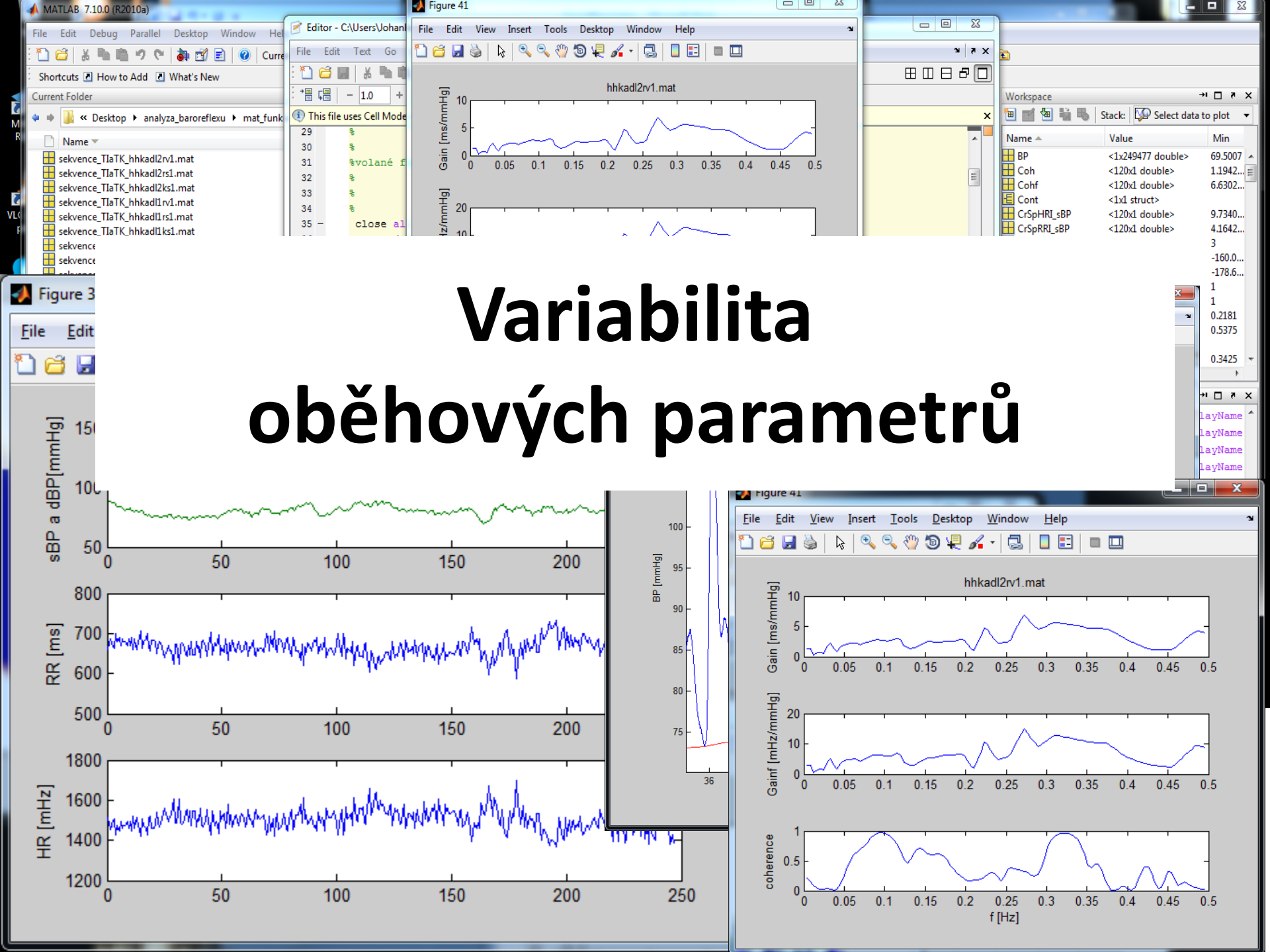


Variabilita oběhových parametrů



Oběhový parametr

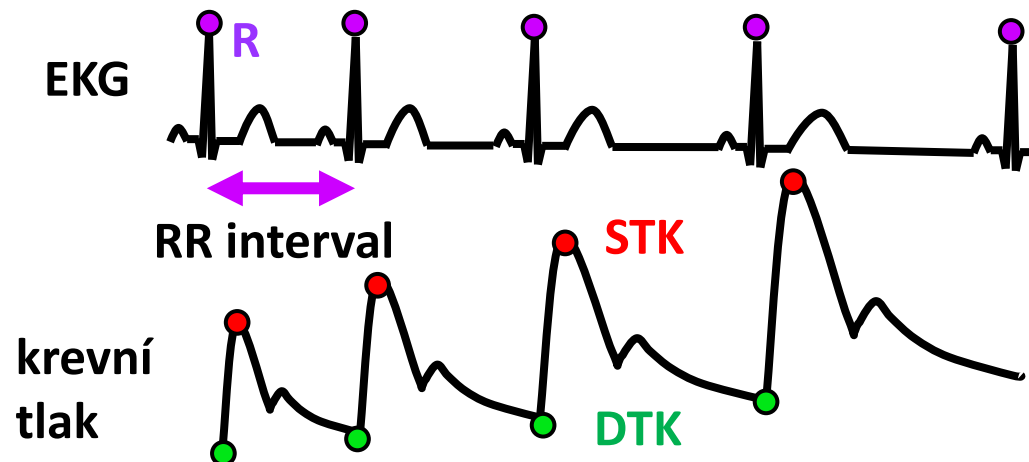
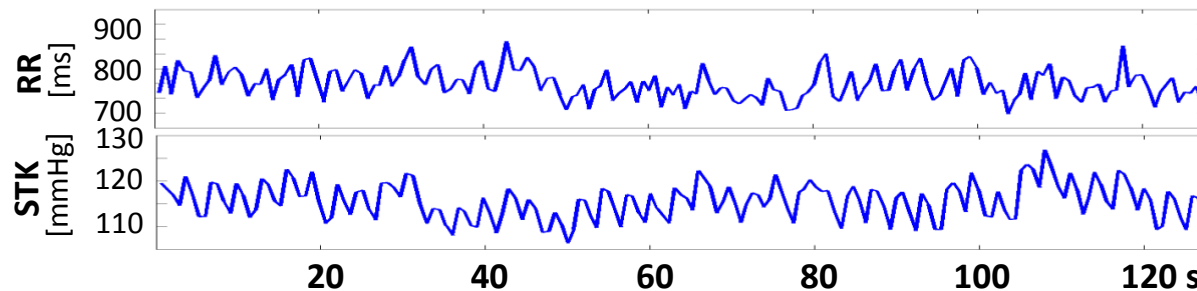
- **variabilita – proměnlivost**
- **oběhový parametr (kardiovaskulární)**
 - snáze měřitelné
 - EKG: RR interval, okamžitá srdeční frekvence ($1/RR$)
 - Krevní tlak: systolický (SBP), diastolický (DBP), střední (MAP), pulzový (PP)
 - špatně měřitelné přímo (bioimpedance), někdy dopočítatelné nepřímo (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)

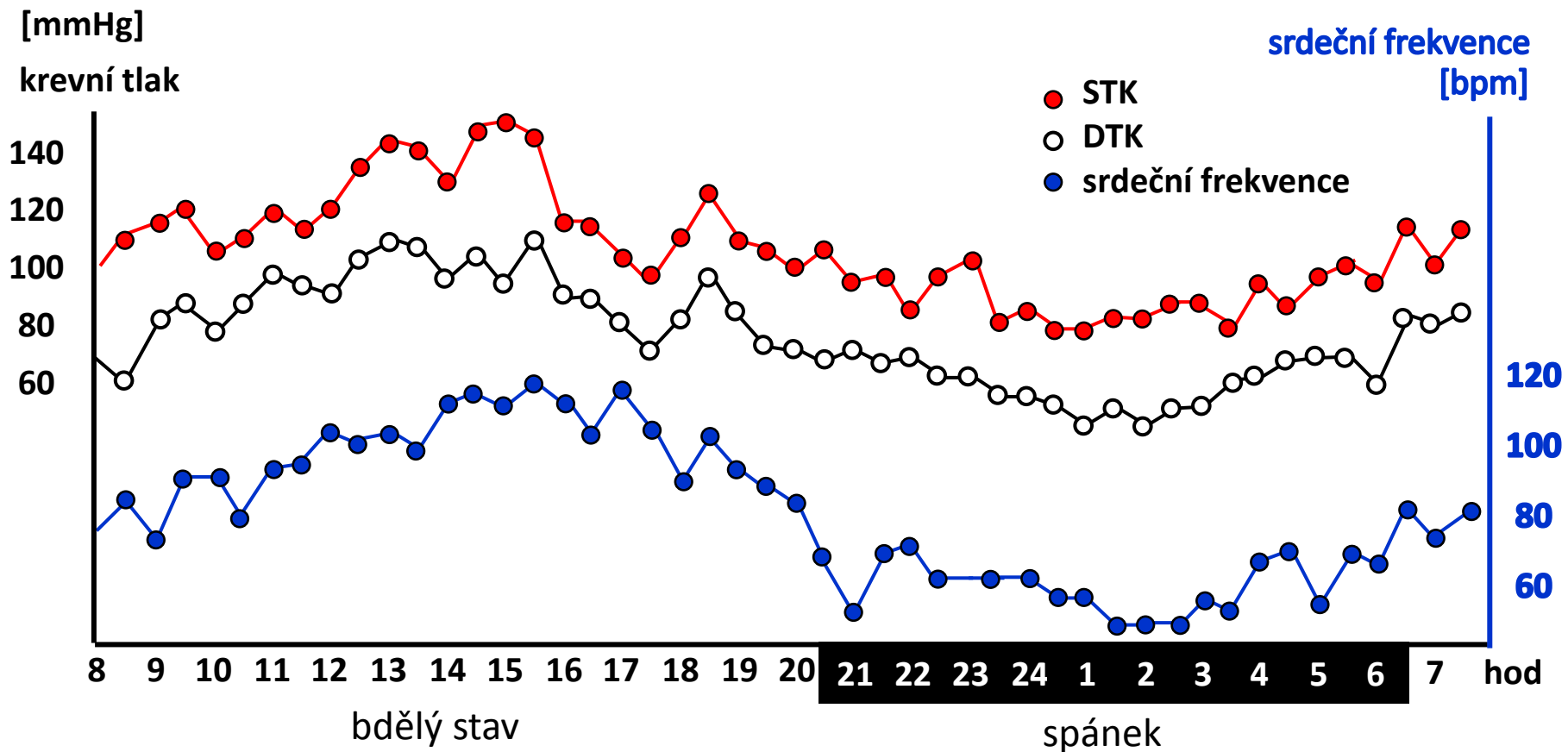
- RR interval: 805, 820, 815, 817, 822, 816,..... ms
- Okamžitá srdeční frekvence: 70, 73, 68, 65, 67, 71,..... bpm
- Systolický tlak: 115, 117, 120, 116, 121, 119,..... mmHg



Časová řada (signál) oběhového parametru

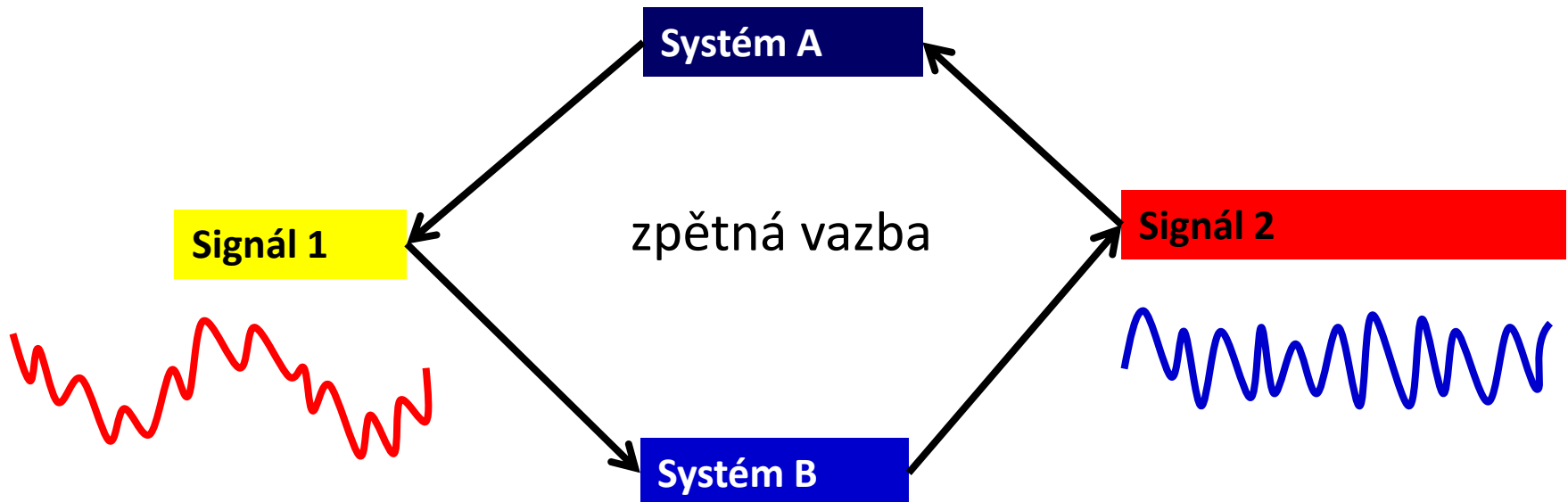
Každých např. 15 minut

- 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!!!

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

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

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

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

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

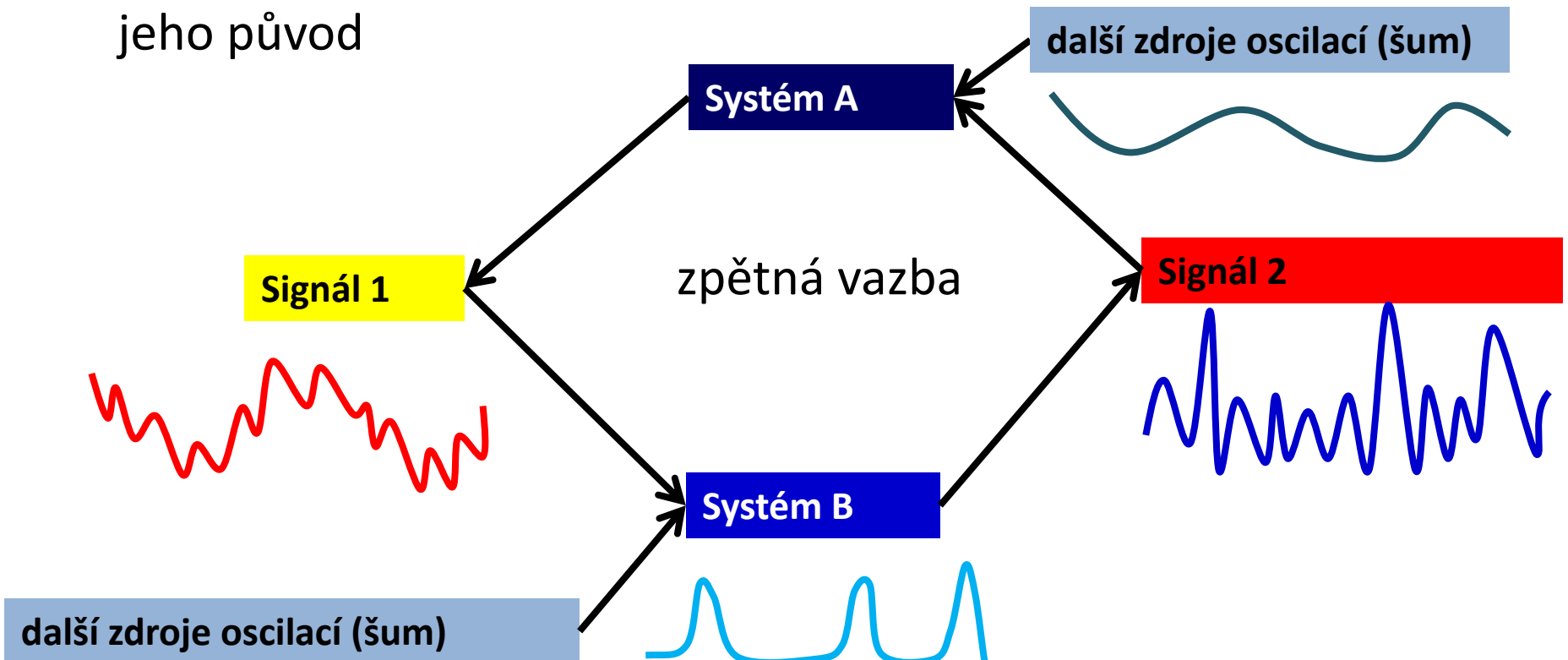
kde $\Delta(z) = ((1 - A_{11}(z))(1 - A_{22}(z)) - A_{12}(z)A_{21}(z))$



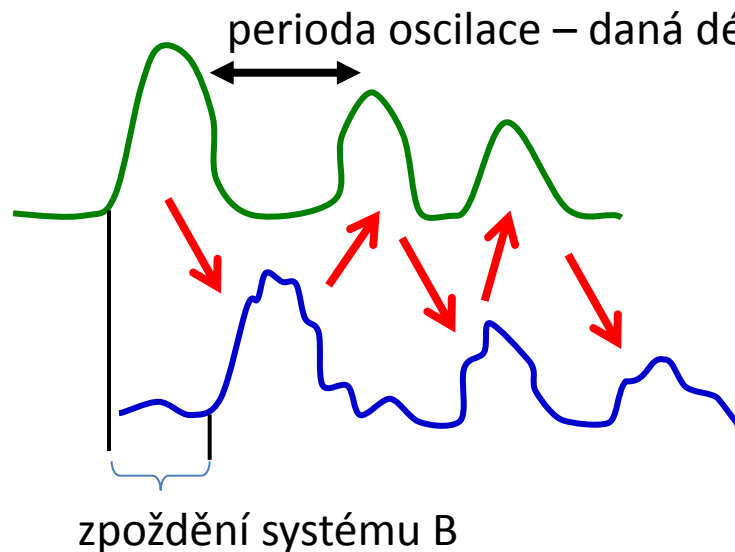
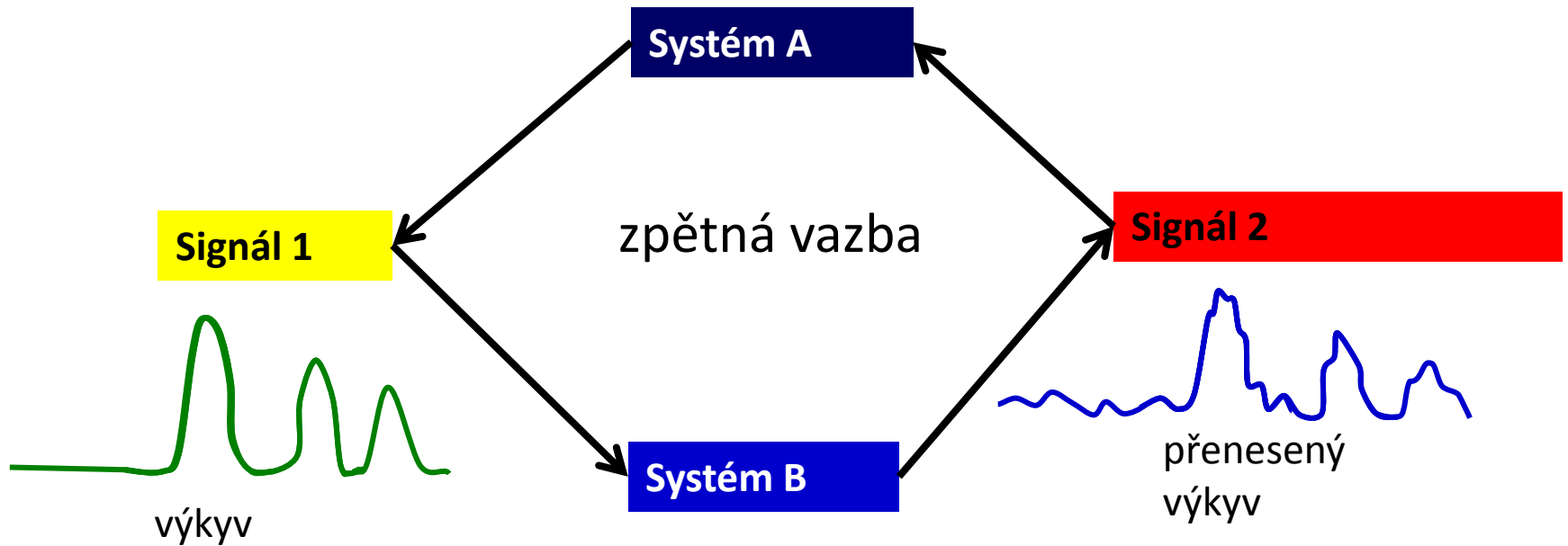
poly.... Co?!

