

Patrick Simon / Claudia Wenzel / Patricia Pammer / Gerhard Tucek

Darstellbarkeit circa- und ultradianer Rhythmen mit Hilfe der Herzratenvariabilität bei Patientinnen und Patienten in der Neurorehabilitation

107 - Translationale Gesundheitsforschung – Brücken bauen von Grundlagenwissenschaft zu angewandter Forschung

Abstract

Vorliegendes Paper beruht auf Teilergebnissen aus einer Pilotstudie der IMC FH Krems, welche auf die Frage nach den optimalen Zeitpunkten für therapeutische Interventionen in Abhängigkeit von individuellen chronobiologischen Rhythmen fokussiert. Während die Darstellung circadianer Rhythmen mittels Herzratenvariabilitätsanalyse schon umfangreich beforscht wurde, gestaltet sich die Studienlage zur Erforschung ultradianer Oszillationen bis dato als bescheiden. Ziel des Teilprojekts war es zu klären, wie sich individuelle circa- und ultradiane Rhythmen mit der Herzratenvariabilitätsanalyse optimal darstellen lassen, um in einem weiteren Schritt Leistungs- und Erholungsphasen zu identifizieren. 38 Herzratenvariabilitätsmessungen, 39 Aktivitätsprotokolle und 50 Therapieratings von elf Patientinnen und Patienten einer neurologischen Rehabilitationsabteilung wurden primär qualitativ ausgewertet. Neben der Optimierung von Normalisierungs- und Glättungsverfahren konnten vier Parameter selektiert und zwei neue Kombinationsparameter etabliert werden, die sich besonders gut für die Darstellung circa- und ultradianer Rhythmen eignen. Weiters wurde in Kooperation mit der FH St. Pölten/Department Medien und Digitale Technologien eine automatisierte Form der Daten-Aufbereitung und -Darstellung entwickelt. Die Identifizierung von endogenen Leistungs- und Erholungsphasen beziehungsweise die Differenzierbarkeit von spontanen und reaktiven Herzratenvariabilitäts-Oszillationen stellen noch eine spannende Herausforderung dar.

Keywords:

Herzratenvariabilität, chronobiologische Rhythmen, ultradiane Rhythmen, Aktivitätsphasen, Musiktherapie

Vorliegendes Paper beruht auf Teilergebnissen aus der „Pilotstudie zur Frage der Darstellbarkeit circa- und ultradianer Rhythmen mit Hilfe der Herzratenvariabilität bei Patienten und Patientinnen in der Neurorehabilitation Phase C“, welche an der IMC Fachhochschule Krems durchgeführt wurde. Ein Überblick zum Gesamtprojekt wird in Kapitel 1 gegeben. Die Zusammenfassung der Ergebnisse des Teilprojekts erfolgt in Kapitel 2.

1. Gesamtprojekt

1.1. Hintergrund

In der letzten Dekade hat die personalisierte Medizin zunehmend an Bedeutung gewonnen. Besonders in den Bereichen der Pharmakogenetik, Pharmakogenomik und Diagnostik (Biomarker, Genom) finden diesbezüglich rasante Entwicklungen statt (Di Francia et al. 2012, Ruiz et al. 2012). In Anlehnung an die Chronopharmakologie, welche den optimalen Zeitpunkt der Medikamentenverabreichung zum Thema hat (Oho 2010, Lemmer 2005), fokussiert die Pilotstudie der IMC FH Krems auf die Frage nach den optimalen Zeitpunkten für therapeutische Interventionen in Abhängigkeit von individuellen chronobiologischen Rhythmen.

1.2. Ziele

Vorliegendes Forschungsvorhaben hatte folgende Hauptzielsetzungen, die gleichermaßen relevant für die Grundlagenforschung wie für die Praxis sind:

1. Klären, wie sich individuelle circa- und ultradiane Rhythmen mit der Herzratenvariabilitätsanalyse optimal darstellen lassen.
2. Mit Hilfe der Videographie empirische Kategorien erarbeiten, die im Hinblick auf chronobiologisch günstige Therapiezeitpunkte Hinweise auf Leistungs- und Erholungsphasen von Patientinnen und Patienten liefern.

