

Christoph Maier

Dr. sc. Hum.

Beitrag zur Detektion schlafbezogener Atmungsstörungen durch Signalanalyse des Elektrokardiogramms

Promotionsfach: Medizinische Biometrie u. Informatik

Doktorvater: Dr.-Ing. H. Dickhaus

Ausgehend von der hohen Prävalenz und Dunkelziffer sowie den gravierenden klinischen und gesundheits-ökonomischen Konsequenzen unbehandelter schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Detektion von SBAS durch Analyse des während des Schlafs registrierten Elektrokardiogramms (EKGs). Die Arbeit systematisiert die Mechanismen, mit denen sich SBAS im EKG ausprägen und untersucht zum einen die individuelle Bedeutung verschiedener aus dem EKG abgeleiteter Basisgrößen und Merkmale für die Detektion von SBAS. Zum anderen wird ein neuer Ansatz zur multivariaten Kombination von Information einem etablierten statistischen Mustererkennungsverfahren gegenübergestellt. Eine Aussage über das Vorliegen von SBAS erfolgt jeweils für Abschnitte von einer Minute Dauer. Ferner wird ein neues Verfahren zur Schätzung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) aus dem minutenbezogenen Ergebnis vorgeschlagen, welches die Grundlage eines diagnostischen Tests zur Erkennung mittel- bis schwergradiger SBAS ($AHI \geq 15$) bildet. Die Arbeit schließt mit einer Untersuchung der Effekte wichtiger Einflussfaktoren auf die Detektionsgenauigkeit, die in den Vorschlag einer erfolgversprechenden Strategie für weitere Verbesserungen des Verfahrens mündet.

Daten und Methoden: Zur Entwicklung und Bewertung des Verfahrens wurde im schlafmedizinischen Zentrum der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg bei 131 Patienten eine 150 Messungen umfassende Stichprobe von zeitgleich registrierten Polysomnographien (PSGen, Alice 4) und Langzeit-EKGs (Mortara H12+, 8 Kanäle, je 1 kHz Abtastrate) erhoben. Ein Teilkollektiv von 10 Messungen wies persistente supraventrikuläre Rhythmusstörungen auf und wurde im Weiteren separat betrachtet. Darüber hinaus erfolgte keinerlei Ausschluss aufgrund von Begleiterkrankungen oder Medikation. Die Atemereignis-Annotationen der PSGen wurden mittels eines neuen, auf dynamischer Zeitanpassung der RR-Zeitreihen basierenden Verfahrens sekundengenau zum Langzeit-EKG synchronisiert und auf ein Minutenraster abgebildet, das als Referenz für die Bewertung der Detektionsgenauigkeit diente. Der zusätzliche Einschluss von 69 der 70 Messungen der Physionet Apnea ECG Database (PADB) als unabhängige Stichprobe ermöglichte eine Abschätzung der Generalisierbarkeit und den Vergleich der Leistungsfähigkeit mit anderen publizierten Ansätzen.

Nach EKG-Vorverarbeitung, die u. a. einen neuen Ansatz zur Grundlinienkorrektur des QRS-Komplexes umfasst, und sorgfältiger Schlagklassifikation wurden aus dem EKG als Basisgrößen für die SBAS-Detektion die schlagbezogenen Zeitreihen der RR-Intervalle, der mittleren absoluten QRS-Amplitude (QRSA) sowie der Myogramm-Interferenz (MYO) extrahiert und mit einer Rate von 3 Hz neu abgetastet. Aus diesen drei Basisgrößen sowie deren Einhüllenden (evlp) wurden mit der Fast Fourier-Transform (FFT) ein absolutes (SMA)

und relatives (SMR) spektrales Energiemaß der stärksten Komponente im Intervall von 0,0041 Hz bis 0,017 Hz sowie ein im Zuge dieser Arbeit entwickeltes korrelationsbasiertes Merkmal (lokaler Ähnlichkeitsindex, LSI) als Klassifikationsmerkmale berechnet und mit der Receiver Operating Characteristic Analyse auf Ihre Eignung für die minutenbezogene Erkennung von SBAS untersucht.

