion der Interpolation kann Abbildung 6.23 entnommen werden. Die originale RR-Zeitreihe ist blau, die Zeitreihe nach der Filterung und der Reversion der Interpolation ist rot abgebildet. Nach dieser Reversion können die

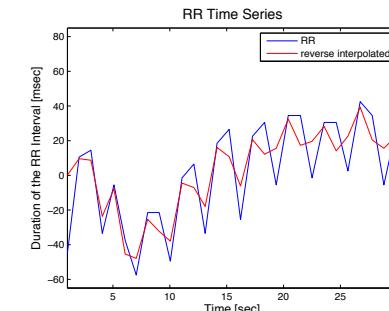


Abb. 6.23. RR-Zeitreihe ohne Interpolation vor und nach der Respirationsseparation

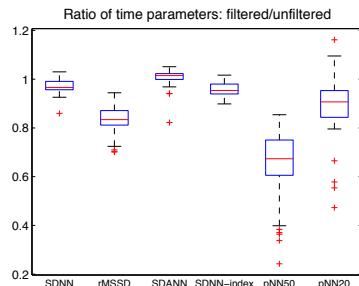
Zeitparameter erneut berechnet werden. Für die gezeigte Zeitreihe sind die Werte in Tabelle 6.6 aufgelistet. Hier zeigt sich, dass die Werte von rMSSD und pNN50 wie erwartet um 29 bzw. 61 Prozent kleiner werden. Eine weitere Korrelation besteht zwischen SDNN und TP im Frequenzbereich. SDNN sinkt hier um 4.5 Prozent, während TP um knapp 20 Prozent abnimmt. Für die gesamte Datenbank können diese Beobachtungen zumindest von der Richtung der Veränderung bestätigt werden. SDNN sinkt im Mittel um 3 Prozent, bei SDANN findet durchschnittlich keine Veränderung statt. Die Parameter rMSSD und pNN50, welche die parasympathische Aktivität widerspiegeln, nehmen um 19 bzw. 30 Prozent ab. Der Boxplot in Abbildung 6.24 bestätigt, dass sich der Parameter SDANN nur minimal ändert. Die größten Streuungen finden sich bei den Parametern pNN50 bzw. pNN20. Bei Letzterem nimmt der Wert nach der Separation in 4 Fällen leicht zu. Hierbei kann es sich um rechnerische Fehler, verursacht durch die Interpolation und reverse Interpolation, handeln.

**Tabelle 6.6.** Vergleich der Parameter im Zeitbereich vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert

	original	gefiltert	Ratio
SDNN (ms)	39.5	38.13	0.965
rMSSD (ms)	28.71	20.38	0.710
SDANN (ms)	17.90	17.45	1.020
SDNN-index (ms)	34.99	32.89	0.856
pNN50 (%)	5.67	2.17	0.383
pNN20 (%)	50.79	29.37	0.578

	original	gefiltert	Ratio
SDNN (ms)	71.27	69.07	0.969
rMSSD (ms)	40.04	32.58	0.814
SDANN (ms)	32.10	32.29	1.006
SDNN-index (ms)	61.41	58.47	0.952
pNN50 (%)	19.10	13.43	0.703
pNN20 (%)	47.43	41.75	0.880



**Abb. 6.24.** Boxplot: Zeitparameter im Verhältnis nach zu vor der Respirationsfilterung

## Diskussion und Ausblick

In diesem Kapitel werden zunächst die durch die HRV-Analyse und die Respirationsseparation gewonnen Ergebnisse zusammengefasst und anschließend diskutiert. Ein Ausblick soll noch offene Probleme und Fragestellungen aufgreifen und weitere Forschungsbereiche offenlegen.

### 7.1 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Nach der Implementierung der HRV-Parameter und der Deceleration Capacity konnte mit der HRV-Analyse begonnen werden. Als erstes wurde hierzu eine robuste Filtermethode für Artefakte benötigt, da ansonsten keine korrekte, physiologische Interpretation mehr möglich ist. Für die Detektion der Artefakte wurde auf die Zeitinformation der RR-Zeitreihen zurückgegriffen. Die Idee hinter der Filterung beruht auf dem Phänomen, dass sich normale, aufeinanderfolgende RR-Intervalle um weniger als 20 Prozent in ihrer Dauer unterscheiden. Von den vier verschiedenen Filtermethoden erwies sich Filter 3 mit einem Schwellwert von 20 Prozent als am zuverlässigsten. Bei Filter 3 wurde ein RR-Intervall dann akzeptiert, wenn es sowohl von dem vorherigen als auch vom nachfolgenden RR-Intervall nicht mehr als 20 Prozent abwich. Hier wurden 98.23 Prozent der normalen Schläge bzw. 96.01 Prozent der Artefakte richtig klassifiziert. Diese Filtermethode lieferte bereits sehr zuverlässige Ergebnisse. Sollte diese Methode noch verbessert werden, so müsste auf weitere Klassifikatoren zurückgegriffen werden, die auf morphologischen Eigenschaften beruhen.

Die nächste Aufgabe bestand in der Korrektur der gefundenen Artefakte. Hierzu wurden fünf Methoden implementiert und getestet, wie mit den Artefakten zu verfahren sei. War die Zeitinformation vernachlässigbar, so lieferte Methode 2, bei der die Artefakte aus der Zeitreihe entfernt wurden, gute Ergebnisse. Der Vorteil dieser Methode ist eindeutig seine Schnelligkeit und dass keine neuen Ergebnisse hinzugefügt werden. Wird die Zeitinformation benötigt, so ist eine Interpolation an der Position der Artefakte empfehlenswert. Methode 5 erzeugte zwar gute Ergebnisse und den natürlichen Zeitreihenverlauf, jedoch war die Interpolation sehr zeitintensiv, da für jedes Artefakt die komplette Zeitreihe nach Ähnlichkeiten durchsucht werden musste. Bei großen Datensätzen sind Methode 3 und 4 zu bevorzugen. Hierbei handelte es sich um eine lineare bzw. kubische Spline-Interpolation. Beide Methoden lieferten beinahe identische Ergebnisse und arbeiteten vor allem sehr effizient.

Für die HRV-Analyse mussten zunächst noch einige Spezifikationen für die Parameter im Frequenzbereich vorgenommen werden. Die Analyse im Frequenzbereich fand nicht über die komplette Zeitreihenlänge statt, sondern nur über 5 Minuten. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wurde es als notwendig erachtet, immer dieselbe Anzahl an RR-Intervallen zu verwenden. Nach Abschätzung der minimalen und maximalen RR-Intervalldauer wurde die Datenlänge von 512 RR-Intervallen gewählt. Für die Schätzung des PSD über das Welch-Periodogramm war eine Interpolation vor der Berechnung unabdingbar. Eine Literaturrecherche zu diesem Thema zeigte, dass vor allem eine Interpolation von 4 Hz empfohlen wird. Dieser Empfehlung wurde in Form einer kubischen Spline-Interpolation gefolgt. Des Weiteren mussten für das Welch-Periodogramm noch der Fenster-Typ, die Fenster-Breite und die Überlappung bestimmt werden. Es wurden drei in der Literatur genannte Fenster-Typen getestet, hier wurden jedoch nur geringfügige Differenzen gefunden. Die Wahl fiel schließlich auf ein Hann-Fenster, da dieses in der Literatur am häufigsten genannt wurde. Für die Fenster-Breite wurden Breiten von 128, 256 und 512 Werten getestet. Hierbei stellte sich heraus, dass eine Breite von 256 Werten den besten Kompromiss für eine gute Detektion der Peaks und eine physiologische Interpretation darstellt. Es wurde zudem eine Überlappung von 50 Prozent gewählt, da so der Vorteil des Welch-Periodogramms — die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses — genutzt werden konnte. Für die Fourier-Transformation wurden 1024 Werte verwendet, die über Zero-Padding erreicht wurden. Somit wurde eine höhere Auflösung von 0.0039 Hz erzeugt.

Für die Berechnung des PSD über das ARMA-Modell mussten ebenfalls Spezifikationen bezüglich der Modellordnung durchgeführt werden. Hierfür wurden zunächst die in der Literatur empfohlenen Werte getestet. Es zeigte sich jedoch, dass diese Werte bei der vorliegenden 4 Hz interpolierten RR-Zeitreihe das Spektrum nicht in seinen Einzelheiten abbildete. Um die weiteren vorhandenen Peaks zu erreichen, wurde die Modellordnung höher dimensioniert. Eine Modellordnung von [100,30] wies einen für physiologische Interpretationen geeigneten Spektrumsverlauf auf. Hierbei ist zu beachten, dass für die Modellierung des betrachteten Frequenzbereichs bis 0.4 Hz nur 10 konjugiert komplexe Polpaare und eine einfache Polstelle zuständig sind (siehe hierzu Tabelle 6.1 (b) in Abschnitt 6.1.1). Eine Möglichkeit, diese doch sehr hohe Modellordnung zu reduzieren, wäre mit einer niedrigeren Frequenz zu interpolieren oder auf die Interpolation gänzlich zu verzichten.