1.3. Studiendesign und Methodologie

Als methodologischer Rahmen diente die Grounded Theory (Charmaz 2006). Als Erhebungsmethoden fungierten die Videographie und leitfadengestützte qualitative Interviews sowie die Herzratenvariabilitätsmessung (HRV-Messung) in Kombination mit Aktivitätsprotokollen und postinterventionellen Ratings. Sowohl Interviews als auch Videos wurden anhand des Kodierparadigmas der Grounded Theory (insbesondere offenes und axiales Kodieren) ausgewertet. Die Daten der Herzratenvariabilitätsmessung wurden einer qualitativen und quantitativen Zeitreihenanalyse unterzogen und anschließend mit den Ergebnissen der Aktivitätsprotokolle und postinterventionellen Ratings verschränkt, graphisch dargestellt und visuell exploriert.

Quantitative und qualitative Daten wurden im Sinne einer Gesamtschau auf komplex wirkende therapeutische Verfahren (Musik- und Ergotherapie) trianguliert und analysiert.

Die Datenerhebung fand an der neurologischen Abteilung eines niederösterreichischen Landes- klinikums statt. An der Studie nahmen im Zeitraum von September 2014 bis Mai 2015 insgesamt fünf männliche Probanden (Alter im Mittel 58,8 a) und sechs weibliche Probandinnen (Alter im Mittel 75,5 a) teil. Während der Feldphase gab es insgesamt 40 Datenerhebungstage. An einem Datenerhebungstag wurde im Optimalfall bei einer Testperson eine 24-Stunden-HRV-Messung

kombiniert mit einem 24-Stunden-Aktivitätsprotokoll durchgeführt. Weiters fand in den Musik- und Ergotherapieeinheiten ein postinterventionelles TherapeutInnenrating und ein postinterventionelles ProbandInnenrating statt. Im Rahmen des postinterventionellen TherapeutInnenrating galt es seitens des Therapeuten/der Therapeutin einzuschätzen, ob sich die Testperson während der Therapieeinheit in einer Leistungs- oder Erholungs-Phase befunden hat. Dieses Rating wurde in einem zweiten Schritt mittels visueller Analogieskala (VAS) gewichtet. Zusätzlich wurden an fünf Datenerhebungstagen die Musik- und Ergotherapieeinheiten videographiert.

Die Datenaufbereitung und -analyse wurde von wissenschaftlichen MitarbeiterInnen mit Unterstützung einer MAS-Studierenden an der IMC Fachhochschule Krems durchgeführt und endete im Juni 2015. Vor Projektbeginn erhielt die Studie ein positives Votum der Ethikkommission für Niederösterreich. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie haben eine Einwilligungserklärung unterfertigt.

Einschlusskriterien für Probandinnen und Probanden

Patientinnen und Patienten an einer neurologischen Station

- im Alter zwischen 18 und 99 Jahren,
- die sich in der Rehabilitations-Phase-C befinden.

Ausschlusskriterien für Probandinnen und Probanden

Patientinnen und Patienten mit

- einem implantierten Herzschrittmacher oder Defibrillator
- Kontraindikationen für Klebeelektroden (z.B. Allergie, schwere Psoriasis etc.)
- limitierenden neuropsychologischen Einschränkungen (die sich auf Sprache und Gedächtnis sprachliche und kognitive Fähigkeiten auswirken) – Informed Consent
- Eintritt einer medizinisch (lebensbedrohlichen) Krise zusätzlich zur Grunderkrankung während des Studienverlaufes.

2. Teilprojekt

Das im Folgenden präsentierte Teilprojekt fokussiert auf die Thematik der Darstellbarkeit chronobiologischer Rhythmen mittels Herzratenvariabilitätsanalyse.

