

Rekurentní analýza variability srdeční frekvence v časně diagnostice diabetické autonomní neuropatie

Recurrence Quantification Analysis of Heart Rate Variability in Early Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy

Souhrn

Úvod: Práce pojednává o využití rekurentní analýzy variability srdeční frekvence (RQA) v časně diagnostice diabetické autonomní neuropatie. Kardiovaskulární forma diabetické neuropatie je nejzávažnější autonomní komplikací diabetu typu 1 i 2 s vysokou morbiditou a mortalitou. V diagnostice diabetické autonomní neuropatie se uplatňují funkční testy vyšetřující dynamiku kardiovaskulárního systému při vertikalizaci a během dechových testů. Záznam RR intervalů je analyzován v časové a frekvenční doméně (spektrální analýza), stále častěji se však užívají metody nelineární analýzy schopné lépe popsat systém nadřazené kontroly srdečního rytmu. Mezi metody nelineární analýzy řadíme i RQA. **Metodika:** Použili jsme RQA při ortostatickém testu (leh-stoj) u skupiny 20 kompenzovaných diabetiků 2. typu ve věku 50–62 let bez příznaků autonomní neuropatie. Hodnoceny byly čtyři proměnné RQA – determinizmus, laminarita, Lmax a trapping time. Výsledky byly srovnány s věkově odpovídající skupinou 20 zdravých kontrol. **Výsledky:** Byly prokázány signifikantní rozdíly proměnných determinizmus ($p < 0,0001$), laminarita ($p < 0,0002$), nejdelší diagonální čáry Lmax ($p = 0,026$) a průměrné délky vertikálních čar trapping time ($p = 0,0214$) mezi skupinami. Následně byly srovnány vybrané proměnné rekurentní, časové a spektrální analýzy v obou fázích ortostatické zkoušky. **Závěr:** Při porovnání proměnných rekurentní analýzy u diabetiků a kontrol byly zjištěny signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami, svědčící pro vyšší rekurenci RR intervalů a simplifikaci záznamu variability srdeční frekvence u diabetiků. Při vzájemném porovnání statistické hladiny významnosti vybraných proměnných analýzy bylo zjištěno, že RQA disponuje velmi vysokou senzitivitou. RQA by proto mohla být přínosným doplňkem k rutinně užívaným metodám analýzy RR intervalů při funkčním vyšetření autonomního nervového systému.

Abstract

Introduction: Detection of autonomic dysfunction in subclinical stages of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy is highly important and helps in therapeutic management. Evaluation of cardiovascular function is usually based on heart rate variability (HRV) linear data analysis in time and frequency domains. However, autonomic control of heart rate is complex and could be described by non-linear analysis. In our study, non-linear recurrence quantification analysis (RQA) was used. **Methods:** We analyzed RQA during orthostatic test in 20 patients with type 2 diabetes (mean age 54 years). Results were compared to sex and age-matched group of 20 healthy controls (mean age 53 years). Cross-comparison between RQA, time- and frequency-domains analysis during the supine rest phase of orthostatic test was also performed. **Results:** There was significant increase in percentage of recurrences in diabetic patients compared to controls in the following variables: determinism ($p < 0.0001$), laminarity ($p < 0.0002$), length of the longest diagonal line Lmax ($p = 0.026$) and mean length of vertical lines trapping time ($p = 0.0214$) in both phases of the orthostatic test. We found significant increase in determinism, laminarity and trapping time in the supine rest phase. However, the Lmax parameter remained insignificant compared to the control group and results were similar to previous studies. **Conclusion:** Reduction of complexity in cardiovascular regulation was found in diabetic patients compared to age-matched controls. In comparison to standard methods, RQA appears to be more sensitive in diagnostics of subclinical cardiovascular autonomic neuropathy. RQA may be useful as an additional approach to time and frequency domain analysis of HRV.

T. Nedělka^{1,2}, J. Schlenker¹,
L. Riedlbauchová³,
R. Mazanec¹

¹ Neurologická klinika dospělých

2. LF UK a FN v Motole, Praha

² Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze

³ Kardiologická klinika

2. LF UK a FN v Motole, Praha



MUDr. Tomáš Nedělka

Neurologická klinika dospělých

2. LF UK a FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: tnedelka@post.cz

Přijato k recenzi: 13. 1. 2012

Přijato do tisku: 18. 7. 2012

Klíčová slova

diabetická autonomní neuropatie –
kardiální autonomní neuropatie –
diabetes mellitus – variabilita srdeční
frekvence – spektrální analýza –
rekurentní analýza

Key words

diabetic autonomic neuropathy –
cardiac autonomic neuropathy – diabetes
mellitus – heart rate variability – spectral
analysis – recurrence analysis

Práce vznikla za podpory grantu
SGS11/173/OHK4/3T/17 a Výzkumného
záměru CZ.2.16/3.1.00./24022.

Úvod

Diabetická autonomní neuropatie je častá a významná komplikace u pacientů s diabetes mellitus (DM) 1. i 2. typu. Z klinického hlediska je nejzávažnější forma diabetické autonomní neuropatie kardiální autonomní neuropatie (KAN), s prevalencí pohybující se kolem 25 % u diabetiků 1. typu a 34 % u pacientů s DM 2. typu [1], přičemž rozhodujícím faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních komplikací je délka trvání onemocnění a míra hyperglykemie [2,3]. Bylo rovněž prokázáno, že KAN zásadně zvyšuje incidenci závažných kardiovaskulárních komplikací u diabetiků, zejména riziko infarktu myokardu, srdeční slabosti, maligních arytmií a náhlé smrti [4]. Pěti- až desetiletá mortalita u klinicky manifestní KAN je vysoká, pohybuje se mezi 25 a 50 % [5]. Naproti tomu časná diagnostika v subklinické fázi, tedy před nástupem ireverzibilních změn v autonomní inervaci myokardu, může významnou měrou přispět ke snížení budoucího rizika závažných kardiovaskulárních komplikací díky časnému zahájení nebo intenzifikaci léčby [6].