Ein Folgeschritt untersuchte das Verbesserungspotential durch Kombination der mutmaßlich komplementären Information von bis zu acht der vorstehenden Merkmale unter Verwendung eines quadratischen Polynomklassifikators. Als alternatives Fusionsverfahren wurde der LSI zu einem neuen Verbund-Ähnlichkeitsindex (jLSI) weiterentwickelt, der das wiederholte phasengekoppelte Auftreten charakteristischer niederfrequenter Modulationen in den verschiedenen Basisgrößen in normalisierter Weise quantifiziert.

Schließlich erfolgte eine Schätzung des individuellen AHI durch Gewichtung des besten minutenbezogenen Ergebnisses mit der lokal dominanten Frequenz der Basisgrößen. Dieser wurde zum Screening für Patienten mit $AHI \geq 15$ herangezogen.

Ergebnisse: Als bestes auf einer einzelnen Basisgröße beruhendes Merkmal erreichte der LSI, berechnet auf QRSA, eine minutenbezogene Sensitivität (SE) von 80,9 % und Spezifität (SP) von 84,0 %; die schlechtesten Resultate erzielten jeweils die Kenngrößen der RR-Intervalle. Der Zugewinn an Genauigkeit durch Merkmalskombination im Polynomklassifikator stagnierte frühzeitig und resultierte in einer einseitigen Optimierung der SP auf ca. 95 %, während die SE knapp 70 % erreichte. Mit dem lokalen Verbund-Ähnlichkeitsindex jLSI gelang hingegen eine Steigerung auf 85,5 % SE bei 86,0 % SP unter Verwendung der Basisgrößen QRSA, MYO und evlp(MYO), d. h. unter Verzicht auf Information des Herzrhythmus.

Ein hierauf basierendes Screening bezüglich $AHI \geq 15$ erzielte einen Kappa-Koeffizienten von 0,73. Die SE und der negative prädiktive Wert betragen 100 % bei einer SP von 72,9 % und einem positiven prädiktiven Wert von 78,4 %. Eine alternative ternäre Strategie, die zusätzlich Messungen mit unsicherer Aussage identifiziert, erreichte eine SE von 100 % bei einer SP von 91,1 %, einer Genauigkeit von 95,7 % und einem Kappa-Wert von 0,91. Dabei betrug der Anteil verlässlich klassifizierter Messungen 83,6 % (117 / 140). Bei drei der fünf falsch positiven Messungen lag der $AHI \geq 10$. Das Verfahren zeigte ausgezeichnete Generalisierungseigenschaften und erzielte auf der unabhängigen PADB ein sogar geringfügig besseres minutenbezogenes Ergebnis von 87,3 % SE und 88,0 % SP. Die Trennung der Subgruppe mit schweren SBAS (N = 40) von der Kontrollgruppe (N = 20) gelang fehlerfrei zu 100 %.

Die Untersuchung wichtiger Einflussfaktoren belegte für die Zeitreihe der RR-Intervalle eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Begleiterkrankungen wie Diabetes, Myokardinfarkt oder periodischen Beinbewegungen, die zur Verschlechterung der Erkennungsraten führte. Demgegenüber erwiesen sich QRSA und MYO weitgehend robust. Ein Einfluss des Geschlechts auf die Erkennung von SBAS wurde nicht beobachtet. Im Hinblick auf eine Abhängigkeit von der verwendeten EKG-Ableitung zeigte sich für MYO kein relevanter Einfluss; für QRSA erzielte Ableitung I die beste Detektionsrate. Die Beschränkung auf Merkmale aus Ableitung I erbrachte für den jLSI ein minutenbezogenes Ergebnis von jeweils 84,2 % SE und SP. Ein gravierender Effekt, besonders auf QRSA, konnte für Änderungen der Körperlage im Schlaf festgestellt werden.

