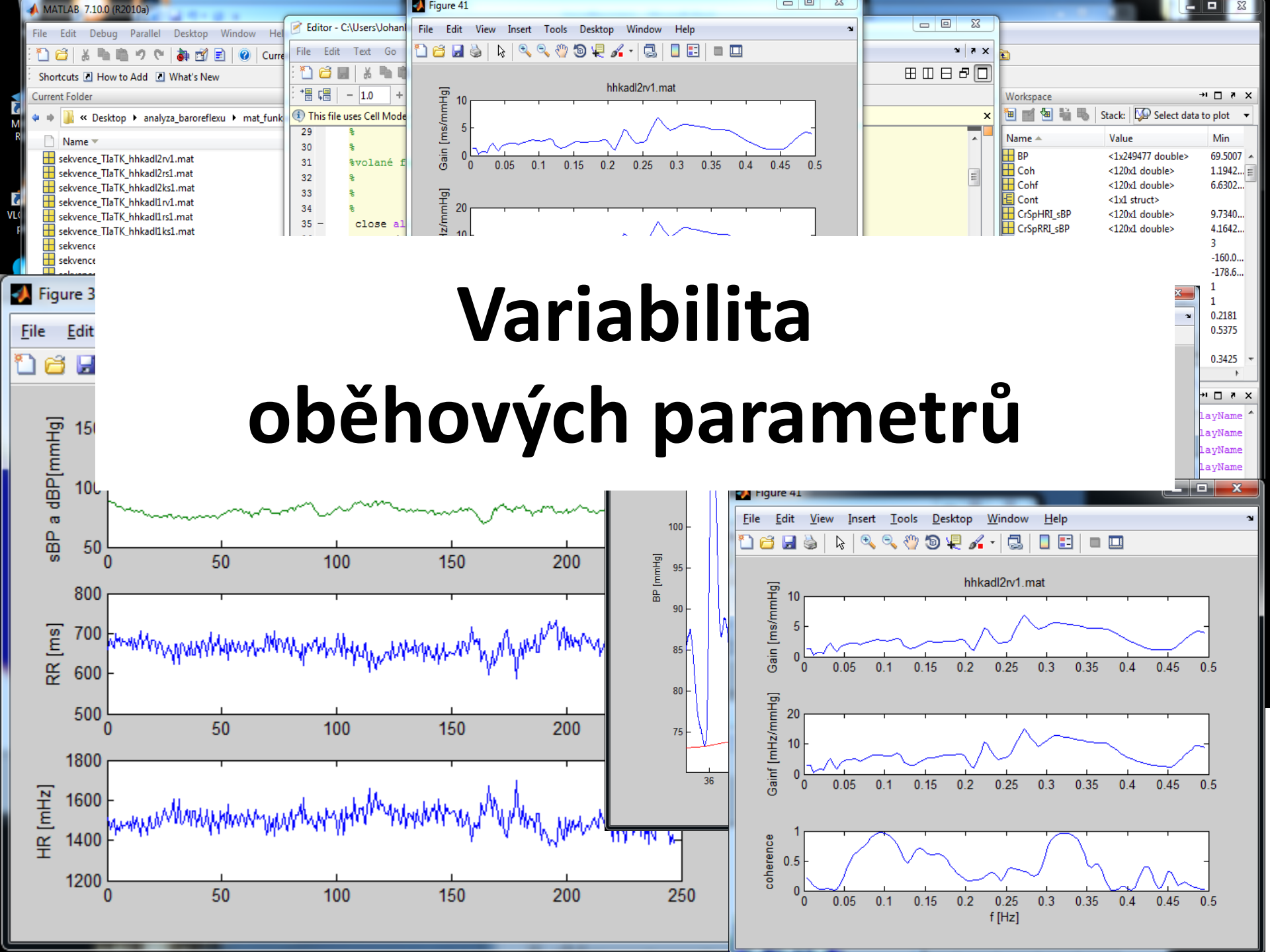


# Variabilita oběhových parametrů



# Oběhový parametr

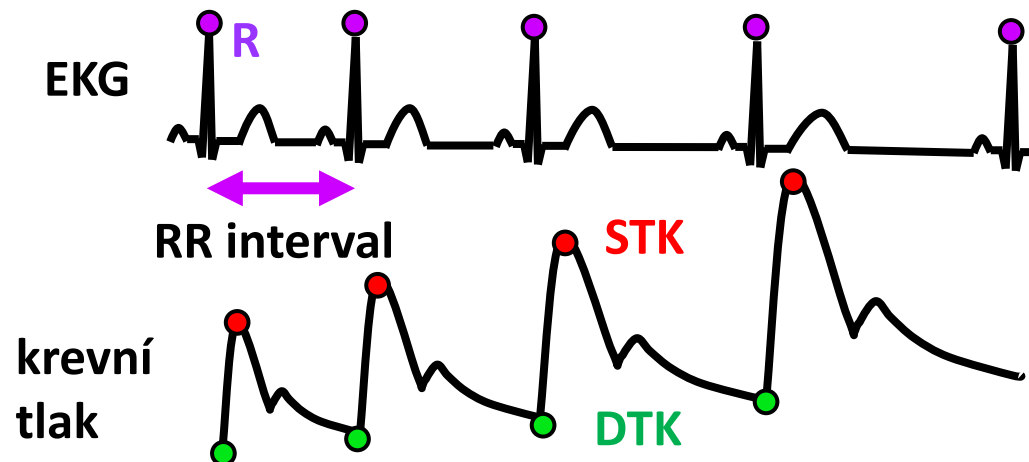
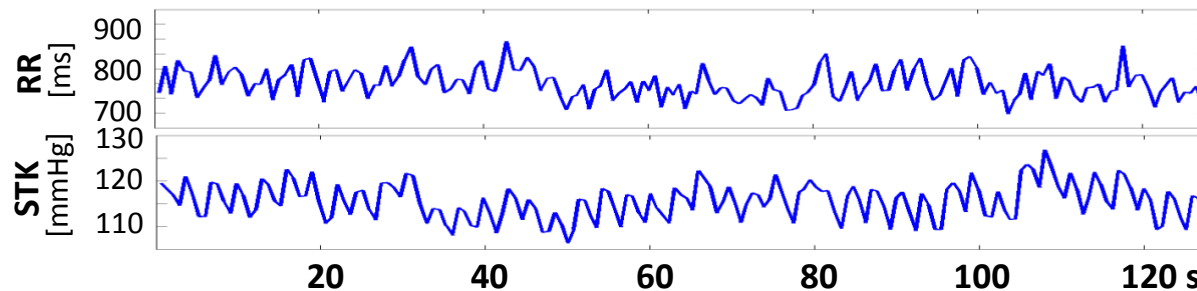
- **variabilita – proměnlivost**
- **oběhový parametr (kardiovaskulární)**
  - snáze měřitelné
    - EKG: RR interval, okamžitá srdeční frekvence ( $1/RR$ )
    - Krevní tlak: systolický (SBP), diastolický (DBP), střední (MAP), pulzový (PP)
  - špatně měřitelné přímo (bioimpedance), někdy dopočítatelné nepřímo (Windkessel model)
    - systolický objem (SV), minutový výdej (CO), periferní rezistence (TPR)
  - hodně špatně měřitelné (invazivně, katetrizací)
    - tlaky a průtoky v různých částech cévního řečiště



# Časová řada (signál) oběhového parametru

Tep po tepu (např. 5 min dlouhý záznam)

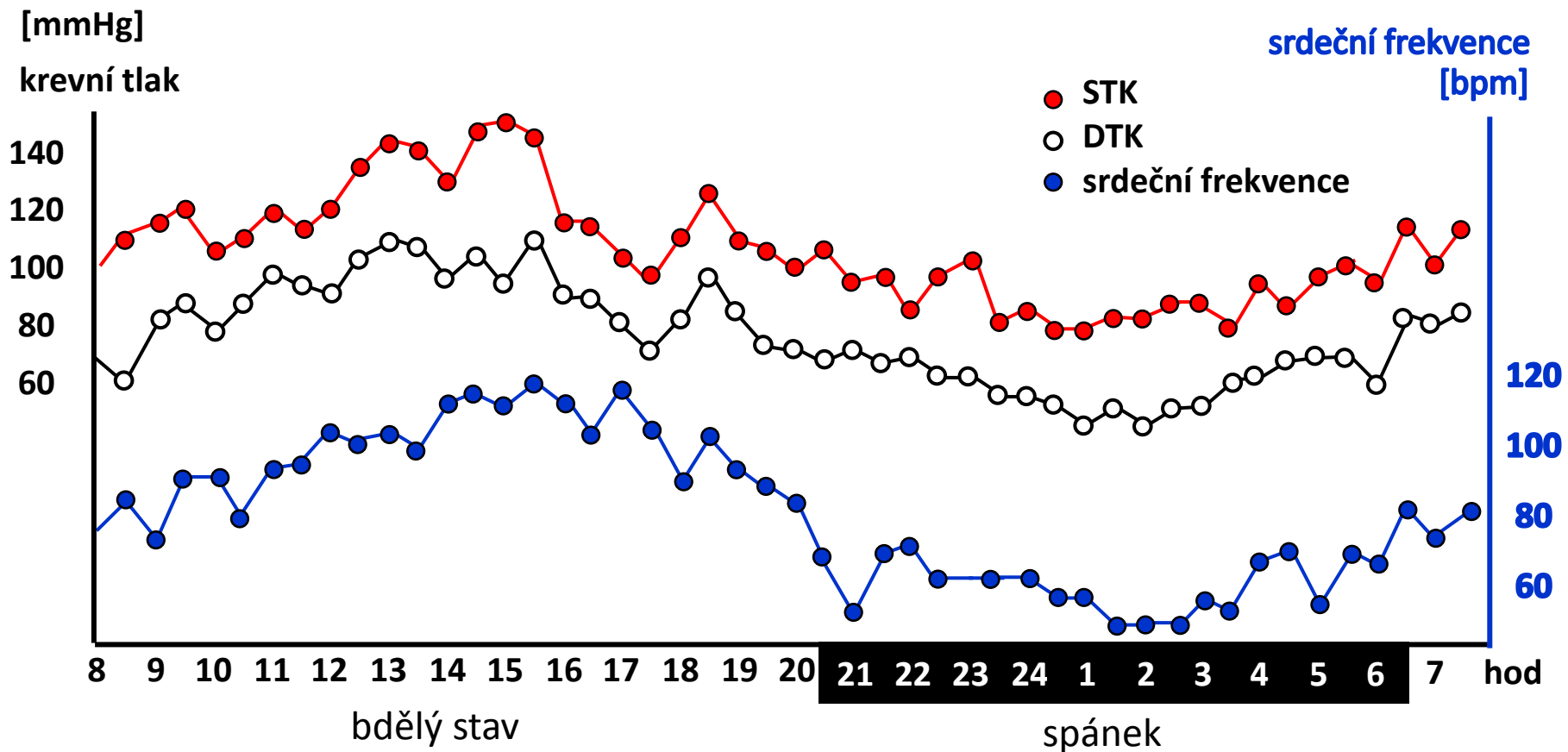
- RR interval: 805, 820, 815, 817, 822, 816,..... ms
- Okamžitá srdeční frekvence: 70, 73, 68, 65, 67, 71,..... bpm
- Systolický tlak: 115, 117, 120, 116, 121, 119,..... mmHg



# Časová řada (signál) oběhového parametru

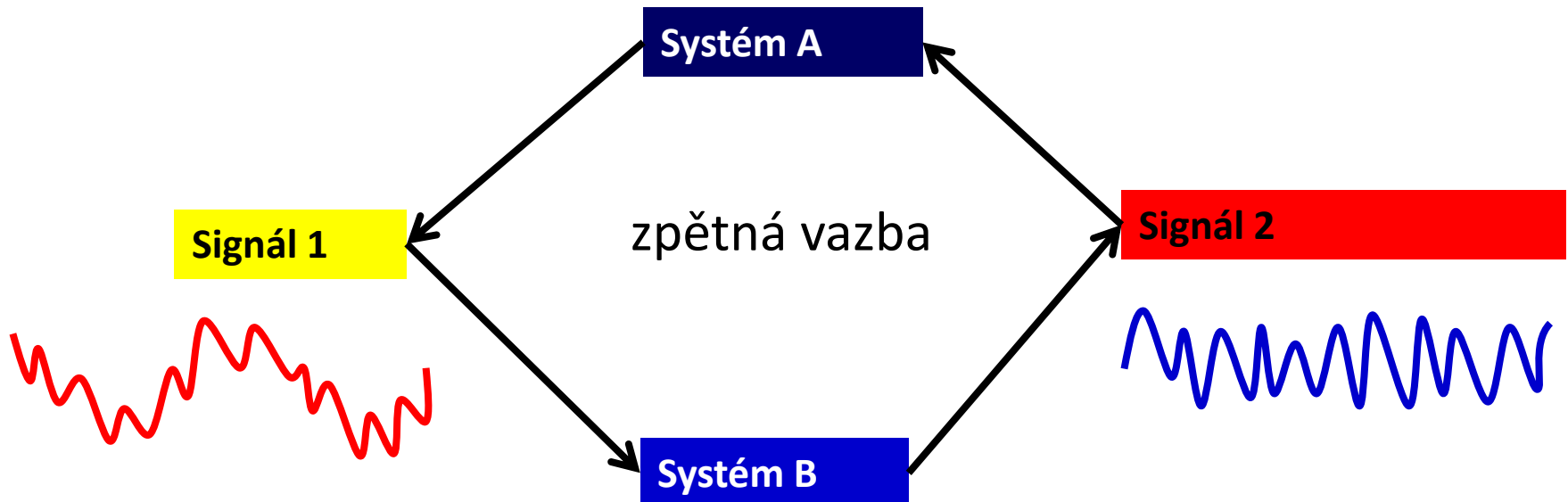
Každých např. 15 minut

- 24-hodinové měření krevního tlaku, EKG Holter



# Stanovení variability oběhových dat – proč?

- kardiovaskulární systém je řízený pomocí negativních zpětných vazeb
- zpětnovazební regulace vytváří oscilace v systému – čím delší je zpětnovazební okruh, tím pomalejší oscilace
- analýza oscilací podává informaci o aktivitě regulačních mechanismů (a to i když neznáme přesný mechanismus fungování systému – blackbox – ani všechny vstupní proměnné)



# Stručný úvod do teorie systémů

$$A(z) = \begin{pmatrix} A_{11}(z) & A_{12}(z) \\ A_{21}(z) & A_{22}(z) \end{pmatrix} = \sum_{k=0}^p A_k z^{-k}$$
$$= \begin{pmatrix} a_{11,1}z^{-1} + a_{11,2}z^{-2} + \dots + a_{11,n}z^{-p} \\ a_{21,0} + a_{21,1}z^{-1} + a_{21,2}z^{-2} + \dots + a_{21,n}z^{-p} \end{pmatrix}$$

$$H(f) = (I - A(z))^{-1} = \begin{pmatrix} H_{11}(f) & H_{12}(f) \\ H_{21}(f) & H_{22}(f) \end{pmatrix}$$

$$S(f) = H(z) \cdot \Lambda \cdot H'(z^{-1}) = \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ S_{21} & S_{22} \end{pmatrix},$$

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1^2 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 \end{pmatrix}$$

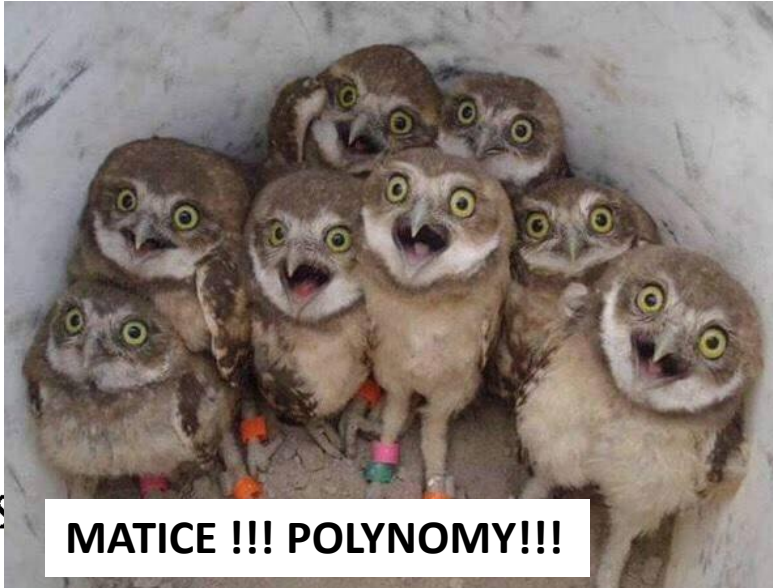
$$S_{11}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [ |1 - A_{22}(z)|^2 \lambda_1^2 + |A_{12}(z)|^2 \lambda_2^2 ],$$

$$S_{22}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [ |A_{21}(z)|^2 \lambda_1^2 + |1 - A_{11}(z)|^2 \lambda_2^2 ]$$

$$S_{12}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [ (1 - A_{22}(z))A_{21}(z^{-1})\lambda_1^2 + (1 - A_{11}(z^{-1}))A_{12}(z)\lambda_2^2 ],$$

$$\text{kde } \Delta(z) = ((1 - A_{11}(z))(1 - A_{22}(z)) - A_{12}(z)A_{21}(z))^{-1}.$$

# Stručný úvod do teorie systémů



**MATICE !!! POLYNOMY!!!**

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1^2 & 0 \\ 0 & \lambda_2^2 \end{pmatrix}$$

$$S_{11}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [ |1 - A_{22}(z)|^2 \lambda_1^2 + |A_{12}(z)|^2 ]$$

$$S_{22}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [ |A_{21}(z)|^2 \lambda_1^2 + |1 - A_{11}(z)|^2 ]$$

$$S_{12}(f) = |\Delta(z)|^2 \cdot [ (1 - A_{22}(z)) A_{21}(z^{-1}) \lambda_1^2 + (1 - A_{11}(z)) A_{12}(z) ]$$

kde  $\Delta(z) = ((1 - A_{11}(z))(1 - A_{22}(z)) - A_{12}(z)A_{21}(z))$

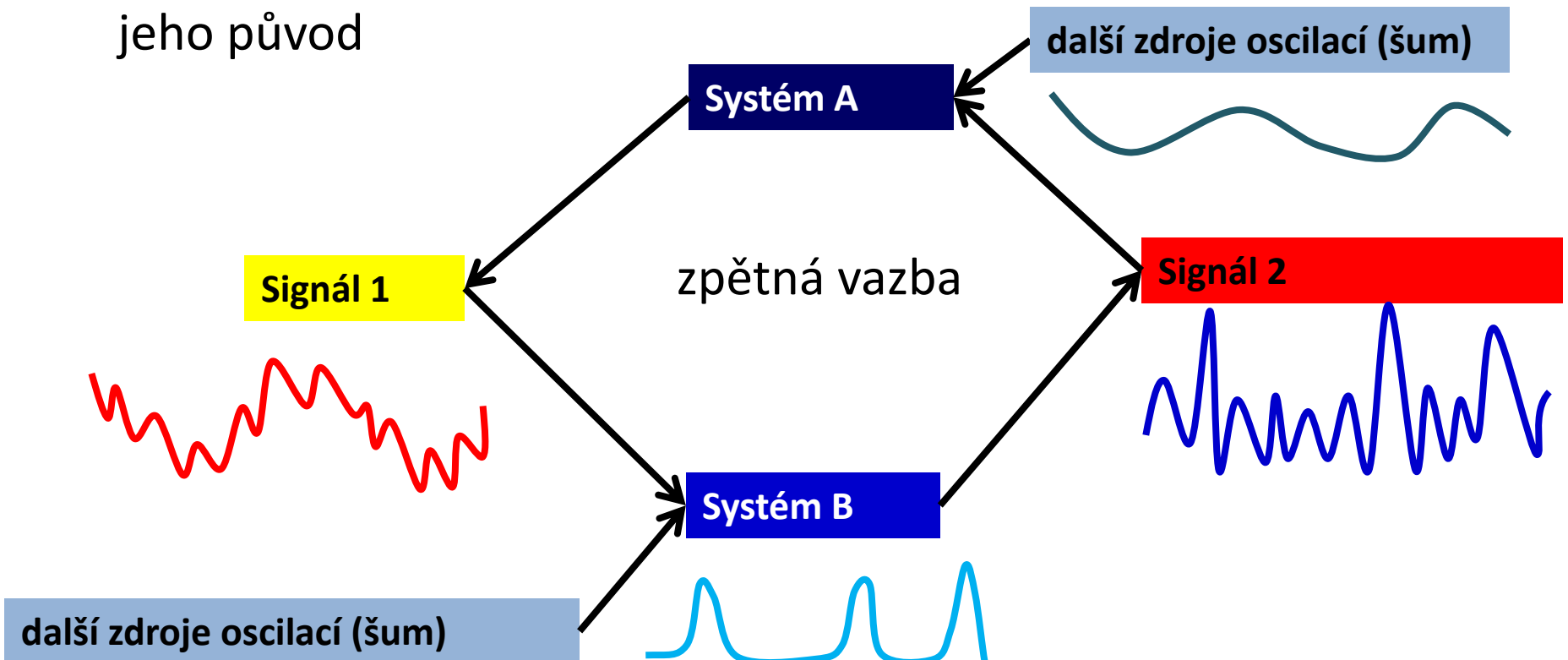
$$S^{-1} = \begin{pmatrix} H_{11}(f) & H_{12}(f) \\ H_{21}(f) & H_{22}(f) \end{pmatrix}$$