Ústřední roli v diagnostice KAN hrají tzv. autonomní funkční testy, které využívají vyšetření srdeční frekvence (SF), resp. její variability (VSF) [1]. Při těchto testech se snímá EKG signál a měří se vzdálenost mezi R kmity dvou sousedních komorových komplexů – tzv. RR interval. Tyto RR intervaly jsou následně zpracovávány pomocí frekvenční a časové analýzy. Jako standard pro vyšetření kardiovaskulárních reflexů byla dlouhou dobu považována sada testů dle Ewinga, která zahrnuje vyšetření SF, event. krevního tlaku v ortostatickém testu, testu hlubokého dýchání, během Valsalvova manévru a při izometrickém stisku ruky.

Někteří autoři považují diagnostiku KAN za použití Ewingovy zkoušky, založené na časové analýze EKG záznamu, za nedostatečně senzitivní [7].

Úlohu zlatého standardu pak převzala v posledních 15 letech frekvenční analýza EKG záznamu – označovaná též jako spektrální analýza variability srdeční frekvence (SAVSF) s použitím ortostatického testu leh-stoj, popřípadě leh-stoj-leh [8–10]. SAVSF, na rozdíl od analýzy časové, přináší bližší informace o rozložení srdeční aktivity vagu, sympatiku, centrálních regulačních okruhů a autoritycivitu cévního řečiště během jednotlivých fází vyšetření [9].

Novější studie poukazují na skutečnost, že některé vybrané procesy generované v živých organizmech lze mnohem účinněji popsat pomocí nelineárních technik [11]. Příkladem jedné z těchto nelineárních technik analýzy EKG záznamu je rekurentní analýza (Recurrence Quantification Analysis, RQA). Výhodou RQA může být též nižší citlivost k artefaktům a možnost provedení kratšího záznamu. Autoři uvádějí její vysokou senzitivitu a přidanou hodnotu informací získaných z nelineární analýzy [12,13] k metodám standardně užívaným při autonomních funkčních testech. Z klinického hlediska je, z pohledu autorů, zajímavá možnost užití RQA např. u pacientů s posturální hypotenzí, jimž dosažení alespoň 5 min záznamu ve stoji nutných pro analýzu SAVSF [8] činí často velké obtíže a následná interpretace výsledků po přerušení testu je obtížná až nemožná. K analýze záznamu pomocí RQA a sestavení reprezentativního grafu rekurentních bodů přitom postačuje série několika desítek srdečních cyklů [14]. Pilotní studie používající RQA u mladých asymptomatických diabetiků 1. typu bez známek KAN prokázala signifikantní změny parametrů této metody v porovnání se zdravými kontrolami [12].

Cílem naší studie bylo jednak porovnání parametrů RQA v ortostatickém testu u pacientů s diabetem 2. typu bez příznaků KAN a zdravých kontrol středního věku, jednak též porovnání abnormalit RQA s nálezy v časové a frekvenční analýze EKG záznamu.

Rekurentní analýza

„Chaotické“ chování lze vidět v celé řadě fyziologických systémů, kardiovaskulárního systému [15]. Dynamické fyziologické systémy jsou ve své podstatě rozděleny na lineární, které můžeme popsat prostým součtem jejich jednotlivých složek (v kardiofyziologii je typickým lineárním systémem např. SA uzel či arteficiální kardiostimulátor), a nelineární, jejichž části se nejen sčítají, ale podílejí se také na zesílení jednotlivých vstupních parametrů. Autonomní kontrola srdeční činnosti je dle názoru řady fyziologů příkladem nelineárního, deterministického systému [12,13,15–21]. Determinizmus říká, že každá událost je určena nepřetržitým řetězcem dřívějších stavů – dochází

zde k periodickému opakování daného stavu neboli rekurenci [15].

Autonomní řízení SF se u zdravých mladých osob charakteristicky projevuje velmi vysokou variabilitou RR intervalů díky rychle se měnící rovnováze mezi aktivitou sympatiku a parasympatiku. Vysoká variabilita je logicky spjata s nízkou rekurencí – stejný stav, v našem případě stejná délka RR intervalu, se v záznamu opakuje jen zřídka. Fyziologicky vlivem stárnutí a patofyziologicky, např. při KAN, dochází k poklesu variability a naopak vzestupu rekurence – nastává tak simplifikace a omezení přenosu jemných modulačních signálů z CNS na převodní systém srdeční. Snížení až absence neurogení kontroly řízení srdeční činnosti vede u pacientů s KAN k závažným kardiovaskulárním komplikacím, které již byly uvedeny v předchozí stati.

Rekurentní analýza (RQA) je relativně mladá metoda nelineární analýzy, jež je primárně určena pro grafické zobrazení rychle se měnících a nestacionárních dat. V medicíně našla metoda své experimentální uplatnění mimo jiné v arytmiologii [13,16,22,23], v neurologii pak byla RQA používána například v epileptologii či spánkové medicíně [24–26].

Interpretace výsledků nelineární analýzy aplikované na EKG záznam, resp. autonomní řízení srdeční činnosti, je široce zvažována. Autoři prací [12,13,15,27,28] se domnívají, že změny reflektované ve výsledcích studií jsou zprostředkovány zejména funkcí parasympatiku. Farmakologické studie [18,19,28] též potvrzují významnou účast autonomních regulačních mechanismů. Na druhou stranu korelace s výsledky lineární časové analýzy VSF nebyly prokázány, což dle autorů [12,27] lze vysvětlit nezávislostí výsledků rekurentní analýzy na pouhé amplitudě variability srdeční frekvence, a výhody RQA byly spatřovány zejména v aditivní informaci ke standardním metodám analýzy VSF. V pilotní studii využívající RQA u mladých diabetiků 1. typu byl zaznamenán vzestup proměnných „determinizmus“ a „TT“ (tab. 1), které svědčí o vyšší rekurenci RR intervalů, tedy o snížení celkové kardiovaskulární dynamiky a její patologické redukci u diabetiků ve srovnání s věkově srovnatelnými kontrolami [12]. Nálezy u diabetiků byly téměř srovnatelné se studiemi na experimentálním zvířecím modelu [19,28].