2.1. Hintergrund

Chronobiologische Rhythmen sind endogen bzw. spontan („innere Uhr“) generierte biologische Rhythmen, die durch äußere Zeitgeber (z.B. Tag-Nacht-Wechsel) moduliert werden können. Das autonome Nervensystem reguliert als wichtiges Bindeglied zwischen Psyche und Soma überlebenswichtige Körperfunktionen und integriert viele psychophysiologische Oszillationen. Die Aktivität des autonomen Nervensystems, welches mit seinem sympathischen und parasympathischen

Anteil die Herzfrequenz maßgeblich beeinflusst, kann über die Messung der Herzfrequenzvariabilität(HRV) indirekt abgebildet werden (Mazzeo et al. 2011).

Während die Darstellung circadianer Rhythmen (chronobiologische Phasendauer: 20 bis 28 Stunden) mittels HRV-Spektralanalyse schon umfangreich beforscht wurde (Boudreau et al. 2011, Huikuri et al. 1994), gestaltet sich die Studienlage zur Erforschung ultradianer Oszillationen (chronobiologische Phasendauer: < 20 Stunden) bis dato als bescheiden (Accardo et al. 2012). Ultradiane und circadiane Rhythmen lassen sich in mehreren HRV-Parametern finden (Stein et al. 2006). Die Suche nach optimalen Mess- bzw. Analysestandards befindet sich aber erst im Anfangsstadium (Accardo et al. 2012, Stein et al. 2006).

2.2. Ziele

Das Teilprojekt hatte folgende Zielsetzungen:

1. Klären, wie sich individuelle circa- und ultradiane Rhythmen mit der Herzratenvariabilitäts-Analyse optimal darstellen lassen.
2. Die Entwicklung einer disziplinübergreifenden Evaluationsmethode zur Ermittlung aus chronobiologischer Sicht günstiger Zeitpunkte für therapeutische Interventionen.

2.3. Methoden

2.3.1. Überblick zur Datenerhebung und Datenauswertung

In den 40 Datenerhebungstagen wurden 38 HRV-Messungen (s. 2.3.2. HRV-Daten) und 39 Aktivitätsprotokolle (s. 2.3.3. Aktivitätsprotokoll) erfolgreich durchgeführt. An 20 Datenerhebungstagen kam mindestens einmal ein postinterventionelles Rating (s. 1.3. Studiendesign und Methodologie) zum Einsatz. Nach einem qualitativen Screening der HRV-Spektrogramme (s. Abb. 1) und Herzratenkurven wurden 29 Messungen als verwertbar eingeschätzt.

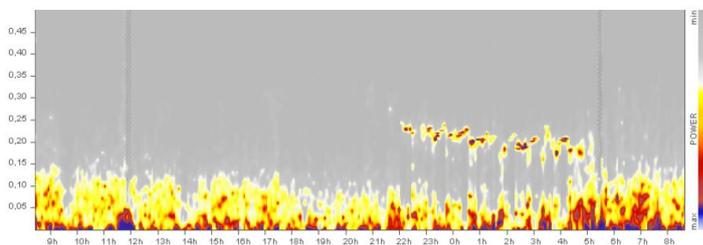
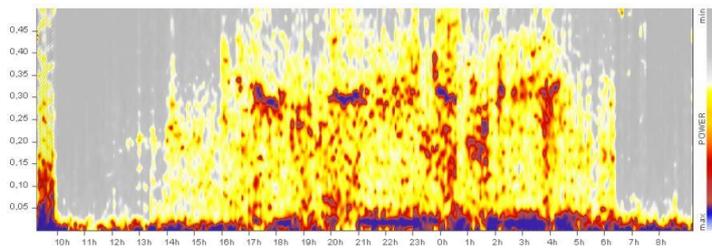


Abb. 1 Power-Spektrogramme von zwei 24-Stunden HRV-Messungen unterschiedlicher Personen
Spektrogramm einer Messung die im Screening als verwertbar eingestuft wurde.



Spektrogramm einer Messung die im Screening als nicht verwertbar eingestuft wurde.

(Quelle: Autonom Health GmbH, 2015)

Insgesamt gab es nach dem Vorabscreening 25 HRV-Messungen mit einer verwertbaren Protokollierung. Unter Berücksichtigung der Datenerhebungstage mit mindestens einem postinterventionellen Rating blieben zwölf Datenerhebungstage mit verwertbaren HRV-Messungen und Protokollierung sowie ein bis mehreren postinterventionellen Ratings übrig.