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



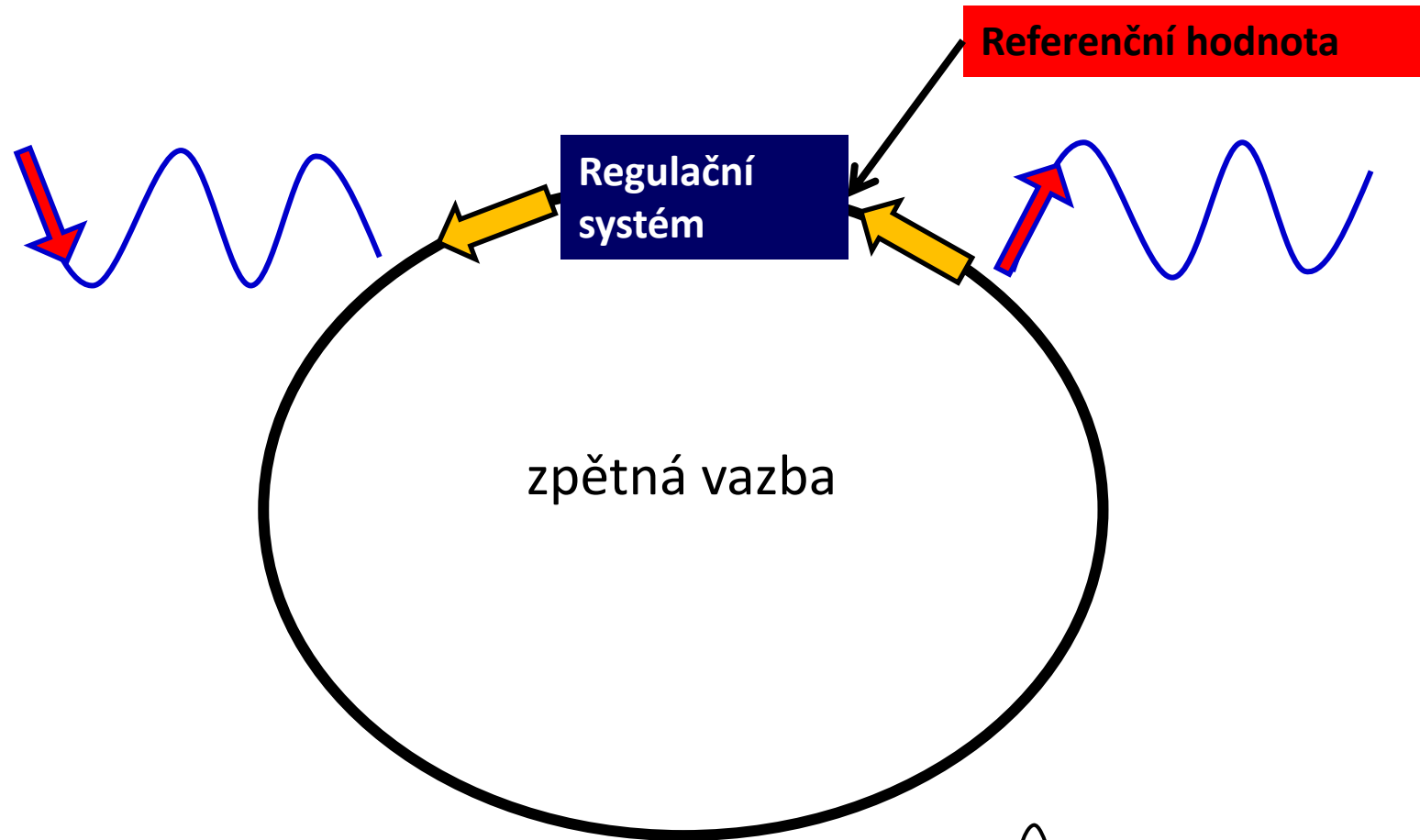
Jak vznikají oscilace?



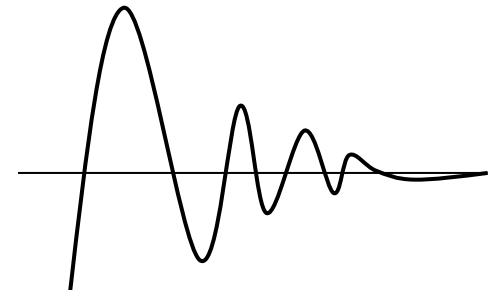
frekvence oscilace = $1/\text{perioda}$

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

Jak vznikají oscilace?

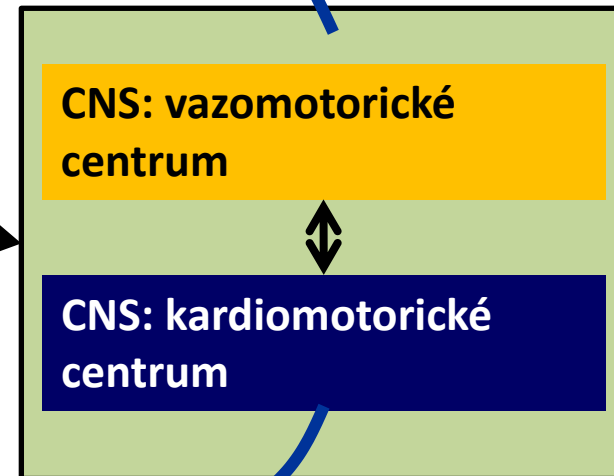


Rezonance vzniklá nedokonalostí
zpětnovazebné regulace

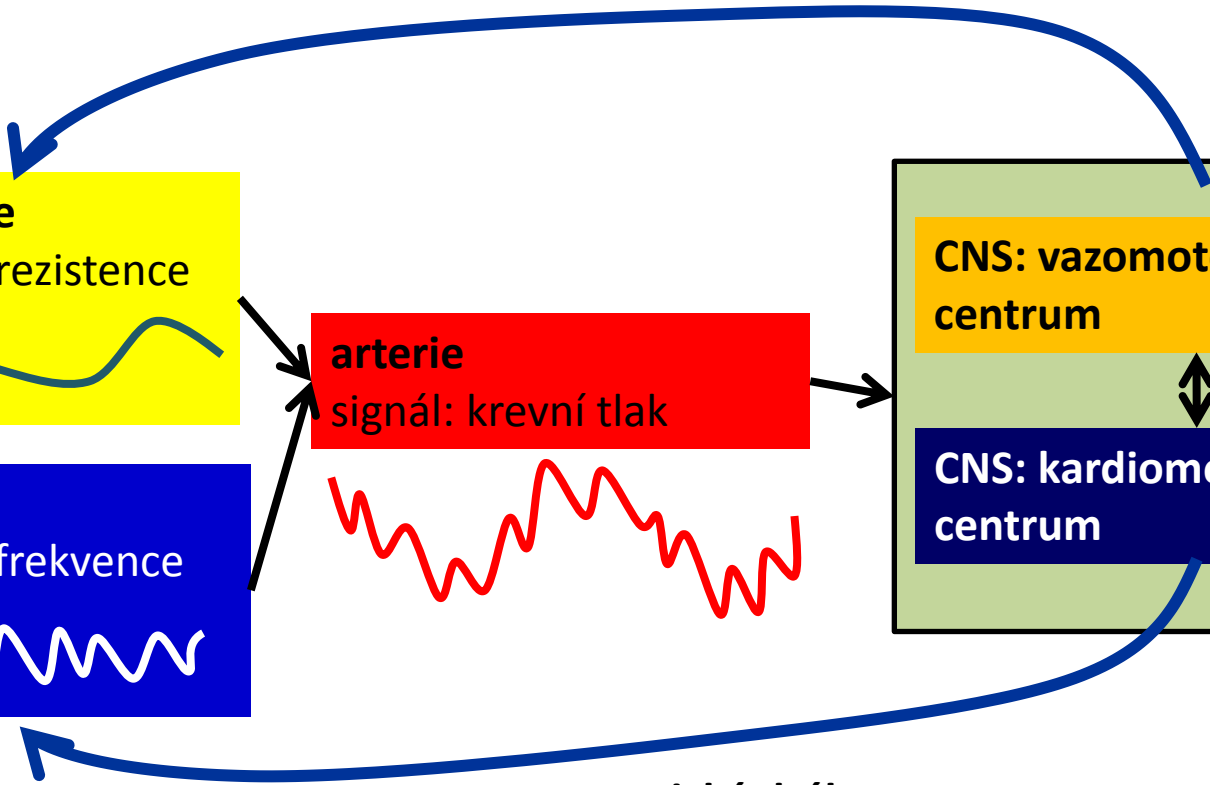


Zpětnovazební systém - baroreflex

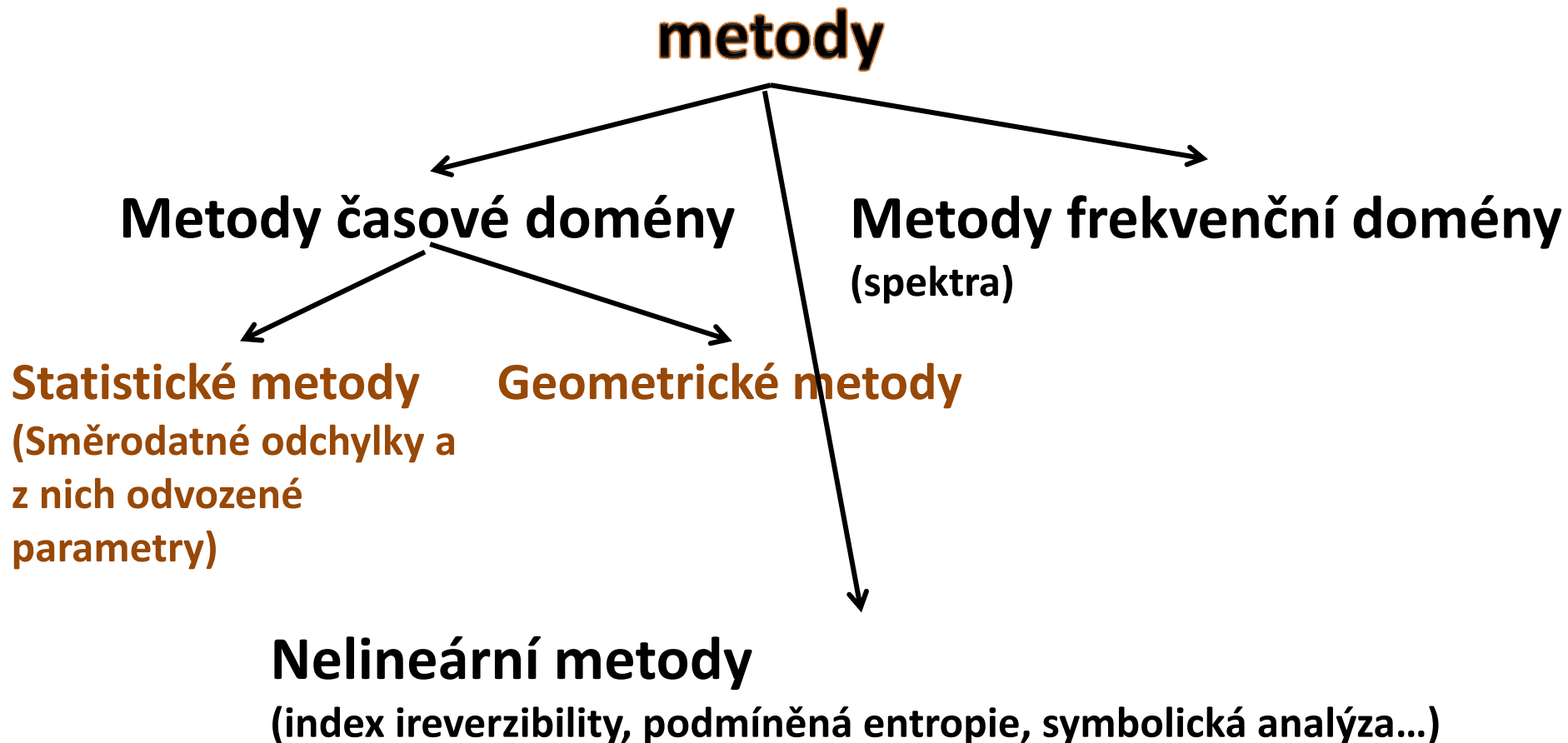
Sympatické dráhy



Parasympatické dráhy



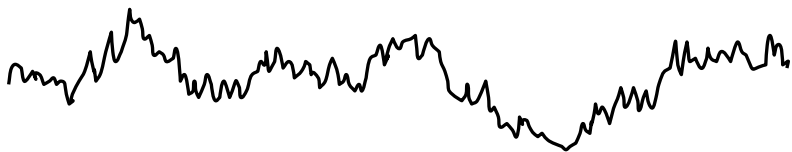
Metody stanovení variability jednoho signálu



Statistické metody

(variace na téma směrodatná odchylka)

24-hodinový záznam – celý záznam

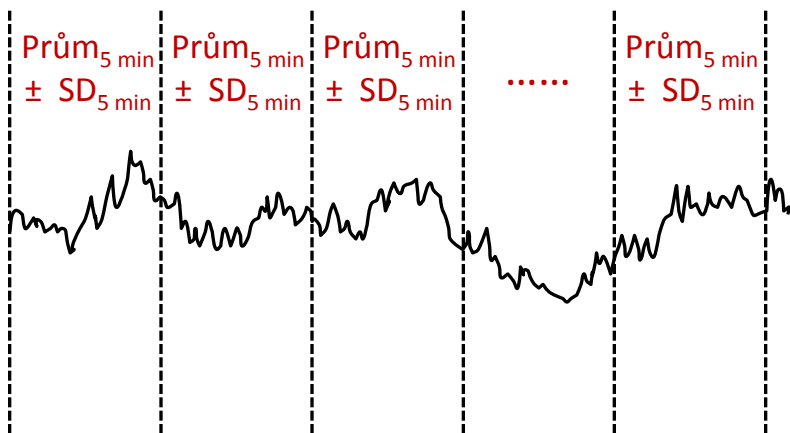


Průměr_{24-h} ± SD_{24-h}

SD_{24-h} vypočítaná ze všech RR-intervalů za 24 hodin

SDRR

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



SD_{24-h} vypočítaná ze všech NN-intervalů za 24 hodin (*NN=normální*)

SDNN

SD vypočítaná ze všech Prům_{5 min}

SDANN

SD vypočítaná ze všech SD_{5 min}

SDANNIDX

Geometrické metody

RR (ms)

840 **x**

828 **y** **x**

760 **y** **x**

756 **y** **x**

808 **y** **x**

856 **y**

768 **y**

780 **y**

808 **y**

756 **y**

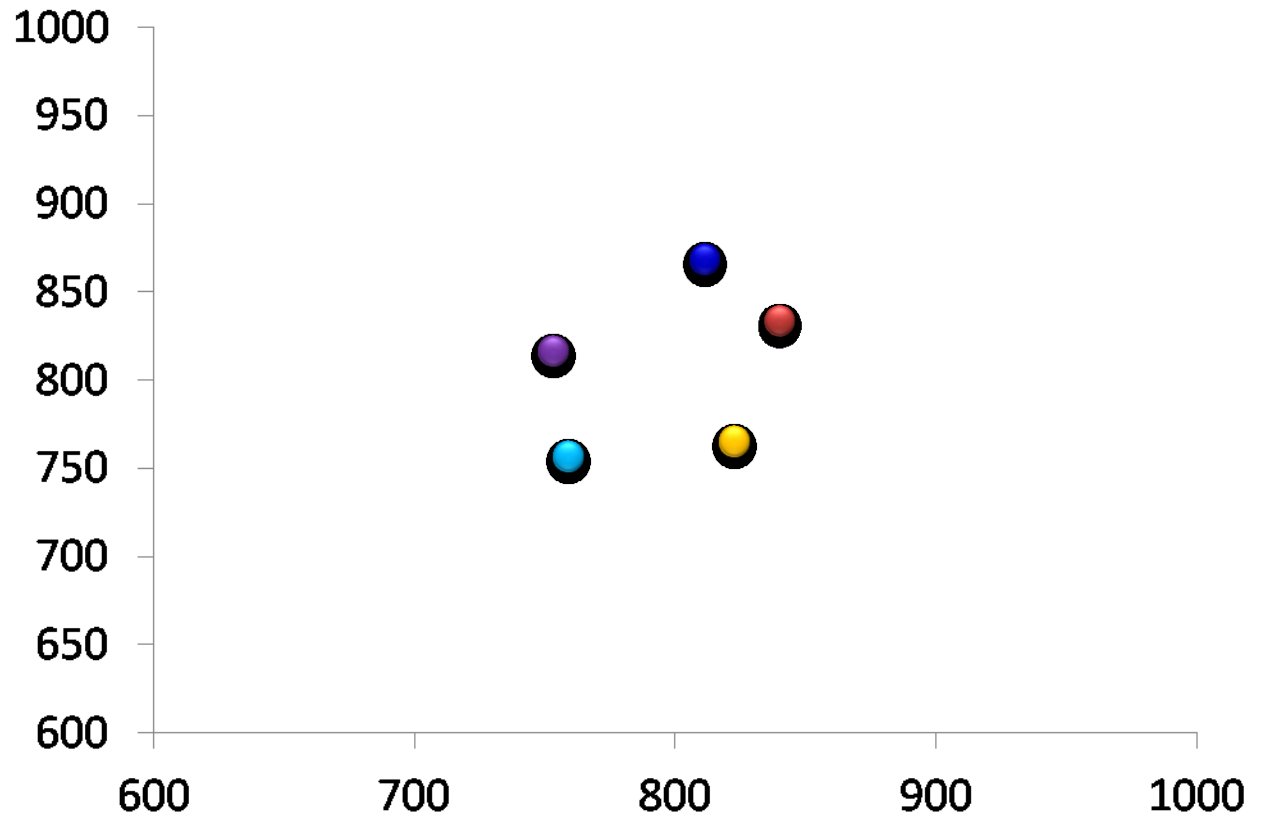
708 **y**

728 **y**

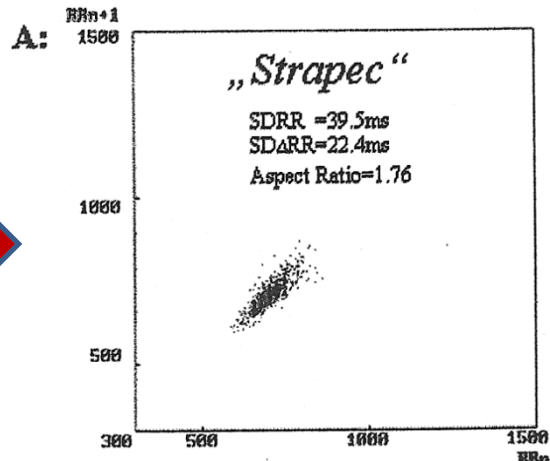
756 **y**

732 **y**

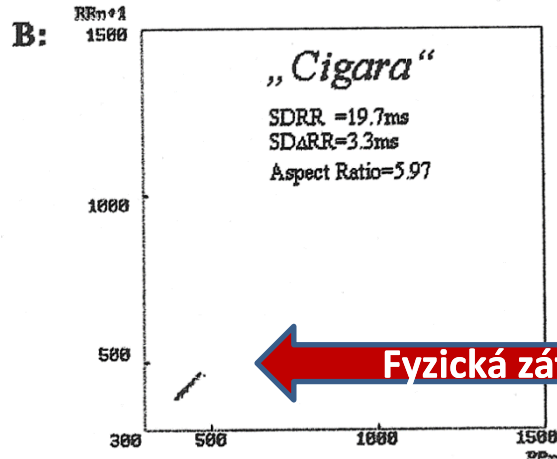
708 **y**



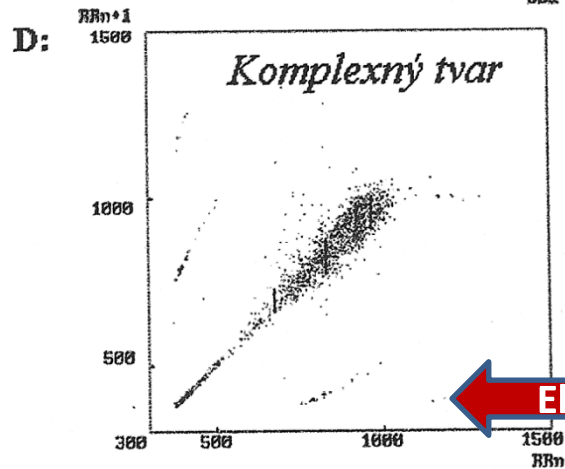
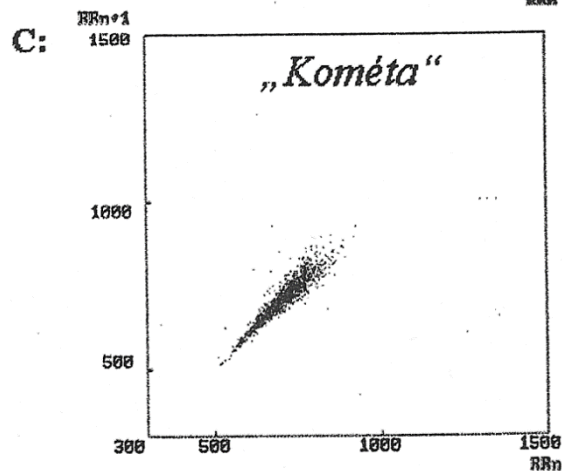
Geometrické metody