Ještě před započítáním vlastní analýzy je nutné extrahovat trvání jednotlivých RR intervalů z EKG záznamu, z kterých je vytvořena časová řada. Pomocí matematického modelování je z řady RR intervalů konstruován tzv. fázový prostor [29,30]. Po konstrukci fázového prostoru je dalším krokem RQA vytvoření dvoudimenzionální matice bodů, která představuje čtvercový rekurentní graf. V tomto grafu jsou zobrazeny všechny body, jež dosáhly prahové vzdálenosti – tyto body odpovídají podobným RR intervalům a můžeme je označit jako rekurentní. Správné nastavení parametrů fázového prostoru i prahové vzdálenosti má zásadní význam, protože i chybné postupy v nastavení mohou negativně ovlivnit výsledky RQA a jejich optimální nastavení je v literatuře stále předmětem diskuze [31–34]. Nastavení těchto parametrů bylo v naší studii vztaženo jak na pilotní práci využívající analýzy RQA u diabetiků [12], tak na recentní práce [29,30,31,35], blíže viz část Metodika. Seskupení jednotlivých bodů rekurentního grafu tvoří čáry – horizontální a pro RQA mnohem důležitější vertikální a diagonální čáry [14,31,36]. Struktury, které vznikají kombinací čar, jsou základem pro kvantitativní vyjádření rekurentní analýzy. Jedná se o soubor proměnných, jež popisují rekurentní graf pomocí statistického hodnocení vertikálních a diagonálních čar. Diagonální čáry představují úseky, ve kterých se systém vrací do stejného stavu v různých časech. Vertikální čáry pak představují přetrvávání stavu neboli situaci, kdy se stav systému nemění anebo se mění jen velmi pomalu [36,37]. Přehled proměnných RQA je uveden v tab. 1.

V naší studii jsme, na základě údajů v literatuře [12,18,19,28], primárně hodnotili proměnné popisující diagonální čáry rekurentního grafu (determinizmus a L_{max}) a proměnné popisující vertikální čáry (laminarita a TT). Pro tyto proměnné velmi stručně a obecně řečeno platí, že čím vyšší je jejich hodnota, tím nižší je dynamika systému, systém je simplifikován a vykazuje nižší variabilitu [12,36].

Grafické vyjádření fyziologického rekurentního grafu při vyšetření leh-stoj je zobrazeno na obr. 1. Rozdílná vizualizace rekurentního grafu zdravého jedince a diabetika je znázorněna na obr. 2.

Tab. 1. Přehled proměnných RQA, popisujících rekurentní graf [35].

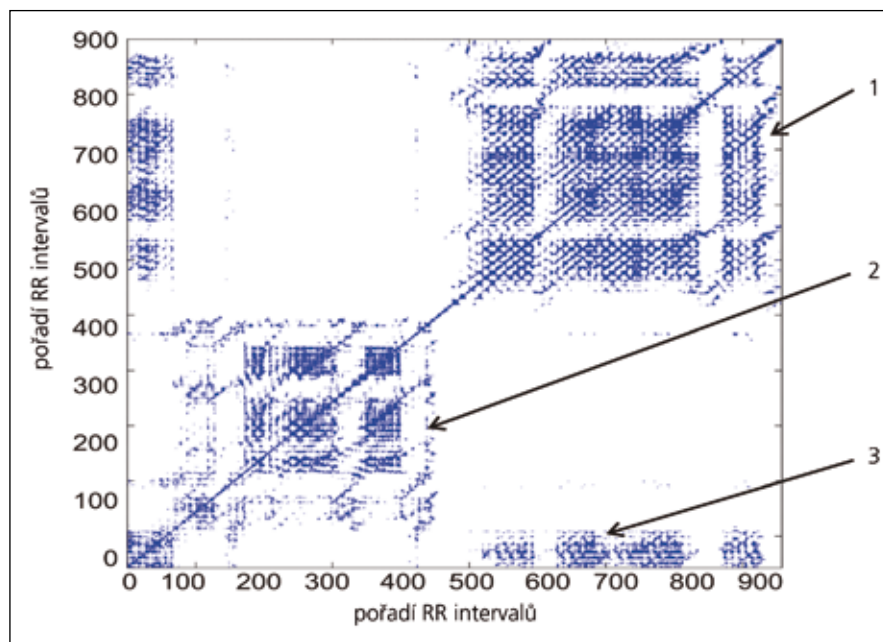
Parametr	Popis
procento rekurentních bodů (% RR)	procento rekurentních bodů tvořících rekurentní graf
determinizmus DET	procento rekurentních bodů tvořících diagonální čáry
divergence DIV	převrácená hodnota L_{max}
laminarita LAM	procento rekurentních bodů tvořících vertikální čáry
poměr RATIO	poměr mezi DET a RR
AVDL	průměrná délka diagonální čáry
TT	průměrná délka vertikální čáry
L_{max}	délka nejdelší diagonální čáry
MAXV	délka nejdelší vertikální čáry
ENTR	Shannonova entropie rozdělení pravděpodobnosti délek diagonálních čar