**poly.... Co?!**

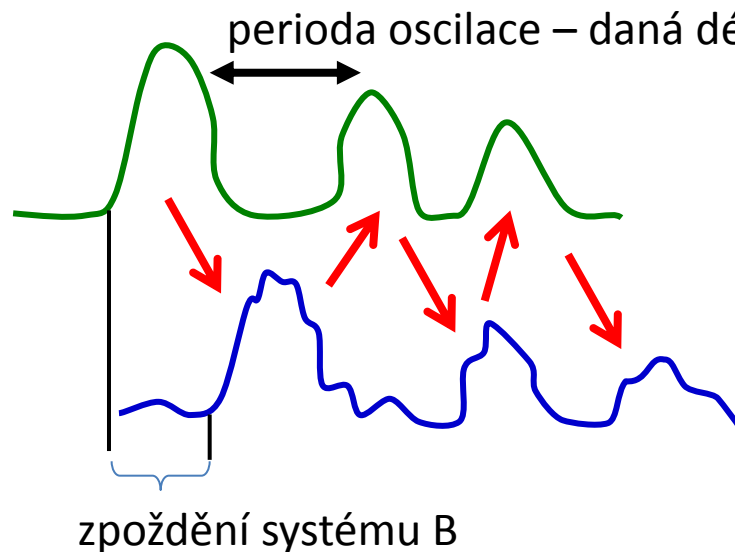
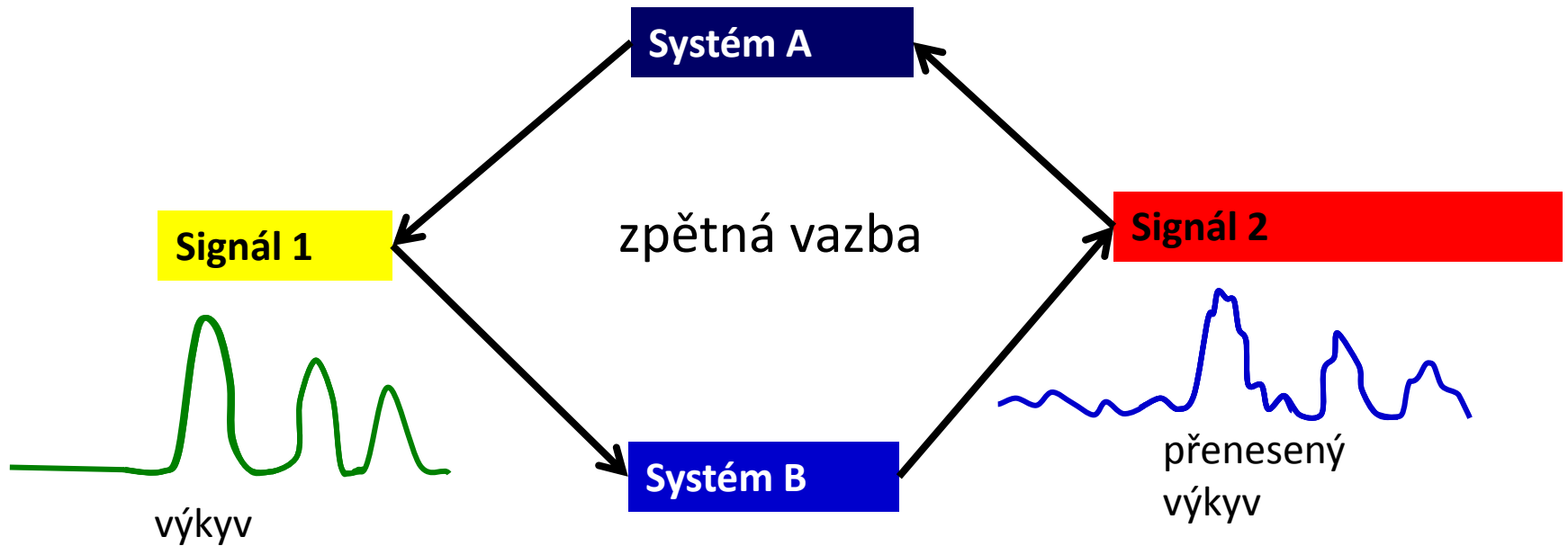
# Stručný úvod do teorie biologických systémů

- **Biologické systémy jsou komplexní** – vstup do systému není vždy jeden, nastavení systému (a tím i výstup) se může měnit
- **System** transformuje jeden signál na druhý – vstupního a výstupního signálu můžeme pochopit systém
- **šum**: další vstup do systému – nezajímá nás a/nebo neznáme jeho původ





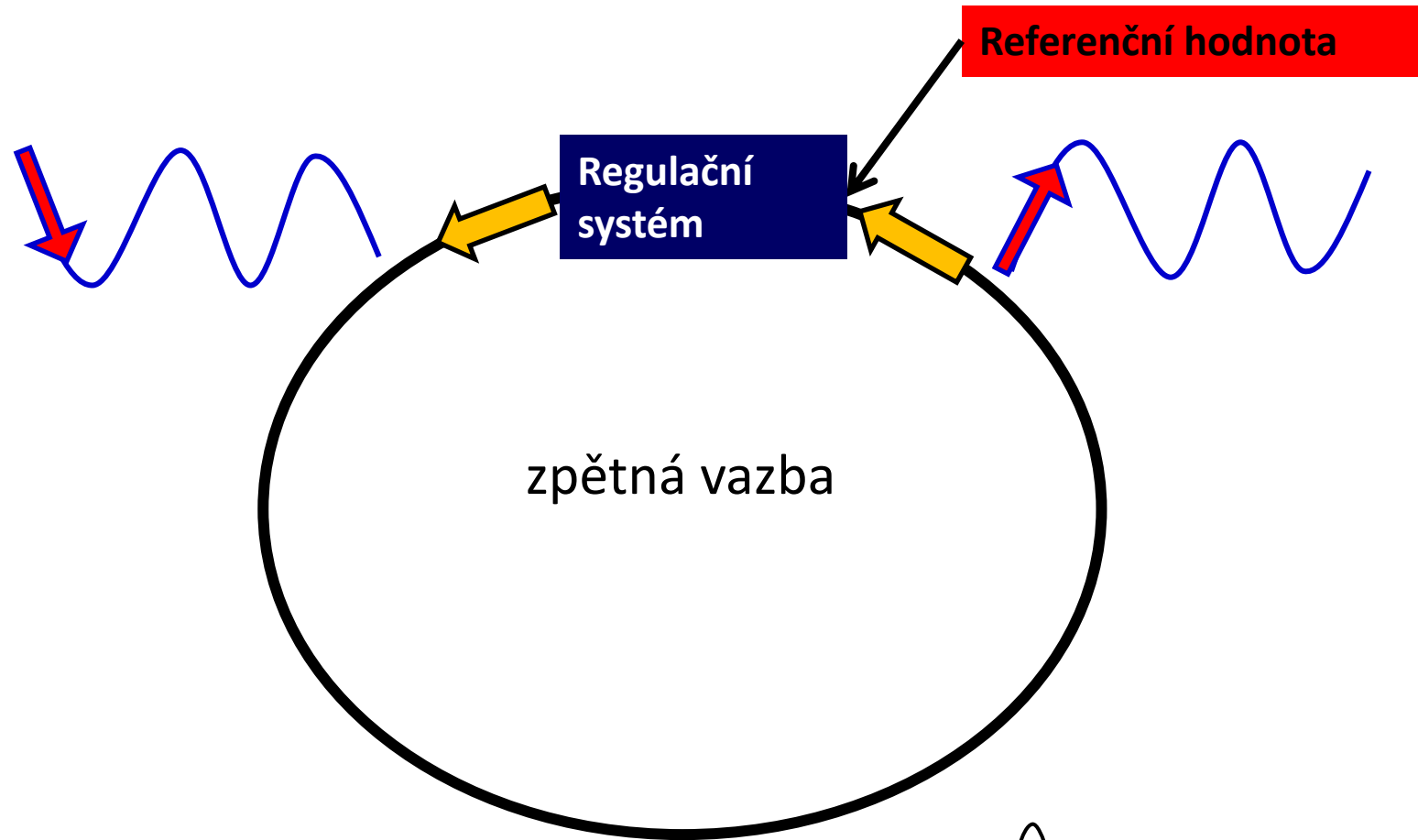
# Jak vznikají oscilace?



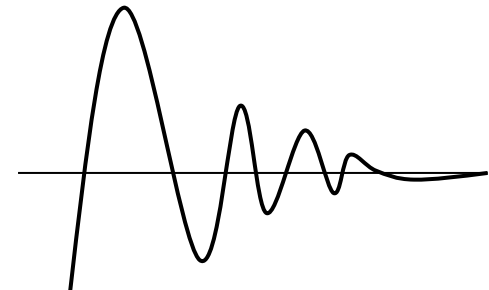
frekvence oscilace =  $1/\text{perioda}$

→ **frekvenční (spektrální) analýza**  
podává informaci o systému

# Jak vznikají oscilace?

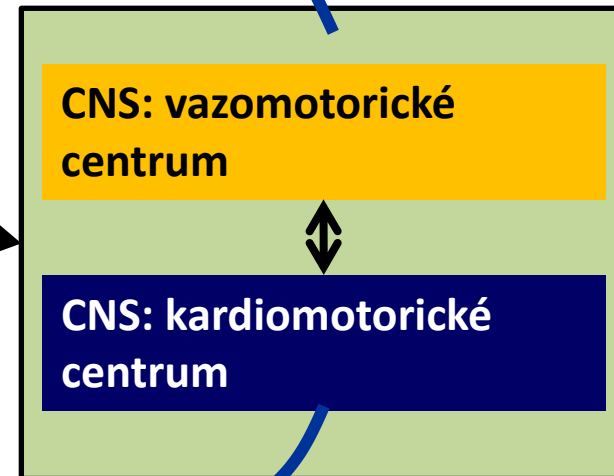


Rezonance vzniklá nedokonalostí  
zpětnovazebné regulace



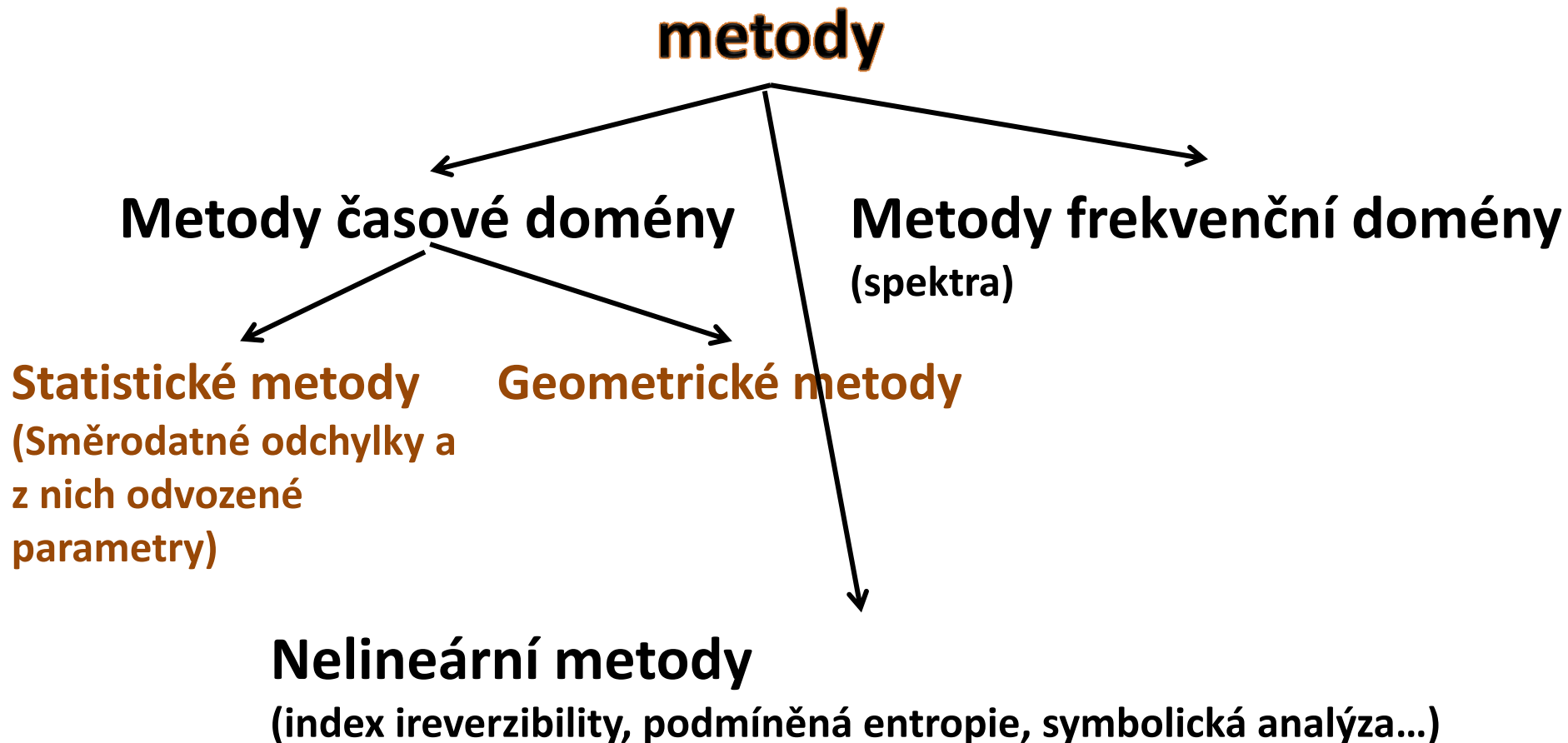
# Zpětnovazební systém - baroreflex

Sympatické dráhy



Parasympatické dráhy

# Metody stanovení variability jednoho signálu



# Statistické metody

(variace na téma směrodatná odchylka)

## 24-hodinový záznam – celý záznam

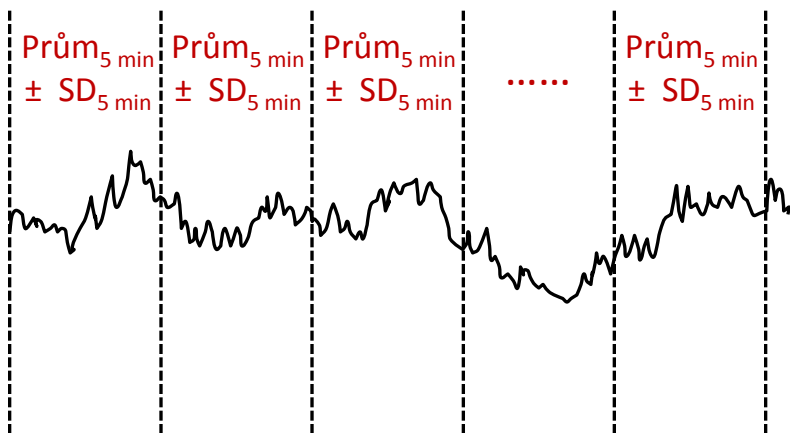


Průměr<sub>24-h</sub> ± SD<sub>24-h</sub>

SD<sub>24-h</sub> vypočítaná ze všech RR-intervalů za 24 hodin

**SDRR**

## 24-hodinový záznam – zpracování záznamu po 5-ti minutách



SD<sub>24-h</sub> vypočítaná ze všech NN-intervalů za 24 hodin (*NN=normální*)

**SDNN**

SD vypočítaná ze všech Prům<sub>5 min</sub>

**SDANN**

SD vypočítaná ze všech SD<sub>5 min</sub>

**SDANNIDX**

# Geometrické metody

RR (ms)

840 **x**

828 **y** **x**

760 **y** **x**

756 **y** **x**

808 **y** **x**

856 **y**

768

780

808

756

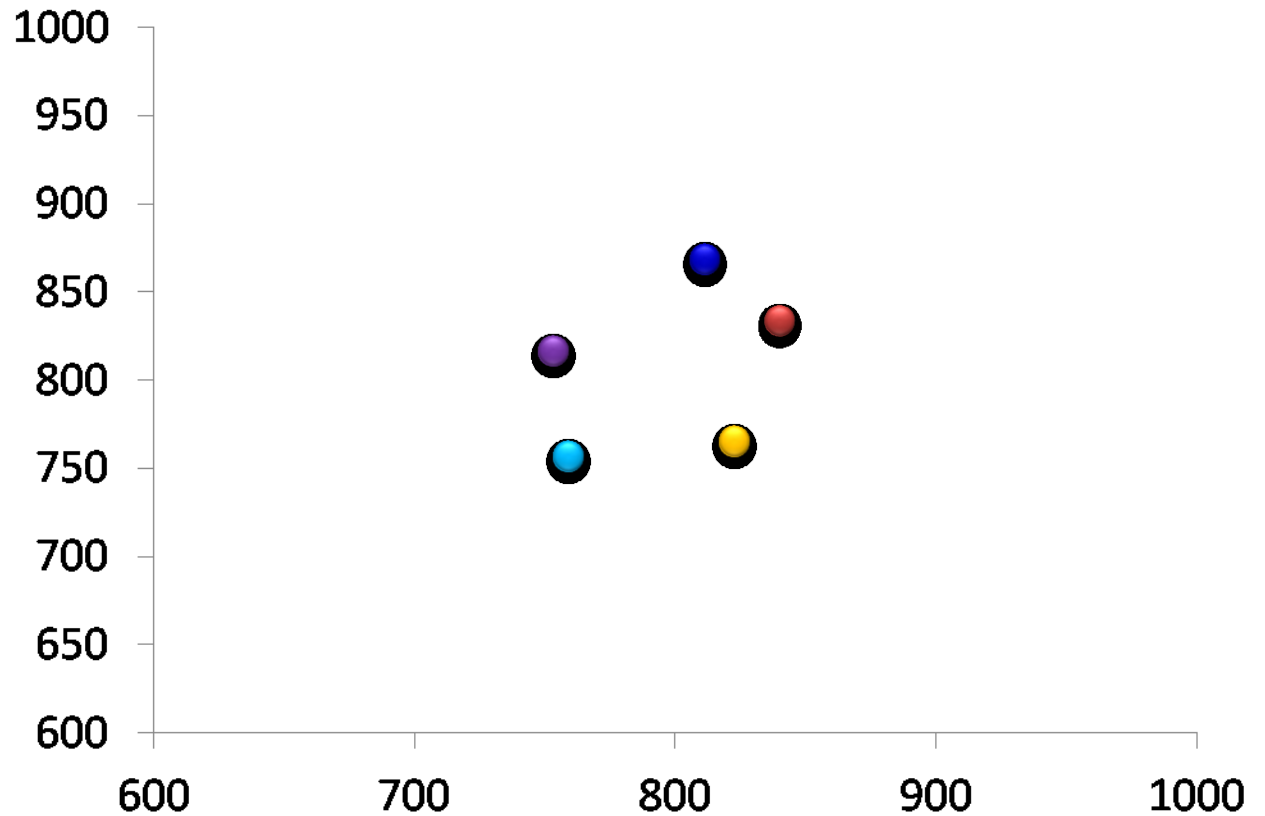
708

728

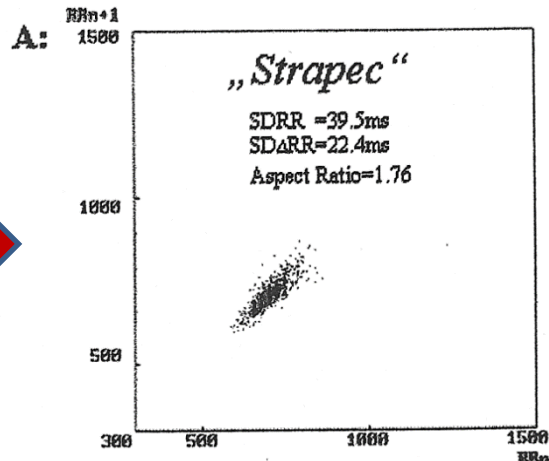
756

732

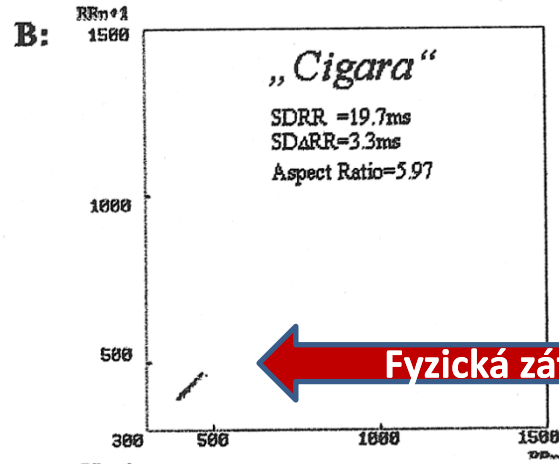
708



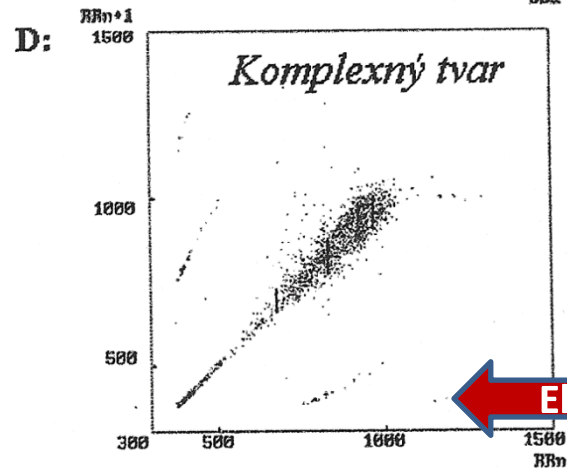
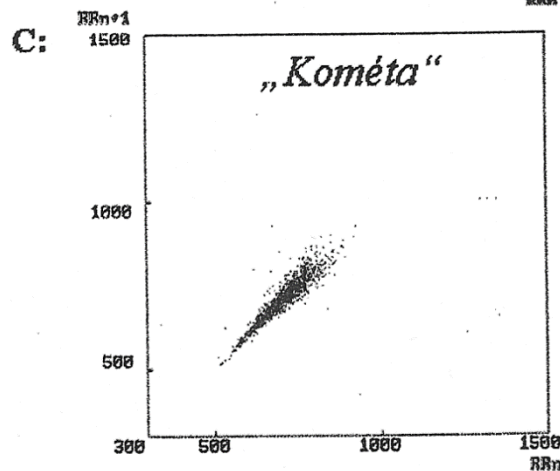
# Geometrické metody