Normální vzor



Fyzická zátěž



Ektopický rytmus

Metody frekvenční domény - spektrální analýza

Časová řada

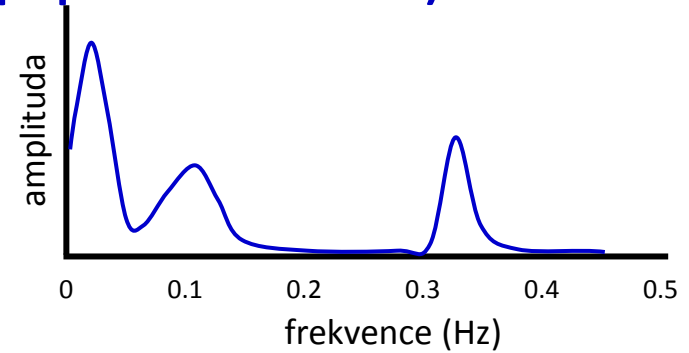
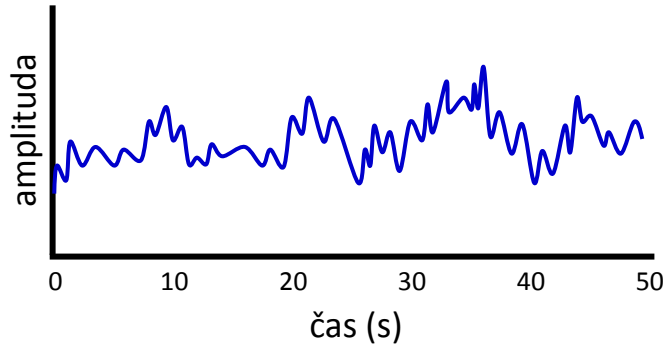
Signál v časové doméně



Spektrum

Signál ve frekvenční doméně

Rozložení signálu na jednotlivé vlnové délky (případně frekvence)



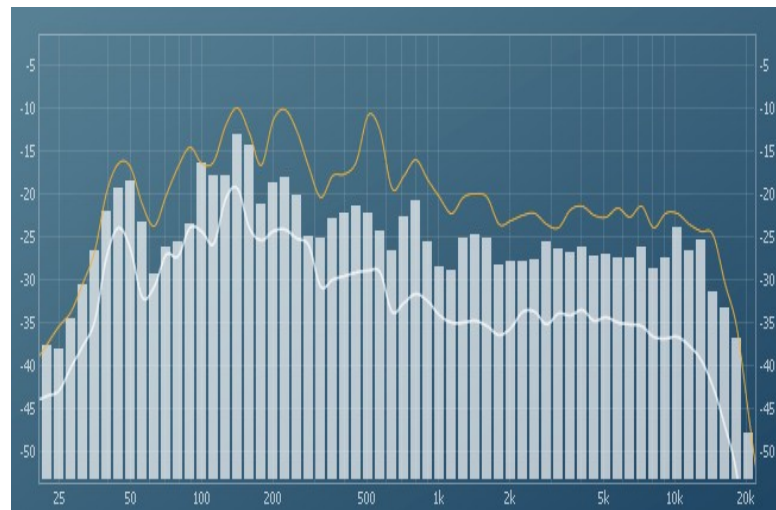
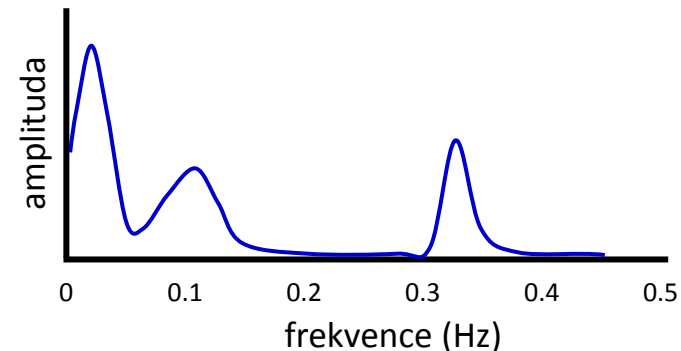
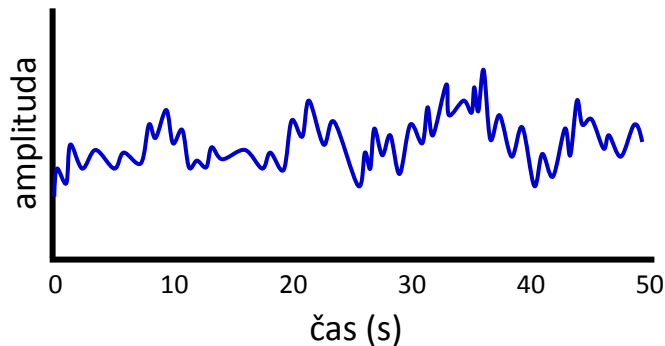
Metody frekvenční domény - spektrální analýza

Časová řada
Signál v časové doméně



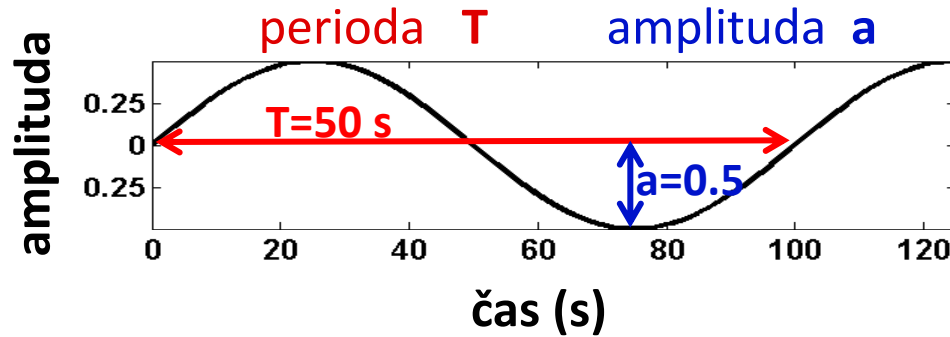
Spektrum
Signál ve frekvenční doméně

Rozložení signálu na jednotlivé frekvence

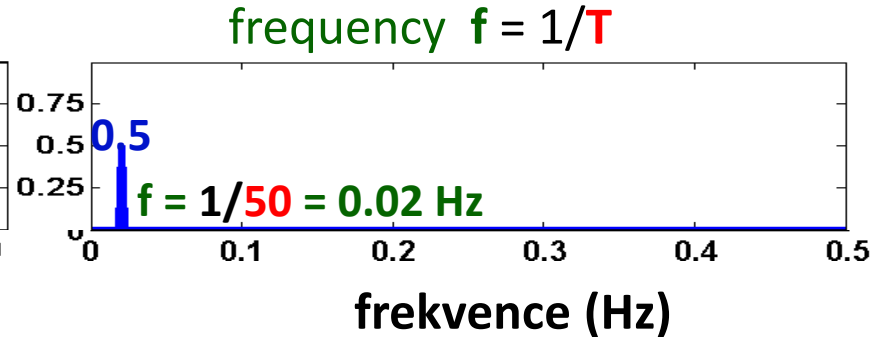


Jak se tvoří spektrum

Časová doména



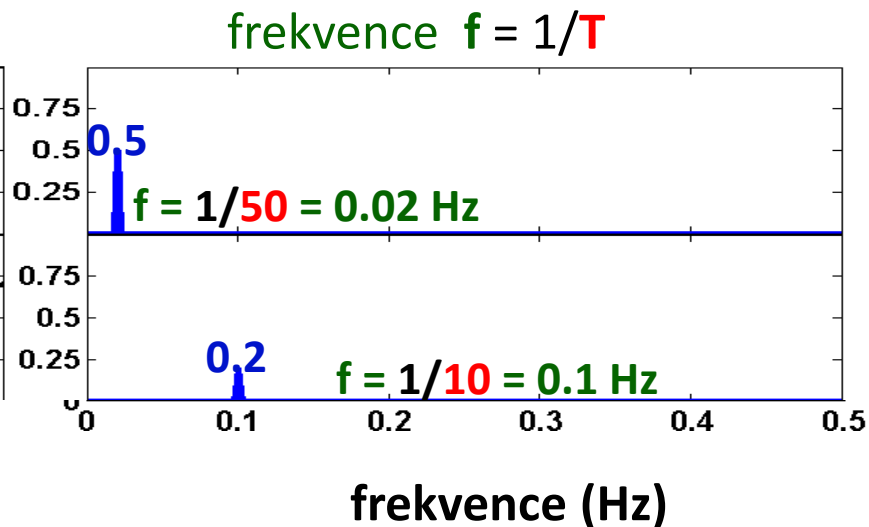
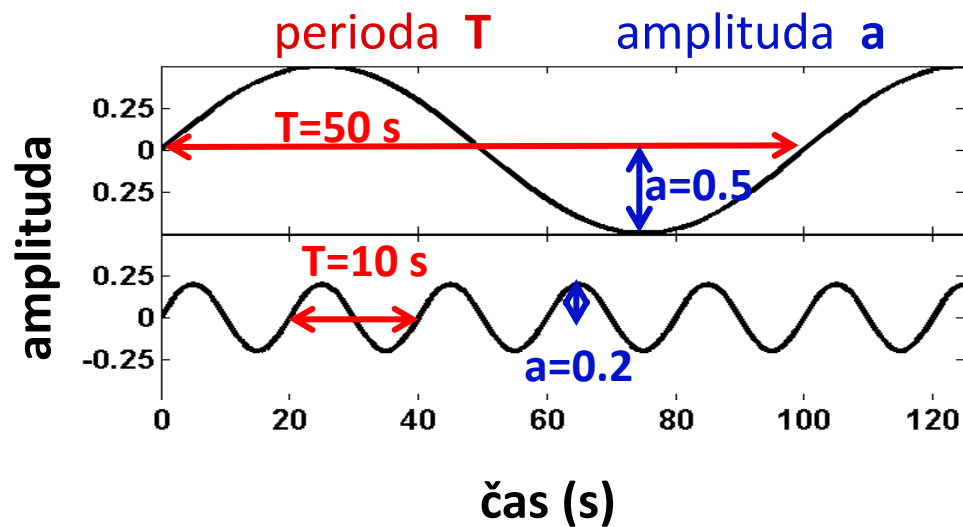
Spektrum
Frekvenční doména



Jak se tvoří spektrum

Časová doména

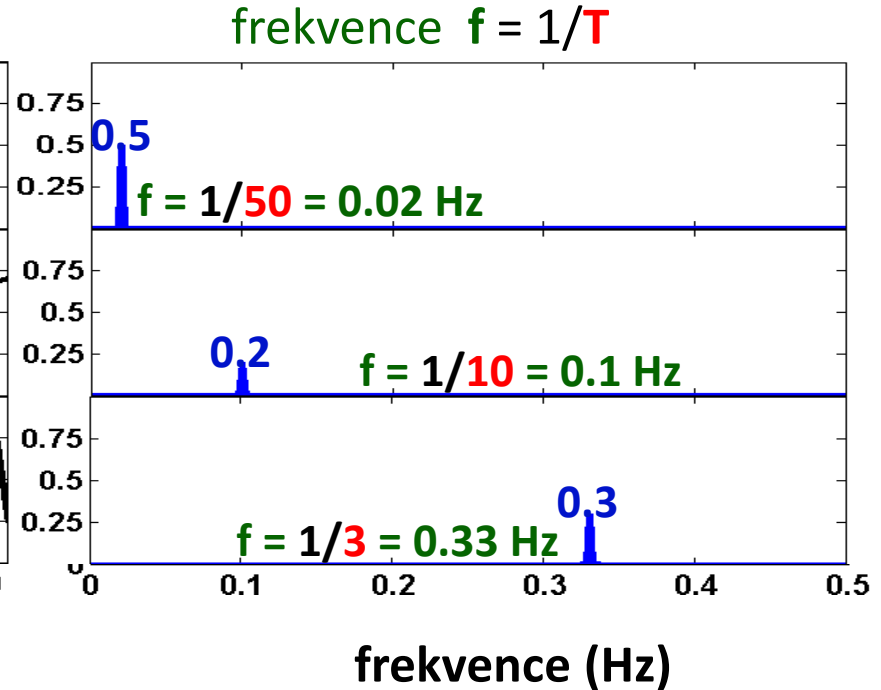
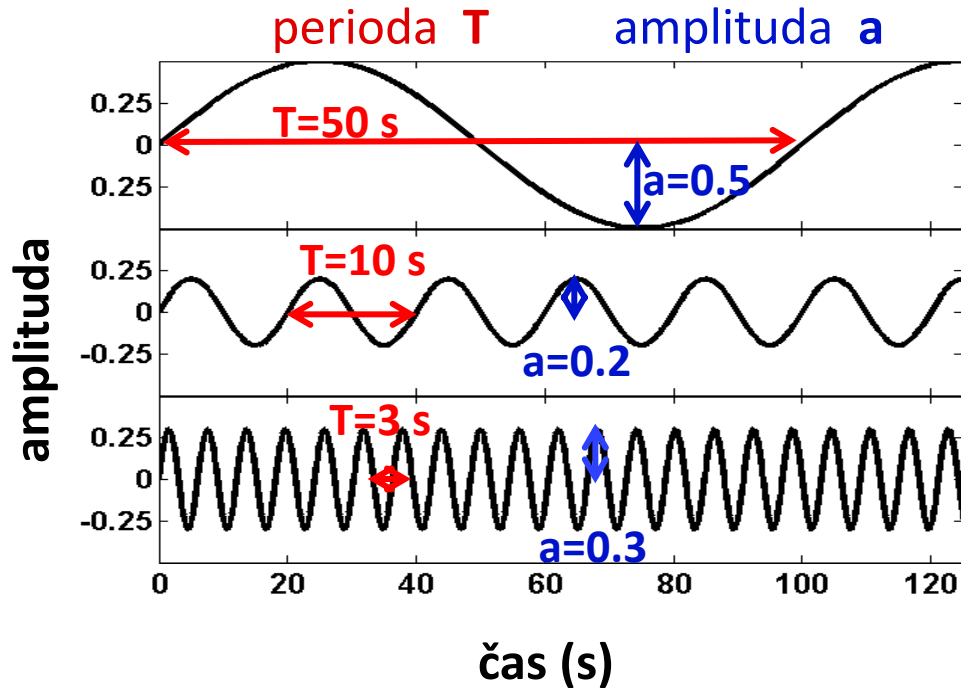
Spektrum
Frekvenční doména