Soubor a metodika

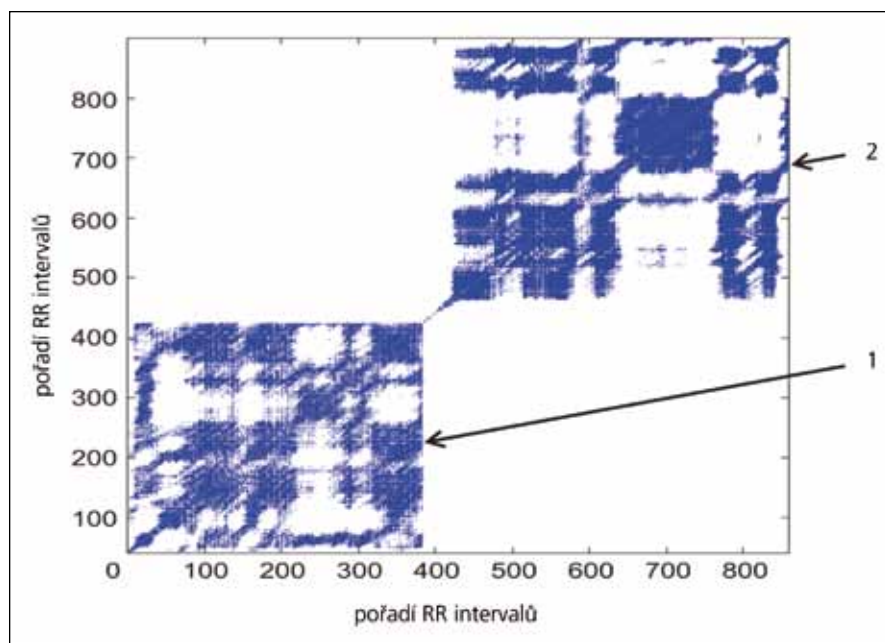
Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů (11 mužů, 9 žen) s kompenzovaným DM 2. typu na dietě či perorálních antidiabetických (PAD), kteří jsou dispenzarizováni v laboratoři funkčního vyšetření autonomního nervového systému na Neurologické klinice 2. LF UK. Medián věku u pacientů činí 54 let. Kontrolní soubor zahrnuje

20 zdravých osob (11 mužů, 9 žen) s mediánem věku 53 let. Rozmezí věku u pacientů i kontrol je mezi 50 a 62 lety. Biochemické testování zahrnovalo vyšetření glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu. Průměrné hodnoty glykemie nalačno byly u pacientů 7,3 mmol/l u kontrol 4,7 mmol/l. Průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) činila u pacientů 6,4 %, u kontrolního



Obr. 1. Rekurentní graf u zdravého jedince (55 let). V grafu jsou velmi dobře vidět obě fáze ortostatického testu. První fáze testu (leh) je tvořena mřížkou v levém dolním kvadrantu grafu (2). Ve stoji dochází ke zvýšení rekurence RR intervalů – mřížka v pravém horním kvadrantu má vyšší hustotu, obsahuje více rekurentních bodů (1). Zajímavé jsou malé shluky rekurentních bodů (3). Tyto shluky vidáme u zdravých jedinců v návaznosti na vertikalizaci a mohou svědčit pro sníženou aktivitu vagu, resp. nárůst aktivity sympatiku těsně po vertikalizaci. Obdobný jev lze zaznamenat i u SAVSF [9].



Obr. 2. Rekurentní graf u diabetika, 54 let. Zvýšení hustoty rekurentních bodů vleže (1) i po postavení (2). V grafu jsou patrné větší shluky rekurentních bodů, které představují vyšší procento DET (procento bodů tvořících diagonální čáry).

souboru 4,3 %. Pacienti a probandi byli neurologicky a kardiologicky vyšetřeni. Neurologické vyšetření zahrnovalo zhodnocení myotatických reflexů na končetinách, vyšetření taktilního cití filamentem a vibračního cití graduovanou ladičkou, ke zhodnocení klinických známek neuropatie jsme použili standardizovaný dotazník The Michigan Neuropathy Screening Instrument [35]. U pacientů nebyly zaznamenány klinické příznaky KAN či jiné dysautonomní projevy. K jejich diagnostice jsme použili vlastní nevalidizovaný dotazník o 16 bodech týkajících se kardiovaskulárních, gastrointestinálních, urosexuálních a sudomotorických projevů (Příloha 1), přičemž do studie byli zařazeni pouze pacienti, u kterých nebyly žádné klinické známky postižení subsystémů ANS. Dotazníkovou metodou nebyly zjištěny žádné abnormality ani v kontrolním souboru. Pět diabetiků v souboru bylo léčeno antihypertenzivy (dva pacienti ACE inhibitory, tři selektivními betablokátory s krátkým poločasem), antihypertenziva užívaly i dvě kontroly (oba ACE inhibitory) medikace byla před zahájením vyšetření vysazena s ohledem na biologický poločas užitých léků. Žádný z pacientů ani z kontrolního souboru neměl v anamnéze infarkt myokardu, poruchy

srdečního rytmu, ischemickou chorobu srdeční, tyreopatii a v posledních šesti měsících nepodstoupil operační zákrok v celkové anestezii.

Metodika

Studie byla schválena etickou komisí při 2. LF UK a FN v Motole. Pro zhodnocení rekurentní analýzy RR intervalů jsme použili výsledky ortostatického testu, sestávajícího z 5 min trvajícího lehu a následně 5 min trvajícího stoje. Měření bylo prováděno mezi 10. a 12. hodinou dopoledne v klidné místnosti laboratoře funkčního testování ANS s konstantní teplotou 21,5 °C. Měření proběhlo na přístroji Schwarzer FAN Study (FAN®, Schwarzer, Německo), pomocí kterého provádíme funkční testy. Přístroj obsahuje 4svodové EKG, respirační pás, přesný mikrofonní tonometr a povrchové elektrody pro vyšetření sympatického kožního reflexu. Přístroj byl zapojen ve specifikaci odpovídající návodu k užívání, zemnění a odrušení přístroje bylo před započítáním studie prověřeno měřením. Data ve formě RR intervalů byla dále off-line zpracovávána pomocí časové, frekvenční a rekurentní analýzy. Rekurentní analýza byla prováděna pomocí dvou matematických skriptů v programu Matlab. První nastavení bylo

použito v souladu s pilotní prací hodnotící RQA u mladých diabetiků vleže [12], druhý skript odpovídal recentním doporučením a nastavení odpovídalo aktuální literatuře [15,17,22,23]. Byl hodnocen jak celý záznam ortostatického testu, tak samotná fáze leh. Výsledky obou skriptů byly vzájemně statisticky porovnané.