Normální vzor



Fyzická zátěž



Ektopický rytmus

# Metody frekvenční domény - spektrální analýza

Časová řada

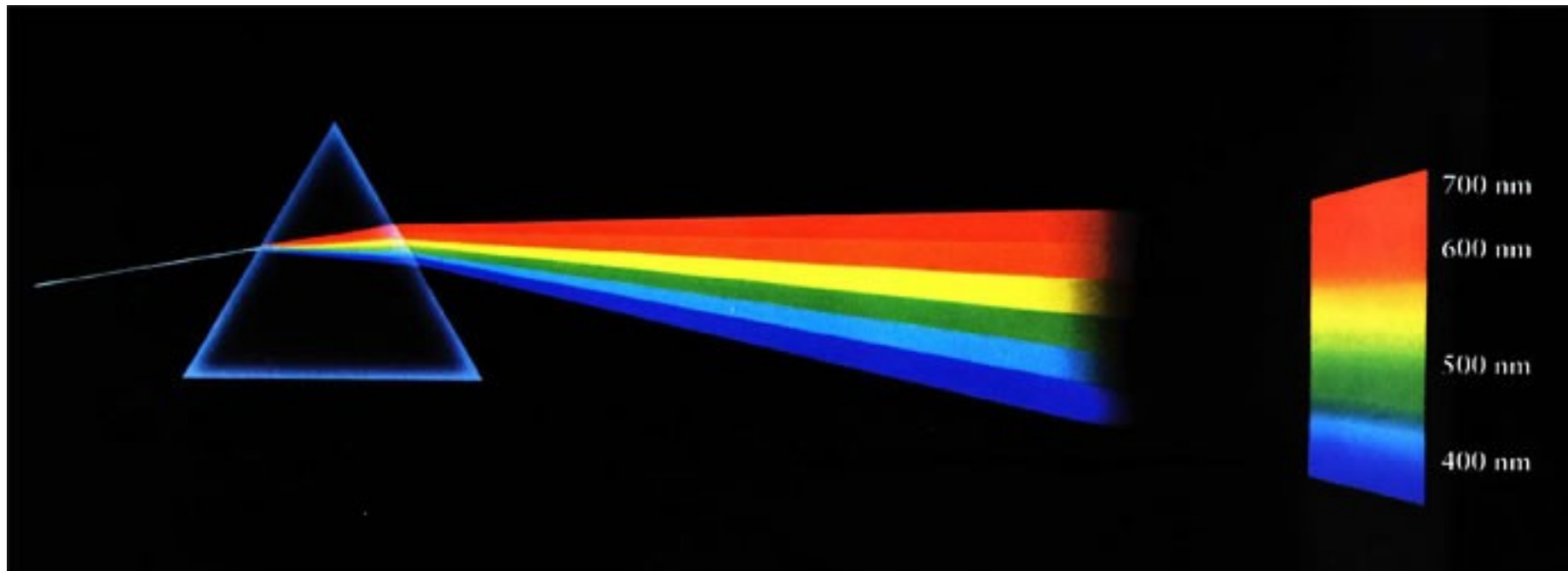
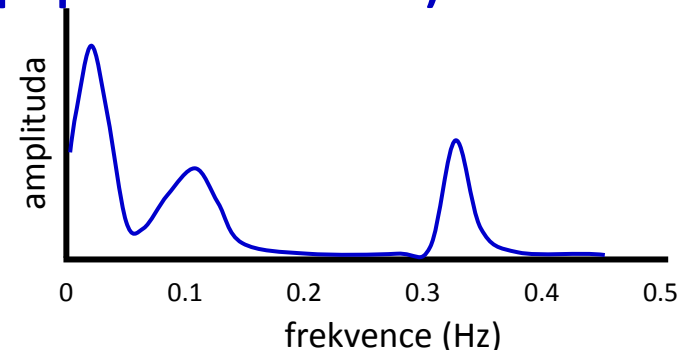
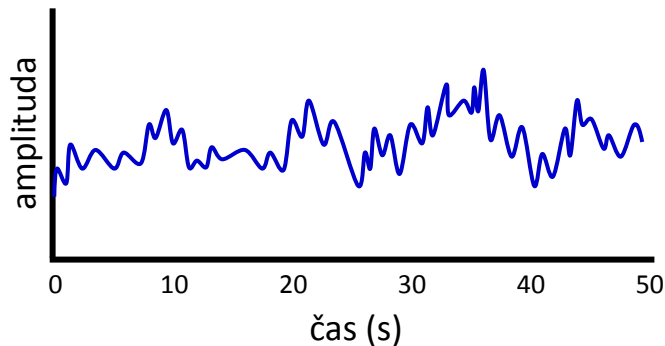
Signál v časové doméně



Spektrum

Signál ve frekvenční doméně

Rozložení signálu na jednotlivé vlnové délky (případně frekvence)





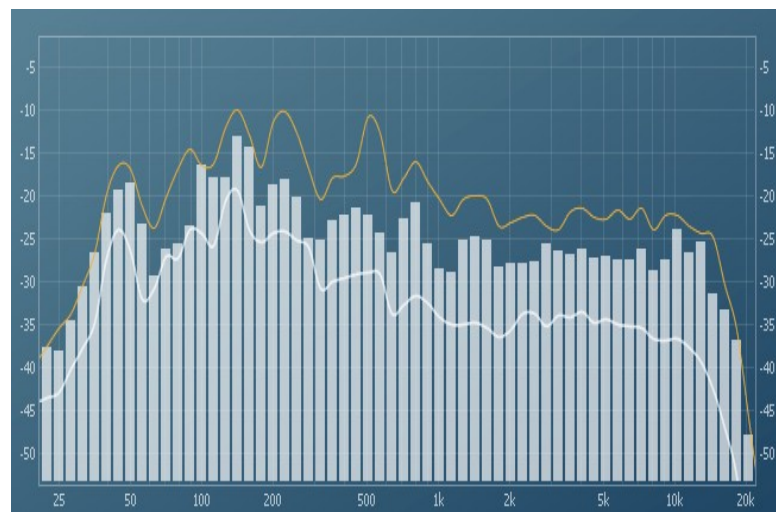
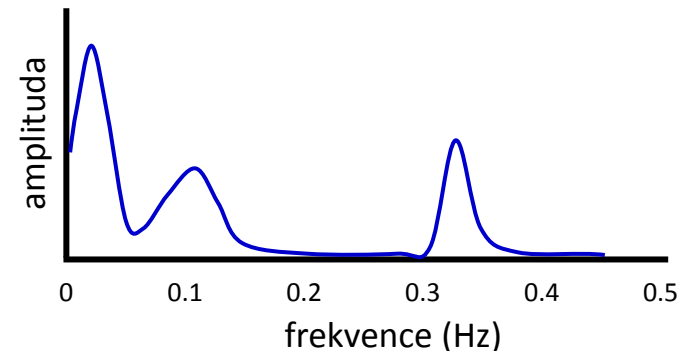
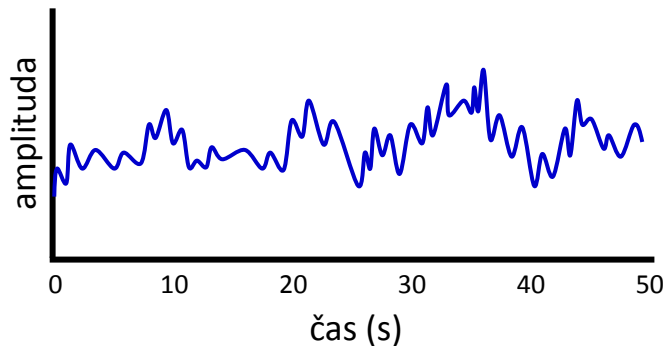
# Metody frekvenční domény - spektrální analýza

Časová řada  
Signál v časové doméně



Spektrum  
Signál ve frekvenční doméně

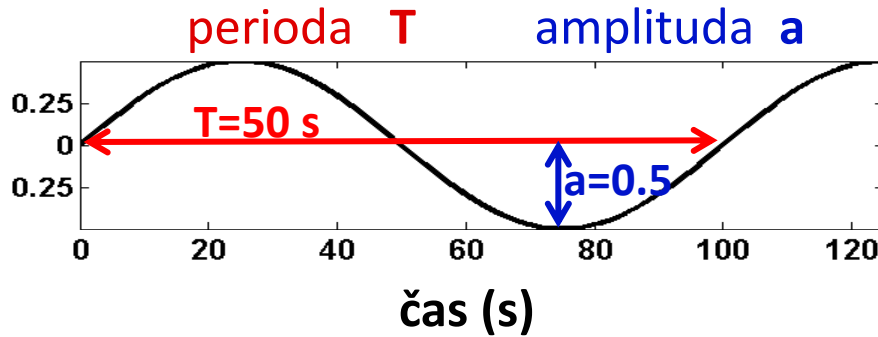
Rozložení signálu na jednotlivé frekvence



# Jak se tvoří spektrum

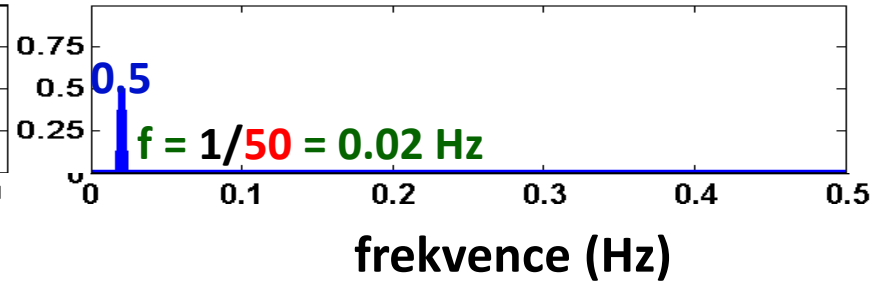
Časová doména

amplituda



Spektrum  
Frekvenční doména

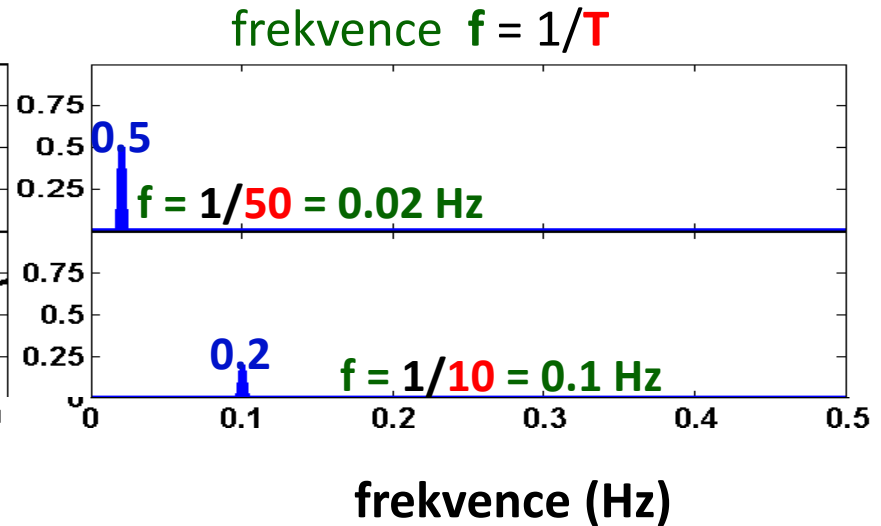
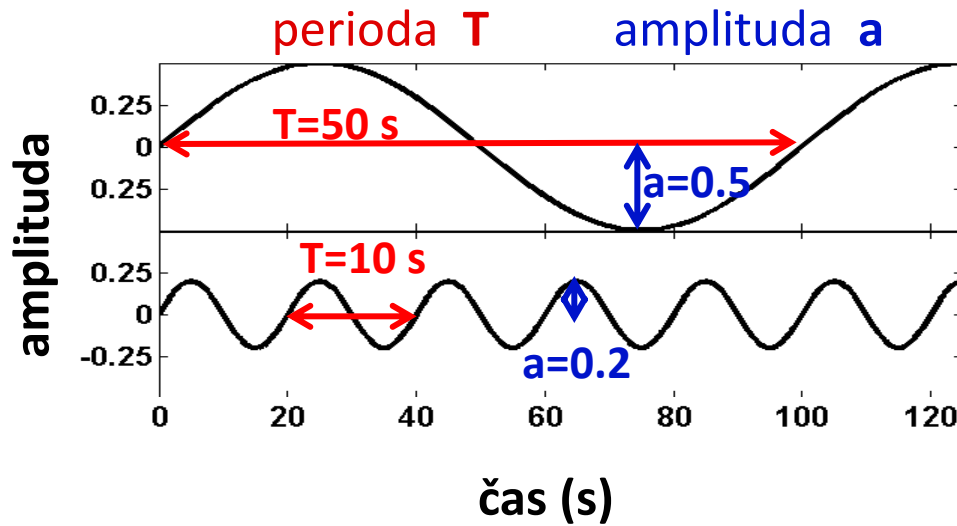
frequency  $f = 1/T$



# Jak se tvoří spektrum

Časová doména

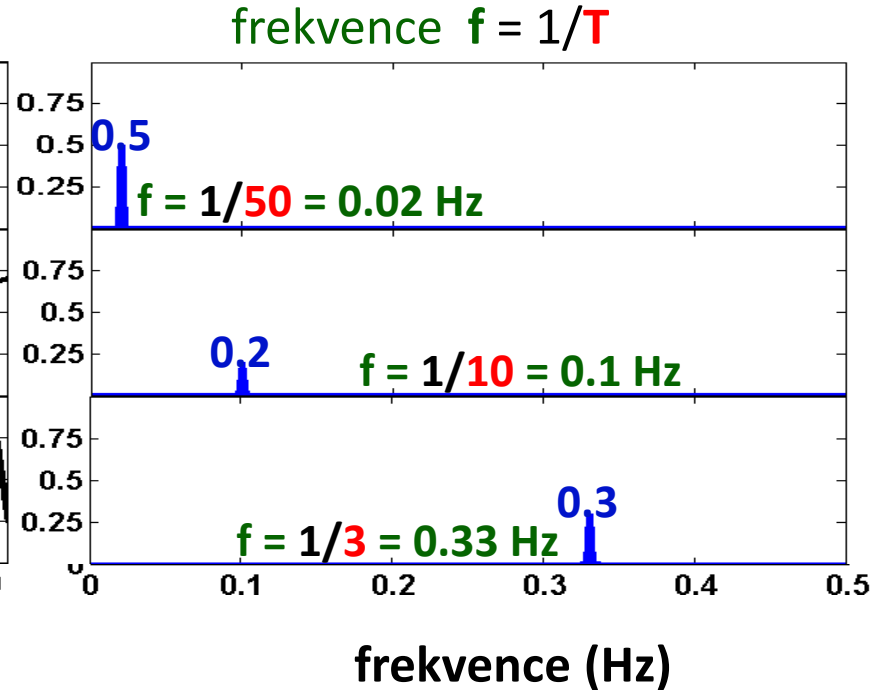
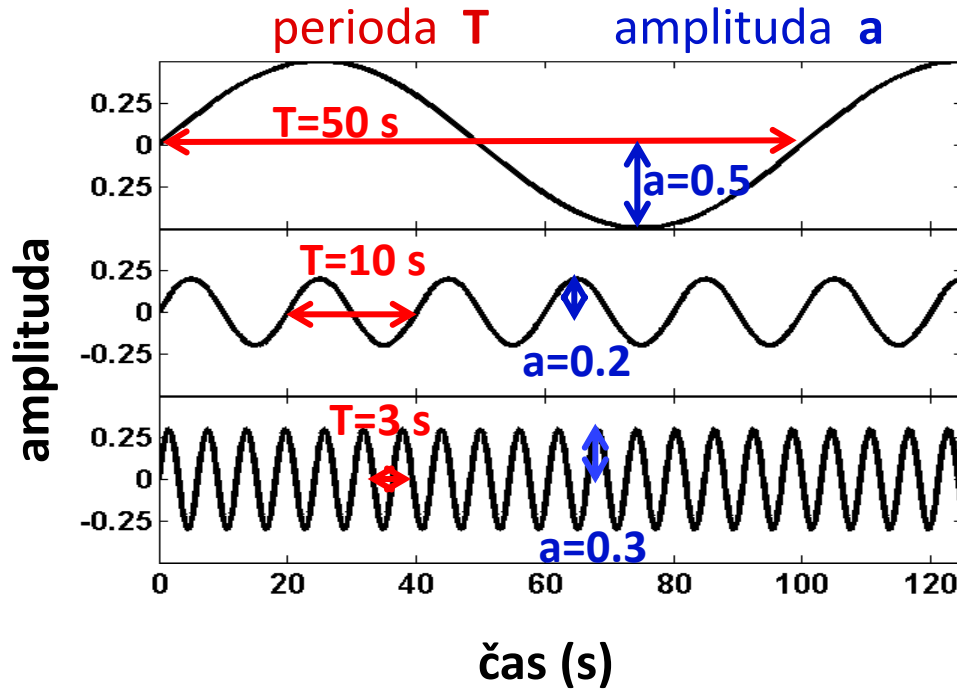
Spektrum  
Frekvenční doména