Der morphologische Vergleich zwischen dem Welch- und dem ARMA-Spektrum ergab ein gespaltenes Bild. In den meisten Fällen stimmten der visuelle Eindruck der beiden Spektren überein. Die Peaks befanden sich an der selben Position. Lediglich die Höhe und Breite variierte. Es wurde festgestellt, dass die Peaks im ARMA-Spektrum stärker ausgeprägt waren. Das heißt, sie waren schmäler, aber dafür höher als im Welch-Spektrum. Zahlenmäßig wiesen diese Fälle nur geringe Unterschiede von wenigen Prozentpunkten auf. Die berechneten Spektren wurden mittels des Satz von Parseval überprüft. Hierbei ergab sich, dass beide Verfahren im Durchschnitt Abweichungen von 10 bzw. 13 Prozent auswiesen. Jedoch lieferte die Berechnung des PSD über das ARMA-Modell immerhin bei der Hälfte der Daten das korrekte Ergebnis. Als Fehlerquellen für diese Diskrepanzen konnte man feststellen, dass bei dem ARMA-Spektrum der Fehler mit größer werdender Modellordnung zunahm. Diese Fehler könnten mit einer Optimierung der Modellordnung behoben werden. Bei dem Welch-Spektrum zeigte sich eine starke Abhängigkeit der Gesamtleistung von der Fensterbreite und der Überlappung. Zudem darf man hier nicht vergessen, dass bei dem Welch-Spektrum eine Mittelwertbildung stattfindet, die Unge-

nauigkeiten mit sich bringen kann. Aus morphologischer Sicht kann mit beiden Verfahren ein gutes Ergebnis erzielt werden, vorausgesetzt, man wählt die richtigen Spezifikationen. Beide Verfahren haben somit ihre Vor- und Nachteile. Das Welch-Periodogramm ist in der Berechnung sehr schnell, jedoch weist es starke Abhängigkeiten von den vorgenommenen Spezifikationen auf. Bei der Berechnung über das ARMA-Modell kann eine bessere Frequenzauflösung erreicht werden, allerdings wird eine deutlich höhere Rechendauer benötigt.

Um im Frequenzspektrum die Mechanismen des autonomen Nervensystems ohne den Einfluss der Respiration abzubilden, wurden Methoden entwickelt, um die Respiration zu separieren. Dies konnte zum einen bei Datensätzen durchgeführt werden, bei denen die Probanden nach einer festen Atemfrequenz geatmet hatten. Zu dieser festen Atemfrequenz existiert im dazugehörigen ARMA-System genau ein konjugiert komplexes Polpaar. Bei der ersten Methode wurde dieses Polpaar aus dem ARMA-System entfernt. Dies entspricht einem FIR-Notch-Filter, der aus diesem Polpaar besteht. Die sich ergebende Einkerbung war allerdings zu breit, so dass auch Bereiche im Spektrum gefiltert wurden, die nicht der Respiration zugehörig waren. Daher wurde aus dem Respirationspolpaar ein IIR-Notch-Filter gestaltet, da bei diesem die Breite der Einkerbung variiert werden konnte. Dieser Filter kann entweder auf die interpolierte RR-Zeitreihe oder das ARMA-System angewandt werden. Bei beiden Varianten zeigte der Filter eine sehr gute Wirksamkeit und filterte nur den Bereich, welcher der Respiration zugeordnet wurde. Nach der Filterung der RR-Zeitreihe kam es im VLF- und LF-Bereich zu abweichenden Werten, obwohl in diesem Bereichen keine Filterung stattfand. Eine mögliche Fehlerursache könnte bei der Schätzung des PSD mit dem Welch-Periodogramm zu verorten sein. Da der Aufwand bei beiden Methoden gleich war, ist die Variante mit der Filterung des ARMA-System zu bevorzugen.

Liegt bei dem Datensatz eine separate Respirationsmessung vor, so musste aus dem Respirationssignal zunächst über die Frequenzanalyse die Respirationsfrequenz bestimmt werden. Im ARMA-System einer RR-Zeitreihe fand sich ein konjugiert komplexes Polpaar, dessen Eigenfrequenz der detektierten Respirationsfrequenz entsprach. Aus diesem Polstellenpaar konnte wieder ein IIR-Notch-Filter gebaut werden. Auch hier wurden die Frequenzanteile separiert, die von der Respiration stammten. Um die Filterung idealer zu gestalten, wurde ein weiterer IIR-Notch-Filter implementiert, dessen Komponenten aus der Respirationsfrequenz berechnet wurden. Die Pol- und Nullstellen des Filters liegen exakter auf dem Einheitskreis und somit wird die Einkerbung schmäler und spitzer. Beide Filtermethoden lieferten nahezu identische Ergebnisse. Somit lässt sich sagen: wenn ausschließlich mit dem Welch-Periodogramm gearbeitet wird, ist die Methode des klassisch berechneten IIR-Notch-Filter zu bevorzugen, da hierfür die zeitaufwändige Berechnung des ARMA-Systems nicht benötigt wird. Wenn die Frequenzanalyse über das ARMA-Modell erfolgt, so sollte man die Filterung über die ARMA-Polstellen durchführen, da diese exakt der Frequenz des Respirationspeaks entsprechen.