Jak se tvoří spektrum

Časová doména

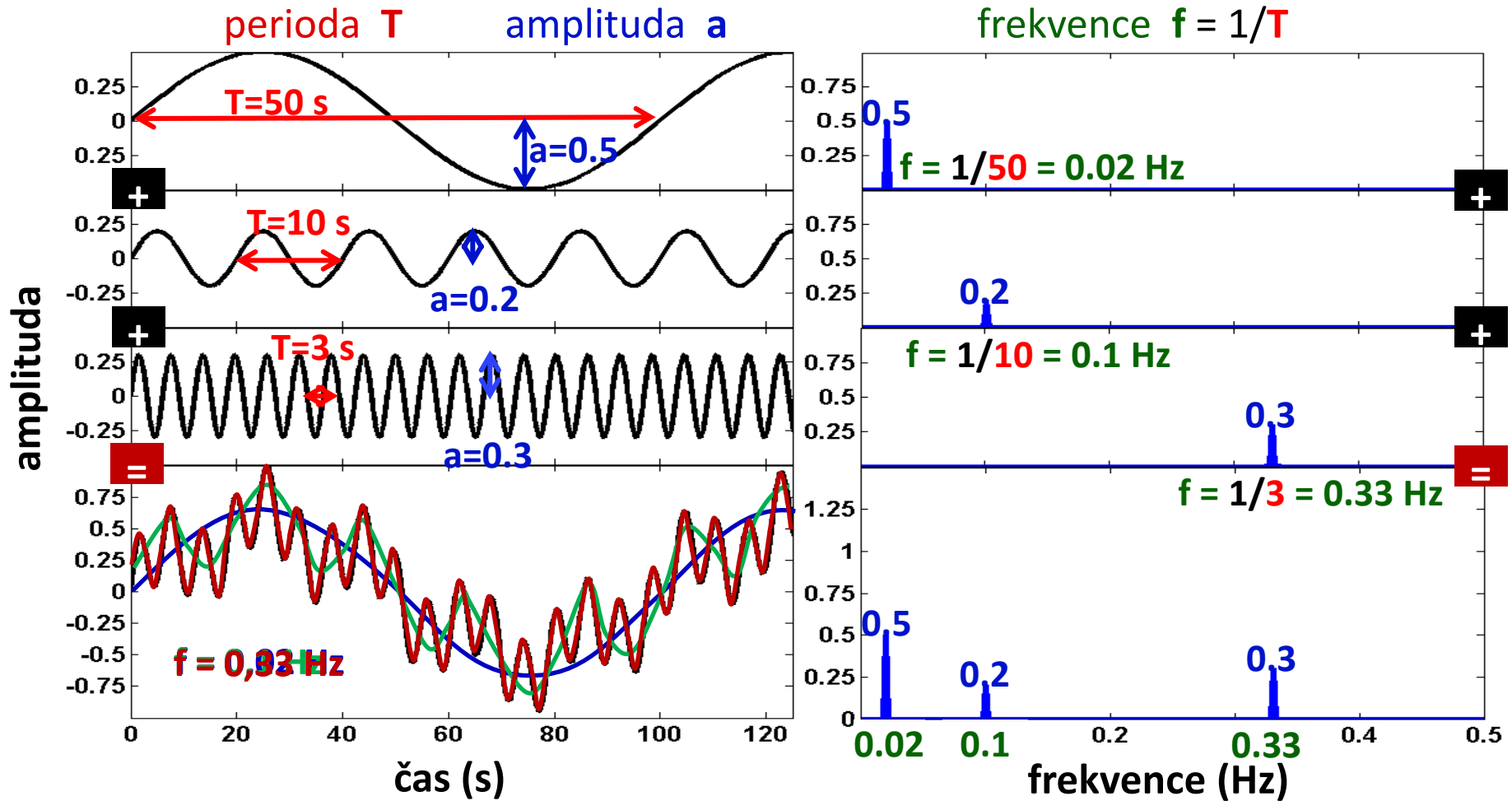
Spektrum
Frekvenční doména



Jak se tvoří spektrum

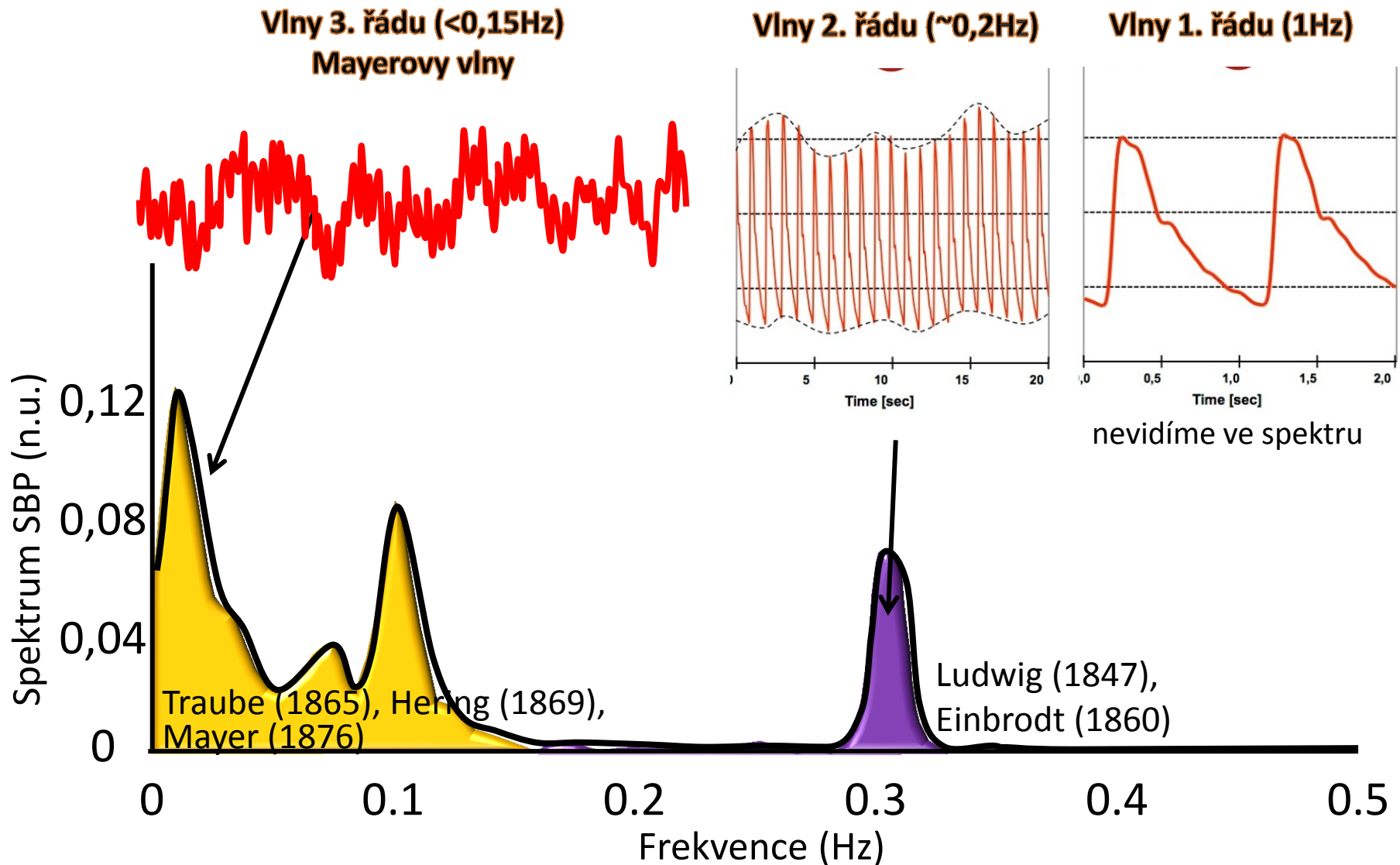
Časová doména

Spektrum
Frekvenční doména



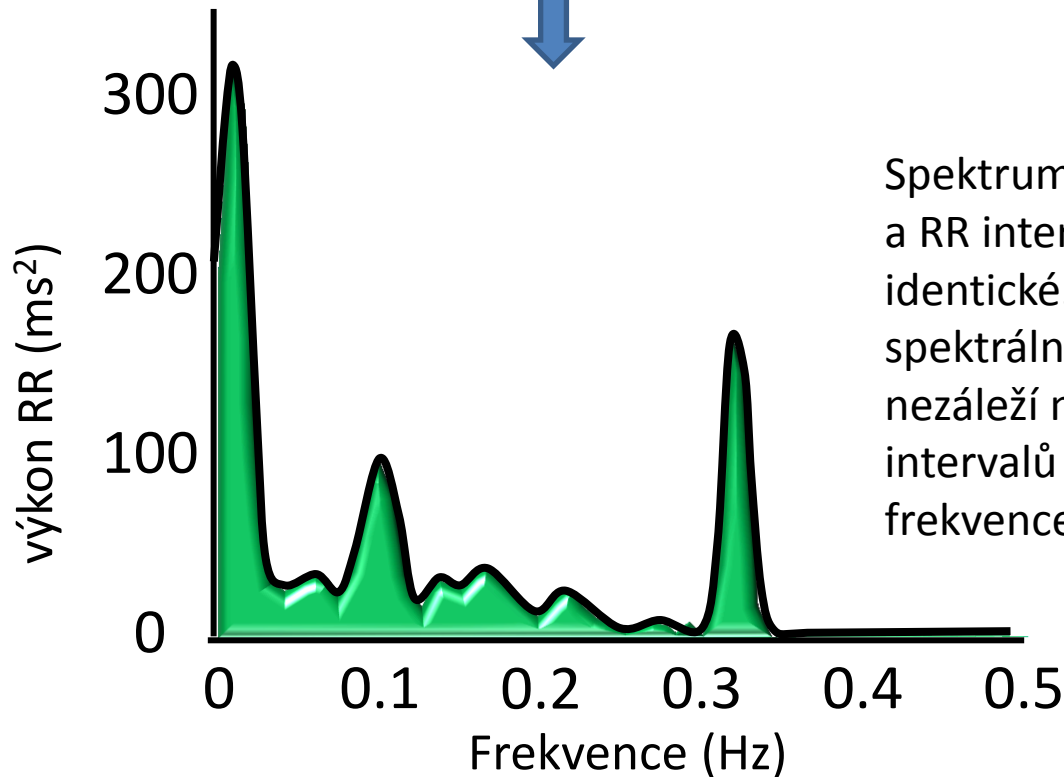
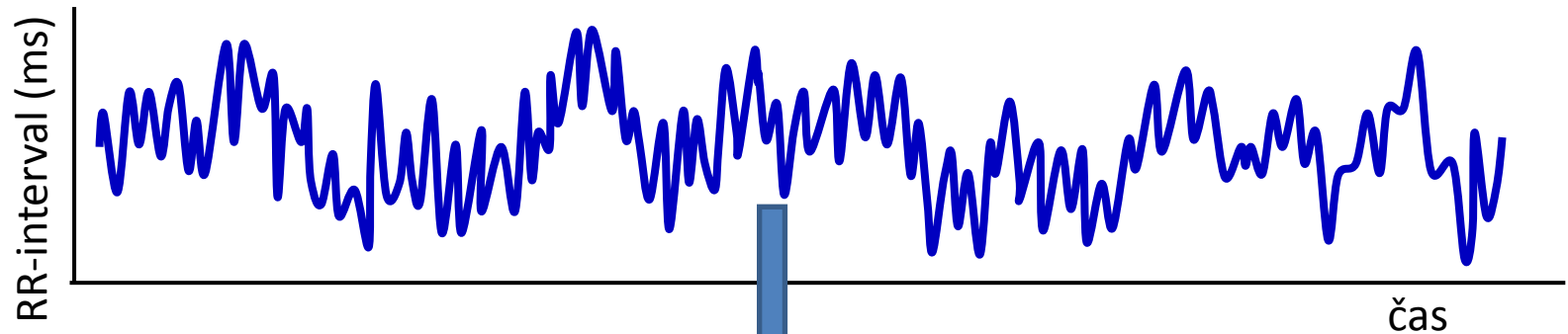
Variabilita krevního tlaku

Signál: 5 minutová časová řada systolických tlaků tep po tepu



Variabilita srdeční frekvence

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

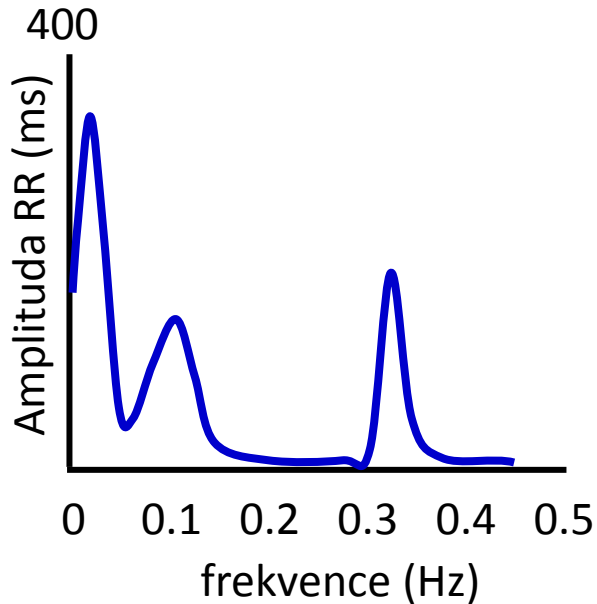


Spektrum srdeční frekvence a RR intervalů je téměř identické. Z hlediska spektrální analýzy (téměř) nezáleží na použití signálu RR intervalů nebo srdeční frekvence.

Intermezzo: Podoba spekter

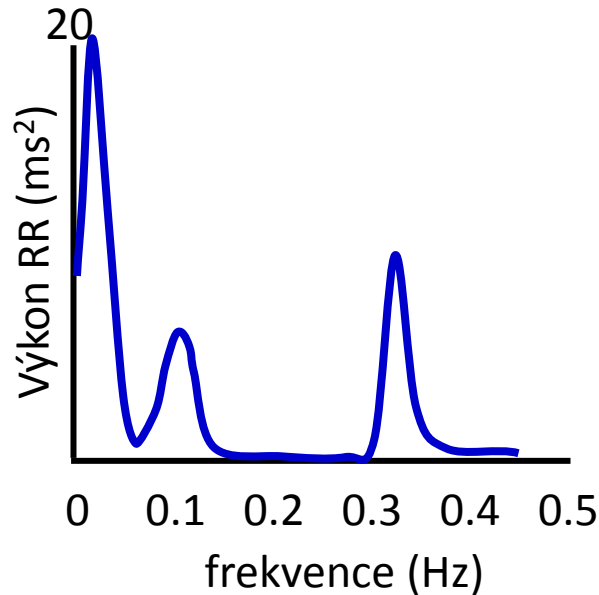
Příklad: spektra RR intervalů

Amplitudové (absolutní)
spektrum



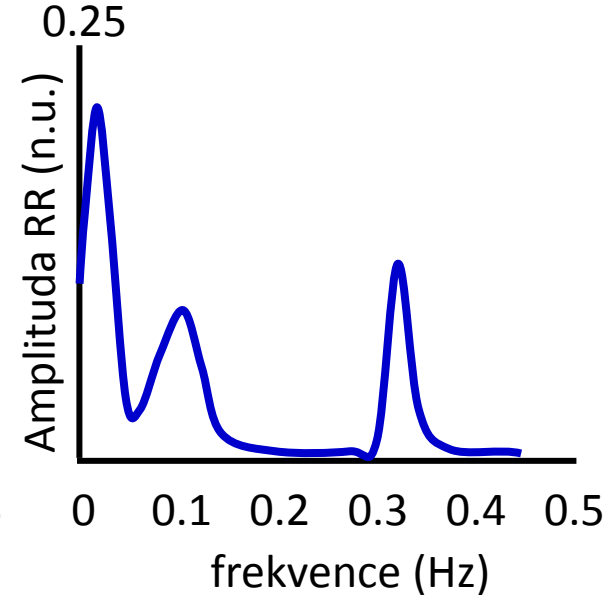
amplituda spektra by měla odpovídat amplitudě oscilace příslušné frekvence = směrodatná odchylka signálu

Výkonové
spektrum



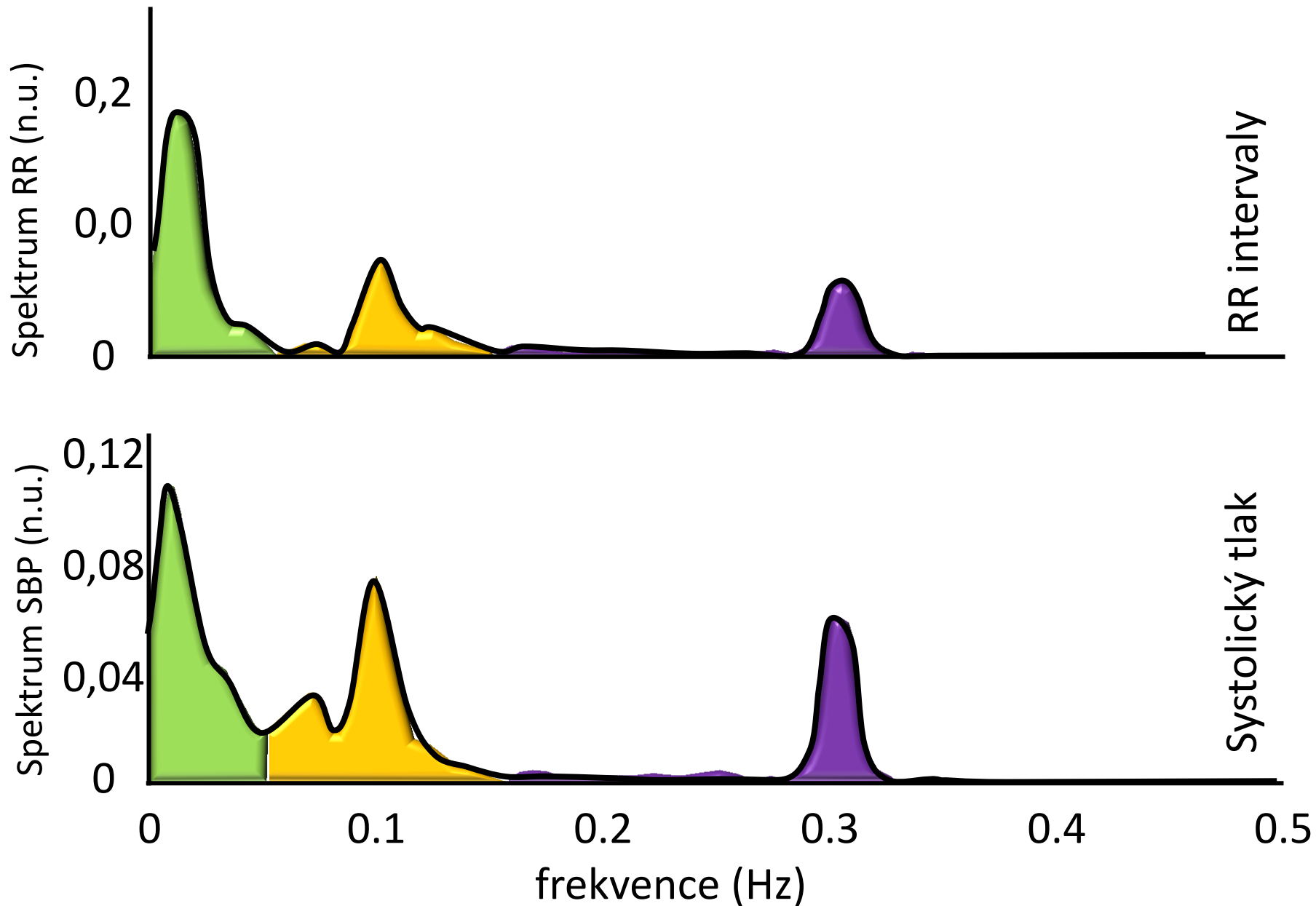
druhá mocnina amplitudového spektra, plocha pod křivkou = rozptyl