# Jak se tvoří spektrum

Časová doména

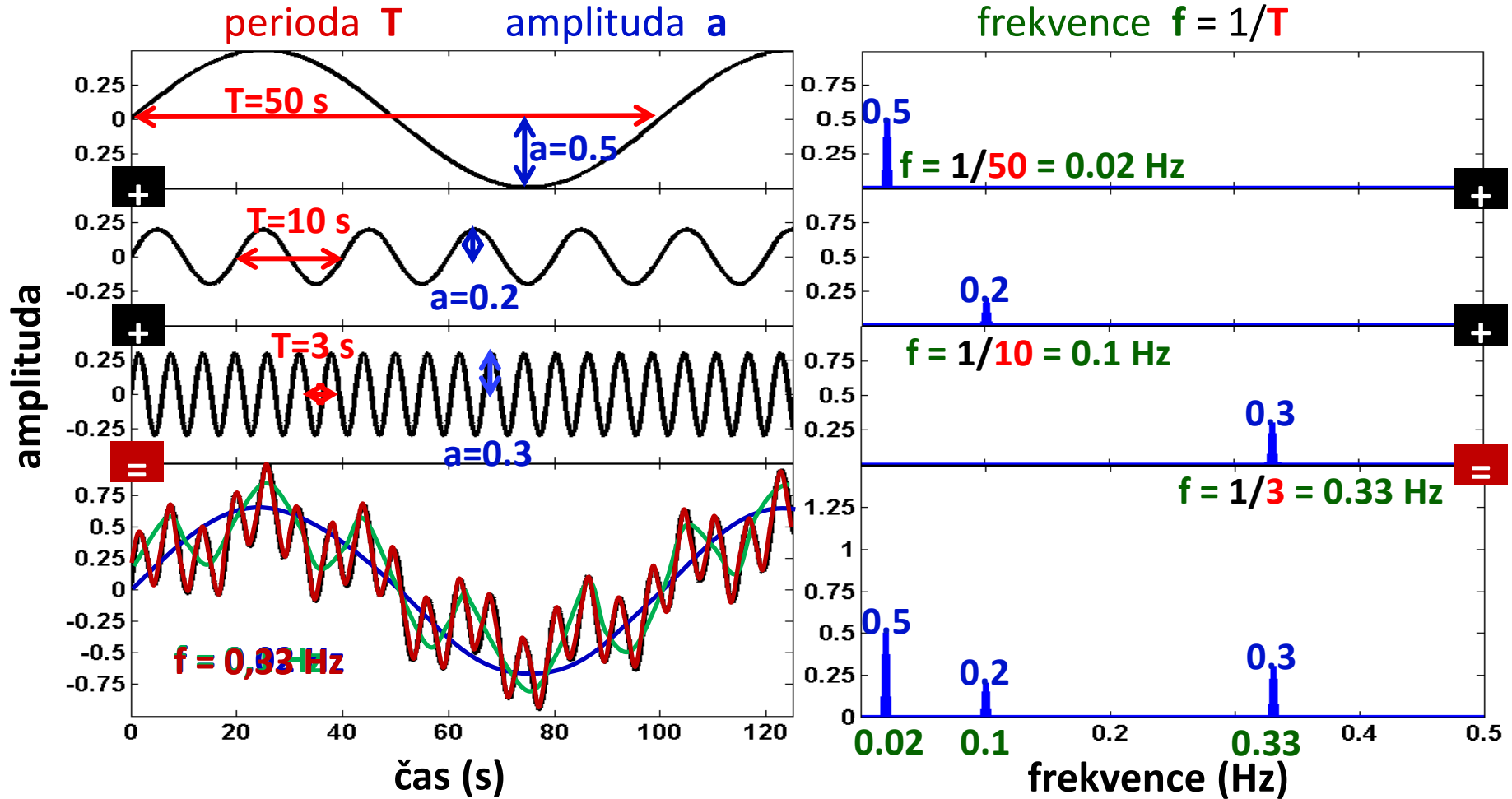
Spektrum  
Frekvenční doména



# Jak se tvoří spektrum

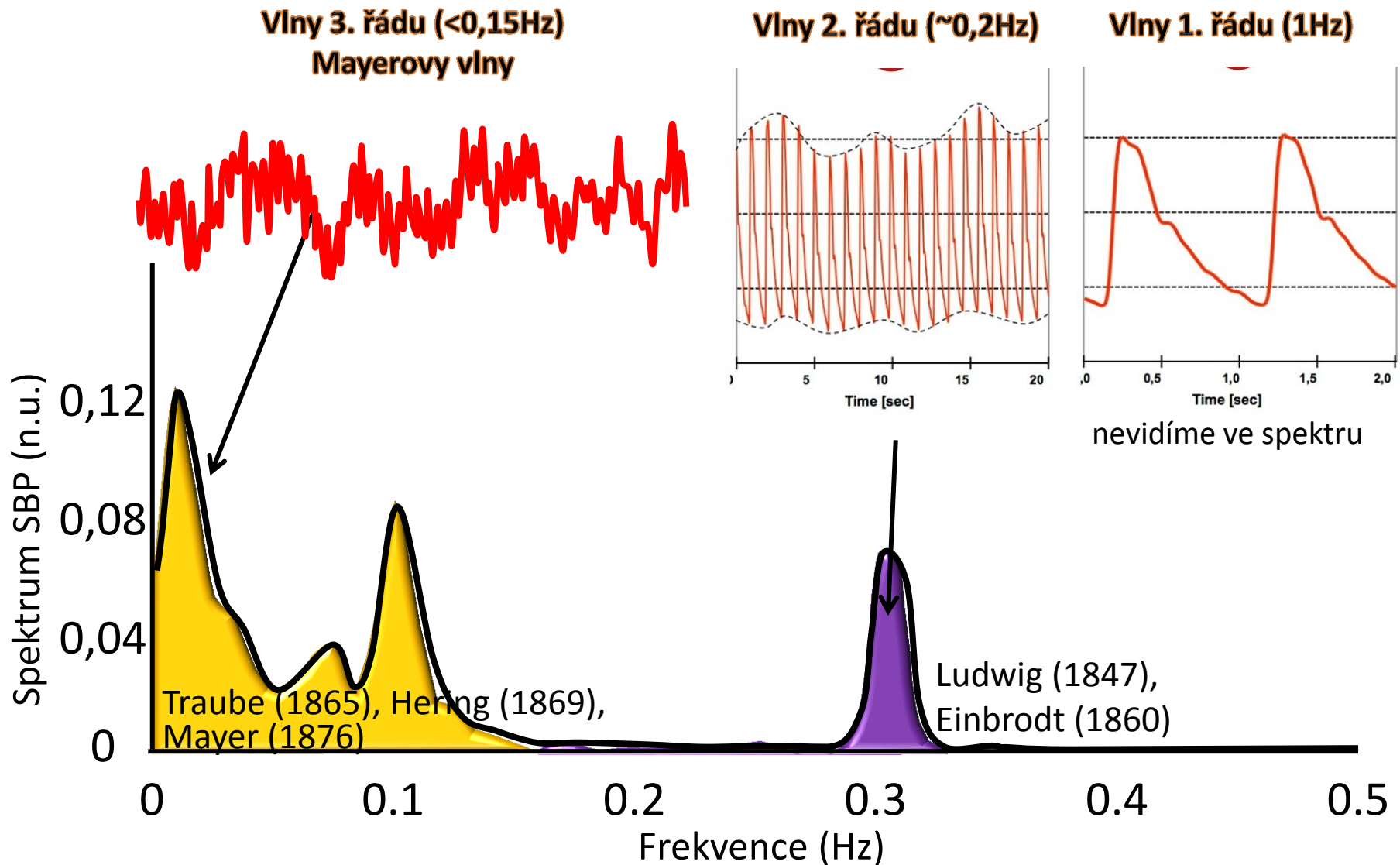
Časová doména

Spektrum  
Frekvenční doména



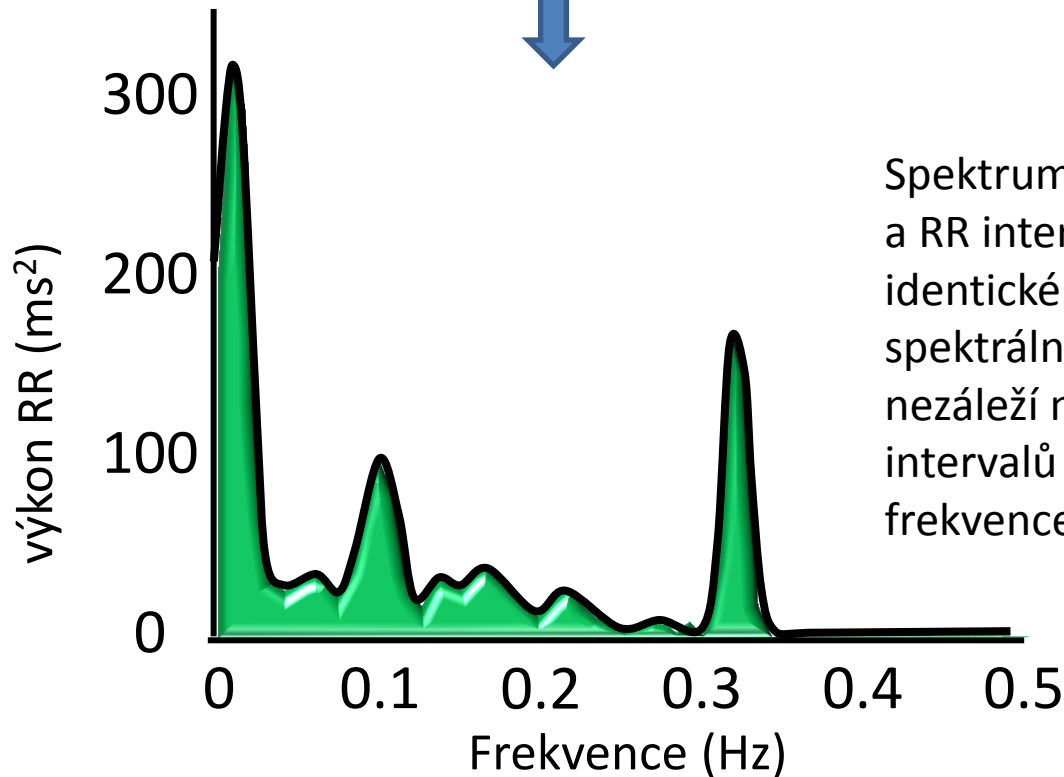
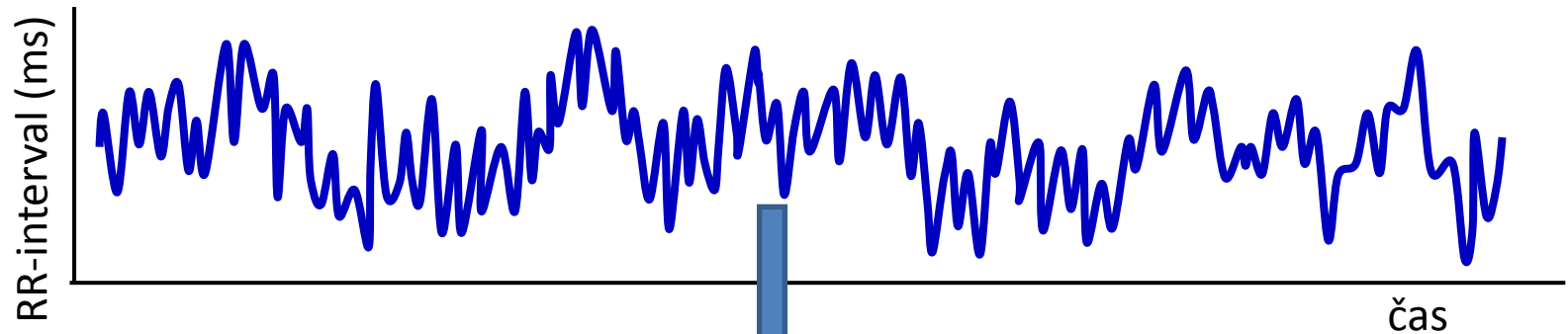
# Variabilita krevního tlaku

Signál: 5 minutová časová řada systolických tlaků tep po tepu



# Variabilita srdeční frekvence

Signál: 5 minutová časová řada RR intervalů měřených tep po tepu

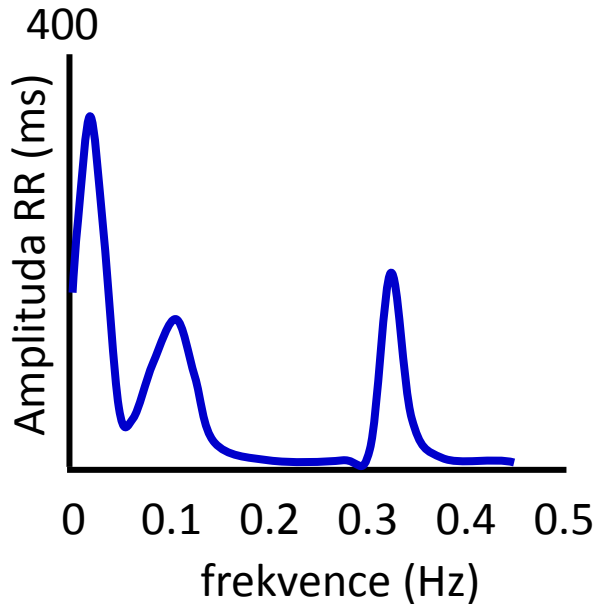


Spektrum srdeční frekvence a RR intervalů je téměř identické. Z hlediska spektrální analýzy (téměř) nezáleží na použití signálu RR intervalů nebo srdeční frekvence.

# Intermezzo: Podoba spekter

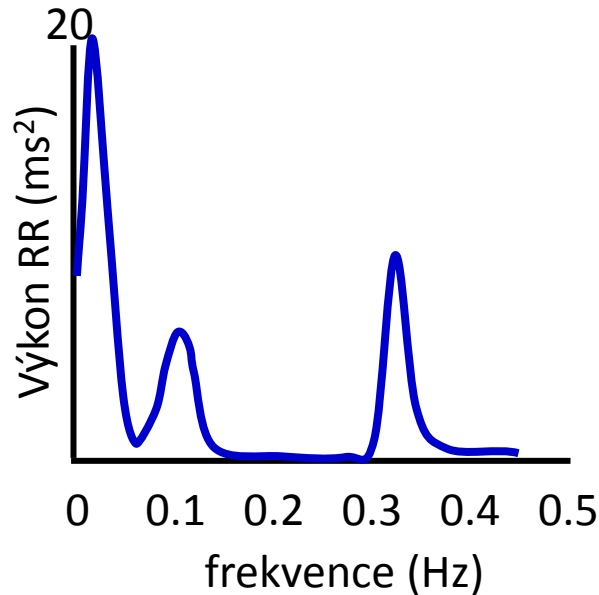
Příklad: spektra RR intervalů

Amplitudové (absolutní)  
spektrum



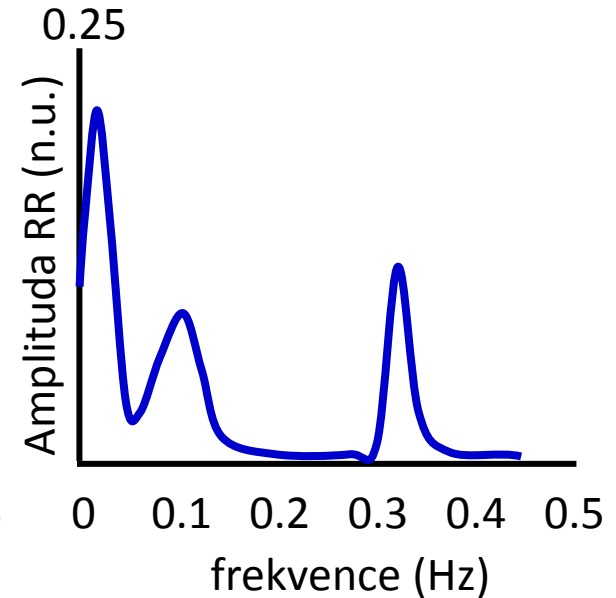
amplituda spektra by měla  
odpovídat amplitudě  
oscilace příslušné frekvence  
= směrodatná odchylka  
signálu

Výkonové  
spektrum



druhá mocnina  
amplitudového spektra,  
plocha pod křivkou =  
rozptyl

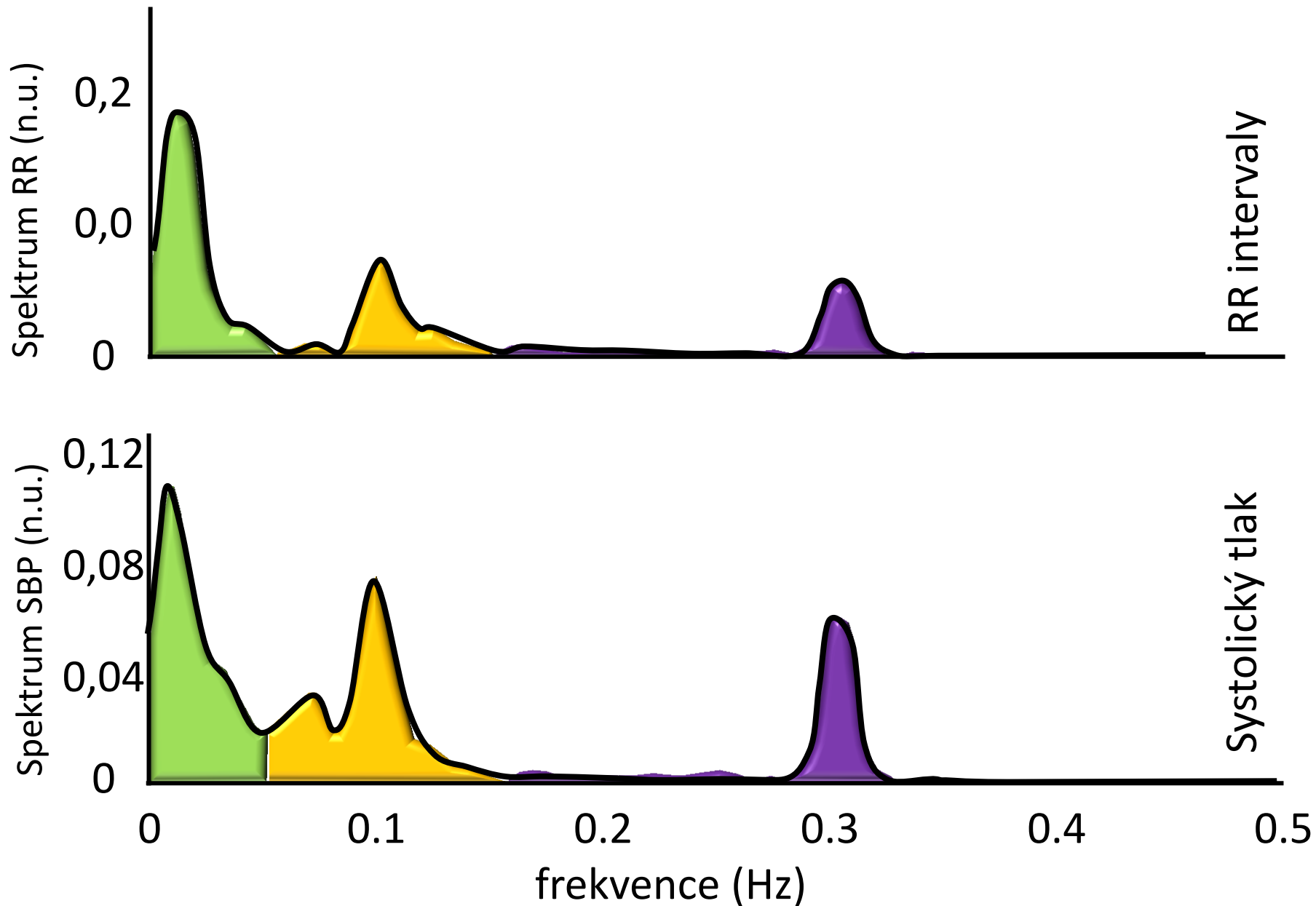
Normalizované (relativní)  
spektrum



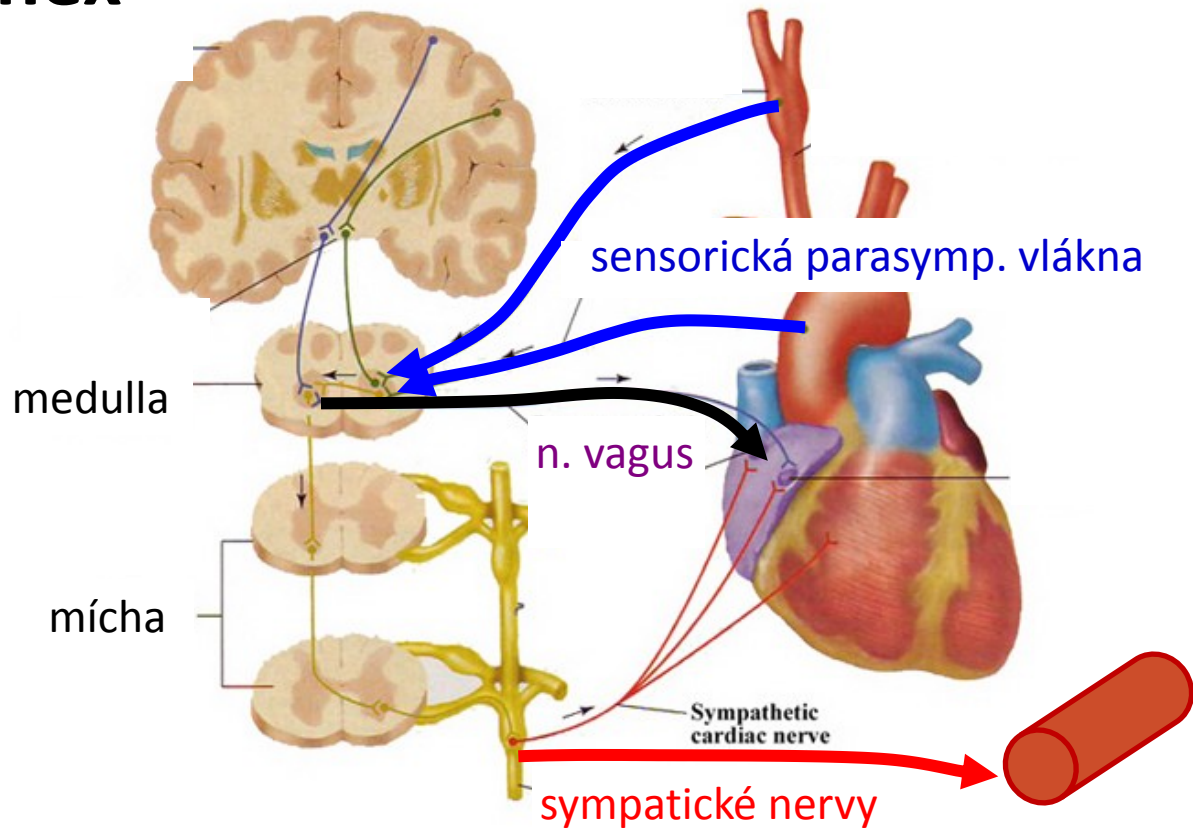
plocha pod křivkou = 1,  
znázorňuje relativní  
zastoupení jednotlivých  
frekvencí