In der ersten Auswertungsphase wurden die HRV-Daten im Hinblick auf eine optimale Darstellung circa- und ultradianer Rhythmen manuell aufbereitet. In der zweiten Auswertungsphase wurde in Kooperation mit der FH St. Pölten/Department Medien und Digitale Technologien der Datenaufbereitungsprozess inklusive Dateneinlesen und Integration des Aktivitätsprotokolls automatisiert (MATLAB R2015a, MathWorks®). In der dritten Auswertungsphase wurden die in Form von Linien-Diagrammen visualisierten HRV-Daten unter Berücksichtigung der Aktivitätsprotokolle und der postinterventionellen Ratings qualitativ analysiert. Besonderes Augenmerk galt der Identifizierung von Leistungs- und Erholungsphasen.

Die Resultate der quantitativen Auswertung (IBM SPSS Statistics 21 und Excel 2013) der HRV-Daten flossen in die Entwicklung des Auswertungsmodells ein, spielten aber insgesamt eine untergeordnete Rolle in diesem Projekt.

2.3.2. HRV-Daten

In einem ersten Schritt wurden mit einem HRV-Rekorder 24-Stunden-HRV-Messungen durchgeführt. Der Rekorder in Größe einer Zündholzschachtel wurde über zwei Klebeelektroden am Brustkorb angebracht. Mit einer Abtastrate von 1000Hz wurden die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen in Millisekunden gemessen und als Zeitreihe abgespeichert.

Über eine USB-Schnittstelle werden die Daten in der IMC FH Krems direkt auf einen hausinternen gesicherten Server geladen und anschließend mit einer Analysesoftware (Autonom Health GmbH) automatisiert aufbereitet. Berechnet wurden die gängigen Zeitbereichparameter (SDNN, SDSD, RMSSD, NN50 und pNN50) und Frequenzbereichparameter (Totalpower, ULF, VLF, HF, LF/HF, log LF/HF, ULF%, VLF%, LF% und HF%) sowie die minimale, maximale und mittlere Herzrate. (Ein Parameterwert repräsentiert ein Fünf-Minutenintervall der zugrundeliegenden Zeitreihe.) Mittels einer fast Fourier Transformation werden die Frequenzparameter berechnet und als Power-Spektrogramm

dargestellt (siehe. Abb. 1). Zusätzlich wurden alle HRV-Parameter im Excel-Format zur Verfügung gestellt und konnten so exportiert und einer externen Analyse zugeführt werden. Diese exportierten Parameter stellen die Basis für die Forschungsarbeit dar.

2.3.3. Aktivitätsprotokoll

Eine HRV-Messung wird maßgeblich von Körperposition, Essverhalten, Schlafverhalten sowie körperlicher und psychischer Belastung beeinflusst, denn all diese Faktoren nehmen Einfluss auf die Herzfrequenz. Ohne Dokumentation dieser exogenen Reize können endogen generierte Veränderungen der HRV nicht identifiziert werden. Folglich musste an jedem Datenerhebungstag zeitlich parallel zur HRV-Messung ein 24-Stunden-Aktivitätsprotokoll von jeder Probandin und jedem Probanden ausgefüllt werden.

2.4. Ergebnisse und Ausblick

Neben der Identifizierung passender Normalisierungs- und Glättungsverfahren konnten vier HRV-Parameter selektiert werden, die sich besonders gut für die Darstellung circa- und ultradianer Rhythmen eignen. Durch die Generierung zweier neuer Kombinationsparameter auf Basis der selektierten HRV-Parameter konnte die Reliabilität der Darstellungsmethode weiter erhöht werden. Die gemeinsame Darstellung der sich spiegelbildlich verhaltenden Kombinationsparameter in einem Liniendiagramm führt zu einer deutlichen Erleichterung der qualitativen Auswertung. Das Problem der Untersucherabhängigkeit kann so deutlich reduziert werden. Dies könnte auch für spätere Quantifizierungsprozesse einen wertvollen Ansatz bieten (s. Abb. 2a und 2b).