Normalizované (relativní)
spektrum

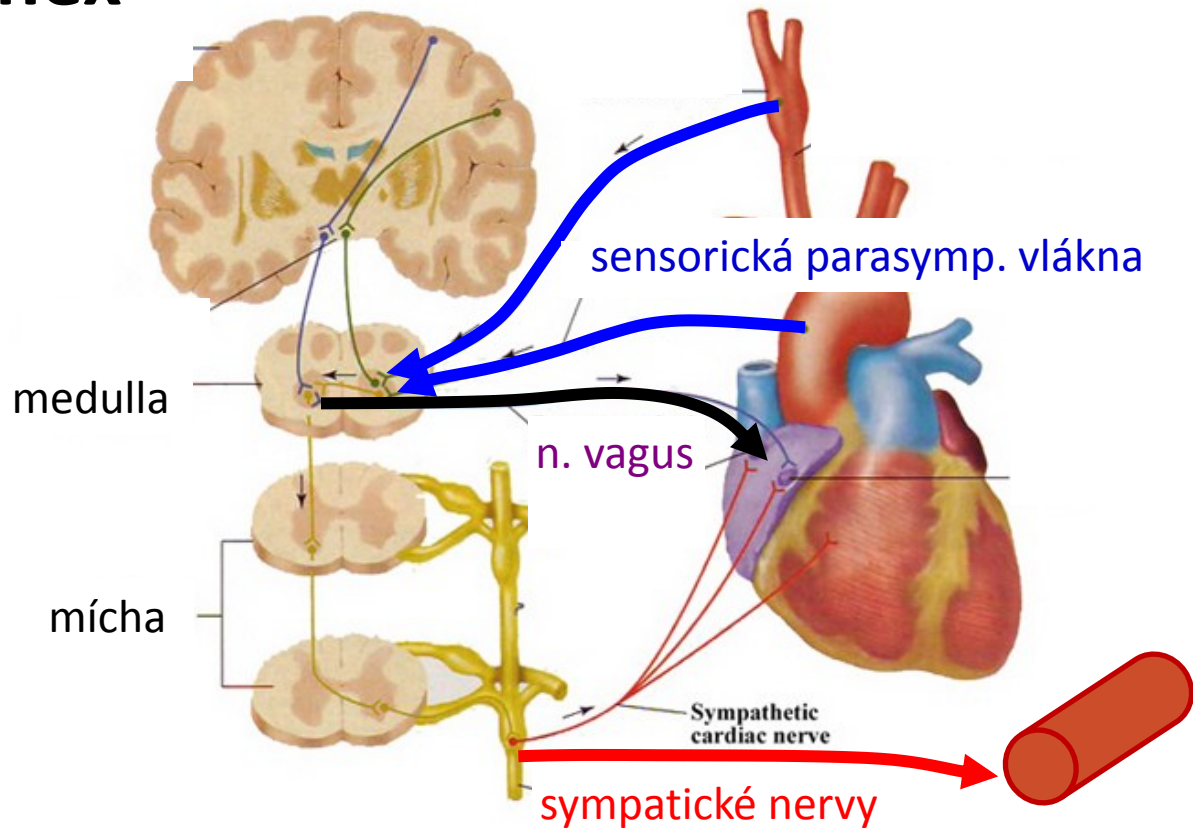


plocha pod křivkou = 1, znázorňuje relativní zastoupení jednotlivých frekvencí

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



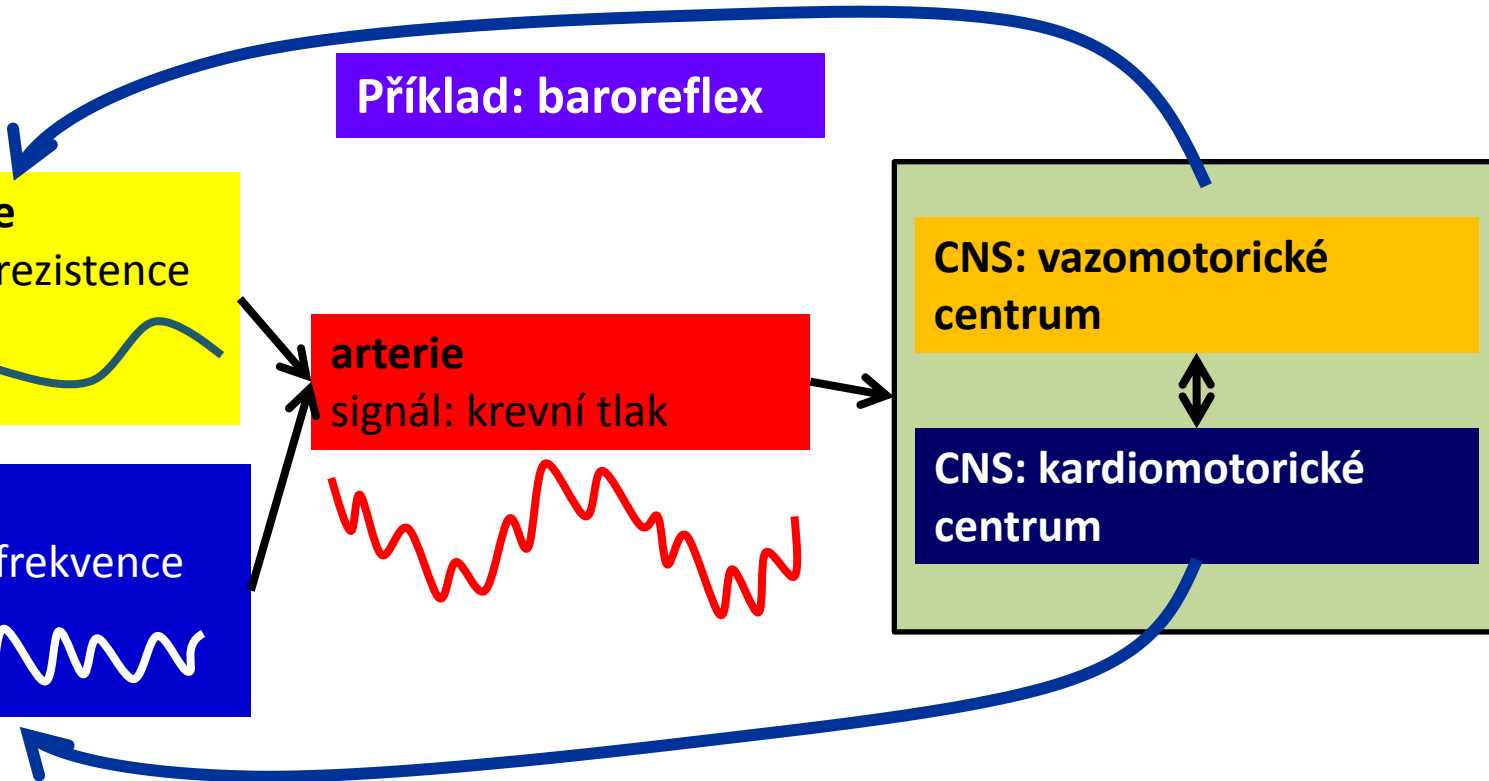
arterie
signál: krevní tlak



CNS: vazomotorické
centrum



CNS: kardiomotorické
centrum



Baroreflex

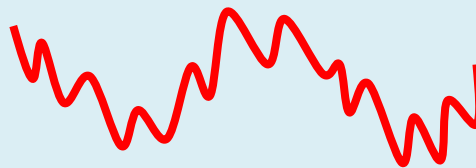
periferní (cévní, sympatická) větev baroreflexu

Příklad: baroreflex

odporové arterie
signál: periferní rezistence



arterie
signál: krevní tlak



CNS: vazomotorické centrum



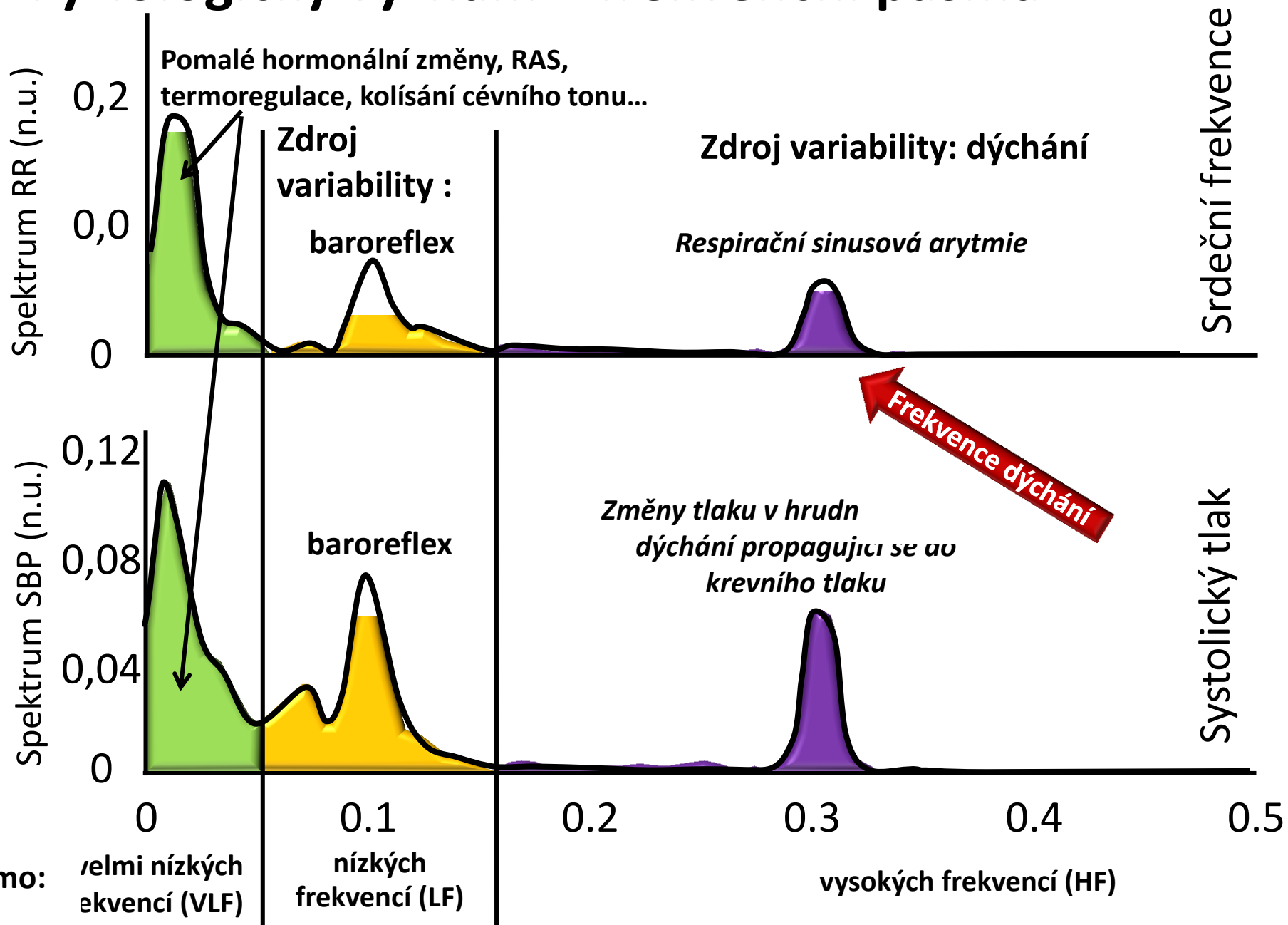
CNS: kardiomotorické centrum

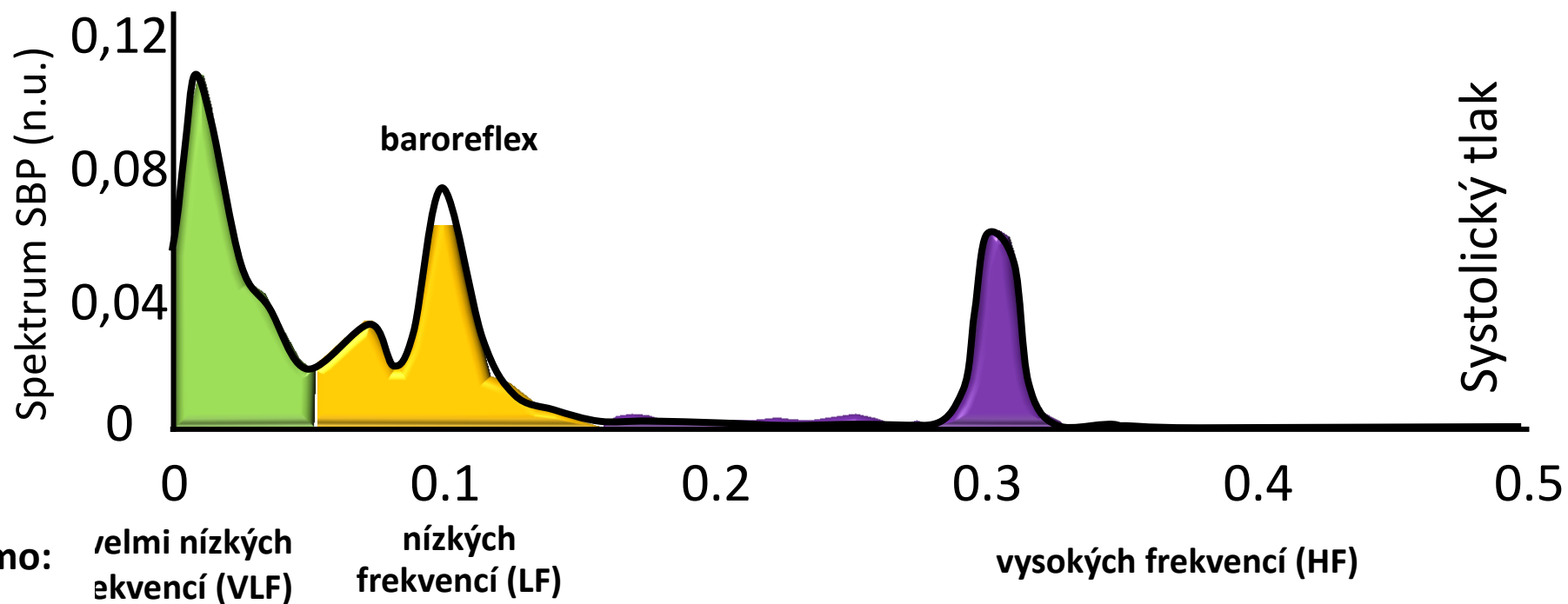
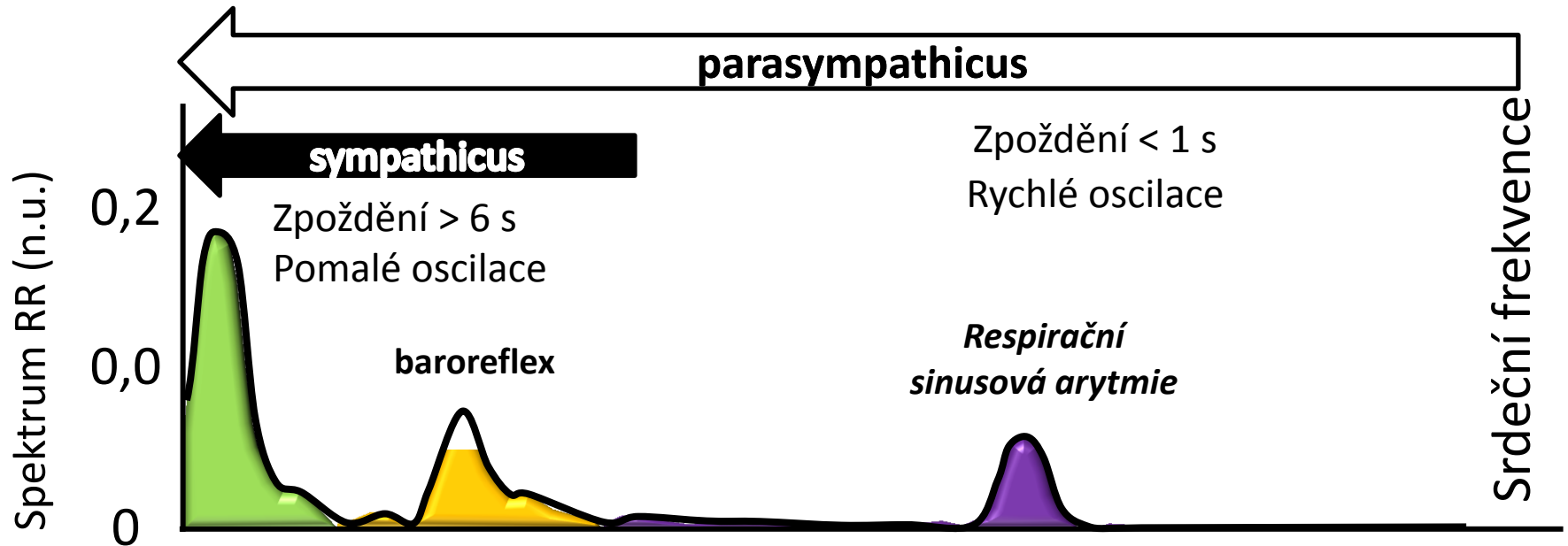
srdce
signál: srdeční frekvence

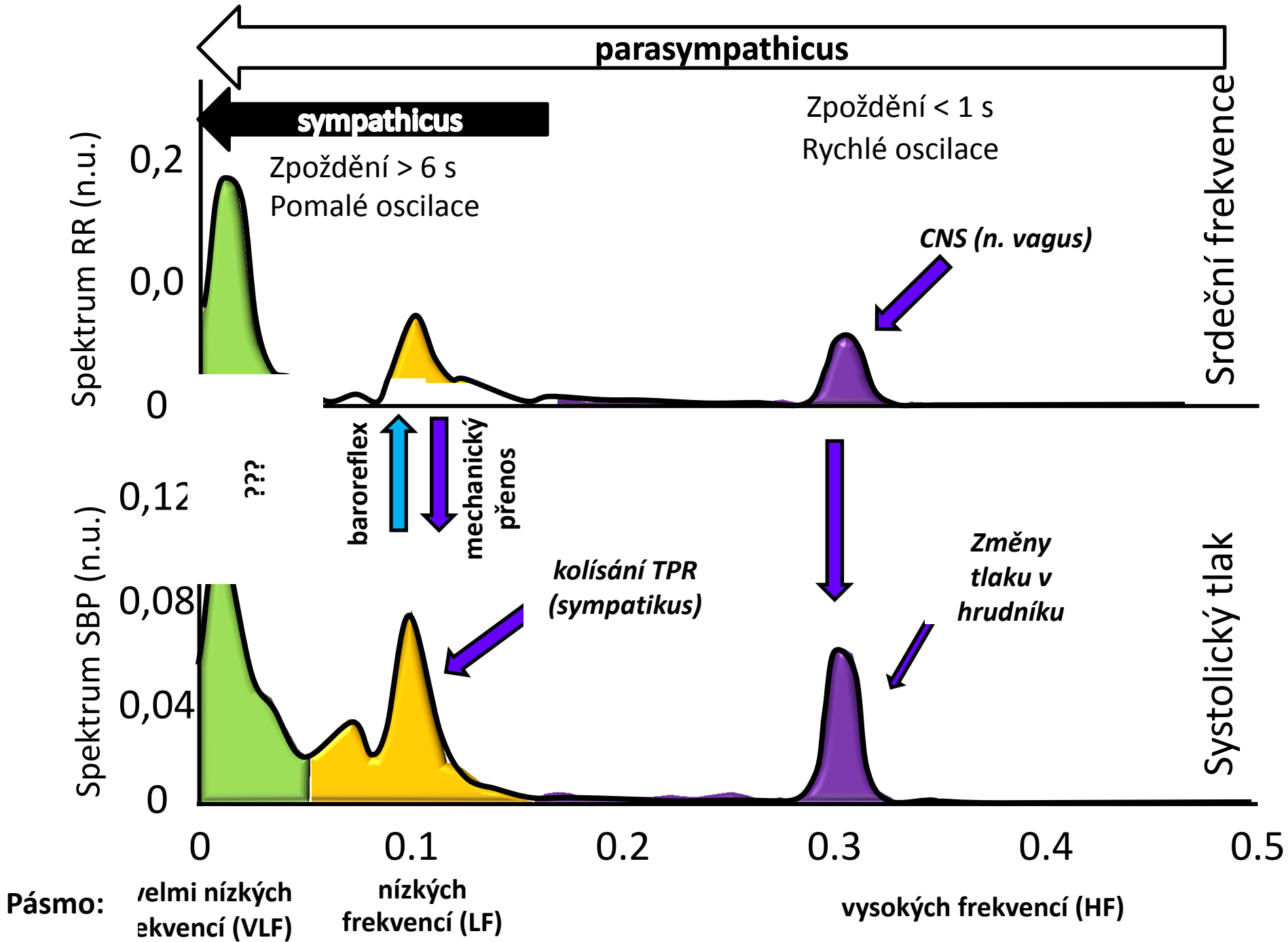


srdeční (parasymptická) větev baroreflexu

Fyziologický význam – frekvenční pásma

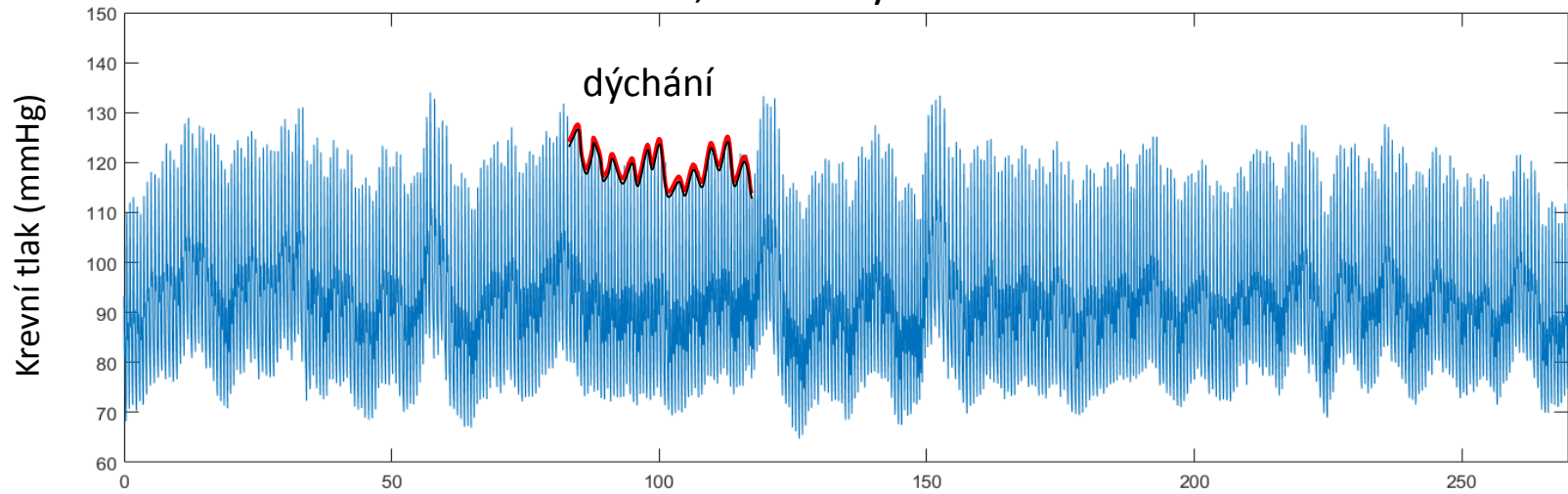




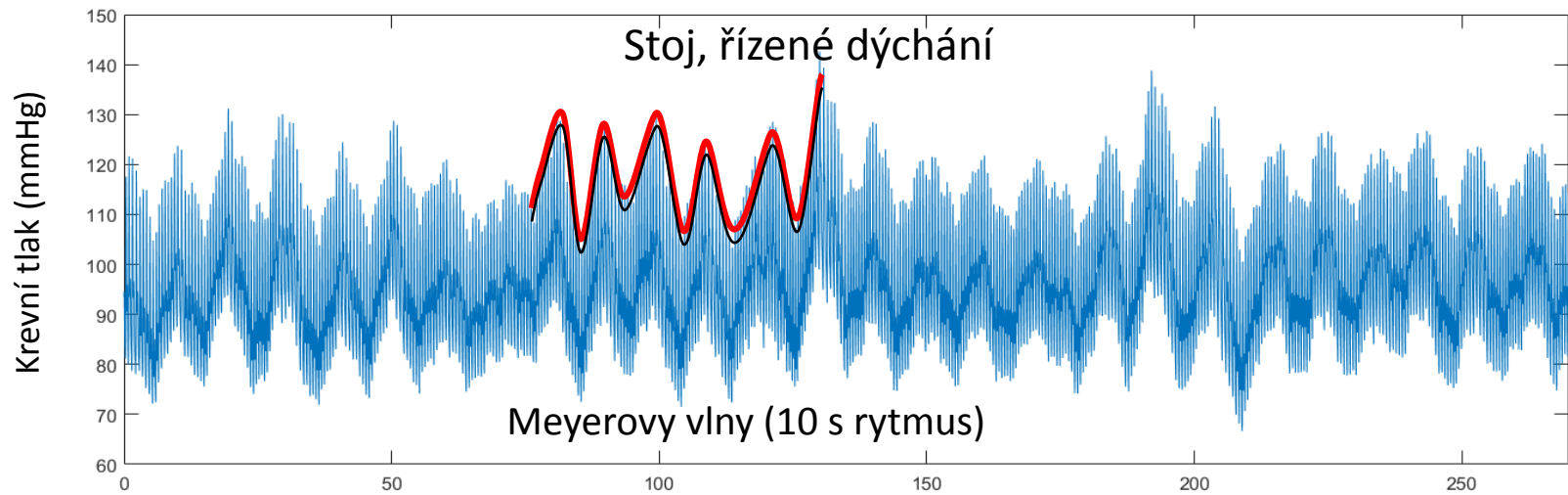


Signál krevního tlaku (270 s)

Sed, řízené dýchání



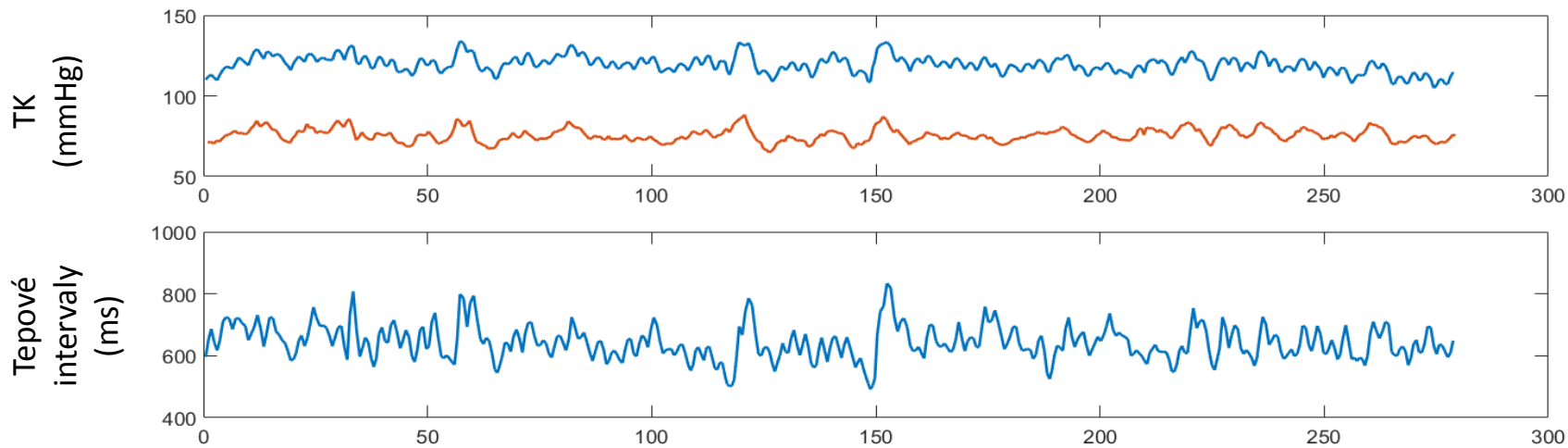
Stoj, řízené dýchání



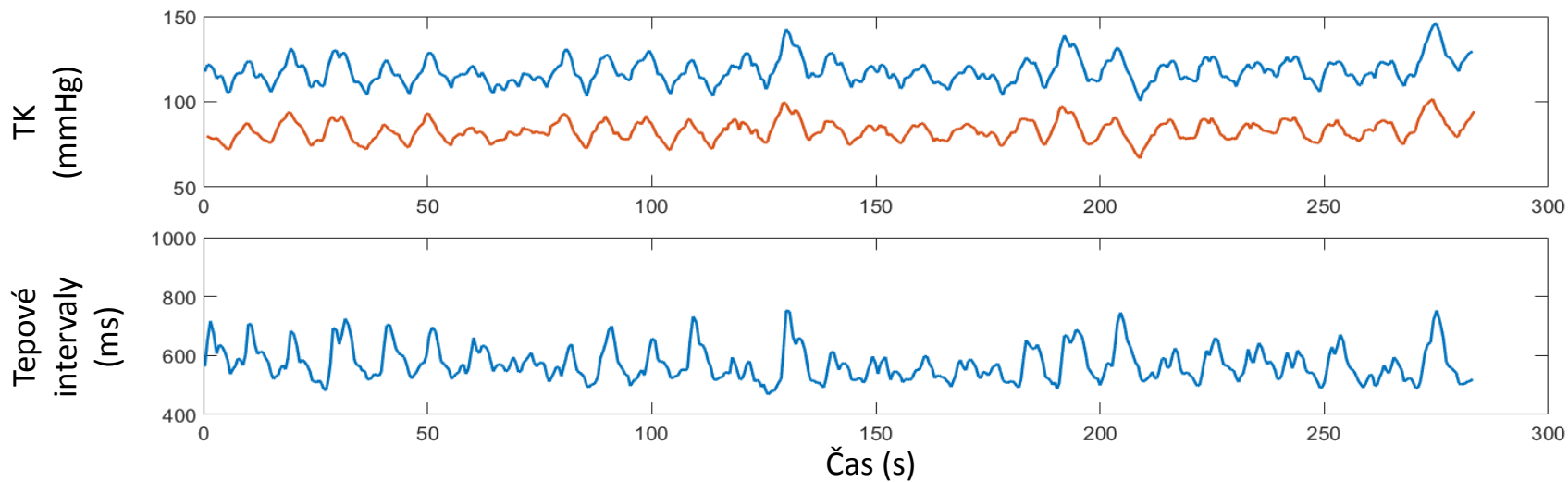
Čas (s)

sekvence STK, DTK a tepových intervalů

Sed, řízené dýchání



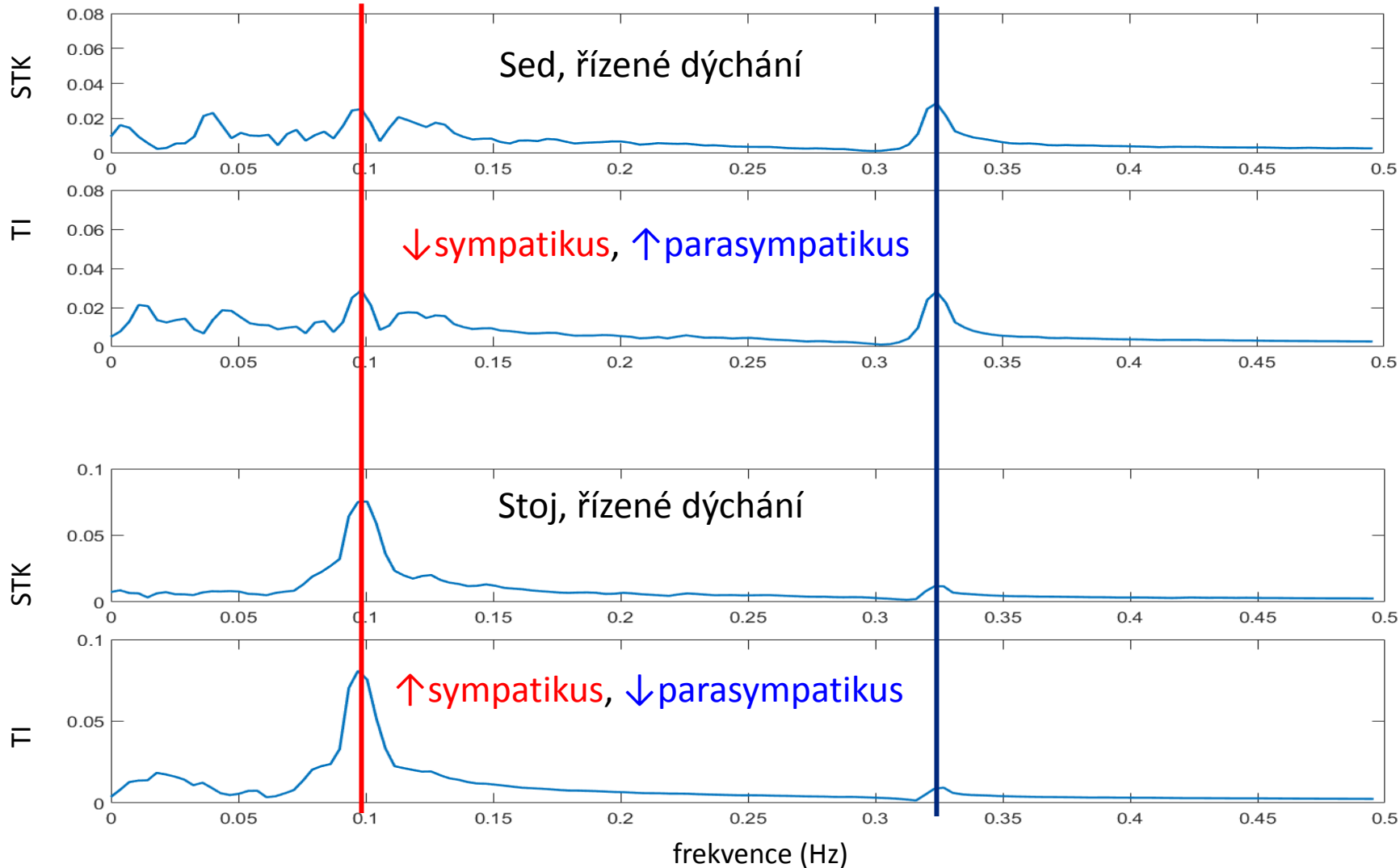
Stoj, řízené dýchání



Spektra STK a tepových intervalů

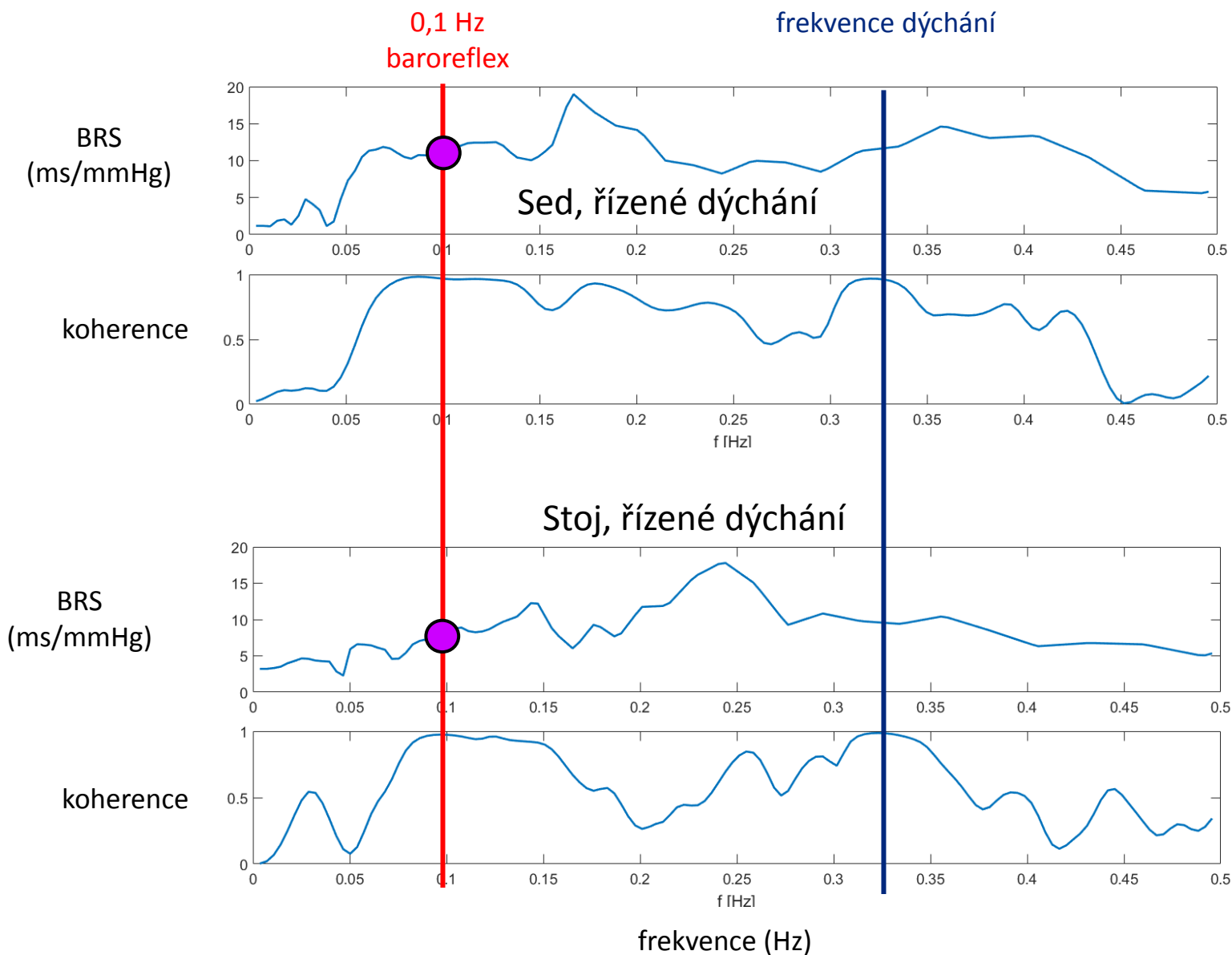
0,1 Hz
sympatikus

frekvence dýchání
parasympatikus



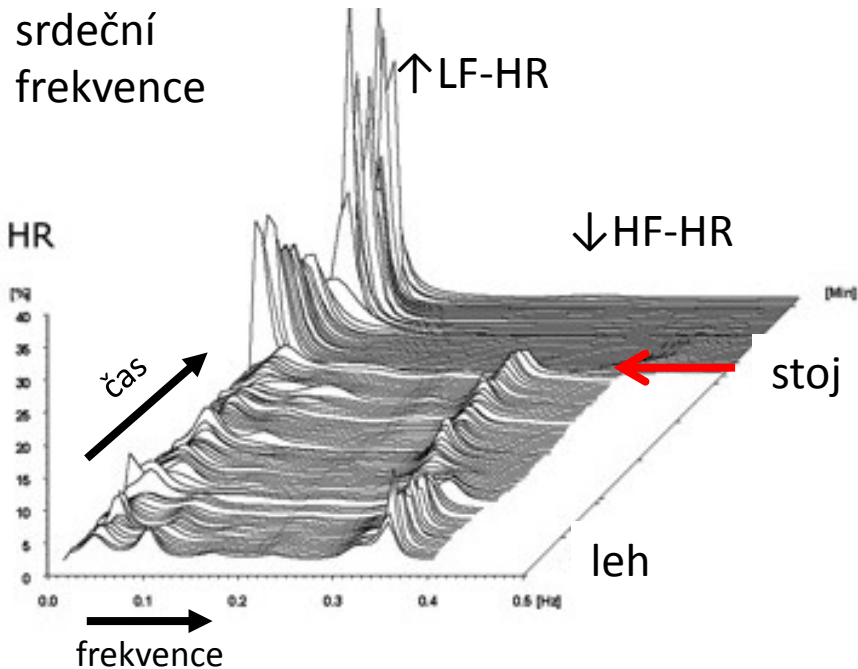
Koherence a BRS

Koherence: synchronizace mezi signály (korelace pro každou frekvenci)

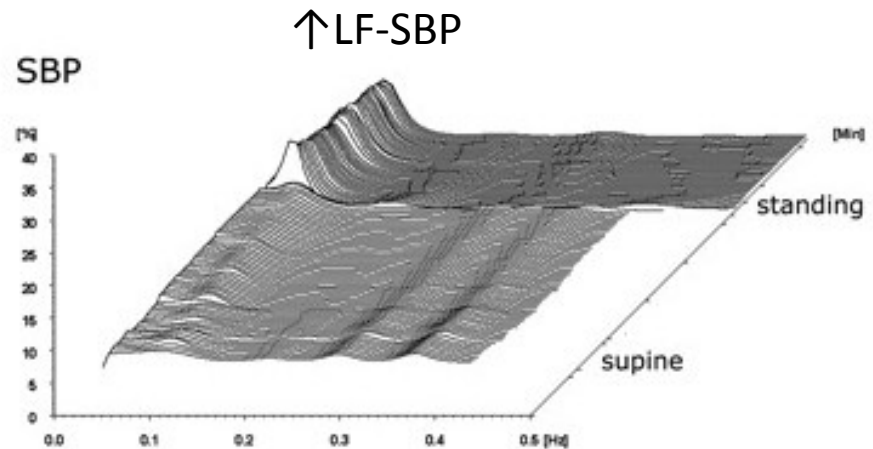


Změny variability: ortostatická zátěž

Sympato-vagální poměr: LF-HR/HF-HR



systolický tlak

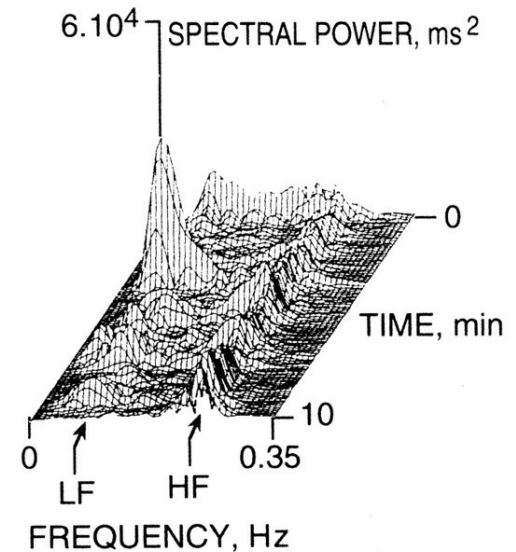
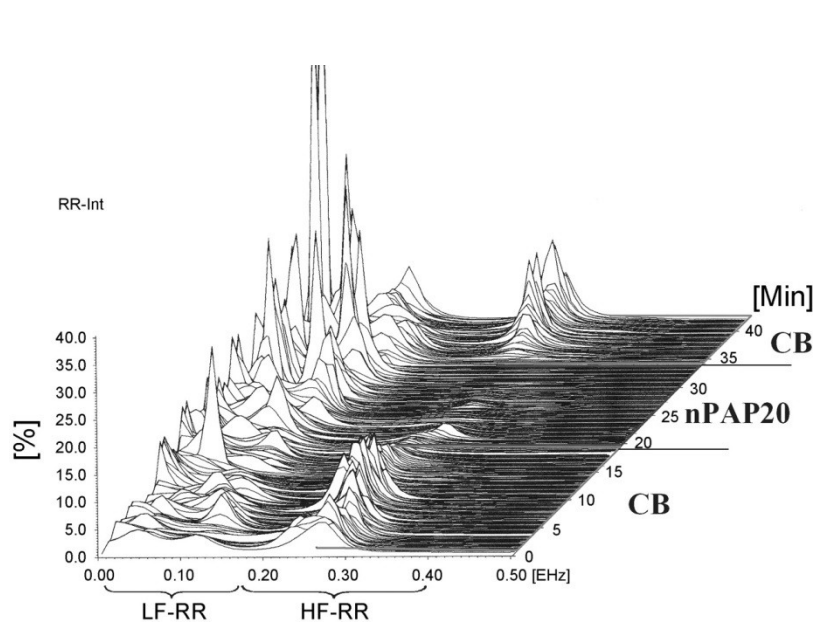