# Spektra RR intervalů a systolického tlaku



# Baroreflex



Arteriální  
krevní tlak

=

Srdeční  
frekvence

\*

Systolický  
objem

\*

Celkový  
periferní odpor

# Baroreflex

Příklad: baroreflex

odporové arterie  
signál: periferní rezistence



srdce  
signál: srdeční frekvence



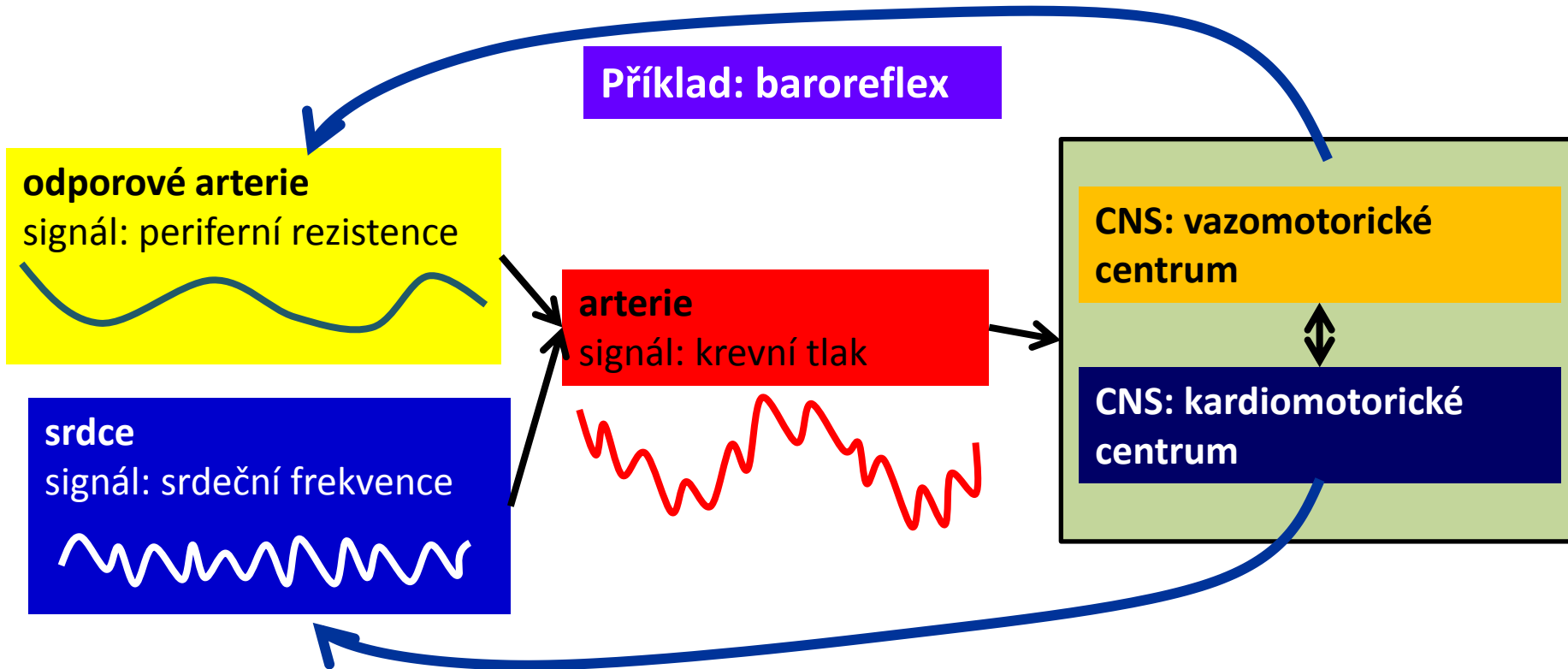
arterie  
signál: krevní tlak



CNS: vazomotorické  
centrum



CNS: kardiomotorické  
centrum



# Baroreflex

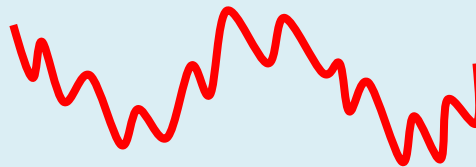
periferní (cévní, sympatická) větev baroreflexu

Příklad: baroreflex

odporové arterie  
signál: periferní rezistence



arterie  
signál: krevní tlak



CNS: vazomotorické centrum



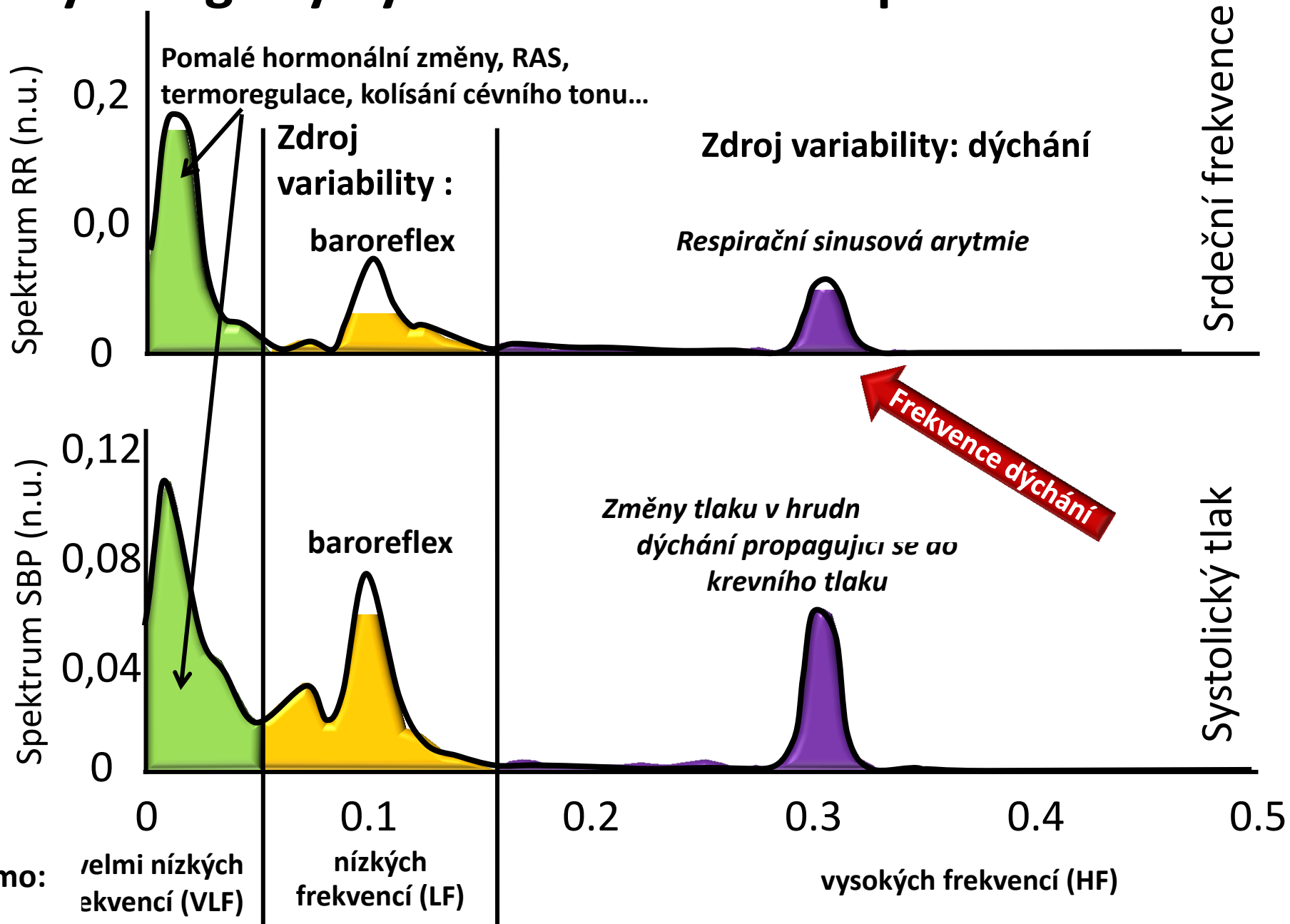
CNS: kardiomotorické centrum

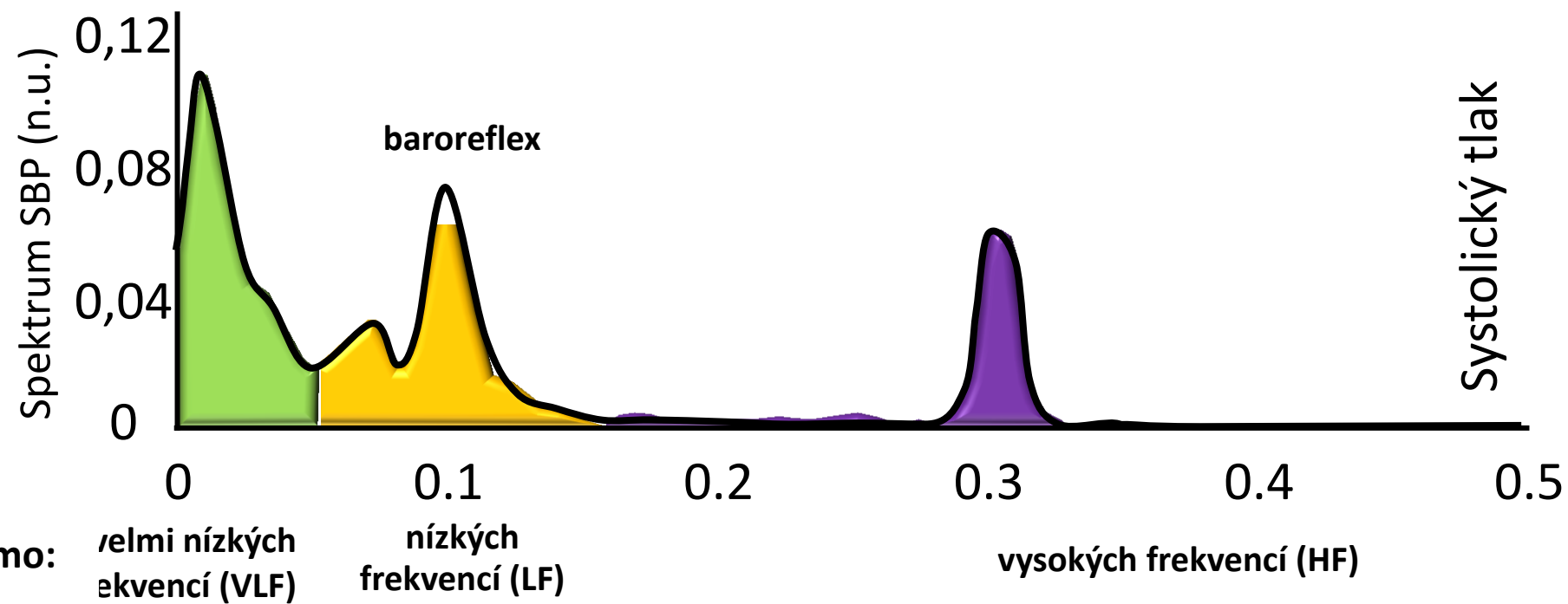
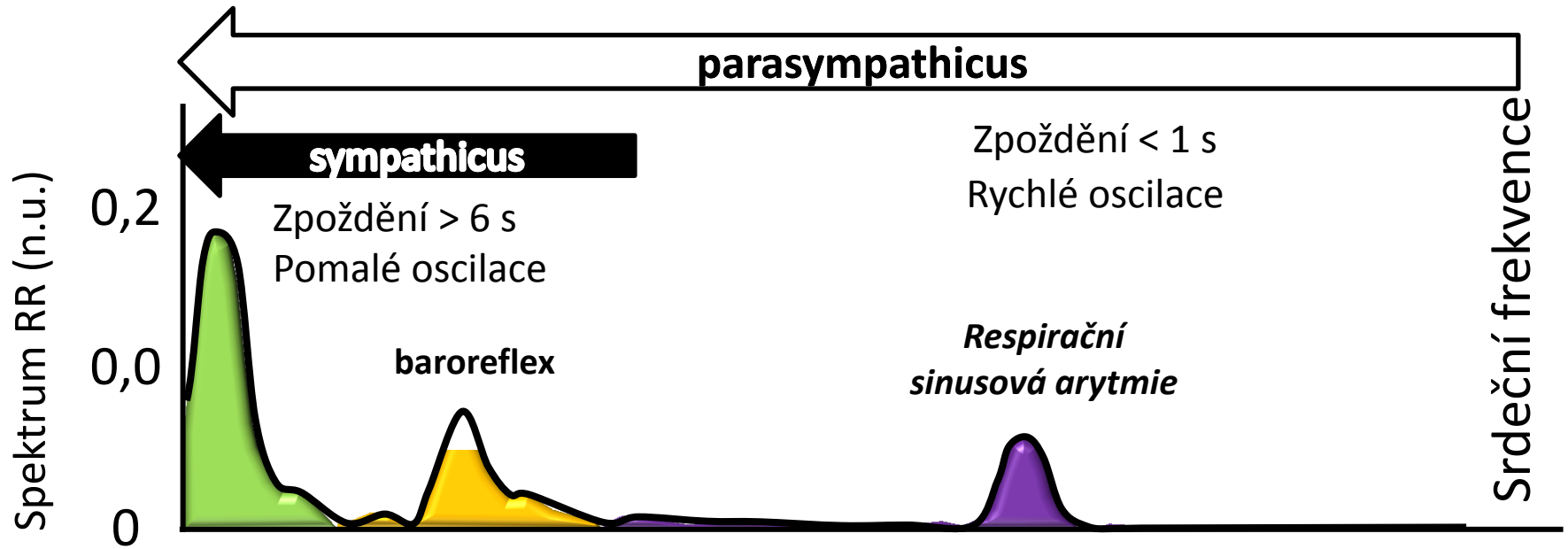
srdce  
signál: srdeční frekvence

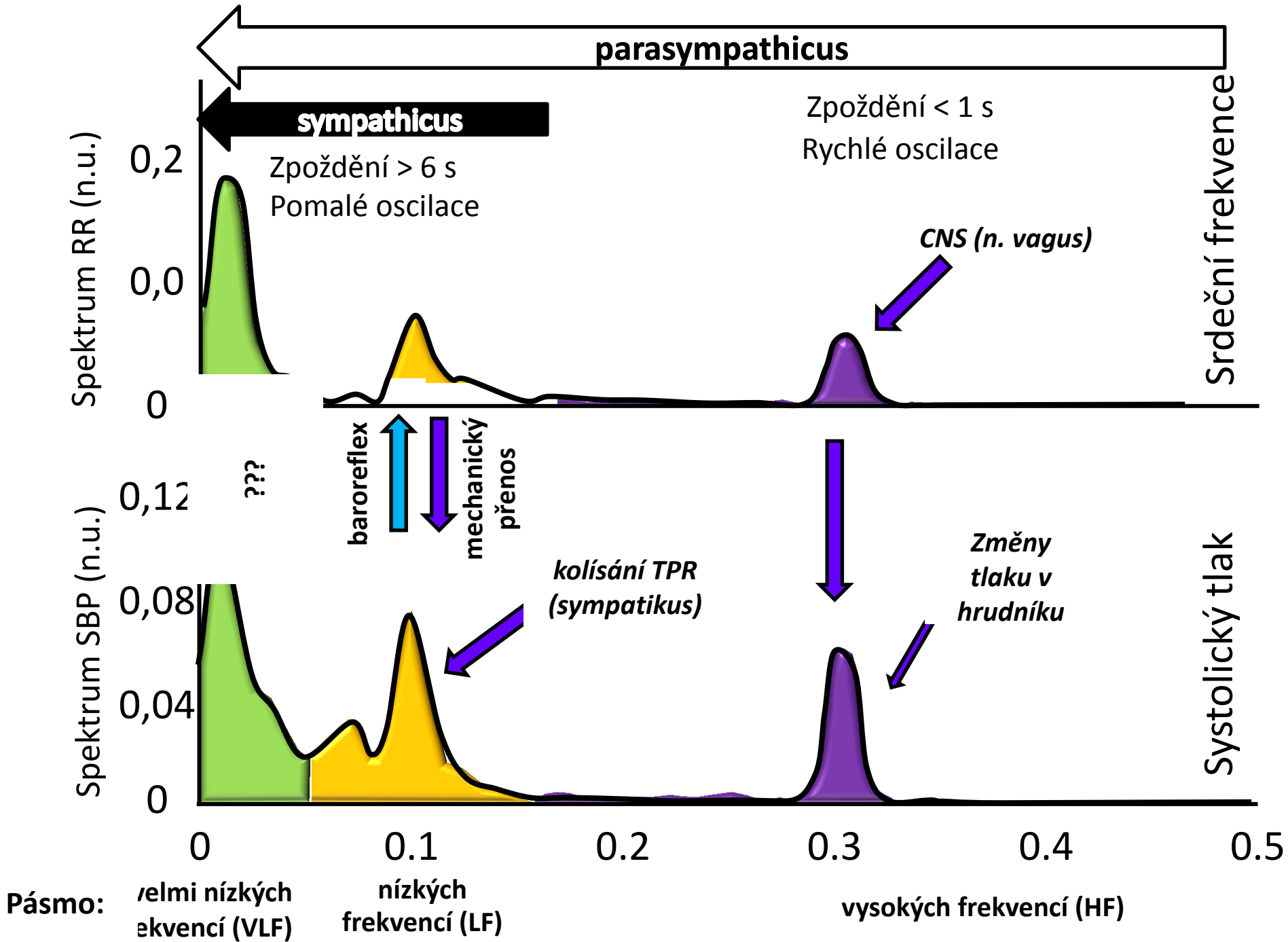


srdeční (parasymptická) větev baroreflexu

# Fyziologický význam – frekvenční pásma

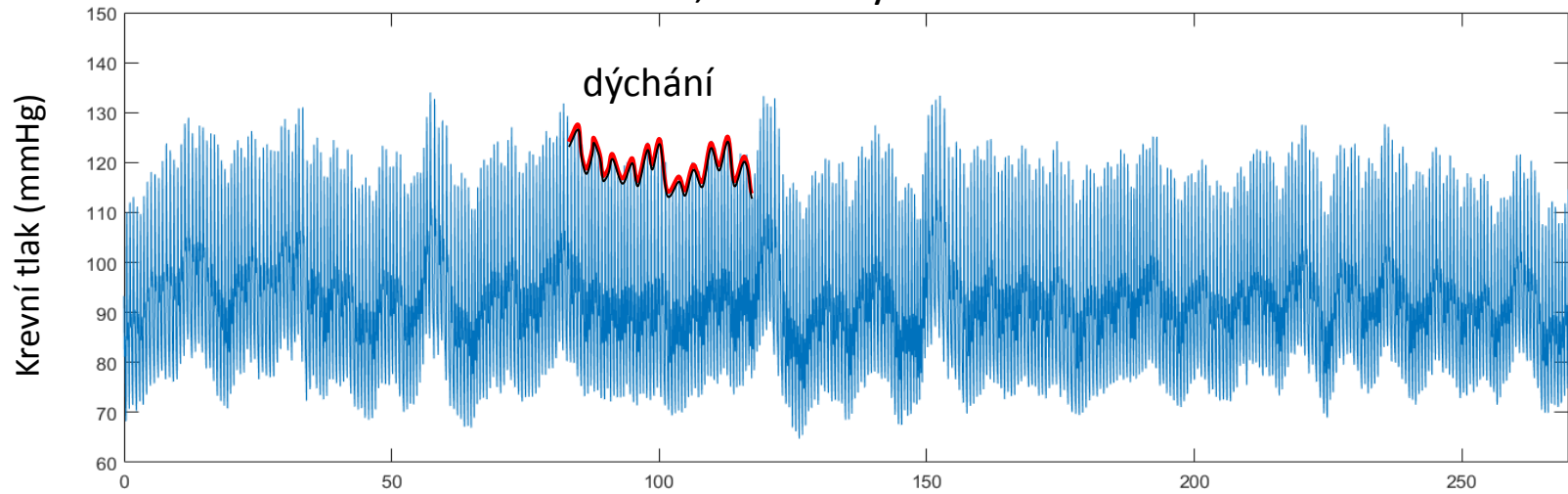




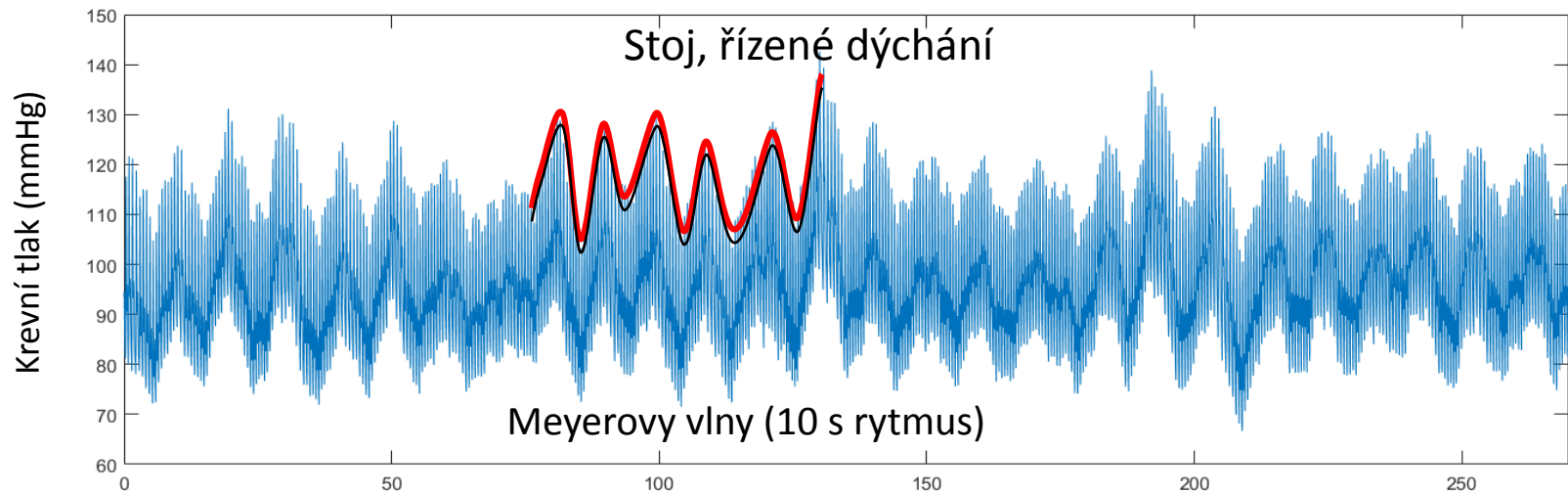


# Signál krevního tlaku (270 s)

## Sed, řízené dýchání



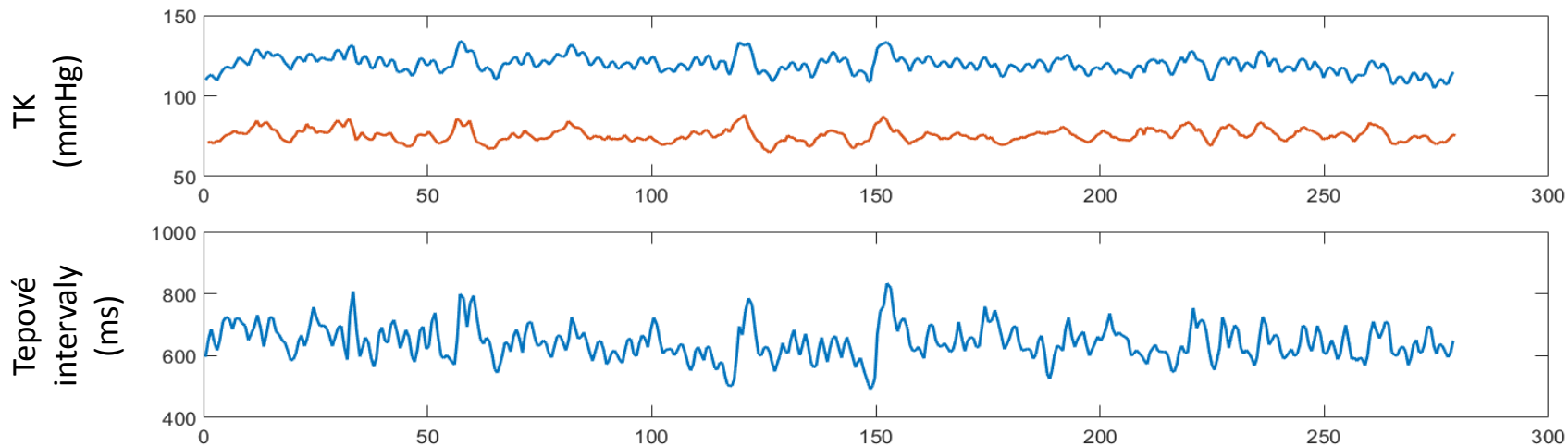
## Stoj, řízené dýchání



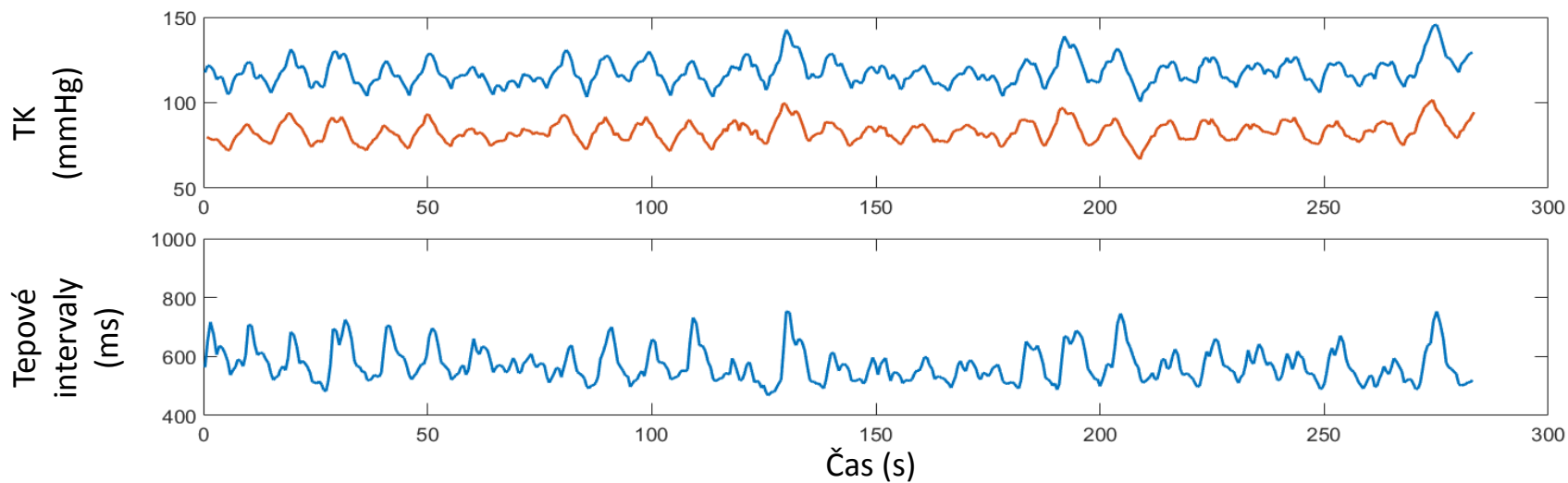


# sekvence STK, DTK a tepových intervalů

## Sed, řízené dýchání



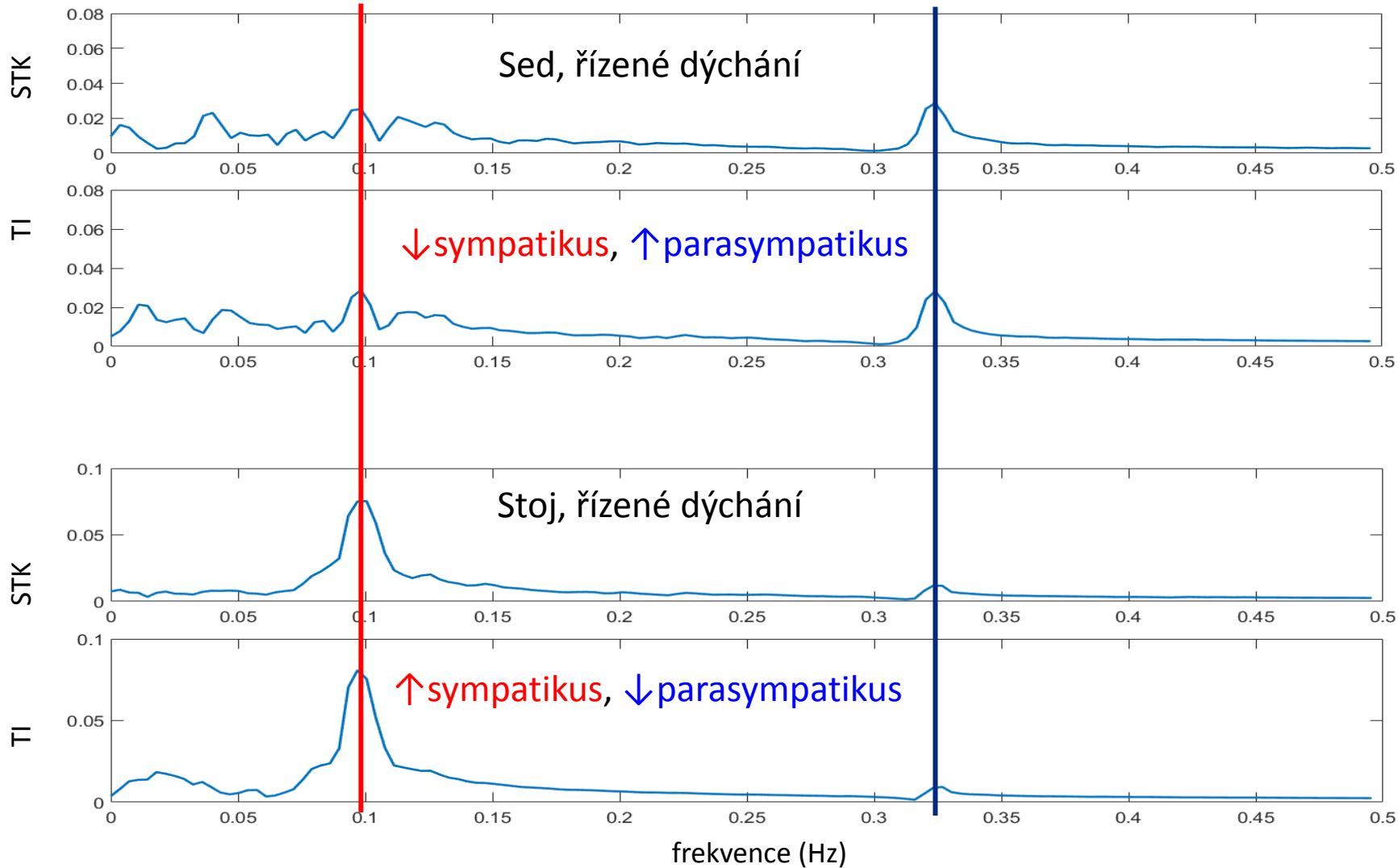
## Stoj, řízené dýchání



# Spektra STK a tepových intervalů

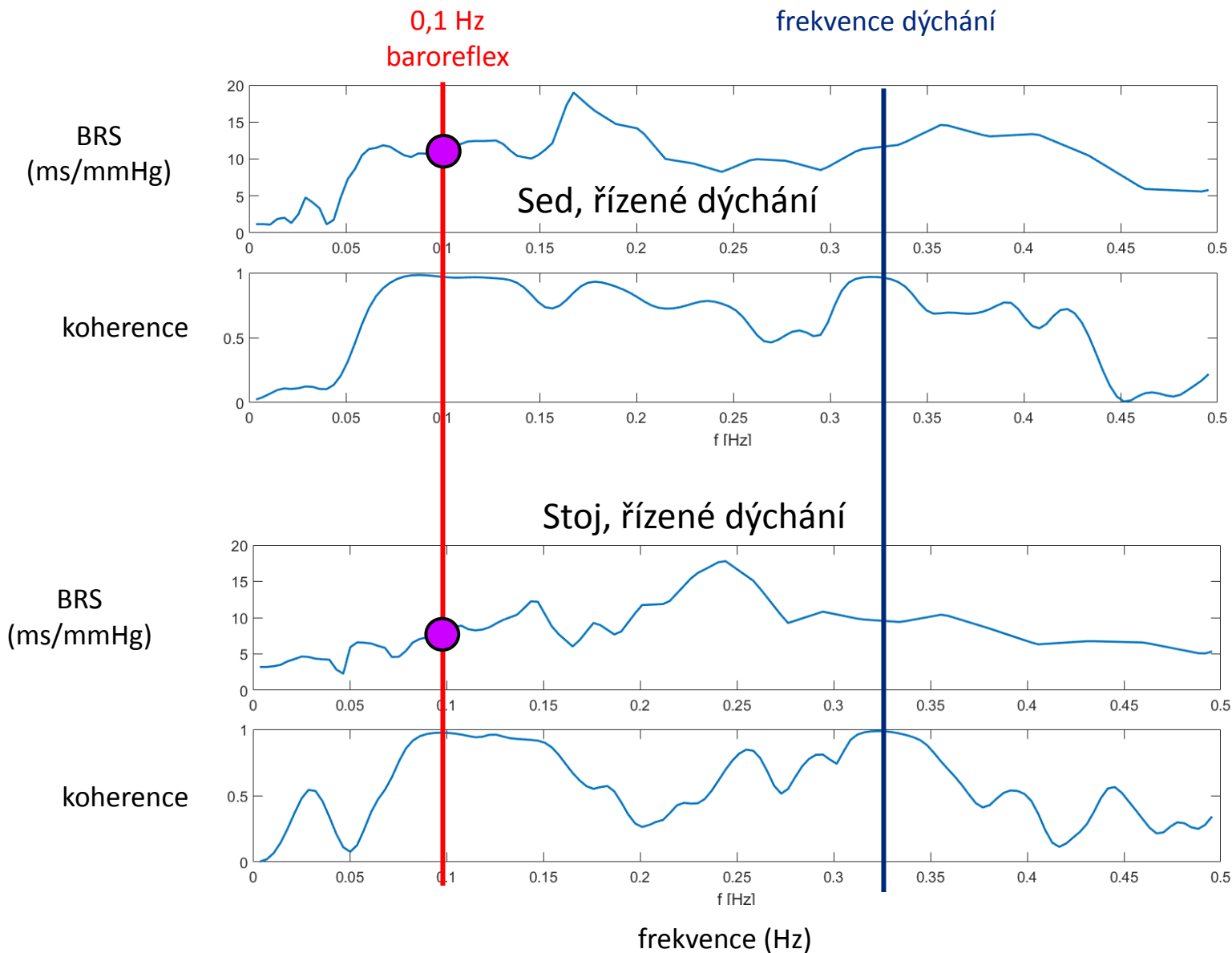
0,1 Hz  
sympatikus

frekvence dýchání  
parasympatikus



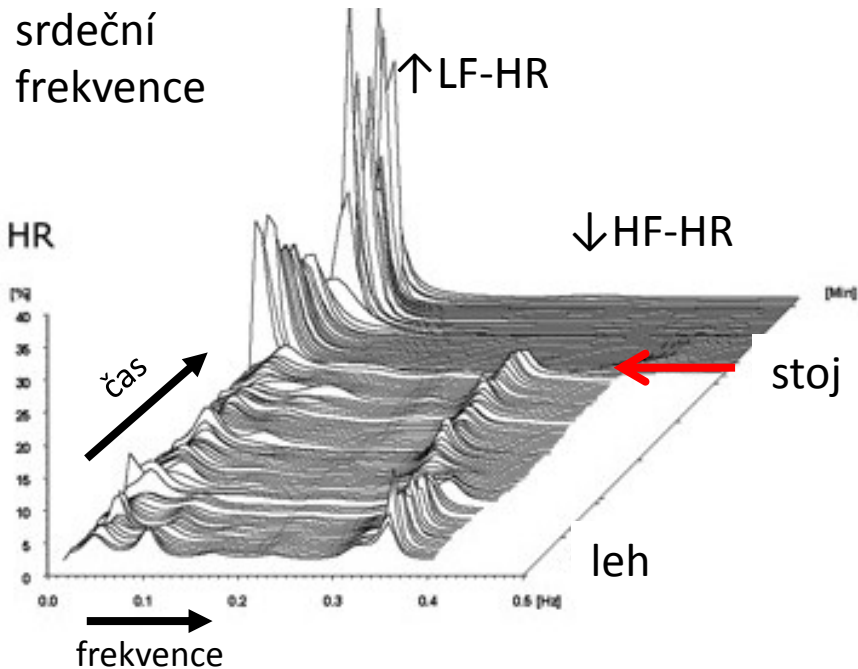
# Koherence a BRS

Koherence: synchronizace mezi signály (korelace pro každou frekvenci)

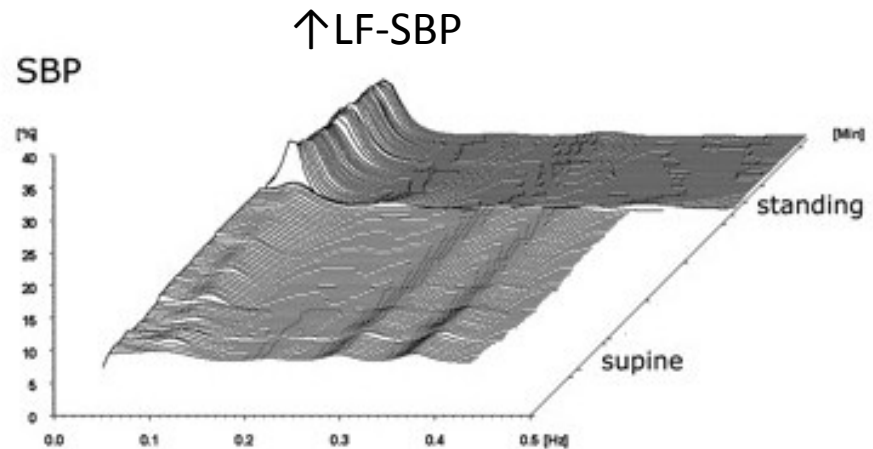


# Změny variability: ortostatická zátěž

Sympato-vagální poměr: LF-HR/HF-HR



systolický tlak

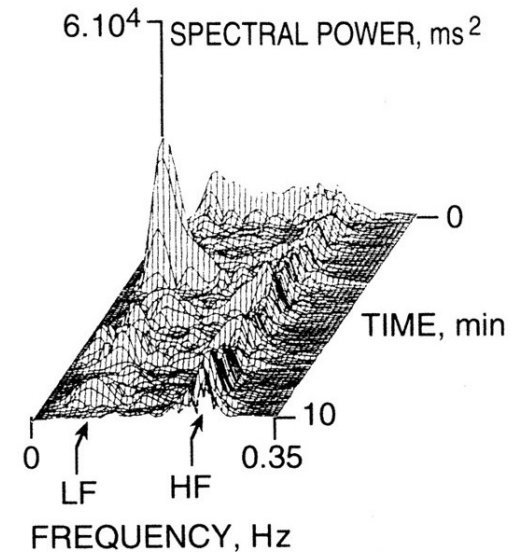
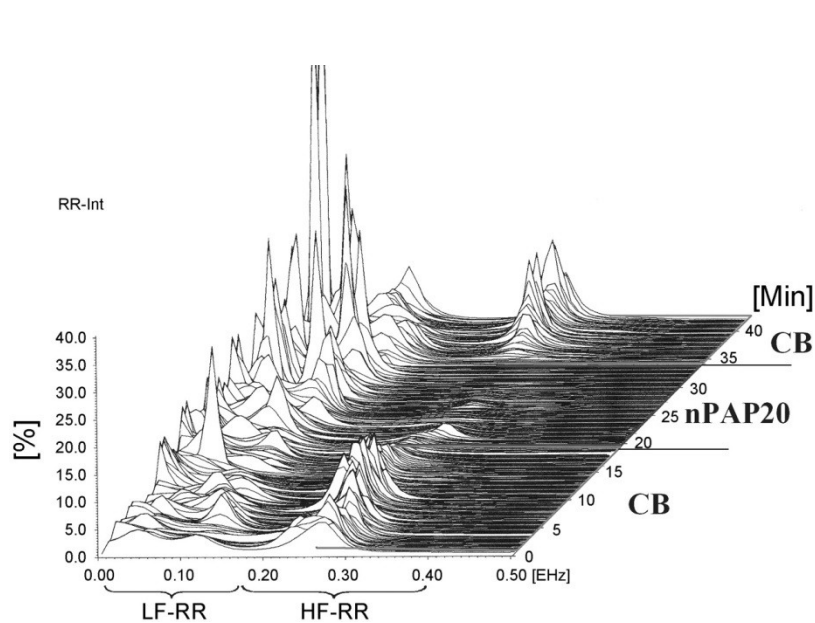


## Ortostatická zátěž:

- Zvýšení aktivity sympatiku → zvýšení variability HR a SBP nízkých frekvencí (LF)
- Snížení aktivity parasympatiku → pokles variability HR na dechových frekvencích (HF)

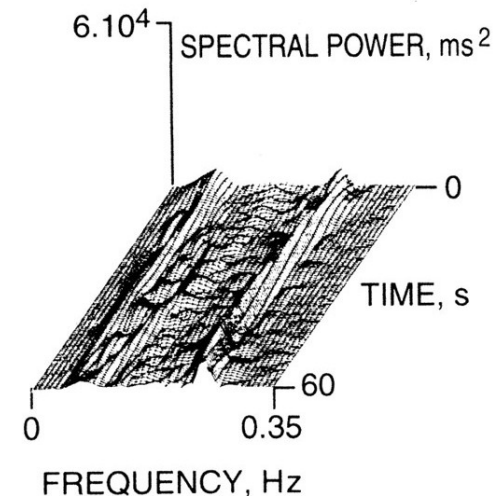
**➡ HODNOCENÍ FUNKCE ANS**

# Změny variability srdeční frekvence (HRV)

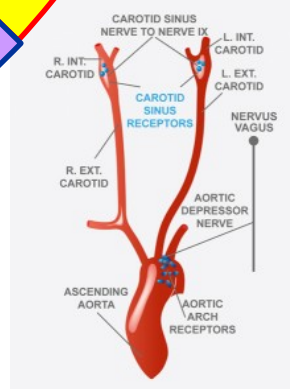
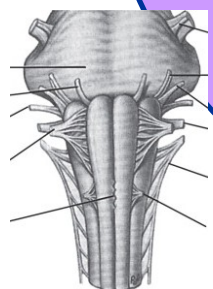
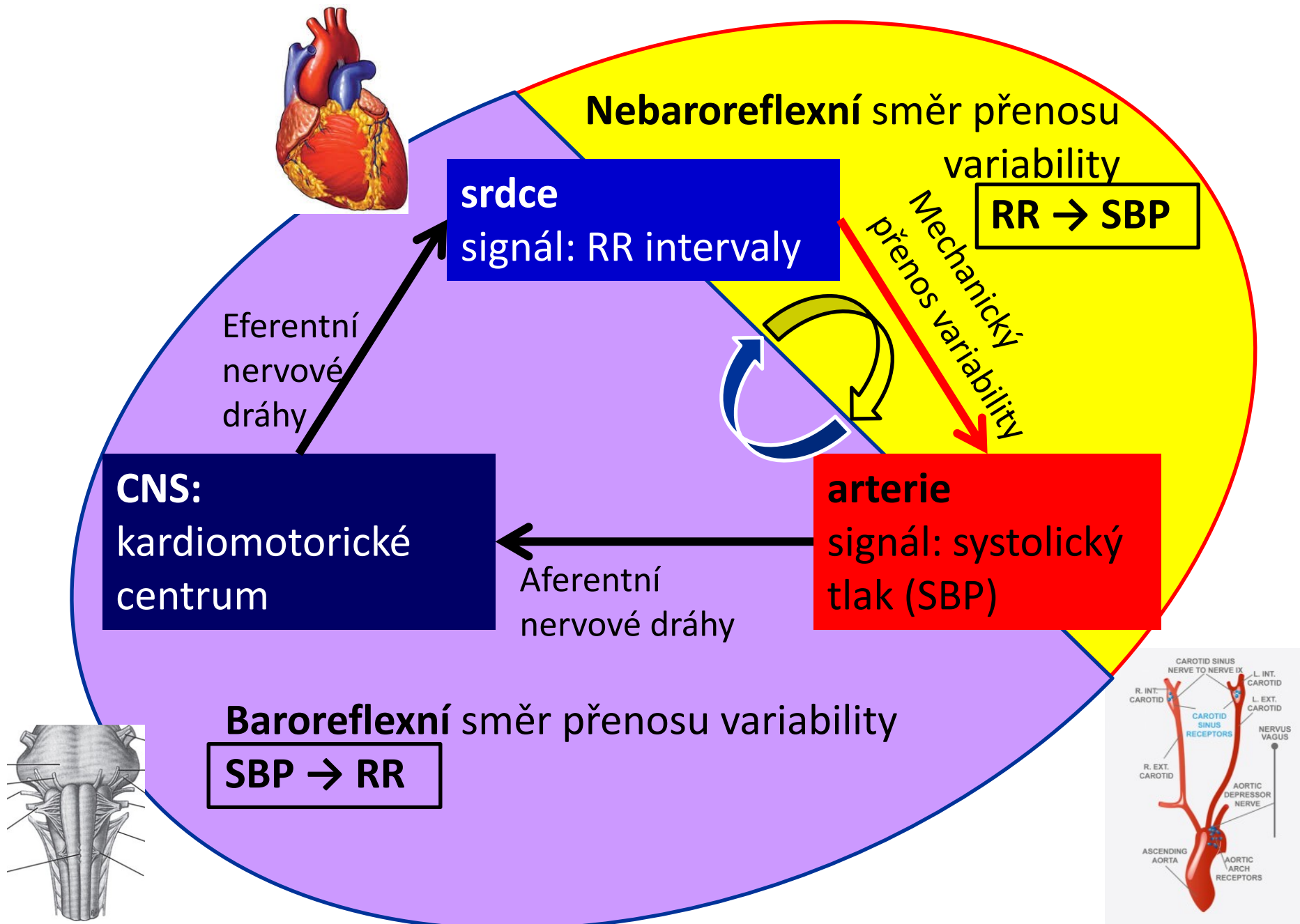


Variabilita ve frekvenčním pásmu HF klesá při jakékoliv stresové situaci (↑sympatikus)

- Fyziologické – sport, mentální stres
- Patologické – diabetes, srdeční selhání
- Transplantované srdce
- **Jeden z prediktorů náhlé srdeční smrti**



# Hodnocení funkce srdeční větve baroreflexu



# Hodnocení funkce srdeční větve baroreflexu

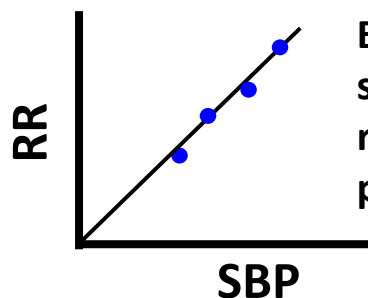
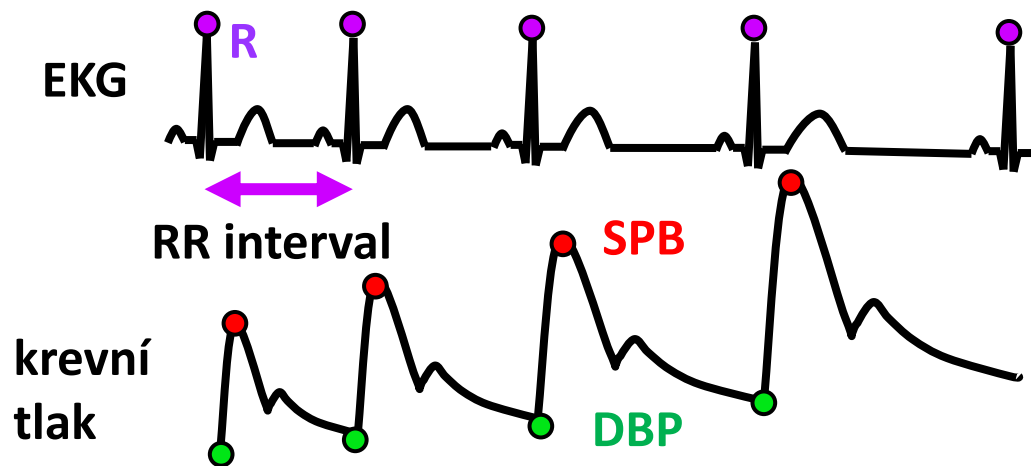
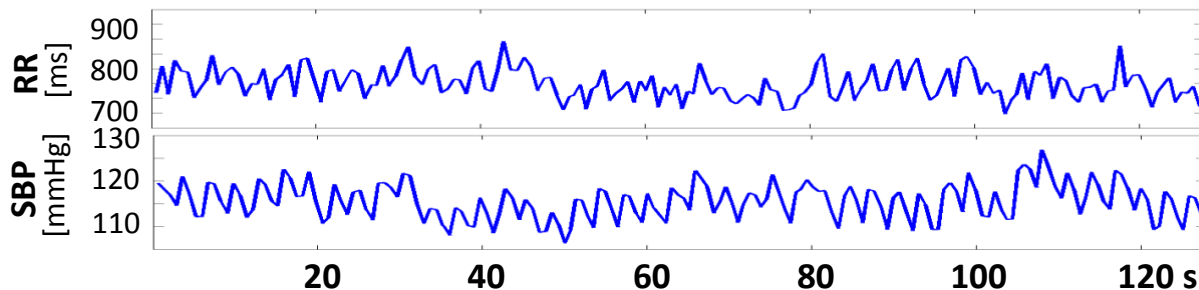
- SBP a RR se vzájemně ovlivňují prostřednictvím baroreflexu  
→ **funkci baroreflexu lze odhadnout na základě analýzy vzájemné interakce obou signálů**
- Základní (*někteří klinici o něm slyšeli*) parametr:
  - citlivost baroreflexu (BRS, baroreflex sensitivity)
- Další parametry (*často lepší, ale pro klinika moc matematiky*)
  - Koherence (spektrální)
  - Efektivita baroreflexu (v časové oblasti)
  - Symbolická analýza (nelineární metoda)
  - Indexy kauzality (nelineární, podmíněná entropie)
  - Kauzální koherence (spektrální)
  - Vyhodnocení zpoždění mezi RR a SBP
  - ....atd. (*ala matematici se nudili*)

# Citlivost baroreflexu (BRS)

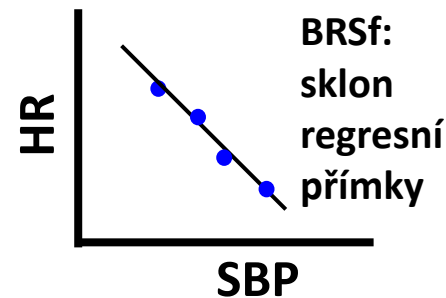
Vyšetření funkce  
**srdeční větve**  
**baroreflexu** na základě  
**vztahu SBP a srdeční**  
**frekvence (intervalů)**

**BRS:** změna **délky srdečního**  
**cyklu** vyvolaná změnou **SBP** o  
1 mmHg [ms/mmHg]

**BRSf:** změna **srdeční**  
**frekvence** vyvolaná změnou  
**SBP** o 1 mmHg [mHz/mmHg]



BRS:  
sklon  
regresní  
přímky



BRSf:  
sklon  
regresní  
přímky



# Citlivost baroreflexu - výpočet

## Laboratorní metody:

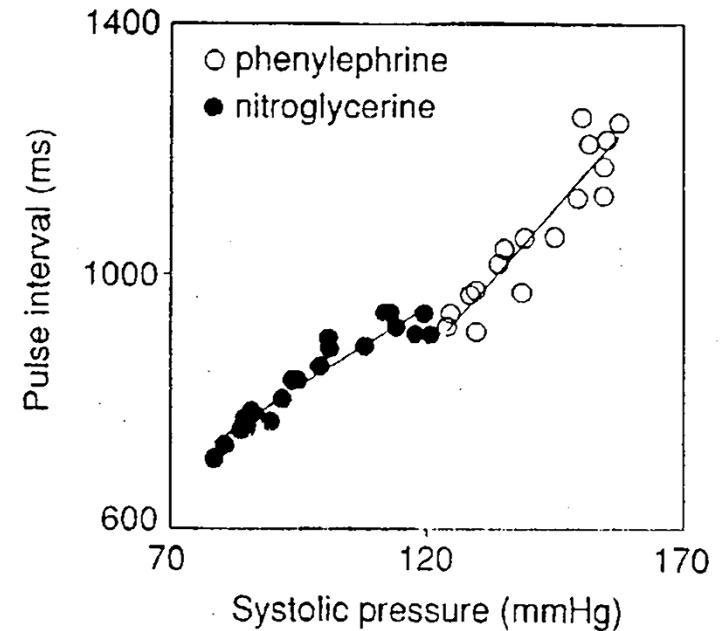
- aplikace phenylephrinu (standardní)
- neck suction
- Valsalvův manévr

## Spontánní metody:

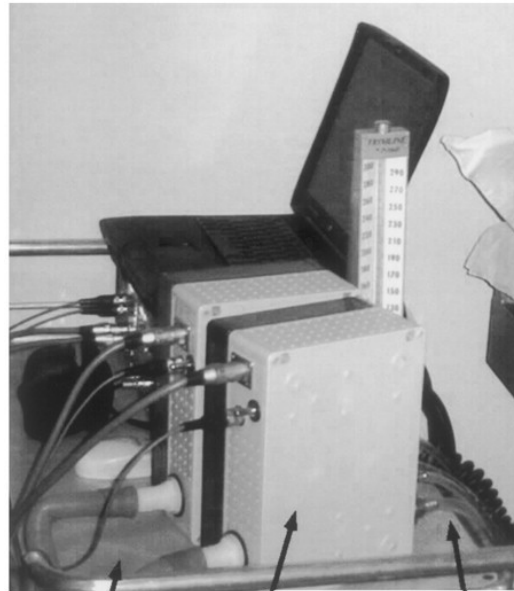
**v časové doméně:** sekvenční analýza

**ve spektrální doméně:** vzájemná spektrální analýza,  $\alpha$ -index

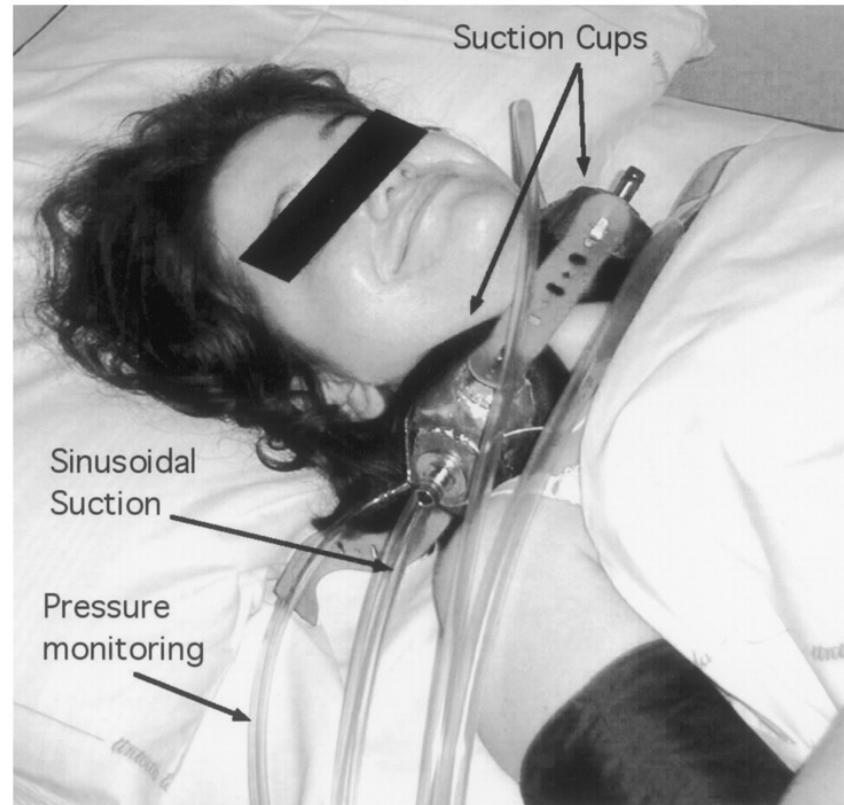
## *Bolus injections of vasoactive drugs*



# Citlivost baroreflexu – metoda neck suction



Constant suction    Mechanical valves    Sinus.suction (to the patient)



Furlan R et al. *Circulation* 2003;108:717-723

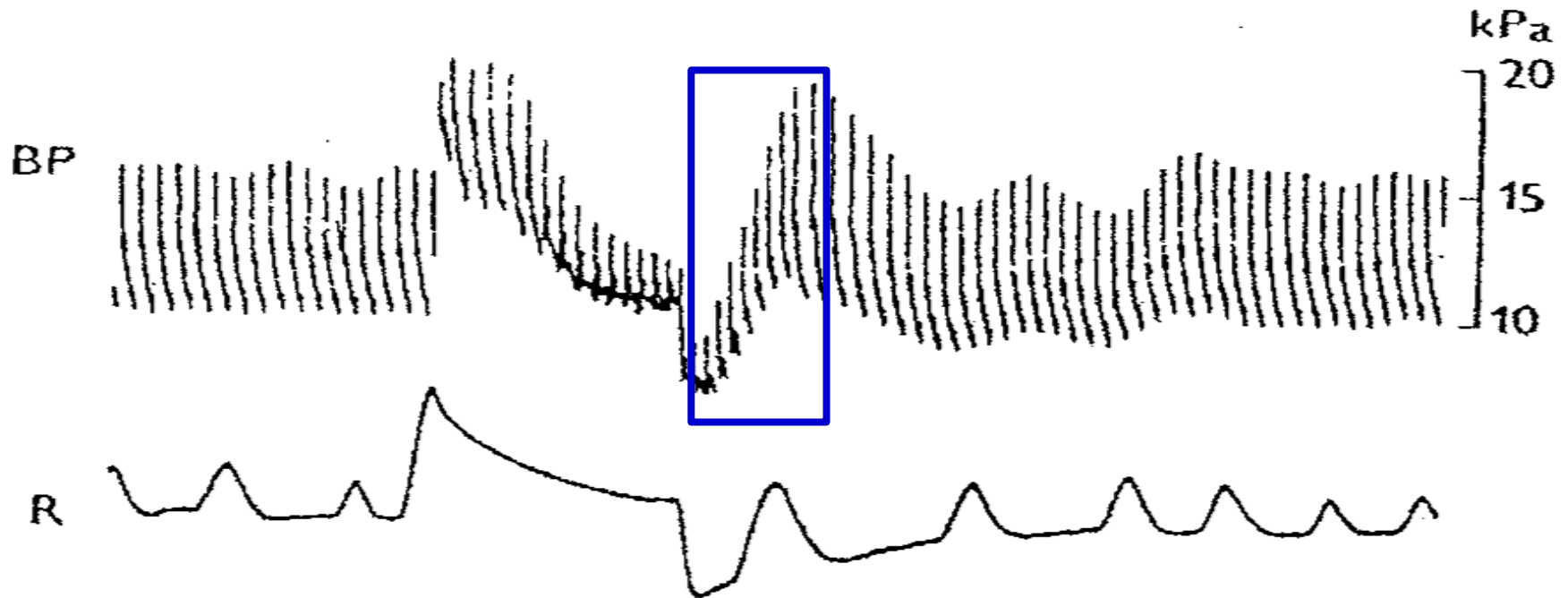
Stimulace karotických baroreceptorů přetlakem nebo pod tlakem se současným záznamem RR

# Valsalvův manévr

IV fáze manévru :

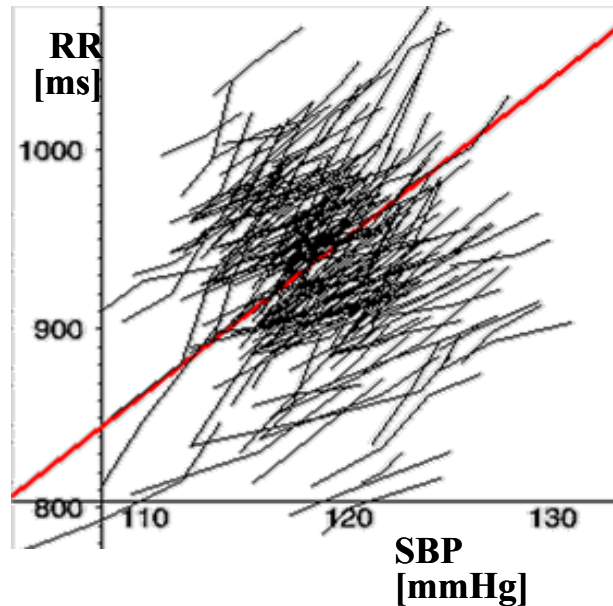
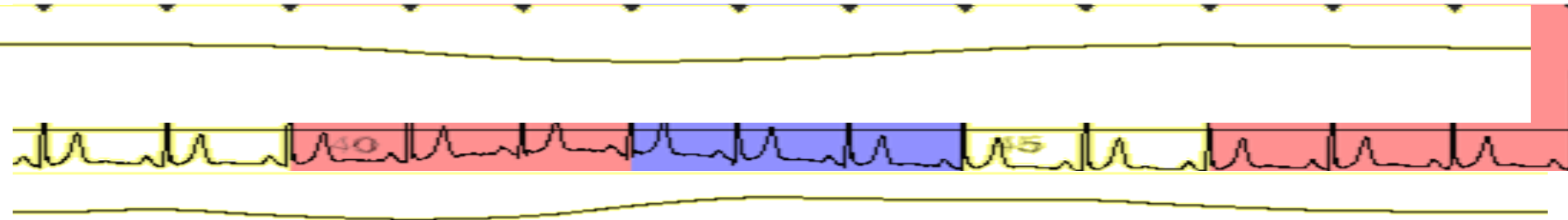
uvolnění nitrohruďního tlaku → zvýšení žilního návratu

→ zvýšení krevního tlaku → (baroreflex) → prodlužování RR



# Sekvenční metoda v časové doméně

Hledání sekvencí vzestupu SBP následovaných prodlužováním RR a výpočet jejich průměrného sklonu



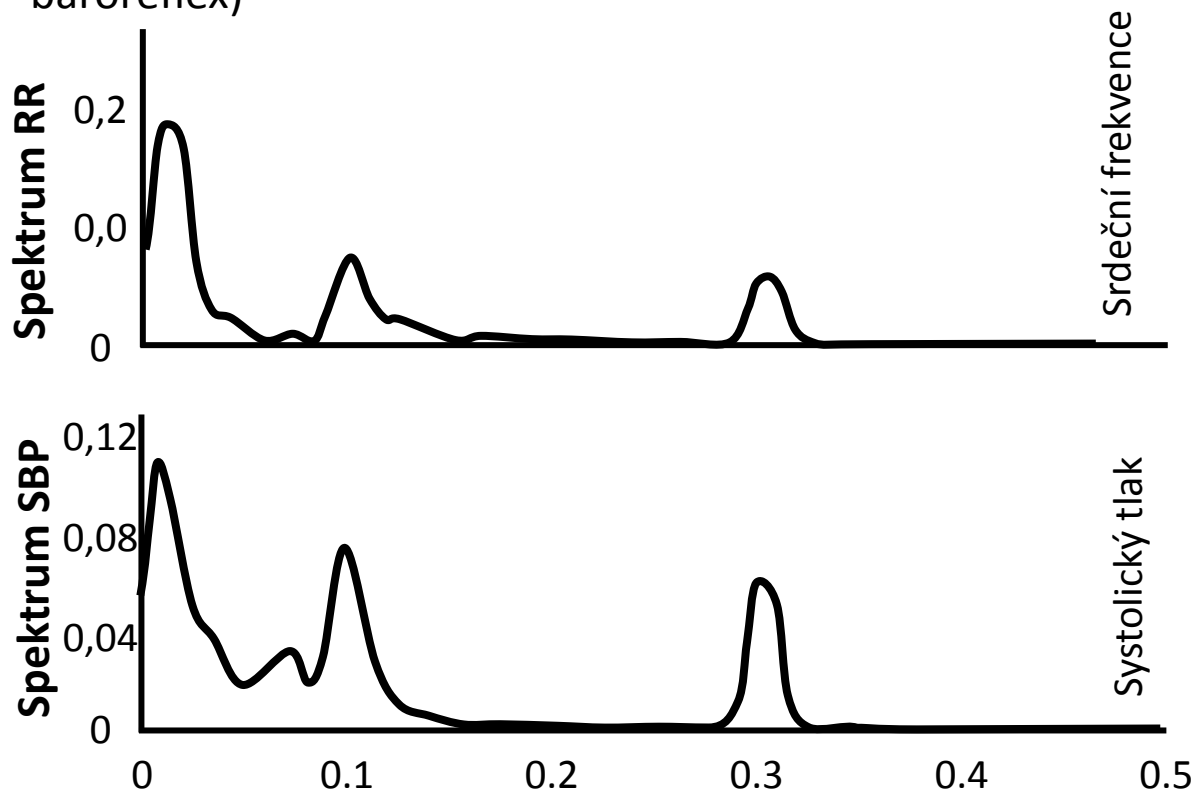
# Spektrální metoda výpočtu

BRS: Změna **RR** vyvolaná změnou **STK** o 1 mmHg [ms/mmHg]

- Změna RR – amplituda RR ve spektru RR
- Změna SBP – amplituda SBP ve spektru SBF
- → stačí podělit spektra → alfa index

$$\text{alfa index} = \frac{\text{spektrum RR}}{\text{spektrum SBP}}$$

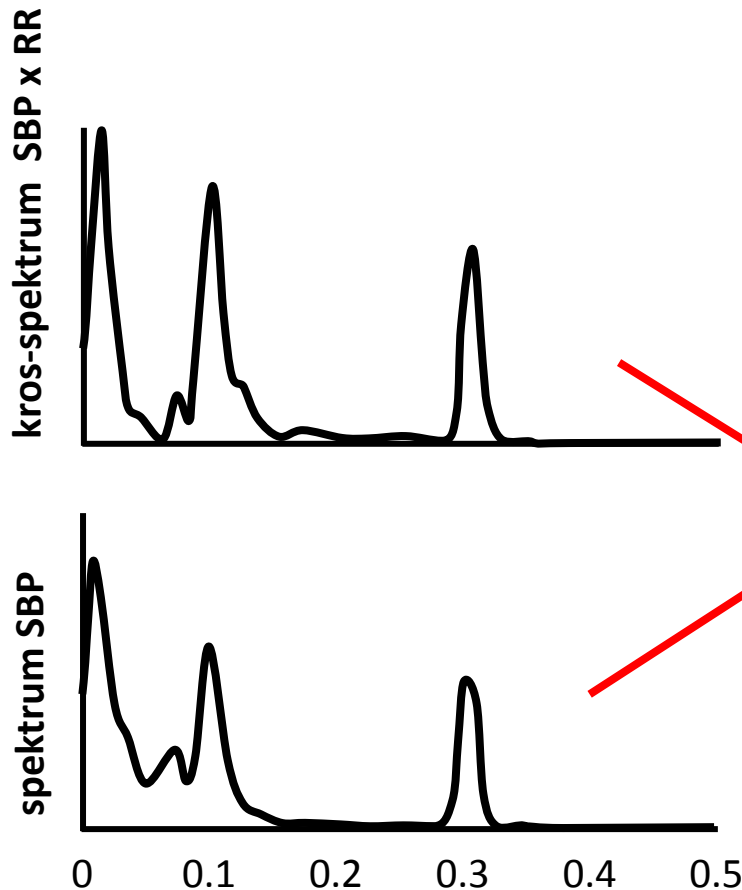
- Problém – ne každá oscilace v RR má původ ve změnách SBP (zdrojem často není baroreflex)



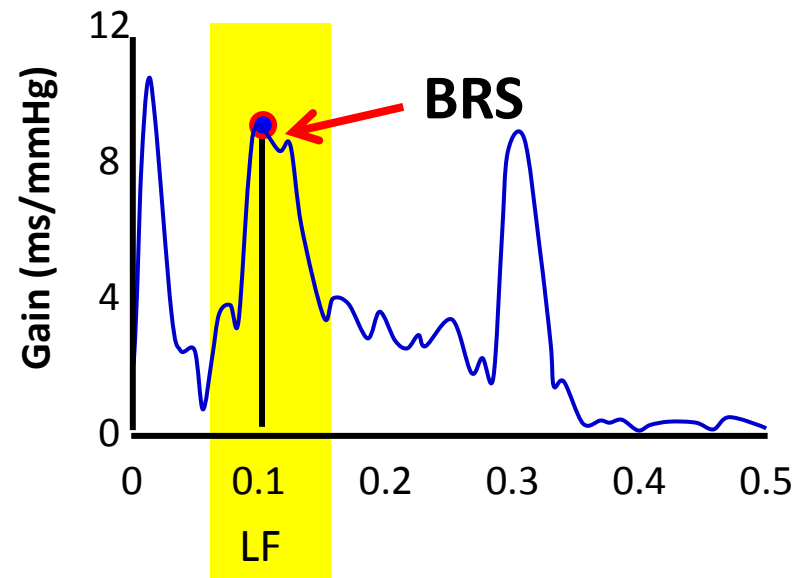
# Spektrální metoda výpočtu

krosspektrum (vzájemné spektrum) RR a SBP:

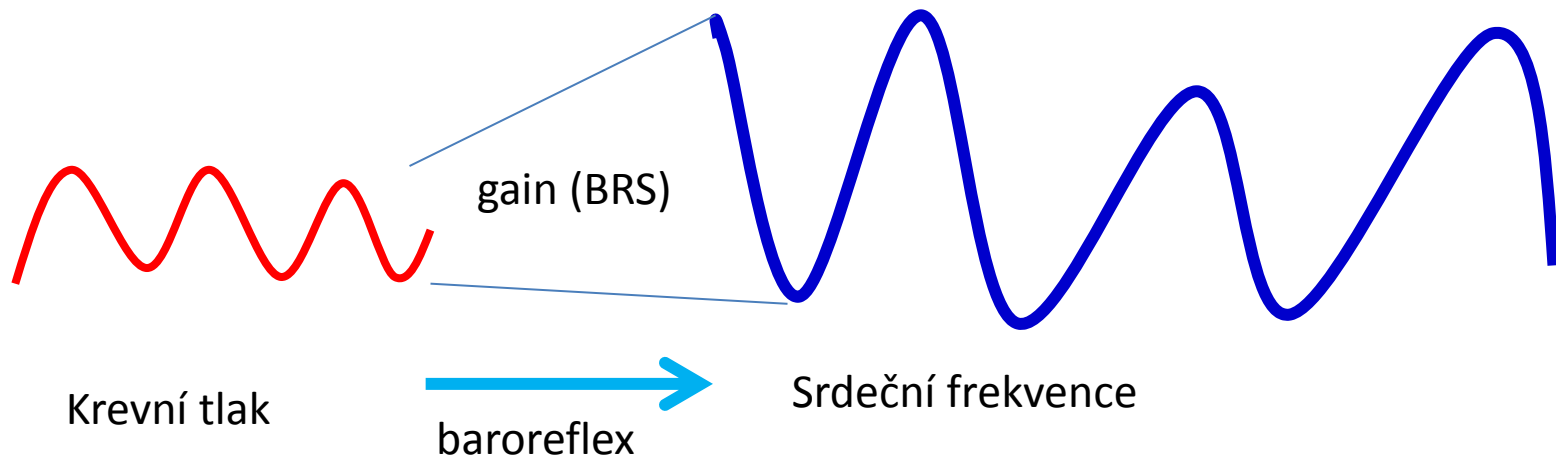
- Spektrum obsahující jen ty frekvence, které se vyskytují v obou signálech RR a SBP současně
- Výhoda – lze vybírat frekvenční pásmo



$$\text{gain} = \frac{\text{kross - spektrum RR x SBP}}{\text{spektrum SBP}}$$

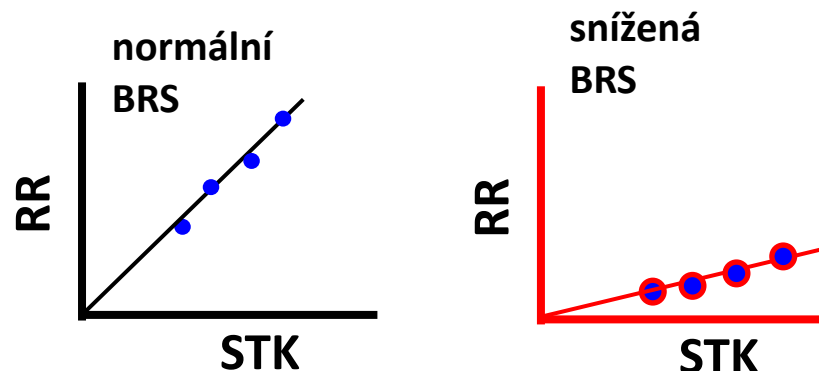


# Citlivost baroreflexu – jiné znázornění



# Citlivost baroreflexu – fyziologický význam

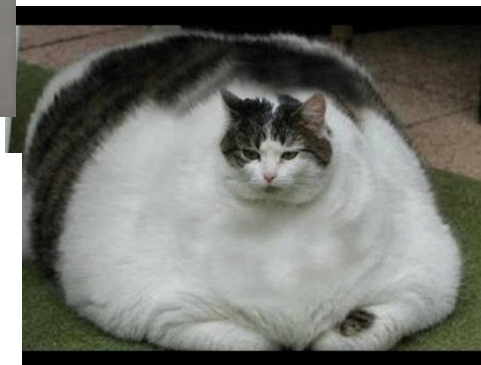
- cíl baroreflexu – regulace změn BP prostřednictvím změn RR a TPR
- srdeční větev baroreflexu je zprostředkována vagem
  - BRS je vyšší při vyšší aktivitě vagu a snížena při vyšší aktivitě sympatiku
  - BRS je snížena ve stresových stavech fyziologických i patologických
  - BRS je závislá na délce RR intervalu – kratší RR – nižší BRS
- **dlouhodobě snižená BRS je odrazem poruchy regulace krevního tlaku – představuje zvýšené kardiovaskulární riziko**





# Příčiny snížené BRS

- Fyziologicky
  - psychický stres – zvýšená sympatická aktivita
  - fyzická zátěž – zvýšená sympatická aktivita
  - Ve vyšším věku
- Patologicky
  - hypertenze – snížená citlivost baroreceptorů (ateroskleróza, ztuhlá stěna arterií)
  - diabetes – diagnostika neuropatie (porucha ANS)
  - Chronická deprese (neurogení)
  - srdeční selhání – srdce jako orgán neodpovídá
  - Transplantované srdce - denervace
  - infarkt myokardu – srdce jako orgán neodpovídá

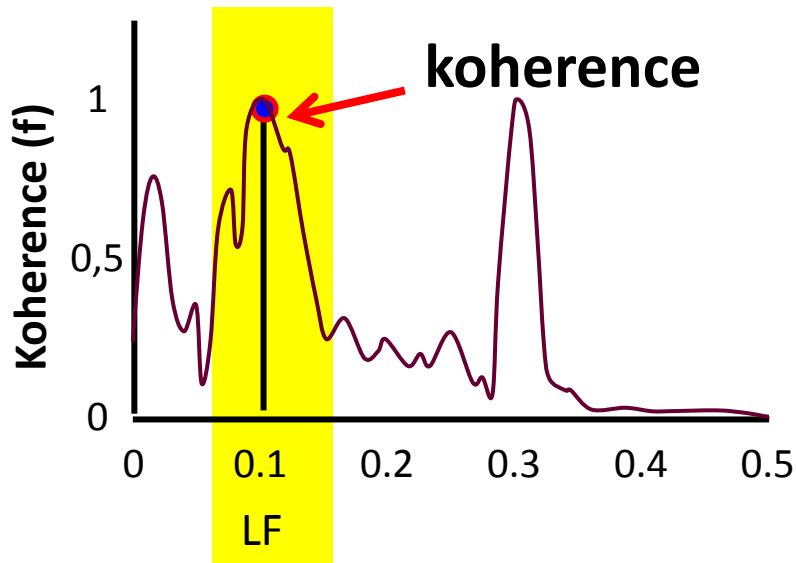


# Spektrální metoda výpočtu - koherence

$$\textit{gain} = \frac{\textit{kross - spektrum RR x SBP}}{\textit{spektrum SBP}} = \textit{alfa index} \cdot \textit{koherence}$$

Koherence (analogie korelace)

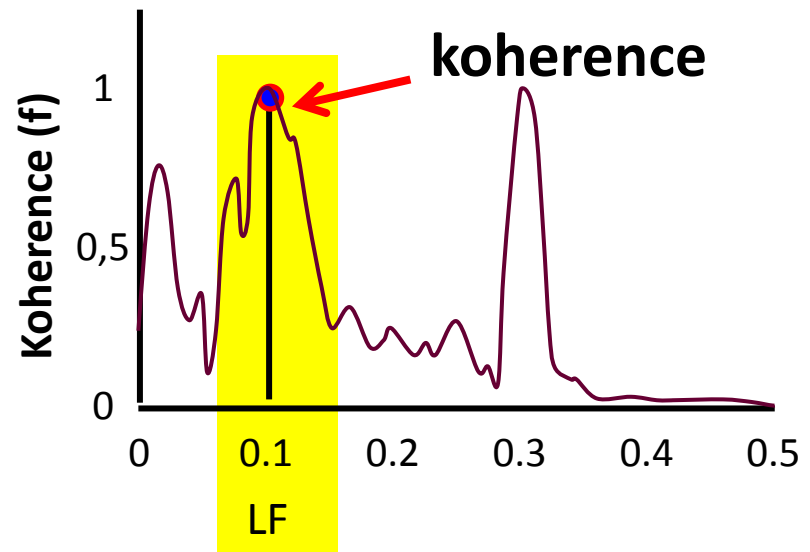
- popisuje jakousi míru synchronicity mezi signály
- koherence = 1 → oba signály obsahují totožnou oscilaci na dané frekvenci (jsou na dané frekvenci plně synchronizované)
- koherence = 0 → signály spolu nemají žádný vztah



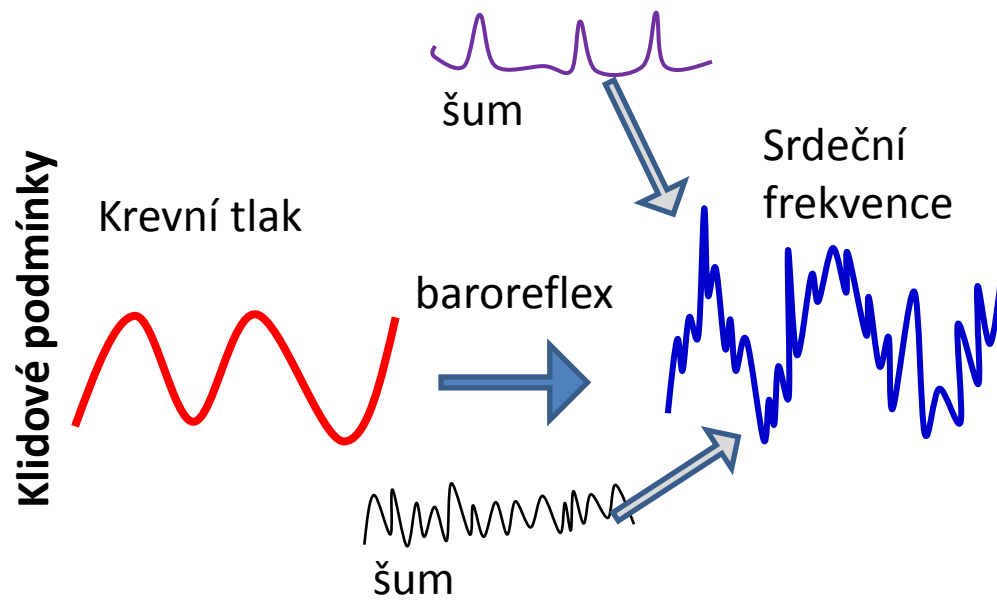
# Koherence - fyziologický význam

Snížená koherence je znakem poruchy funkce baroreflexu – nervové dráhy nepřenáší informaci z SBP do RR

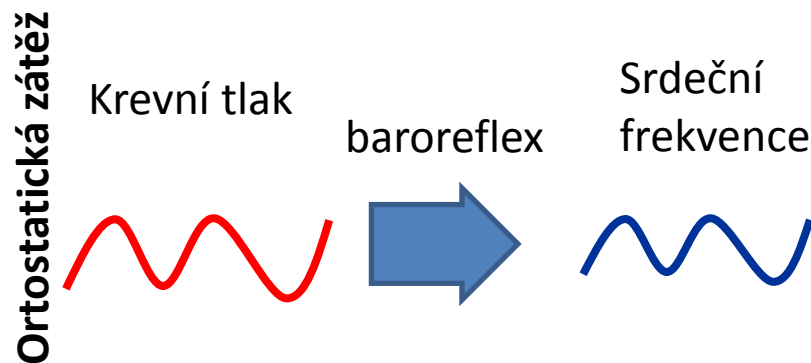
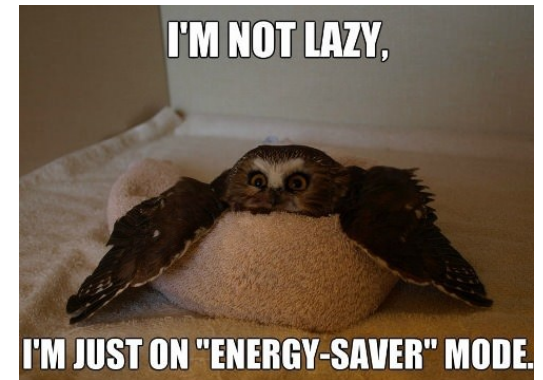
- Koherence se zvyšuje během ortostatické zátěže, kdy baroreflex aktivní (Snížená koherence během ortostatické zátěže předchází synkopě)
- Dostatečná koherence je podmínkou validity BRS
- Je citlivá na poruchu regulace tam, kde BRS není (není tak závislá na RR intervalu jako BRS)
- Snížená koherence je znakem baroreflexní desynchronizace, rozpojení regulační smyčky



# Koherence během ortostatické zátěže



Variabilita srdeční frekvence je vysoká, ale jen málo z variability je dáno baroreflexem – nízký přenos informace baroreflexem - nízká koherence



Variabilita srdeční frekvence je nízká, ale z většiny dána baroreflexem – zvýšený přenos informace baroreflexem - vysoká koherence („baroreflex musí pracovat a srdce nemá čas na hlouposti, tzn. šum“)

# Nevýhody všech těchto metod

- Rytmus musí být sinusový, bez extrasystol (což je u starších problém)
- Záznam musí být dostatečně dlouhý (beat-to-beat signál alespoň 5 minut dlouhý)
- V případě analýzy funkce baroreflexu je hodnocena jen srdeční větev, chybí informace o variabilitě periferní rezistence
- Zanedbání kauzality baroreflexního a nebaroreflexního přenosu variability
- Stacionarita signálu

# (1) Co si pamatovat?

- Variabilita oběhových rytmů podává informaci o regulaci kardiovaskulárního systému
- Hodnocené parametry (časové řady):
  - Nejčastěji hodnocený: beat-to-beat srdeční frekvence (nebo RR intervaly) – snadné měření (EKG)
  - Druhý často hodnocený: sekvence systolického tlaku (lehce těžší měření, Peňázova metoda)
- Hlavní metody hodnocení variability jednoho signálu
  - Variace na směrodatné odchyly (někdy se v klinice i používají a některé přístroje je mají implementované)
  - Spektrální analýza
- Hlavní metody hodnocení vztahu dvou signálů
  - Citlivost baroreflexu (definice: změna RR vyvolaná změnou SBP o 1 mmHg)

## (2) Co si pamatovat?

- **variabilita srdeční frekvence (HRV) – hodnocení ANS**
  - Vysoká – dobrá regulace KVS
  - Nízká – zvýšené kardiovaskulární riziko
- Variabilita krevního tlaku
  - Nízká – dobrá regulace KVS
  - Vysoká – zvýšené kardiovaskulární riziko
- **Citlivost baroreflexu (BRS)**
  - Dostatečná ( $> 4$  mmHg) – baroreflexní regulace asi OK
  - Snížená ( $< 3$  mmHg) – zvýšené kardiovaskulární riziko
    - u hypertenze, srdečního selhání, diabetu, ve stresu
- Prediktory náhlé srdeční smrti: téměř nulové hodnoty HRV a BRS
- Spektra RR a SBP
  - Frekvenční pásma (VLF, LF a HF), co znamenají
    - HF (0.15-0,5Hz): parasymptikus, dýchání
    - LF (kolem 0,1 Hz): sympatikus/paras., baroreflex
    - VLF (menší než 0,03): pomalé KVS změny (hormony, TPR, ...)

**Kdo pochopil přednášku,  
zvedne ruku**