Abb. 2a HRV-Parameter-Excelliniendiagramme einer 24Stunden HRV-Messung; in dieser Darstellung sind alle Parameter (normiert) in einem Diagramm zu sehen

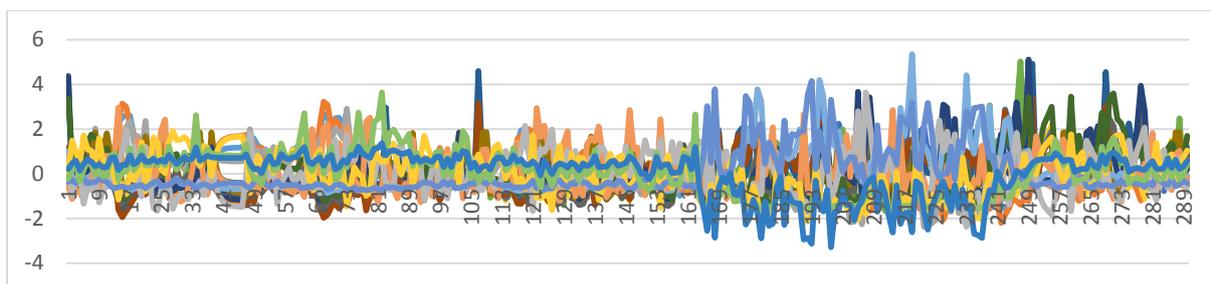
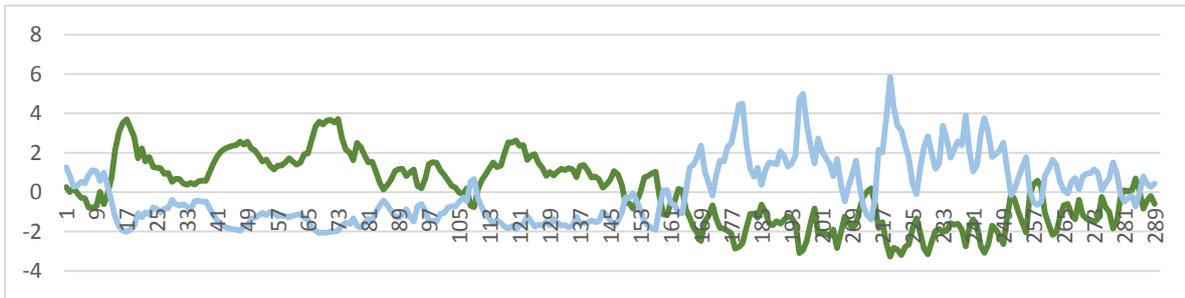
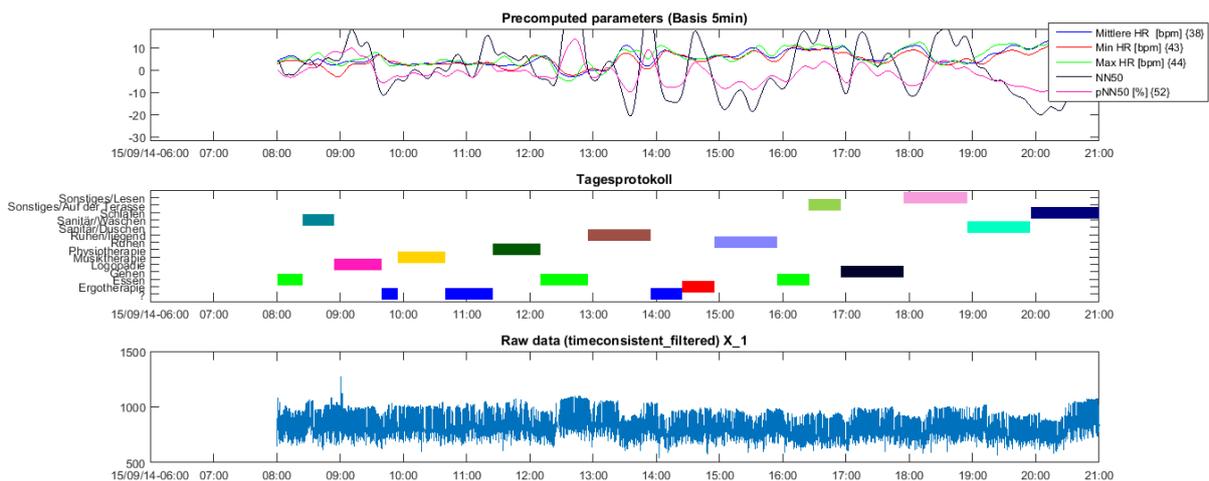


Abb. 2b Hier kommen die beiden Kombinationsparameter (normiert und geglättet) zur Darstellung. Der Leistungsparameter (dunkel) wird in Leistungsphasen positiv und in der Erholungsphase negativ. Der Erholungsparameter (hell) verhält sich spiegelbildlich.



Weiters wurde in Kooperation mit der FH St. Pölten/Department Medien und Digitale Technologien in diesem Projekt eine automatisierte Form der Daten-Aufbereitung und -Darstellung entwickelt (s. Abb. 3). Dieses auf MATLAB basierende Tool stellt einen ersten Prototyp dar und birgt noch hohes Entwicklungspotential. Angestrebt wird eine auf Mustererkennung basierende vollautomatisierte Datenauswertung.

Abb. 3 Screenshot MATLAB-Auswertungstool



Im Hinblick auf die Identifizierung aus chronobiologischer Sicht günstiger Zeitpunkte für therapeutische Interventionen wurde der Zusammenhang zwischen individuellen Leistungs- bzw. Erholungsphasen und circa- sowie ultradianen Rhythmen in der HRV bei zwei Datensätzen untersucht. Erste Auswertungsergebnisse erscheinen vielversprechend. Allerdings stellt die Differenzierbarkeit zwischen spontanen (endogen bedingt) und reaktiven (exogen bedingt) HRV-Oszillationen noch eine anspruchsvolle Herausforderung dar. Eine systematische Auswertungen aller Datensätze sowie die Synthese mit weiteren Teilergebnissen aus dem oben genannten Gesamtprojekt werden im Rahmen eines weiteren Projektes stattfinden.

Literaturliste/ Quellenverzeichnis:

Accardo A./Cusenza M./De Felice A./Fornasa E./D'Addio G. (2012): Ultradian und circadian Rhythms During Day and Night in Normal and COPD Subjects. In: Stud Health Technol Inform. 180, 1120-2.

Boudreau, P./Dumont, G./Kin, NM./ Walker CD./ Boivin, DB. (2011): Correlation of heart rate variability and circadian markers in humans. In: Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011, 681-2.

Charmaz, K. (2006): Constructing Grounded Theory. A Practical Guide Through Qualitative Analysis. London: Sage.

Di Francia, R./Valente, D./Catapano, O./Rupolo, M./Tirelli, U./Berretta, M. (2012): Knowledge and skills needs for health professions about pharmacogenomics testing field. In: Eur Rev Med Pharmacol Sci 16(6), 781-8.

Huikuri, HV./Niemiälä, MJ./Ojala, S./Rantala, A./Ikäheimo, MJ./Airaksinen, KE. (1994): Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. In: Circulation. 90(1), 121-6.

Lemmer, B. (2005): Chronopharmacology and controlled drug release. In: Expert Opin Drug Deliv. 2(4), 667-81.

Mazzeo AT./La Monaca E./Di Leo R./Vita G./Santamaria LB. (2011): Heart rate variability. A diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. In: Acta Anaesthesiol Scand. 55(7):797- 811.

Oho, S. (2010): Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. In: Adv Drug Deliv Rev. 62(9-10), 859-75.

Ruiz, C./Tolnay, M./Bubendorf, L. (2012): Application of personalized medicine to solid tumors: opportunities and challenges. In: Swiss Med Wkly. 142, w13587.

Stein, PK./Domtrovich, PP./Lundequam, EJ./Duntley, SP./Freedland, KE./Carney, RM. (2006): Circadian and ultradian rhythms in heart rate variability. In: Biomed Tec. 51(4), 155-8