Die Separation der Respiration wirkt sich auch auf die Parameter im Zeitbereich aus. Da die Filterung im Zeitbereich an einer interpolierten RR-Zeitreihe stattfindet, musste diese Interpolation nach der Filterung reversiert werden. Danach ergaben sich für die Parameter im Zeitbereich vor allem für die parasympathisch beeinflussten Parameter rMSSD und pNN50 die größten Veränderungen. Die Werte beider Parameter wurden nach der Filterung merklich (17 bzw. 35 Prozent) kleiner. Die Werte von SDNN und SDNN-Index

nahmen im Durchschnitt nur um 3 bzw. 5 Prozent ab. Die Analyse der Zeitparameter nach der Respirationsseparation ist vor allem dann sinnvoll, wenn die parasympathische Aktivität des Herzens untersucht werden soll.

Bei den Zeitparametern sowie im Frequenzbereich empfiehlt es sich, sowohl die Werte vor als auch nach der Respirationsseparation zu analysieren. Zum einen zeigt sich der Einfluss der Respiration. Zum anderen sind Respiration und Herzrate eng miteinander gekoppelt, so dass man sie zusammenhängend betrachten sollte, zumal die Normalbereiche der Parameter den Respirationseinfluss mit beinhalten.

## 7.2 Ausblick

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich, dass die implementierten Methoden noch zwei Schwächen aufweisen. Das eine stellt die hohe ARMA-Modellordnung dar. Hier wäre eine Optimierung sinnvoll. Ebenso kann die Reduzierung der Modellordnung erreicht werden, indem man die Interpolation reduziert oder auf sie verzichtet. Ein weiteres Problem, das noch der Verbesserung bedarf, betrifft die Filter bei der Respirationsseparation. Im Frequenzgang kommt es in den Bereichen außerhalb der Einkerbungen zu Erhöhungen. Diese wurden bereits versucht herauszurechnen, jedoch ist dies nicht vollständig gelungen. Hier wäre entweder ein weiterer Versuch, die Erhöhungen zu entfernen oder der Entwurf eines Filters ohne diese Erhöhungen sinnvoll, damit die Ergebnisse vor und nach der Respirationsseparation besser vergleichbar sind.

Nachdem alle gängigen HRV-Parameter implementiert wurden, wäre eine Ergänzung der HRV-Toolbox in der weiteren Untersuchung der ARMA-Koeffizienten denkbar. Lässt sich über ihre Werte und Lage im Pol-Nullstellenplan eine Aussage über verschiedene Herzkrankungen treffen oder wird der Einfluss von mentalem Stress sichtbar?

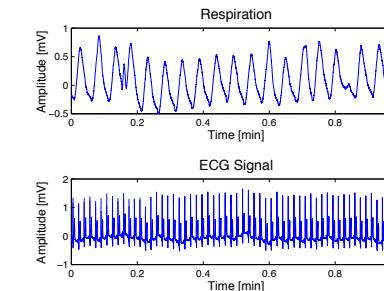


Abb. 7.1. Schätzung der Respiration aus einem EKG-Signal

Eine sinnvolle Erweiterung der HRV-Toolbox stellt im Bereich der Respirationsseparation die Schätzung der Respiration dar, wenn weder nach einer festen Atemfrequenz geatmet wurde noch ein Respirationssignal vorlag. Die Respiration kann aus dem EKG beispielsweise über die Variation der Höhe der R-Zacken bestimmt werden. Diese Variation ist der Abbildung 7.1 zu entnehmen.

Die Variabilität kann nicht nur aus der Herzrate, sondern auch aus dem Blutdruck bestimmt werden. Die sogenannte Blutdruckvariabilität ist bei einer arteriellen Hypertonie und im Zusammenhang mit einem Schlaganfall von Interesse. Im Fantasia-Datensatz findet sich bei der Hälfte der Probanden eine separate Blutdruckmessung. Die Blutdruckvariabilität stellt eine gute Ergänzung zu den bereits implementierten HRV-Analysetools dar.

---

## Abbildungsverzeichnis

1.1	Zeitliche Entwicklung der HRV-Analyse, modifiziert nach [Billman, 2011] . . . . .	2
2.1	Lage des Herzens . . . . .	5
2.2	Frontalschnitt durch den mittleren Anteil eines senkrecht gestellten Herzens	6
2.3	Zeitliche Zuordnung zwischen einzelnen Phasen der Herzerregung . . . . .	8
2.4	Nomenklatur und Zeitdauer des EKG-Signals . . . . .	9
2.5	Schema der Innervation einzelner Herzstrukturen . . . . .	10
2.6	Respiratorische Sinusarrhythmie . . . . .	11
2.7	Methode des Welch-Periodogramms zur Schätzung des PSD . . . . .	13
2.8	Amplituden- und Phasengang eines Notchfilters . . . . .	15
3.1	Ausschnitt aus einem EKG-Signal sowie die dazugehörige RR-Zeitreihe . . . . .	17
3.2	SDNN (die Standardabweichung der RR-Intervalle) . . . . .	18
3.3	rMSSD (Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen aus aufeinanderfolgenden RR-Intervallen) . . . . .	19
3.4	pNN50 (Prozentsatz der Anzahl an RR-Intervallen, die sich um mindestens 50ms von ihrem Vorgänger-Intervall unterscheiden) . . . . .	20
3.5	Histogramm zur Bestimmung der Parameter HRV Triangular Index und TINN . . . . .	21
3.6	Poincaré Plot . . . . .	22
3.7	Detrended Fluctuation Analysis . . . . .	25
3.8	Frequenzspektrum einer RR-Zeitreihe . . . . .	25
3.9	Schritte zur Berechnung der Deceleration Capacity . . . . .	30
5.1	Veränderung in der Dauer benachbarter RR-Intervalle . . . . .	34
5.2	Interpolationsmethoden nach Lippman et al. . . . .	37
5.3	Vergleich der originalen und der interpolierten RR-Zeitreihe . . . . .	40
5.4	Leistungsdichtespektren unter der Verwendung verschiedener Fenstertypen	41
5.5	Leistungsdichtespektren unter der Verwendung verschiedener Fenstertypen	41
5.6	Leistungsdichtespektren unter der Verwendung verschiedener Anzahl an Werten für die FFT . . . . .	42
5.7	Leistungsdichtespektrum eines [16,0]-ARMA-Prozesses einer Signallänge von 128 RR-Intervallen . . . . .	43
5.8	Leistungsdichtespektrum eines [16,0]- sowie eines [16,10]-ARMA-Prozesses einer Signallänge von 512 RR-Intervallen . . . . .	44
5.9	Leistungsdichtespektrum, geschätzt mit dem Welch-Periodogramm und einer Signallänge von 512 RR-Intervallen . . . . .	44
5.10	Leistungsdichtespektrum eines ARMA-Prozesses einer Signallänge von 512 RR-Intervallen mit sich erhöhenden AR- und MA-Ordnungen . . . . .	46
5.11	Vergleich eines Leistungsdichtespektrum eines (100,30)-ARMA-Prozesses und eines Welch-Periodogramms . . . . .	47
5.12	Boxplot: Verhältnisse der Leistung in den einzelnen Frequenzbändern und der Gesamtleistung berechnet durch das ARMA Modell in Bezug zur Schätzung durch das Welch-Periodogramm . . . . .	47
5.13	Zwei Vergleiche von Leistungsdichtespektren eines ARMA-Prozesses und eines Welch-Periodogramms . . . . .	48
5.14	Boxplot: Verhältniss Signalenergie im Zeit- und Frequenzbereich, berechnet über ARMA-Modell und Welch-Periodogramm . . . . .	49
5.15	Einfluss der Breite des Fensters und der Überlappung auf die Gesamtleistung bei der Schätzung des PSD mittels Welch-Periodogramm .	50
6.1	Frequenzspektrum während der Metronom-Atemung, mit Welch-Periodogramm geschätzt . . . . .	52
6.2	Leistungsdichtespektrum und Pol-Nullstellenplan eines ARMA-Prozesses mit einer sukzessiv zunehmenden Modellordnung . . . . .	53
6.3	Leistungsdichtespektrum und Pol-Nullstellenplan eines ARMA-Prozesses mit einer sukzessiv zunehmenden Modellordnung . . . . .	54
6.4	Leistungsdichtespektrum und Pol-Nullstellenplan eines ARMA-Prozesses mit einer sukzessiv zunehmenden Modellordnung . . . . .	55
6.5	Pol-Nullstellen-Plan für [10,0]-ARMA-Modell . . . . .	56
6.6	Spektren vor und nach der Entfernung der Respirationspolstellen . . . . .	57
6.7	Boxplot: Verhältnis der gefilterten zu ungefilterten Werte in den Frequenzbändern . . . . .	58
6.8	Frequenzgang des FIR Notch Filters . . . . .	59
6.9	Pol-Nullstellen-Plan für [100,30]-ARMA-Modell . . . . .	59
6.10	Frequenzspektrum mit markierter Breite des Respirationspeaks . . . . .	60
6.11	IIR Notch Filter 2.Ordnung . . . . .	61
6.12	Spektren vor und nach der Filterung . . . . .	62
6.13	Boxplot: Verhältnis der gefilterten zu ungefilterten Werte in den Frequenzbändern . . . . .	63
6.14	Respirationssignal . . . . .	64
6.15	Frequenzspektrum der Respiration mit markierter Breite des Respirationspeaks . . . . .	64
6.16	Polstellen-Plan eines (100,30)-ARMA-Prozesses . . . . .	65
6.17	IIR Notch Filter 2.Ordnung . . . . .	65
6.18	Spektren vor und nach der Filterung, Welch-Periodogramm . . . . .	66
6.19	Boxplot: Verhältnis der gefilterten zu ungefilterten Werte in den Frequenzbändern, Welch-Periodogramm . . . . .	67
6.20	IIR Notch Filter 2.Ordnung . . . . .	68
6.21	Spektren vor und nach der Filterung, Welch-Periodogramm . . . . .	68
6.22	RR-Zeitreihe . . . . .	69
6.23	RR-Zeitreihe ohne Interpolation vor und nach der Respirationsseparation .	70
6.24	Boxplot: Zeitparameter im Verhältnis nach zu vor der Respirationsfilterung	71