Při zpracování dat je nejprve konstruován **fázový prostor**, který vypočítáme z řady RR intervalů. Jeho vstupními parametry jsou **dimenze** a **zpoždění**. **Parametr dimenze** udává, v kolika rozměrech fázový prostor vytváříme, a jeho nastavení je klíčové. Pokud při rekonstrukci použijeme dimenzi příliš malou, dochází ve fázovém prostoru ke křížení trajektorie sebe samou, což má za následek, že zrekonstruovaný fázový prostor nemusí odpovídat skutečné dynamice systému. V prvním skriptu jsme použili nastavení dimenze ($m = 10$) použité v pilotní studii u diabetiků [12]. V druhém skriptu jsme použili doporučenou a v recentní literatuře nejvíce citovanou metodu tzv. falešných nejbližších sousedů [17,22,23,38].

Parametr zpoždění udává, o kolik jsou od sebe zpožděny vstupní signály (stavové proměnné). Při volbě malého zpoždění je rozdíl mezi jednotlivými stavy ve fázovém prostoru malý a naopak při volbě velkého zpoždění může dojít k tomu, že jednotlivé stavy budou vnímány jako nezávislé. Jako optimální hodnota zpoždění je udáváno první minimum vzájemné informace [12,22,39]. V naší studii jsme použili toto nastavení.

Jednotlivé stavy systému porovnáváme pomocí **parametru prahové vzdálenosti**. Jestliže je vzdálenost mezi dvěma stavy v trajektorii fázového prostoru menší než zvolená prahová vzdálenost, vzniká rekurentní bod v grafu [36,37]. Výsledný vektor ve fázovém prostoru popisuje trajektorii, která představuje časový vývoj – dynamiku systému. Volba prahové vzdálenosti je široce probíraným tématem [35,36]. V naší studii jsme prahovou vzdálenost určili v prvním skriptu pomocí fixního procenta rekurentních bodů ($\% RR = 5$) [12], ve druhém pomocí podílu směrodatné odchylky [31]. Na základě obou skriptů byly z každého rekurentního grafu vypočteny proměnné RQA (tab. 1). Vedle proměnných RQA byly též vyhodnoceny a analyzovány proměnné SAVSF (LF power, HF power, LF/HF ratio) a časové domény (koeficient variability – COV a SDNN).

Statistická analýza

Data byla statisticky zpracována v programu Statistica a výsledky vyneseny formou krabicových grafů s vyznačenými středními hodnotami a zaznamenanou statistickou hladinou významnosti. Na základě výsledků dříve publikované studie [12] jsme vybrali čtyři proměnné: determinizmus (DET), laminarita (LAM), Lmax a TT (tab. 1). Tyto proměnné jsme následně hodnotili jednak v celém záznamu ortostatického testu leh-stoj v trvání 10 min, jednak zvlášť v obou fázích testu. Proměnné DET, LAM, Lmax byly zhodnoceny párovým t-testem, parametr TT Mann-Whitneyovým U-testem. Nastavení obou skriptů rekurentní analýzy, které bylo popsáno v metodické části Metodika, bylo vzájemně porovnáno párovým t-testem. Vzájemná korelace byla provedena mezi proměnnými DET, LAM a proměnnými SAVSF – LF power, HF power a LF/HF poměr, též označován jako ukazatel sympatovagální balance [9]. Ke korelaci bylo využito výpočtu korelačních koeficientů dle Spearmana. Dále byly výsledky RQA nepřímo porovnány s vybranými proměnnými analýzy ve frekvenční (Power LF a Power HF) a časové doméně (SDNN, COV).

Výsledky

Během analýzy celého záznamu ortostatické zkoušky medián proměnné DET, který je utvářen procentem rekurentních bodů diagonálních čar, činil 0,809 u pacientů, resp. 0,7153 u kontrolního souboru (graf 1, $p < 0,0001$). Medián proměnné LAM, jenž je tvořen procentem rekurentních bodů vertikálních čar, byl 0,8785 u pacientů a 0,813 u kontrol (graf 2, $p < 0,0002$). Medián proměnné Lmax (graf 3), který vyjadřuje délku nejdelší diagonální čáry v rekurentním grafu, měl u pacientů hodnotu $n = 245$, u kontrol $n = 157$ rekurentních bodů ($p = 0,026$). Medián průměrné délky vertikální čáry TT (graf 4) v rekurentním grafu měl hodnotu $n = 4,8985$ u pacientů, resp. $n = 3,8618$ u kontrol ($p = 0,0214$). Všechny mediány proměnných a jejich statistické hladiny významnosti pro skupinu pacientů i kontrolní skupinu jsou uvedeny v tab. 2.

Při vyšetření vleže, za použití skriptu 1 s pevným nastavením procenta rekurentních bodů, bylo zaznamenáno signifikantní zvýšení proměnných DET ($p = 0,0092$), LAM ($p = 0,0057$) a TT

Tab. 2. Přehled mediánů výsledků rekurentní analýzy celého záznamu ortostatické zkoušky. Význam proměnných RQA viz tab. 1.

	Kontrolní soubor	Soubor s diabetes mellitus	Statistická hladina významnosti
DET	0,7153	0,809	0,0001
DIV	0,0064	0,0041	0,0932
LAM	0,813	0,8785	0,0002
RATIO	294,9918	364,3201	0,1195
TT	3,8618	4,8985	0,0214
AVDL	3,3628	4,3331	0,0183
MAXV	42,5	66	0,0237
Lmax	157	245	0,026

Tab. 3. Korelace mezi vybranými proměnnými RQA a SAVSF při vyšetření vleže. Význam proměnných RQA viz tab. 1.

	HF power	LF power	LF/HF poměr
Pacienti			
DET	-0,19	-0,04	0,77*
LAM	-0,18	-0,07	0,38**
Kontrolní soubor			
DET	-0,04	0,01	0,16
LAM	0	-0,08	0,05

*Signifikantně pozitivní korelace ($p = 0,002$) mezi parametrem DET a LF/HF poměrem u skupiny pacientů.