Abschließend wurde das Verbesserungspotential durch individuelle Klassifikationsschwellen und durch Stratifikation nach äußeren Einflussgrößen am Beispiel der Körperlage untersucht. Es zeigte sich vor allem für die spektralen Kenngrößen erheblicher Zugewinn von mehr als 10 % Genauigkeit. Jedoch wurde selbst für den jLSI eine Steigerung durch die Individualisierung der schwellenbasierten Klassifikationsstrategie beobachtet, die den Zuwachs durch Black-Box-Kombination der Merkmale im Polynomklassifikator übertraf.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Arbeit gibt eine systematische Übersicht über die akuten Auswirkungen von SBAS auf das EKG und stellt ein physiologisch motiviertes Verfahren zur Detektion von SBAS aus dem EKG vor, das geeignet ist, Patienten mit mittlerem bis schwerem Krankheitsbild mit sehr hoher Sensitivität zu erkennen bzw. das Vorliegen schwerer SBAS mit hoher Sicherheit auszuschließen. Es ermöglicht dabei eine Aussage über die individuelle Zuverlässigkeit der getroffenen Entscheidung. Eine Anwendung ist bereits bei einkanalen EKG-Signalen möglich.

Bei geringerer technischer Komplexität, höherer Transparenz und besserer Anpassbarkeit liegt die erreichte Genauigkeit auf der PADB mit den besten publizierten Resultaten gleichauf. Erstmals gelingt die Reproduzierung dieser Genauigkeit auf einer großen, praxisnahen, unabhängigen Stichprobe, deren Struktur einem typischen Schlaflabor Kollektiv sehr nahe kommt und die in vergleichbarer Heterogenität noch nirgends untersucht wurde. Dennoch werden außerhalb der PADB die besten Ergebnisse der Literatur, die ausnahmslos auf stark selektierten Kollektiven ermittelt wurden, übertroffen. Die Arbeit demonstriert damit erstmals, dass ein solcher Ansatz auch in Gegenwart typischer Begleiterkrankungen bzw. typischer Begleitmedikation erfolgreich anwendbar ist. Selbst persistierende Arrhythmien stellen kein prinzipielles Hindernis dar.

Das minutenbezogene Resultat kann sinnvoll in einen individuellen AHI transformiert werden. Im Bereich bis 10 Ereignisse/h erreicht das Verfahren hohe Genauigkeit, tendiert aber für AHI-Werte zwischen 15 und 40 im Mittel zu einer Überschätzung. Die Betrachtung extremer Abweichungen zeigt, dass dies zum Teil mit den Richtlinien zur Bewertung von Schlafstadien und Atemereignissen zusammenhängt, die der kontinuierlichen Natur physiologischer Vorgänge nur bedingt gerecht werden.

Wesentliche Informationsträger der Signaturen von SBAS im EKG sind die Modulationen von QRSA und MYO. Ihre gemeinsame Erfassung in einem neuen Merkmal, dem lokalen Verbund-Ähnlichkeitsindex jLSI, bildet die Grundlage der hohen erreichten Genauigkeit. Die Arbeit belegt, dass weniger eine mangelnde Eignung der Merkmale zur Erfassung von SBAS Signaturen, als vielmehr die durch konfundierende Faktoren hervorgerufene hohe Variabilität der Merkmalsausprägung die Erkennungsraten aktueller multivariater Klassifikationsansätze limitiert. Insbesondere erweist sich der Herzrhythmus als empfindlich gegenüber zahlreichen physiologischen Einflüssen. Ohne geeignete Maßnahmen zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit ist daher eine Berücksichtigung von HRV-Maßen in heterogenen Kollektiven unter dem Aspekt der Generalisierbarkeit nicht zu empfehlen.

Es wird schließlich gezeigt, dass eine Individualisierung der Klassifikation und die angemessene Berücksichtigung konfundierender Größen Potential für eine weitere Steigerung der Klassifikationsraten bergen. Dabei wird die Transparenz der Entscheidungsregel beibehalten, was für eine klinische Akzeptanz der Methode unabdingbar ist.

Die EKG-basierte Erkennung von SBAS erscheint als sinnvolle, vielversprechende Maßnahme. Sie kann bereits mit der heute erreichten Leistungsfähigkeit einen relevanten

Beitrag zur frühzeitigeren Erkennung von SBAS und damit zur Verbesserung der individuellen Lebensqualität und zur Kostensenkung leisten, gleichermaßen im Gesundheitswesen als auch im volkswirtschaftlichen Rahmen.