7.1 Schätzung der Respiration aus einem EKG-Signal .....	76
--	----

---

## Tabellenverzeichnis

3.1 Wertetabelle des Skalierungsexponenten $\alpha$ .....	25
3.2 Normalwerte der Zeit-Parameter (24 Stunden), Zeit-Parameter(short-term), Frequenz-Parameter(24 Stunden), Frequenz-Parameter(5 Minuten) .....	28
5.1 Anzahl an Intervallen innerhalb des Schwellwertbereichs .....	35
5.2 Klassifikation über die Zeitinformation .....	35
5.3 Werte von SDNN und rMSSD für die 5 Methoden nach Lippman et al. ....	38
5.4 Leistungen in den Frequenzbändern unter Verwendung verschiedener Fensterbreiten .....	42
5.5 Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern eines (100,30)-ARMA-Prozesses und eines Welch-Periodogramms sowie deren Verhältnis .....	46
5.6 Signalenergie im Zeit- und Frequenzbereich .....	48
5.7 durchschnittliche Signalenergie im Zeit- und Frequenzbereich des NSR-Datensatzes .....	49
6.1 Lage und Eigenfrequenz der Polstellen .....	52
6.2 Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert .....	57
6.3 Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert berechnet über das (100,30)-ARMA-Modell .....	62
6.4 Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert .....	66
6.5 Vergleich der Leistungen in den Frequenzbändern vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert .....	69
6.6 Vergleich der Parameter im Zeitbereich vor und nach der Respirationsfilterung sowie das Verhältnis gefiltert zu ungefiltert .....	71

---

## Literaturverzeichnis

- [Akselrod et al. 1981] AKSELROD, S. ; GORDON, D. ; UBEL, F. A. ; SHANNON, D. C. ; BERGER, A. C. ; COHEN, R. J.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. In: *Science (New York, N.Y.)* 213 (1981), S. 220–222
- [Aysin & Aysin 2006] AYSIN, B. ; AYSIN, E.: Effect of respiration in heart rate variability (HRV) analysis. In: *Conference Proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 1* (2006), S. 1776–1779
- [Bauer et al. 2006a] BAUER, A. ; KANTELHARDT, J. W. ; BARTHEL, P. ; SCHNEIDER, R. ; MAKIKALLIO, T. ; ULM, K. ; HNATKOVA, K. ; SCHOMIG, A. ; HUIKURI, H. ; BUNDE, A. ; MALIK, M. ; SCHMIDT, G.: Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. In: *Lancet* 367 (2006), S. 1674–1681
- [Bauer et al. 2006b] BAUER, A. ; KANTELHARDT, J. W. ; BUNDE, A. ; BARTHEL, P. ; SCHNEIDER, R. ; MALIK, M. ; SCHMIDT, G.: Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. In: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 364 (2006), S. 423–434
- [Bernardi et al. 1996] BERNARDI, L. ; VALLE, F. ; COCO, M. ; CALCIATI, A. ; SLEIGHT, P.: Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. In: *Cardiovascular Research* 32 (1996), S. 234–237
- [Bigger et al. 1992] BIGGER, J. T. J. ; FLEISS, J. L. ; STEINMAN, R. C. ; ROLNITZKY, L. M. ; KLEIGER, R. E. ; ROTTMAN, J. N.: Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. In: *The American Journal of Cardiology* 69 (1992), S. 891–898
- [Bigger et al. 1995] BIGGER, J. T. J. ; FLEISS, J. L. ; STEINMAN, R. C. ; ROLNITZKY, L. M. ; SCHNEIDER, W. J. ; STEIN, P. K.: RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. In: *Circulation* 91 (1995), S. 1936–1943
- [Bilchick & Berger 2006] BILCHICK, K. C. ; BERGER, R. D.: Heart rate variability. In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 17 (2006), S. 691–694
- [Billman 2011] BILLMAN, G. E.: Heart rate variability - a historical perspective. In: *Frontiers in Physiology* 2 (2011), S. 86
- [Boardman et al. 2002] BOARDMAN, A. ; SCHLINDWEIN, F. S. ; ROCHA, A. P. ; LEITE, A.: A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. In: *Physiological Measurement* 23 (2002), S. 325–336
- [Brennan et al. 2001] BRENNAN, M. ; PALANISWAMI, M. ; KAMEN, P.: Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? In: *IEEE Transactions on bio-Medical Engineering* 48 (2001), S. 1342–1347
- [Eckberg 2003] ECKBERG, D. L.: The human respiratory gate. In: *The Journal of Physiology* 548 (2003), S. 339–352
- [Gekle 2010] GEKLE, M. (Hrsg.): *Taschenlehrbuch Physiologie : 70 Tabellen*. Stuttgart : Thieme, 2010
- [Hadase et al. 2004] HADASE, M. ; AZUMA, A. ; ZEN, K. ; ASADA, S. ; KAWASAKI, T. ; KAMITANI, T. ; KAWASAKI, S. ; SUGIHARA, H. ; MATSUBARA, H.: Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. In: *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society* 68 (2004), S. 343–347
- [Hansson-Sandsten & Jonsson 2007] HANSSON-SANDSTEN, M. ; JONSSON, P.: Multiple window correlation analysis of HRV power and respiratory frequency. In: *IEEE Transactions on bio-Medical Engineering* 54 (2007), S. 1770–1779
- [Kiencke et al. 2008] KIENCKE, U. ; SCHWARZ, Michael ; WEICKERT, Thomas: *Signalverarbeitung: Zeit-Frequenz-Analyse und Schätzverfahren*. München : Oldenbourg, 2008
- [Kleiger et al. 1987] KLEIGER, R. E. ; MILLER, J. P. ; BIGGER, J. T. ; MOSS, A. J.: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. In: *Am. J. Cardiol.* 59 (1987), S. 256–262
- [Krishnam et al. 2005] KRISHNAM, R. ; CHATLAPALLI, S. ; NAZERAN, H. ; HALTIWANGER, E. ; PAMULA, Y.: Detrended Fluctuation Analysis: A Suitable Long-term Measure of HRV Signals in Children with Sleep Disordered Breathing. In: *Conference Proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2* (2005), S. 1174–1177
- [Kronmüller 1991] KRONMÜLLER, H.: *Digitale Signalverarbeitung : Grundlagen, Theorie, Anwendungen in der Automatisierungstechnik*. Berlin : Springer, 1991 (Hochschultext)
- [Lippman et al. 1994] LIPPMAN, N. ; STEIN, K. M. ; LERMAN, B. B.: Comparison of methods for removal of ectopy in measurement of heart rate variability. In: *The American Journal of Physiology* 267 (1994), S. H411–8
- [Lombardi 1997] LOMBARDI, F.: Spectral Analysis of Heart Rate Variability. In: *Cardiac Electrophysiology Review* 1 (1997), S. 335–337
- [Malik 1997] MALIK, M.: Time-Domain Measurement of Heart Rate Variability. In: *Cardiac Electrophysiology Review* 1 (1997), S. 329–334
- [Malik et al. 1996] MALIK, M. ; BIGGER, J. T. ; CAMM, A. J. ; KLEIGER, R. E. ; MALLIANI, A. ; MOSS, A. J. ; SCHWARTZ, P. J.: Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. In: *Eur Heart J* 17 (1996), S. 354–381
- [Malik et al. 1989] MALIK, M. ; FARRELL, T. ; CRIPPS, T. ; CAMM, A. J.: Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. In: *European Heart Journal* 10 (1989), S. 1060–1074
- [Malliani et al. 1994] MALLIANI, A. ; PAGANI, M. ; LOMBARDI, F.: Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. In: *The American Journal of Cardiology* 73 (1994), S. 3c–9c
- [Massin et al. 1999] MASSIN, M. M. ; DERKENNE, B. ; BERNUTH, G. von: Correlations between indices of heart rate variability in healthy children and children with congenital

- heart disease. In: *Cardiology* 91 (1999), S. 109–113
- [Montano et al. 1994] MONTANO, N. ; RUSCONE, T. G. ; PORTA, A. ; LOMBARDI, F. ; PAGANI, M. ; MALLIANI, A.: Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. In: *Circulation* 90 (1994), S. 1826–1831
- [Mortara et al. 1997] MORTARA, A. ; SLEIGHT, P. ; PINNA, G. D. ; MAESTRI, R. ; PRPA, A. ; LA ROVERE, M. T. ; COBELLI, F. ; TAVAZZI, L.: Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. In: *Circulation* 96 (1997), S. 246–252
- [Nunan et al. 2010] NUNAN, D. ; SANDERCOCK, G. R. H. ; BRODIE, D. A.: A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. In: *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE* 33 (2010), S. 1407–1417
- [Pfeifer 2013] PFEIFER, M.: *Analyse Physiologischer Zeitreihen mit ARMA-Modellen*. Karlsruhe, 2013
- [Pfeifer et al. 2013] PFEIFER, M. ; LENIS, G. ; DÖSSEL, O.: A general approach for dynamic modeling of physiological time series. In: *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering* Bd. 58, 2013
- [Pincus 1991] PINCUS, S. M.: Approximate entropy as a measure of system complexity. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88 (1991), S. 2297–2301
- [Pomeranz et al. 1985] POMERANZ, B. ; MACAULAY, R. J. ; CAUDILL, M. A. ; KUTZ, I. ; ADAM, D. ; GORDON, D. ; KILBORN, K. M. ; BARGER, A. C. ; SHANNON, D. C. ; COHEN, R. J.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. In: *The American Journal of Physiology* 248 (1985), S. H151–3
- [Puente León et al. 2011] PUENTE LEÓN, F. ; KIENCKE, U. ; JÄKEL, H.: *Signale und Systeme*. München : Oldenbourg Verlag, 2011
- [Rainer Schlittgen 2001] RAINER SCHLITTGEN, Bernd H. J. S.: *Zeitreihenanalyse*. Oldenburg Wissenschaftsverlag, 2001
- [Rajendra Acharya et al. 2006] RAJENDRA ACHARYA, U. ; PAUL JOSEPH, K. ; KANNATHAL, N. ; LIM, C. M. ; SURI, J. S.: Heart rate variability: a review. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 44 (2006), S. 1031–1051
- [Salo et al. 2001] SALO, M. A. ; HUIKURI, H. V. ; SEPPANEN, T.: Ectopic beats in heart rate variability analysis: effects of editing on time and frequency domain measures. In: *Annals of Noninvasive Electrocardiology : the Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 6 (2001), S. 5–17
- [Schmidt et al. 2005] SCHMIDT, R. F. ; THEWS, G. ; LANG, F.: *Physiologie des Menschen*. Berlin; Heidelberg; New York : SpringerMedizinVerlagHeidelberg, 2005
- [Silbernagl 2012] SILBERNAGL, S.: *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart [u.a.] : Thieme, 2012
- [Singh et al. 1999] SINGH, J. P. ; LARSON, M. G. ; O'DONNELL, C. J. ; TSUJI, H. ; EVANS, J. C. ; LEVY, D.: Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 99 (1999), S. 2251–2254
- [Stein & Kleiger 1999] STEIN, P. K. ; KLEIGER, R. E.: Insights from the study of heart rate variability. In: *Annual Review of Medicine* 50 (1999), S. 249–261
- [Tillmann 2010] TILLMANN, B.: *Atlas der Anatomie des Menschen*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2010 (Springer-Lehrbuch ; SpringerLink : Bücher)
- [Welch 1967] WELCH, P.: The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. In: *Audio and Electroacoustics, IEEE Transactions on* 15 (1967), S. 70–73
- [Woo et al. 1994] WOO, M. A. ; STEVENSON, W. G. ; MOSER, D. K. ; MIDDLEKAUFF, H. R.: Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure. In: *Journal of the American College of Cardiology* 23 (1994), S. 565–569
- [Zilles & Tillmann 2010] ZILLES, K. ; TILLMANN, B. N.: *Anatomie*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2010 (Springer-Lehrbuch ; SpringerLink : Bücher)