**Signifikantně pozitivní korelace ($p = 0,02$) mezi parametrem LAM a LF/HF poměrem u skupiny pacientů.

($p = 0,0448$) u skupiny diabetiků ve srovnání se skupinou zdravých kontrol. U proměnné Lmax nebyla zaznamenána jeho signifikantní změna ($p = 0,1641$), což odpovídalo i nálezu v pilotní studii [12]. Vzájemným porovnáním obou metod analýzy záznamu vleže (skript 1 a 2) jsme mezi oběma postupy nezaznamenali statisticky významné rozdíly.

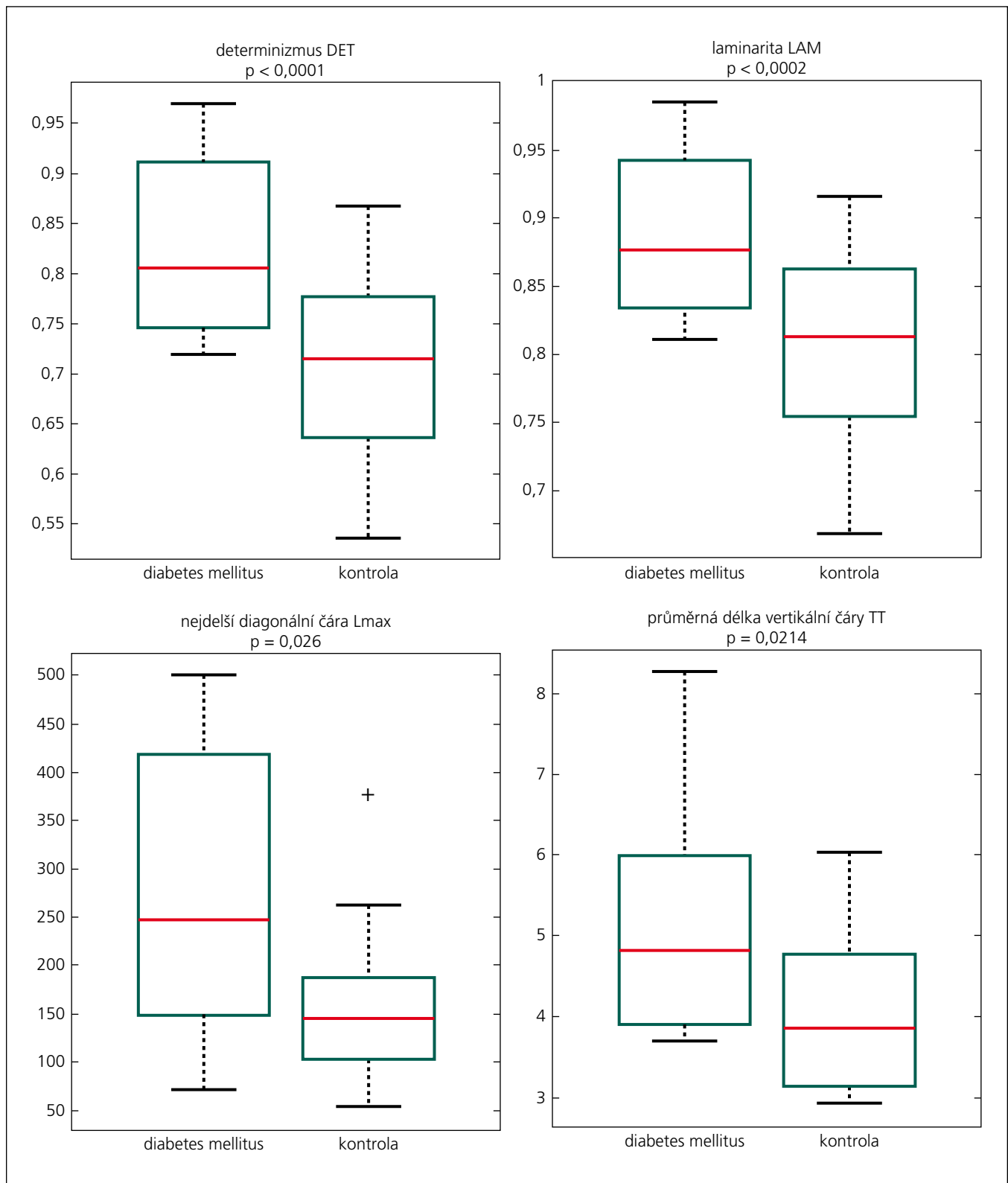
Korelace byla provedena stanovením Spearmanova korelačního koeficientu mezi proměnnými RQA (DET a LAM) a proměnnými SAVSF (LF power, HF power, LF/HF poměr), a to zvlášť pro skupinu diabetiků a zdravé kontroly (tab. 3). Pozitivní korelace byla zaznamenána mezi proměnnými DET s LF/HF poměr ($p = 0,002$) a LAM s LF/HF poměr ($p = 0,02$), ostatní proměnné se jevily jako vzájemně nezávislé.

Zajímavé poznatky přineslo též kvantitativní vyjádření a nepřímé porovnání statistických hladin významnosti mezi proměnnými časové, spektrální a rekurentní analýzy variability srdeční frek-

vence při vyšetření vleže. V případě parametru COV a SDNN, které reprezentují výsledky vyšetření v časové doméně, bylo nalezeno statisticky významné snížení obou proměnných u dvou (pro COV), resp. tří (pro parametr SDNN) pacientů z 20 v porovnání s kontrolním souborem. U SAVSF, konkrétně u proměnných Power LF a Power HF, jsme zaznamenali jejich statisticky významný pokles u devíti pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami. U všech devíti pacientů byl zaznamenán pokles HF power, u tří z nich pokles současně i v proměnné LF power. Při hodnocení RQA (proměnné DET, LAM, Lmax a TT) jsme zaznamenali abnormální hodnoty alespoň jedné z těchto proměnných u 15 pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami. Ze všech tří testovaných metod vykazovala RQA nejvyšší senzitivitu.