Ortostatická zátěž:

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

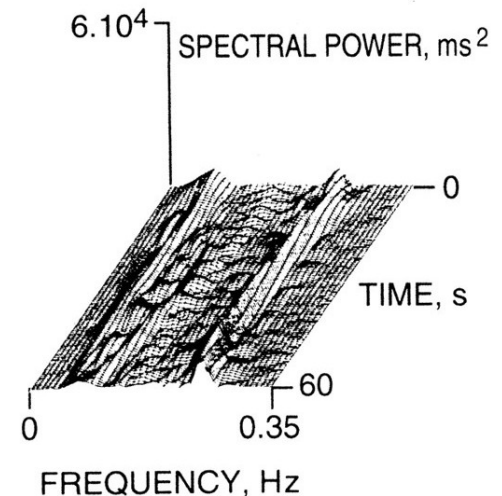
➡ HODNOCENÍ FUNKCE ANS

Změny variability srdeční frekvence (HRV)

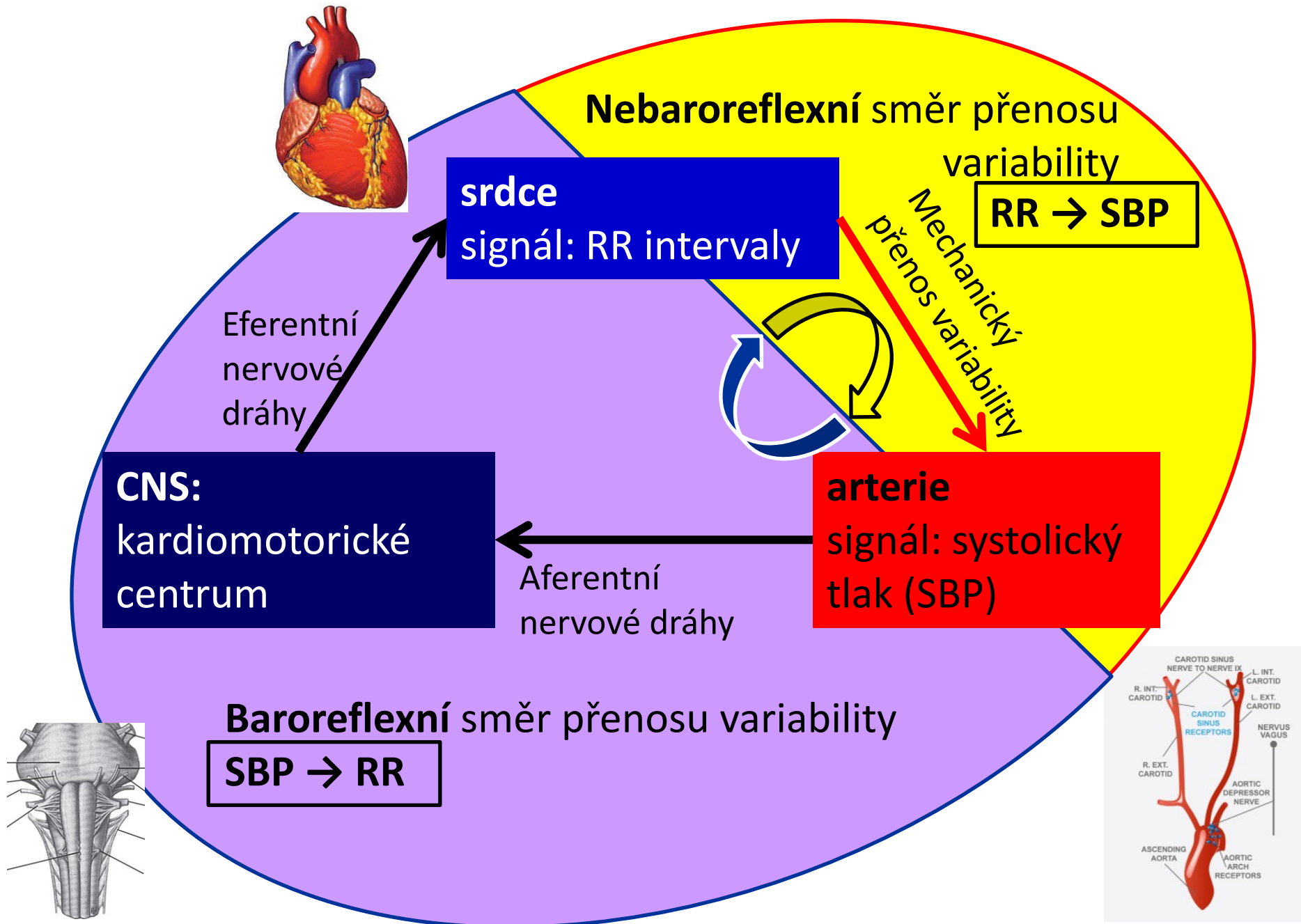


Variabilita ve frekvenčním pásmu HF klesá při jakékoliv stresové situaci (↑sympatikus)

- 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

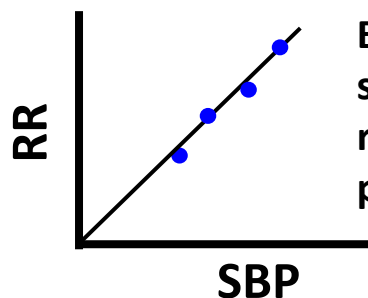
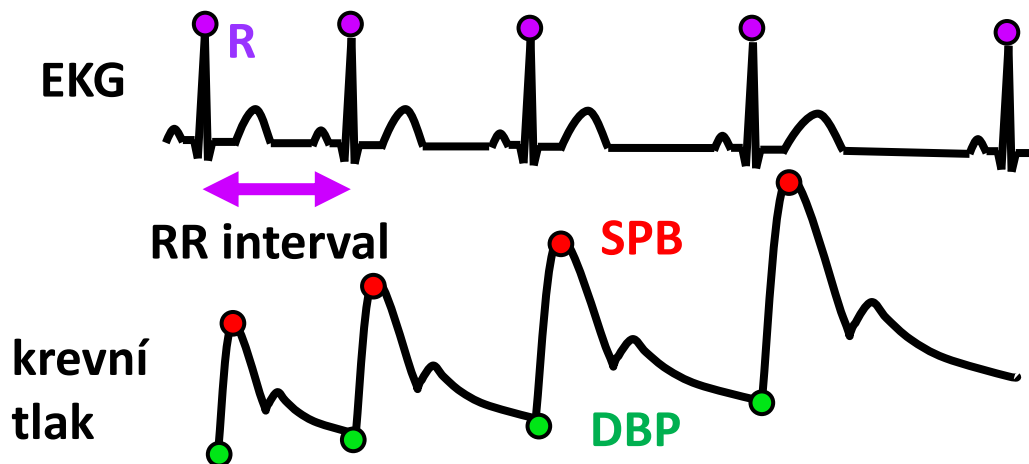
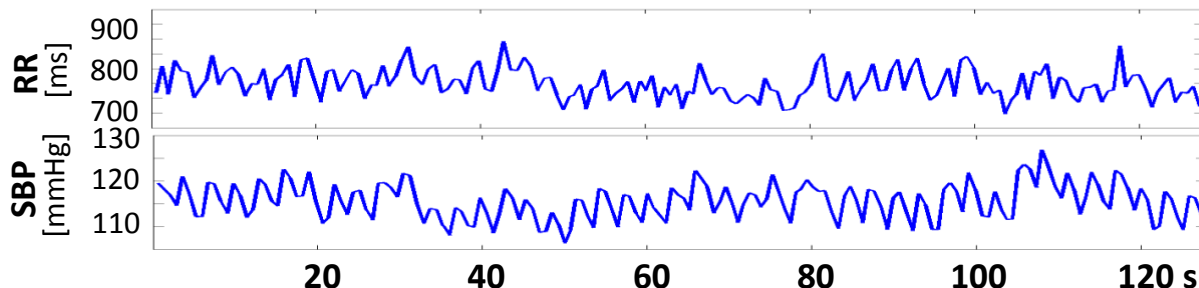
- SBP a RR se vzájemně ovlivňují prostřednictvím baroreflexu
→ **funkci baroreflexu lze odhadnout na základě analýzy vzájemné interakce obou signálů**
- Základní (*někteří klinici o něm slyšeli*) parametr:
 - citlivost baroreflexu (BRS, baroreflex sensitivity)
- Další parametry (*často lepší, ale pro 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)

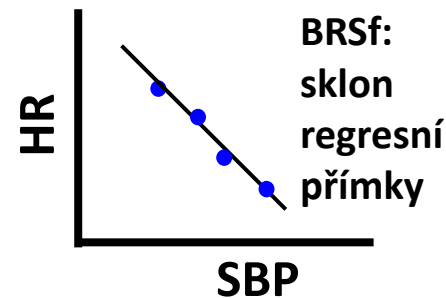
Vyšetření funkce
srdeční větve
baroreflexu na základě
vztahu SBP a srdeční
frekvence (intervalů)

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:

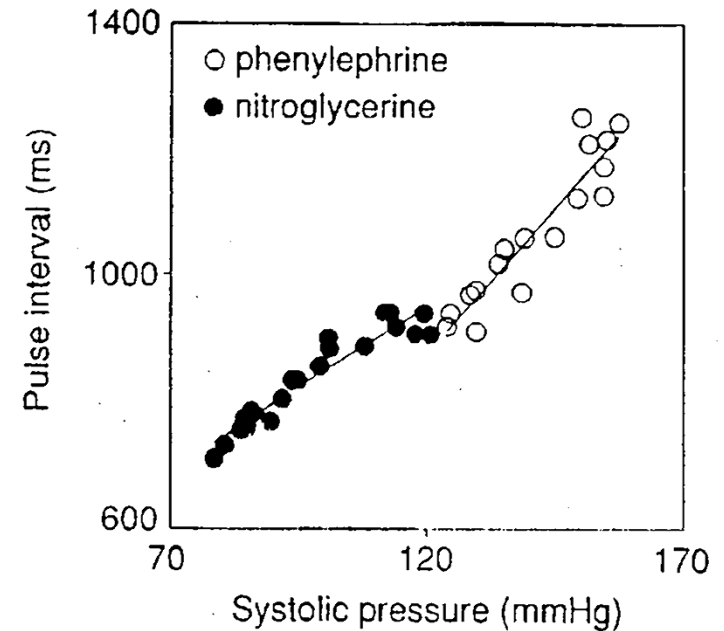
- aplikace phenylephrinu (standardní)
- neck suction
- Valsalvův manévr

Spontánní metody:

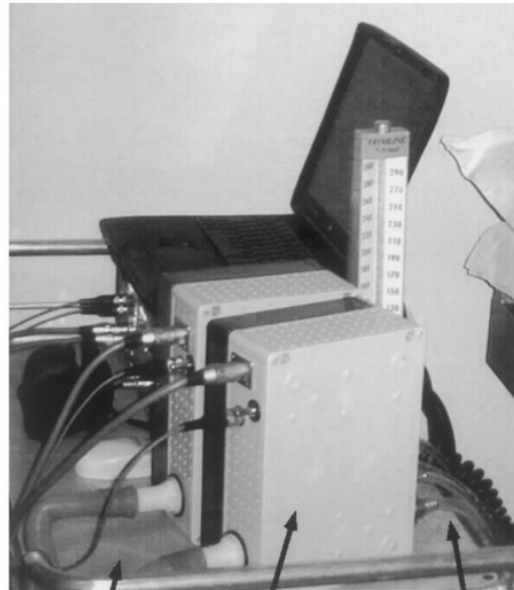
v časové doméně: sekvenční analýza

ve spektrální doméně: vzájemná spektrální analýza, α -index

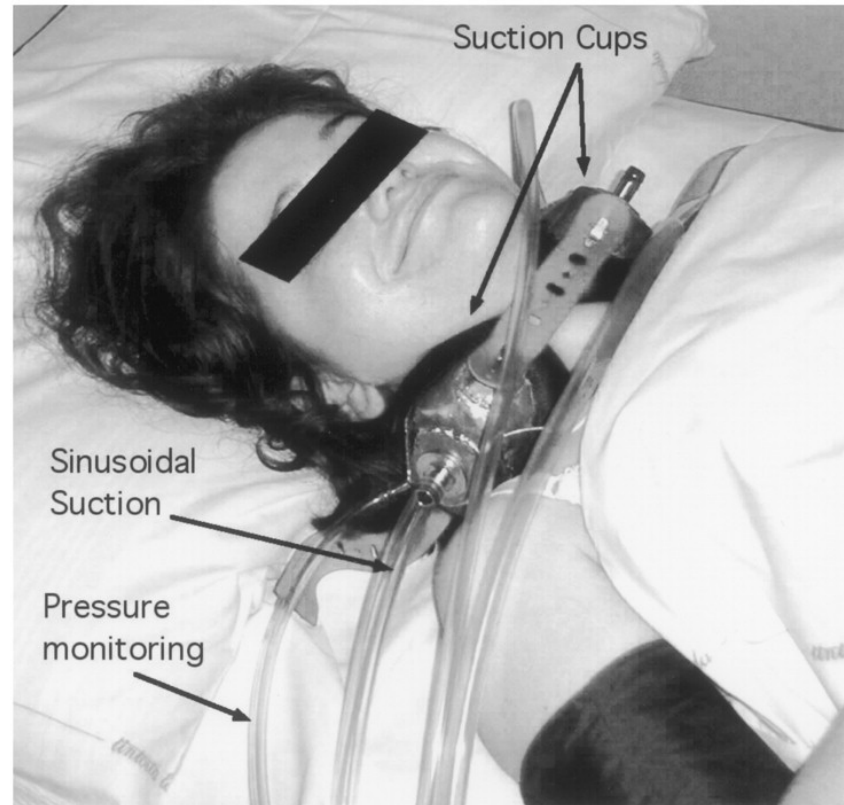
Bolus injections of vasoactive drugs



Citlivost baroreflexu – metoda neck suction



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



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

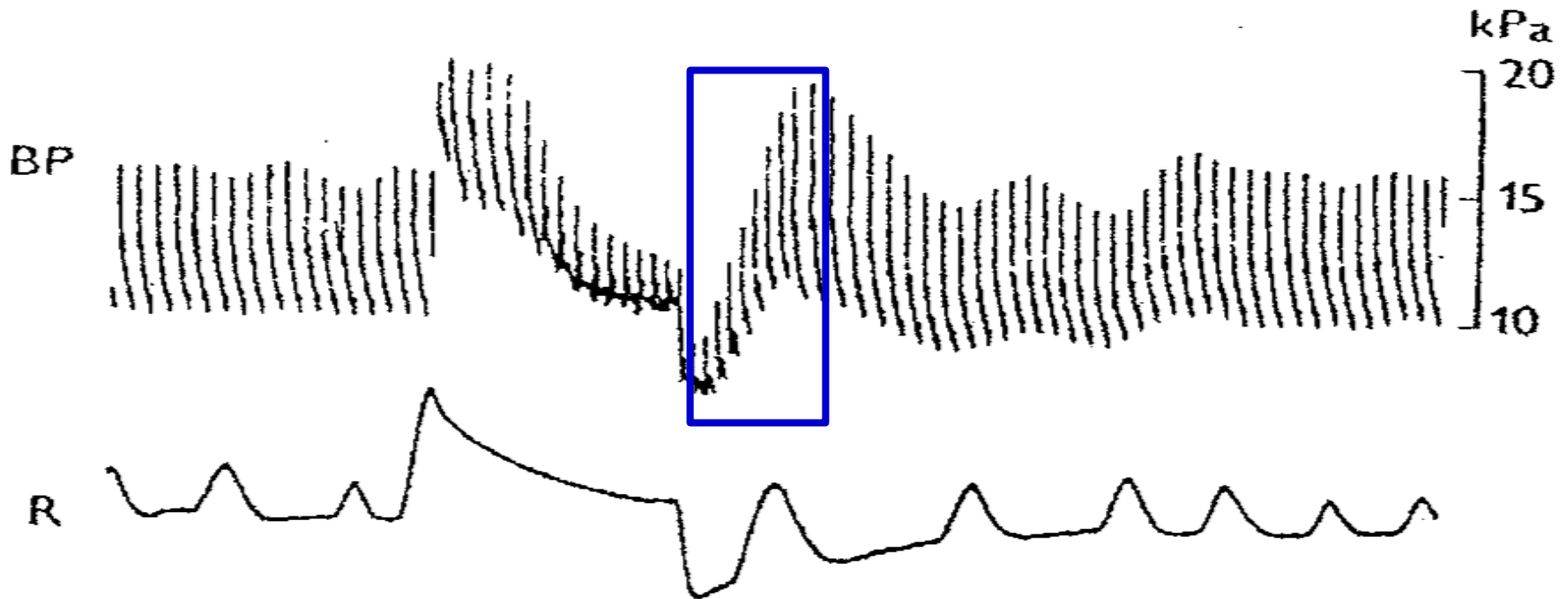
Stimulace karotických baroreceptorů přetlakem nebo pod tlakem se současným záznamem RR

Valsalvův manévr

IV fáze manévru :

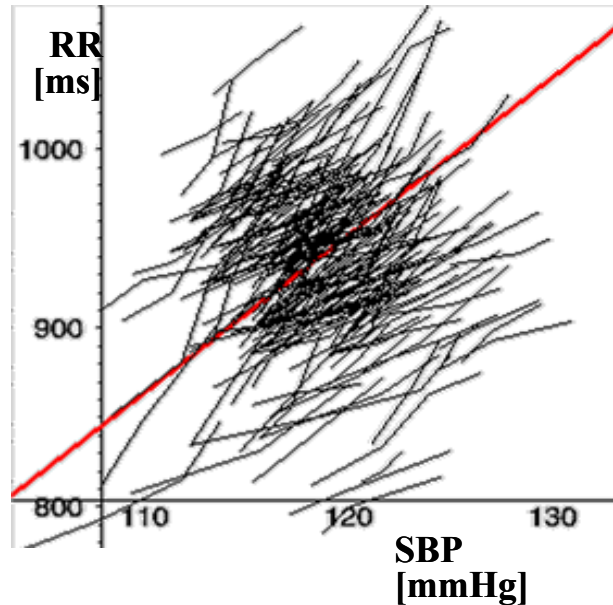
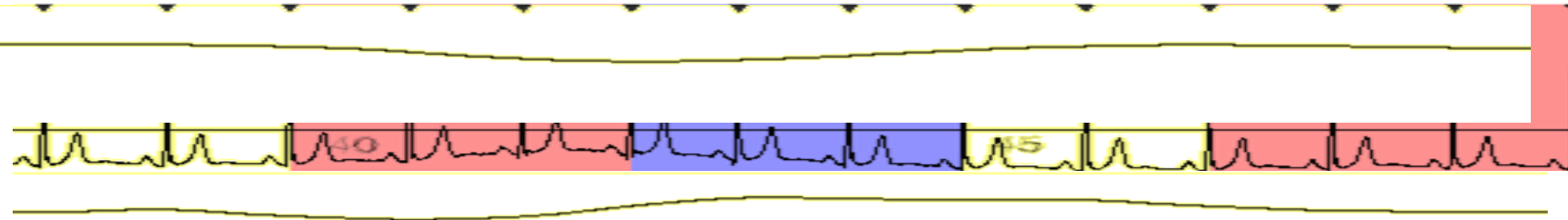
uvolnění nitrohručního tlaku → zvýšení žilního návratu

→ zvýšení krevního tlaku → (baroreflex) → prodlužování RR



Sekvenční metoda v časové doméně

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



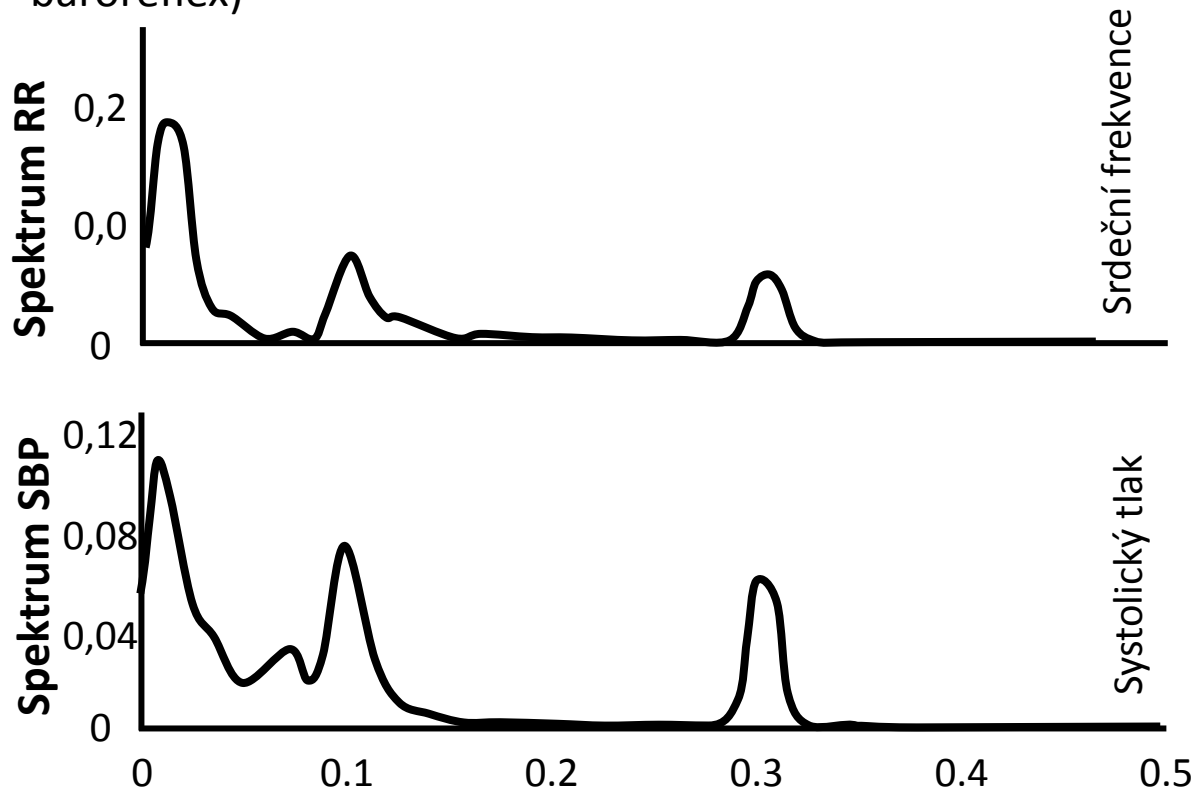
Spektrální metoda výpočtu

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

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

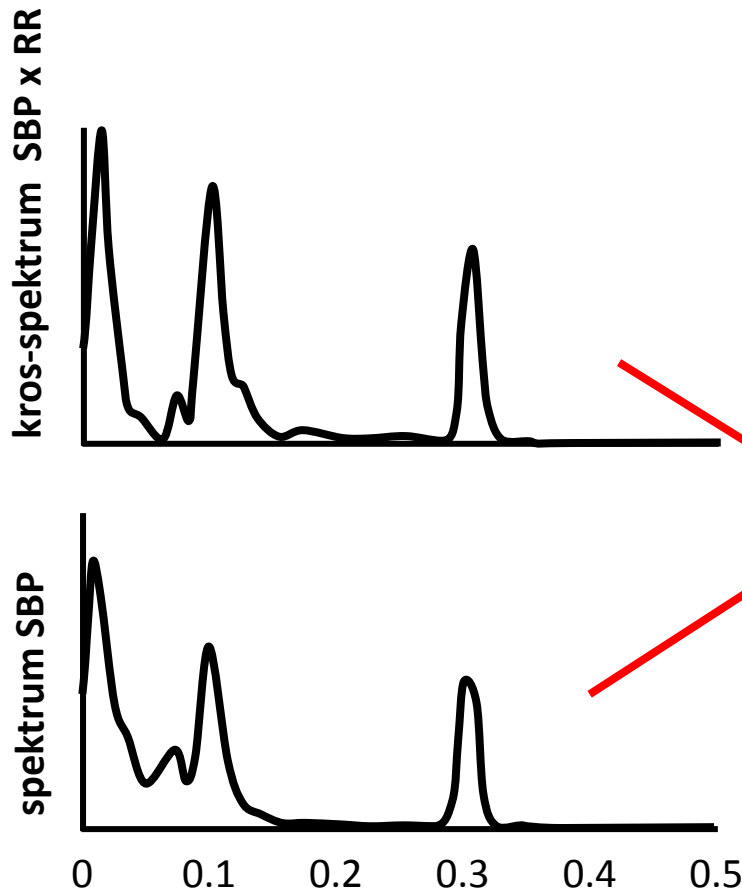
- Problém – ne každá oscilace v RR má původ ve změnách SBP (zdrojem často není baroreflex)



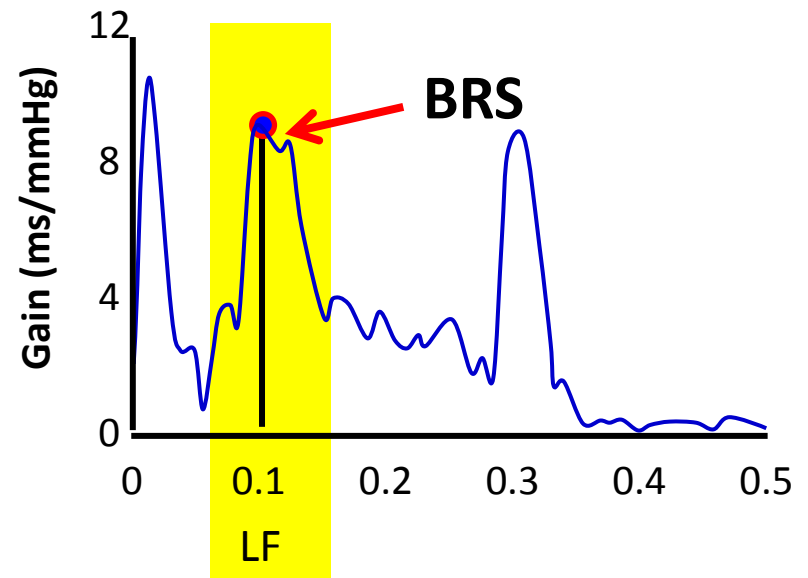
Spektrální metoda výpočtu

krosspektrum (vzájemné spektrum) RR a SBP:

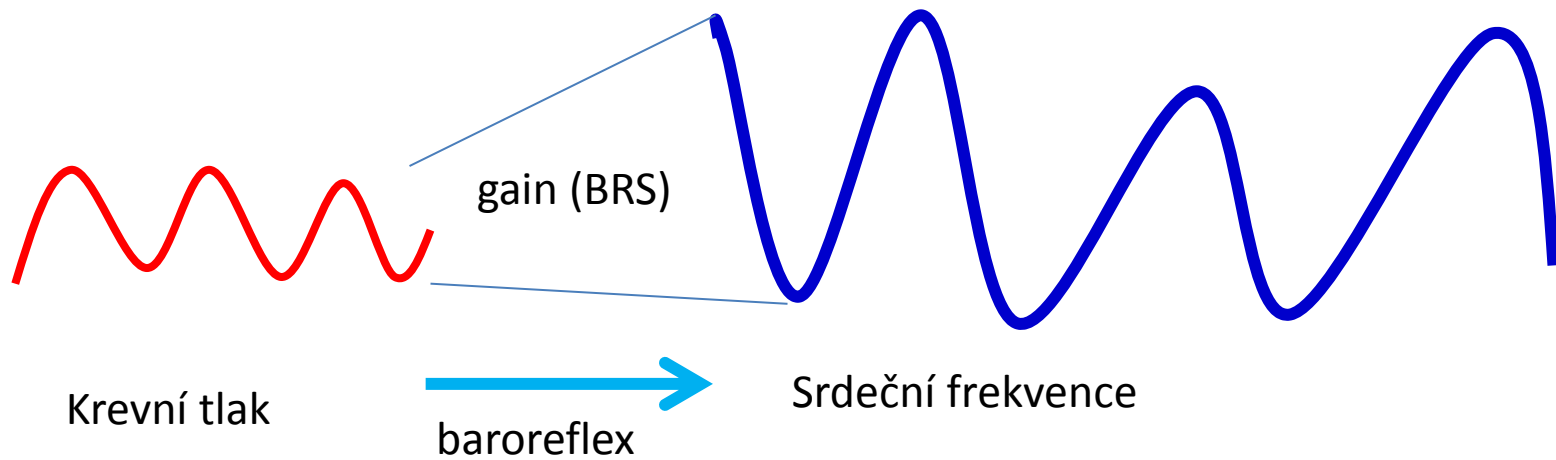
- Spektrum obsahující jen ty frekvence, které se vyskytují v obou signálech RR a SBP současně
- Výhoda – lze vybírat frekvenční pásmo



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

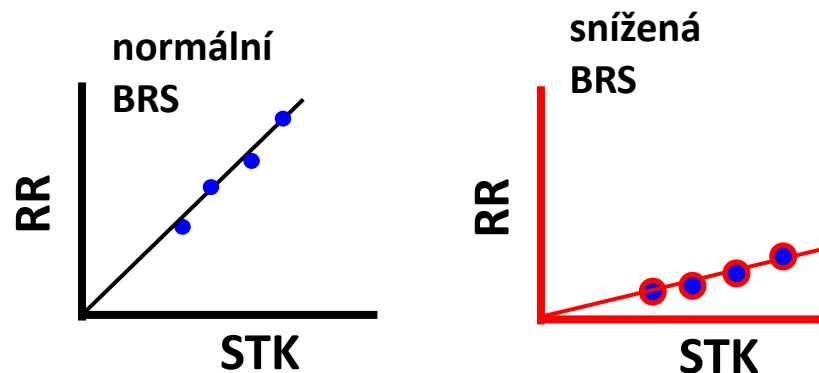


Citlivost baroreflexu – jiné znázornění



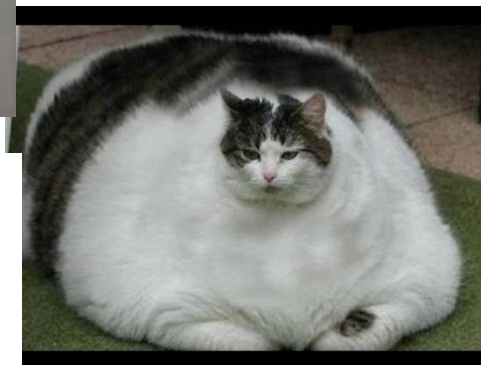
Citlivost baroreflexu – fyziologický význam

- 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

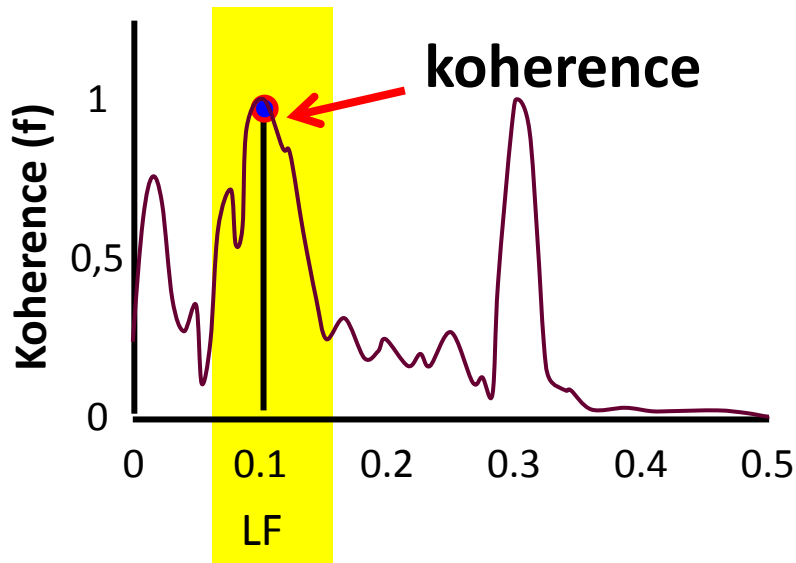


Spektrální metoda výpočtu - koherence

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

Koherence (analogie korelace)

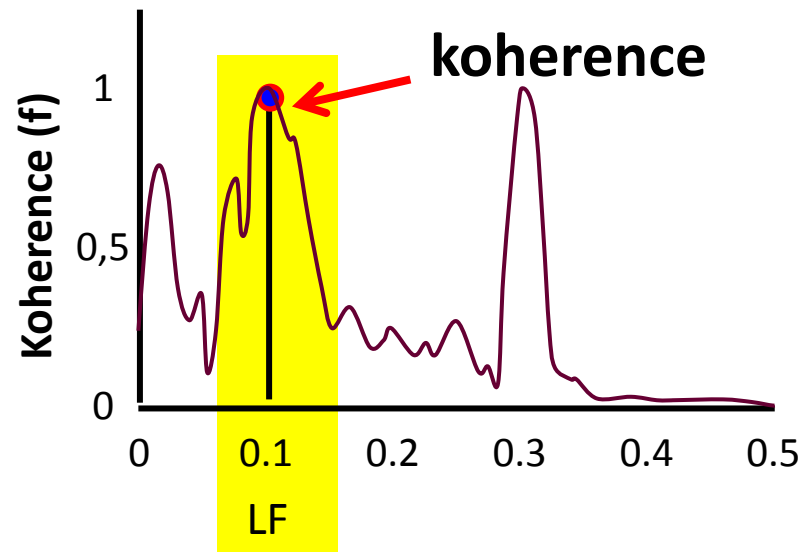
- popisuje jakousi míru synchronicity mezi signály
- koherence = 1 → oba signály obsahují totožnou oscilaci na dané frekvenci (jsou na dané frekvenci plně synchronizované)
- koherence = 0 → signály spolu nemají žádný vztah



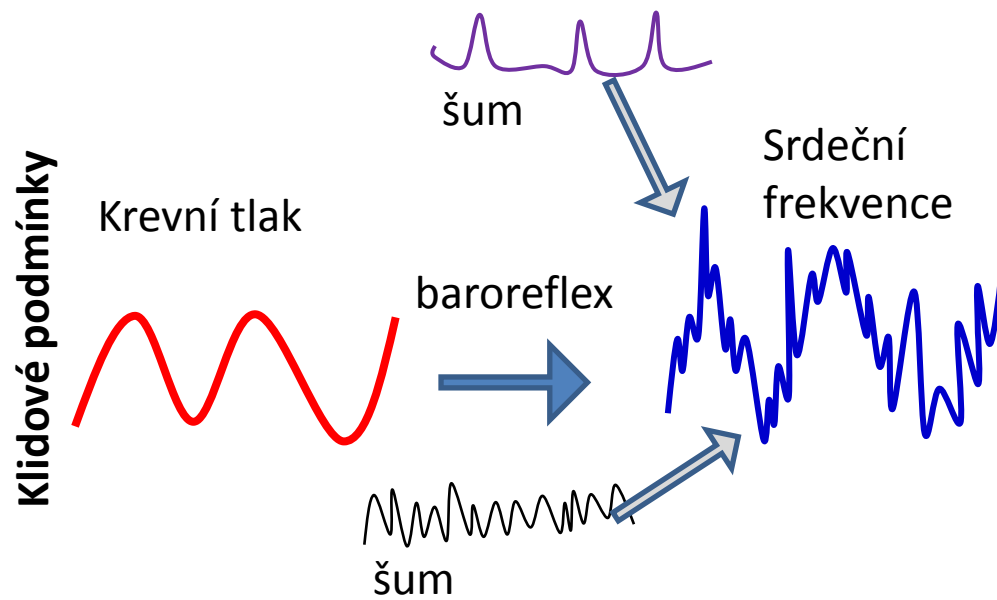
Koherence - fyziologický význam

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

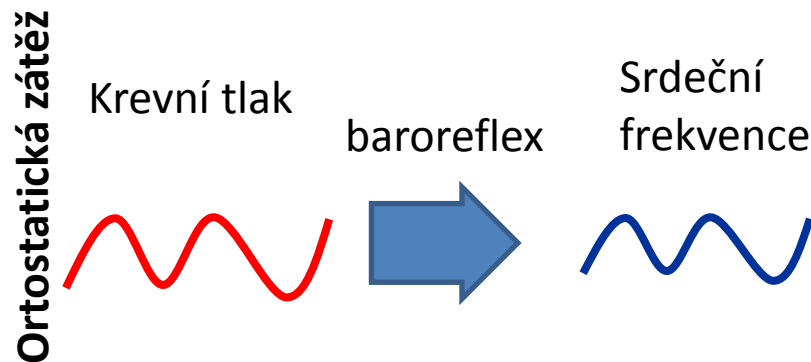
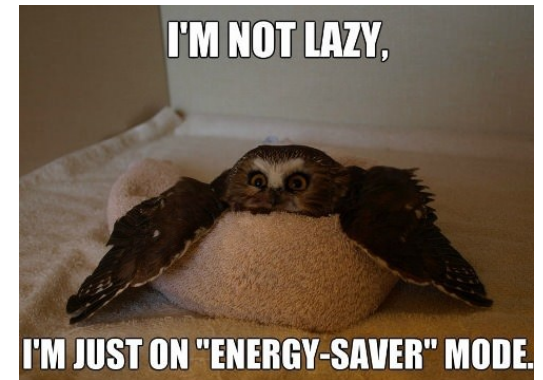
- Koherence se zvyšuje během ortostatické zátěže, kdy baroreflex aktivní (Snížená koherence během ortostatické zátěže předchází synkopě)
- Dostatečná koherence je podmínkou validity BRS
- Je citlivá na poruchu regulace tam, kde BRS není (není tak závislá na RR intervalu jako BRS)
- Snížená koherence 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): parasimpatikus, dýchání
 - LF (kolem 0,1 Hz): sympatikus/paras., baroreflex
 - VLF (menší než 0,03): pomalé KVS změny (hormony, TPR, ...)

**Kdo pochopil přednášku,
zvedne ruku**