Diskuze

Naše pilotní studie měla za cíl zkoumat možnosti využití rekurentní analýzy v dia-



Grafy 1–4. Zhodnocení RQA analýzy celého záznamu zkoušky leh- stoj pomocí parametrů DET, LAM, Lmax a TT u diabetiků a kontrolního souboru.

Jednotky u parametrů DET a LAM se nepoužívají (jedná se o indexy s rozpětím 0–1), jednotky pro Lmax a TT tvoří počet (n) rekurentních bodů tvořících diagonální, resp. vertikální čáru.

V krabicovém grafu je vyznačeno minimum, maximum, 1. a 3. kvartil, mezi kvartily je červenou čarou vyznačen medián a odlehlé hodnoty jsou vyznačeny křížkem.

gnostice KAN. Pomocí rekurentní analýzy jsme analyzovali EKG záznamy z ortostatického testu u věkově srovnatelného souboru pacientů s DM 2. typu bez klinických známek KAN a u skupiny zdravých kontrol. V rámci analýzy záznamu jsme u diabetiků zaznamenali signifikantní zvýšení proměnných DET, LAM, Lmax a TT během celého ortostatického testu a parametrů DET, LAM a TT během vyšetření vleže. Tento nálezn byl literatuře již popsán v pilotní studii užití RQA u mladých diabetiků 1. typu [12], v naší pilotní studii jsme jej ve skupině diabetiků 2. typu středního věku potvrdili. Z výrazného zvýšení počtu rekurentních bodů vertikálních i diagonálních čar a odvozených proměnných je u pacientů možné usuzovat na značnou simplifikaci regulačních mechanismů, které se podílejí na modulaci VSF, a klasickými lineárními metodami jsou prozatím nedekovatelné.

Ač je řadou autorů hypotetizován vliv dysfunkce vagu na nelineárních parametrech VSF, závislost nelineárních ukazatelů na proměnných lineární analýzy (resp. SDNN) nebyla prokázána [12,27]. Tento fakt autoři přisuzují nezávislosti RQA na pouhé amplitudě variability srdeční frekvence a spatřují v RQA přínos v rozšíření komplexního pohledu na řízení variability srdeční frekvence. V naší práci jsme též provedli korelaci proměnných mezi proměnnými RQA (DET, LAM) a proměnnými SAVSF (LF power, HF power a LF/HF poměr). Byla nalezena pozitivní korelace mezi zvýšenou hodnotou DET a LAM vleže a zvýšením LF/HF poměru, který je v literatuře přisuzován sympatovagální bilanci [9]. Dle našeho názoru se může jednat o známky počínající dysfunkce parasympatiku. Ostatní proměnné SAVSF včetně HF power vleže se jeví na výsledcích RQA nezávislé. Jsme však toho názoru, že k validní interpretaci výsledků RQA a korelaci výsledků RQA s výsledky SAVSF je zapotřebí většího souboru pacientů a větší množství prospektivních dat. V současné době tedy metoda RQA prozatím nedovoluje interpretaci zapojení jednotlivých subsystémů autonomního nervového systému, tedy sympatiku a vagu, což metoda SAVSF, byť s určitými omezeními, umožňuje. V rámci kritického zhodnocení RQA je nutné uvést též nutnost správného nastavení vstupních parametrů analýzy, které je v literatuře stále předmětem diskuze. V naší práci jsme po-

užili jak nastavení použité v pilotní studii [12] využívající nastavení prahové vzdálenosti pomocí fixního procenta rekurentních bodů, tak nastavení citované v řadě recentních prací [15,17,22,23,40]. Mezi oběma způsoby jsme však nezaznamenali signifikantní rozdíl, což dle našeho názoru dokladuje relativní odolnost těchto nastavení RQA proti falešně pozitivním či negativním výsledkům. Výhodou RQA je rovněž snadná aplikace na jakýkoli EKG záznam v obvyklých formátech pro export dat a možnost využití analýzy i na velmi krátké, jen 1–2 min trvající EKG záznamy či nestacionární data [14], u kterých je použití SAVSF prakticky nemožné. Z klinického hlediska je možné tohoto faktu využít například u pacientů s ortostatickou hypotenzí či intolerancí delšího stoje, kde je použití jiných typů analýzy limitováno. I s ohledem na doporučení v citovaných pracích [12,15,28] je z našeho pohledu přínosné zařazení RQA jako doplňující, avšak značně senzitivní metody ke standardním metodám analýzy VSF.

Literatura

- Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; 9(9): 806–814.
- The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41(4): 416–423.
- Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995; 45(4): 773–780.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB sr, Pencina MJ, Vasan RS et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115(12): 1544–1550.
- Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10(9): 820–824.
- Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 668–674.
- Takase B, Kitamura H, Noritake M, Nagase T, Kurita A, Ohsuzu F et al. Assessment of diabetic autonomic neuropathy using twenty-four hour spectral analysis of heart rate variability: a comparison with the findings of Ewing battery. *Jpn Heart J* 2002; 43(2): 127–135.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93(5): 1043–1065.

- Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Klinické aspekty a diagnostika. Praha: Galén 2002.
- Vlčková E, Bednařík J, Buršová Š, Šajgalíková K, Mlčáková L. Spektrální analýza variability srdeční frekvence – normativní data. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(6): 663–672.
- Silipo R, Deco G, Vergassola R, Bartsch H. Dynamics extraction in multivariate biomedical time series. *Biol Cybern* 1998; 79(1): 15–27.
- Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Lazarova Z, Javorkova J, Javorka K. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28(5): 326–331.
- Naschitz JE, Rosner I, Shaviv N, Khorshidi I, Sundick S, Isseroff H et al. Assessment of cardiovascular reactivity by fractal and recurrence quantification analysis of heart rate and pulse transit time. *J Hum Hypertens* 2003; 17(2): 111–118.
- Marwan N. A historical review of recurrence plots. *Eur Phys J Special Topics* 2008; 164: 3–12.
- Sharma V. Deterministic chaos and fractal complexity in the dynamics of cardiovascular behavior: perspectives on a new frontier. *Open Cardiovasc Med J* 2009; 3: 110–123.
- Mohebbi M, Ghassemian H. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using recurrence plot-based features of the RR-interval signal. *Physiol Meas* 2011; 32(8): 1147–1162.
- Hitara Y, Horai S, Aihara K. Reproduction of distance matrices and original time series from recurrence plots and their applications. *Eur Phys J Spec Top* 2008; 164(1):13–22.
- Mestivier D, Dabiré H, Jarnet J, Safar ME, Chau NP. Quantification of sympathetic and parasympathetic tones by nonlinear indexes in normotensive rats. *Am J Physiol* 1998; 275 (4 Pt 2): H1290–H1297.
- Mestivier D, Dabiré H, Chau NP. Effects of autonomic blockers on linear and non-linear indexes of blood pressure and heart rate in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(3): 1113–1121.
- Hoyer D, Schmidt K, Zwiener U, Bauer R. Characterization of complex heart rate dynamics and their pharmacological disorders by non-linear prediction and special data transformations. *Cardiovasc Res* 1996; 31(3): 434–440.
- Hagerman I, Berglund M, Lorin M, Nowak J, Sylven C. Chaos related deterministic regulation of heart rate variability in time and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise. *Cardiovascular Res* 1996; 31(3): 410–418.
- Sun R, Wang Y. Predicting termination of atrial fibrillation based on the structure and quantification of the recurrence plot. *Med Eng Phys* 2008; 30(9): 1105–1111.
- Mohebbi M, Ghassemian H. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using recurrence plot-based features of the RR-interval signal. *Physiol Meas* 2011; 32(8): 1147–1162.
- Acharya UR, Sree SV, Chattopadhyay S, Yu W, Ang PC. Application of recurrence quantification analysis for the automated identification of epileptic EEG signals. *Int J Neural Syst* 2011; 21(3): 199–211.
- Priano L, Saccomandi F, Mauro A, Guiot C. Non-linear recurrence analysis of NREM human sleep microstructure discloses deterministic oscillation patterns related to sleep stage transitions and sleep maintenance. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 4934–49347.
- Acharya UR, Faust O, Kannathal N, Chua T, Laxminarayan S. Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages. *Comput Methods Programs Biomed* 2005; 80(1): 37–45.

27. Trunkvalterova Z, Javorka M, Tonhajzerova I, Javorkova J, Lazarova Z, Javorka K et al. Reduced short-term complexity of heart rate and blood pressure dynamics in patients with diabetes mellitus type 1: multiscale entropy analysis. *Physiol Meas* 2008; 29(7): 817–828.
28. González JJ, Cordero JJ, Feria M, Pereda E. Detection and sources of nonlinearity in the variability of cardiac R-R intervals and blood pressure in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(6): H3040–H3046.
29. Kennel MB, Brown R, Abarbanel HD. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Phys Rev A* 1992; 45(6): 3403–3411.
30. Fraser AM, Swinney HL. Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Phys Rev A* 1986; 33(2): 1134–1140.
31. Ding H, Crozier S, Wilson SJ. Optimization of Euclidean distance threshold in the application of recurrence quantification analysis to heart rate variability studies. *Chaos Solitons Fractals* 2008; 38(5): 1457–1467.
32. Schinkel S, Dimigen O, Marwan N. Selection of recurrence threshold for signal detection. *Eur Phys J Spec Top* 2008; 164: 45–53.
33. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 120(3): 289–296.
34. Anderson JL, Horne BD. Nonlinear heart rate variability: a better ECG predictor of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(1): 21–23.
35. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(11): 1281–1289.
36. Marwan N. Encounters with neighbours: current developments of concepts based on recurrence plots and their applications. Postdam: University Potsdam 2003.
37. Traut M. MATLAB® Recipes for Earth Sciences. Potsdam: Springer 2007.
38. Sun R, Wang Y. Predicting termination of atrial fibrillation based on the structure and quantification of the recurrence plot. *Med Eng Phys* 2008; 30(9): 1105–1111.
39. Cellucci CJ, Albano AM, Rapp PE. Statistical validation of mutual information calculations: comparison of alternative numerical algorithms. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2005; 71 (6 Pt 2): 066208.
40. Schlenker J. Hodnocení variability srdečního rytmu pomocí rekurentní analýzy. Diplomová práce. Kladno: ČVUT – FBMI 2010.

Příloha 1. Vlastní dotazník.

Dotazník autonomních symptomů Laboratoře funkčního vyšetření ANS při Neurologické klinice FN v Motole

Jméno a příjmení:

Datum narození:

Věk:

Datum vyšetření:

Užívané léky:

S čím se léčíte:

- Máte problémy se závratí/točením hlavy?
- Míváte pocity na omdlení či jste omdlel/a?
- Máte tyto pocity po najedení či močení?
- Trpíte na nadýmání?
- Trpíte na zácpy?
- Trpíte na průjemy?
- Míváte pálení žáhy?
- Vnímáte změny v tvorbě slin? Jaké?
- Vnímáte změny v tvorbě slz? Jaké?
- Pozorujete nadměrnou suchost kůže či změny pocení? Kde?
- Pozorujete změny prokrvení či změny zbarvení kůže? Kde?
- Máte obtíže s močením? Jaké?
- Máte problémy s erekcí či jiné sexuální obtíže?
- Míváte chladné či naopak příliš teplé končetiny?
- Tolerujete dobře chlad?
- Tolerujete dobře horko?

	Nikdy	Výjimečně	Občas	Často	Stále

Zakřížkujte prosím jednu z variant či doplňte slovy. Je vhodné též zaznamenat, co danou situaci vyvolává a jak často a kde se objevuje.

Jméno a podpis vyšetřujícího: