



Evaluación de Variables Cardiovasculares a través de Dinámica Simbólica en Adultos Sanos y Adultos con Parkinson.

D. Martínez-Tovar¹, G. Dorantes-Méndez¹

¹Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), San Luis Potosí, México

Resumen— El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso autónomo (SNA), provocando alteraciones que afectan la variabilidad del ritmo cardíaco y la presión sanguínea. En este artículo se evalúa la variabilidad de la respuesta cardiovascular entre sujetos sanos adultos y pacientes con Parkinson durante dos maniobras que estimulan la activación del SNA, ésto a través del análisis de las señales de intervalos entre picos R (intervalos RR) y del tiempo de tránsito de pulso (PTT) utilizando Dinámica Simbólica (DS).

Se evaluaron las diferencias de las distribuciones de palabras obtenidas a través de DS, asociadas con aumentos y disminuciones de variabilidad y además se analizaron la entropía de Shannon y la entropía de Renyi. Los pacientes de Parkinson mostraron una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La entropía de Shannon y la entropía de Renyi fue significativamente menor durante todo el protocolo de adquisición en pacientes, mostrando una evidente alteración en la respuesta del SNA.

Palabras clave— Dinámica simbólica, Parkinson, variabilidad de la frecuencia cardíaca y del PTT.

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) afecta tanto al sistema nervioso central como al Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Aunque su característica principal es el temblor involuntario de ciertas extremidades, la EP también presenta síntomas no motores como hipotensión ortostática, relacionada con alteraciones del SNA [1]. A su vez, el SNA se encarga de controlar algunas funciones del cuerpo, como la frecuencia de los latidos cardíacos y la presión arterial (PA), las cuales son variables cardiovasculares que pueden ser evaluadas a través de los intervalos entre picos cardíacos (intervalos RR) y la señal de PA. No obstante, la señal de presión puede ser sustituida por una serie continua del tiempo de tránsito de pulso (PTT por sus siglas en inglés), la cual puede predecir cambios de presión en tiempos cortos. Un aumento de PA aumenta la velocidad de la sangre, lo cual se vería reflejado en una disminución del PTT [2].

Las variables cardiovasculares pueden ser caracterizadas ya sea por métodos lineales o por métodos no lineales. Algunas ventajas de los métodos no lineales son: pueden ser aplicados a señales no estacionarias y han mostrado resultados adecuados para señales cortas y señales ruidosas, como las fisiológicas. Entre los diferentes métodos no lineales para análisis de señales se encuentra la Dinámica Simbólica (DS), que convierte la variable fisiológica en una cadena de palabras a través de una regla de transformación. Algunos estudios experimentales han usado DS como herramienta para predecir la muerte cardíaca súbita, la variabilidad de la presión arterial en mujeres con síncope

vasovagal, entre otros [3,4]. Los resultados de estos estudios mostraron que la DS permite caracterizar de forma adecuada la dinámica de la señales y en algunos casos es capaz de diferenciar adecuadamente el comportamiento de sujetos sanos y enfermos. Debido a esto, el objetivo de este trabajo se enfoca en evaluar el SNA a través de la serie de intervalos RR y la señal de PTT con DS, utilizando maniobras que estimulen el SNA para evaluar la posible alteración que existe en pacientes con Parkinson.

II. METODOLOGÍA

A. Poblaciones y equipo de adquisición

Este estudio fue realizado en una población de 12 pacientes con Parkinson (6 hombres y 6 mujeres) de 67.5 ± 10 años de edad y una población control de 10 adultos sanos (5 hombres y 5 mujeres) de 60 ± 5.6 años. Los sujetos con EP tienen un tiempo de 5.5 ± 5.35 años diagnosticados con la enfermedad y 8 de ellos fueron evaluados con la escala de Hoehn-Yahr, obteniendo valores de uno o dos.

Los pacientes tomaron sus medicamentos con normalidad antes de realizar el estudio. Las enfermedades cardiovasculares se tomaron como criterio de exclusión en la población de adultos sanos.

El electrocardiograma (ECG), la señal de pulso y la señal de respiración fueron simultáneamente obtenidos de los sujetos con el sistema de adquisición BIOPAC MP150® a una frecuencia de muestreo de 500Hz. Sin embargo, para fines de este trabajo, sólo se toman en cuenta la señal de pulso y el ECG.

La base de datos utilizada incluye las series de tiempo del intervalo RR y de PTT, los cuales se re-muestrearon a 1 Hz para este estudio, debido a que se observó mayor diferenciación en el protocolo. Se revisaron manualmente las señales de RR y PTT en todos los sujetos con el fin de identificar posibles artefactos en las señales.

B. Protocolo de adquisición

El protocolo original cuenta con un periodo de reposo (control) y 5 maniobras más, de las cuales se analizaron las siguientes:

- Reposo inicial: se coloca al sujeto en posición supina en una camilla por cinco minutos.
- Cambio de postura (CP): al término del reposo, se le indica al paciente que se ponga de pie rápidamente y permanezca en esa postura por cinco minutos.
- Respiración controlada (RC): el sujeto respira lentamente a una frecuencia de 6 respiraciones por minuto.

C. Procesamiento de señales

C.I. Dinámica Simbólica

Todo el procesamiento y la visualización de los datos se realizaron en el software MATLAB®. La DS convierte una serie temporal en una cadena de palabras. Estas cadenas nos pueden dar una idea del comportamiento de una variable fisiológica en el tiempo gracias a que se mantiene la información de su dinámica [5]. Cada palabra está compuesta de diferentes símbolos, y éstos se obtienen al aplicar una regla de transformación a la serie de tiempo, siendo (1) la regla que se tomó en cuenta para este estudio.

$$s_i(x_i) = \begin{cases} 0 : & \mu < x_i < (1+a)\mu \\ 1 : & (1+a)\mu < x_i < \infty \\ 2 : & (1-a)\mu < x_i < \mu \\ 3 : & 0 < x_i < (1-a)\mu \end{cases} \quad (1)$$

La transformación devuelve un vector de símbolos s del mismo tamaño que la serie temporal x . Esta regla de transformación proporciona un alfabeto $A = \{0, 1, 2, 3\}$, donde 0 y 2 indican que el valor está cerca de la media μ de x , mientras que 1 y 3 están más separados de μ . El parámetro a marca la separación entre los valores cercanos y alejados de la media, siendo $a = \{0.05, 0.08, 0.1\}$ los valores usados para ambas señales, los cuales fueron propuestos en [3,5,6].

Para crear cada palabra (W_j , con $j = 1, 2, \dots, 64$), se toman tres símbolos consecutivos de s , desplazándose un símbolo a la derecha para crear la siguiente palabra. Al final se obtiene una cadena de palabras de tamaño $n - 2$, siendo n el tamaño s . En la Fig. 1 se muestra un esquema que resume la conversión por dinámica simbólica.

Al final se obtiene la ocurrencia de cada palabra y se normaliza en base a $n - 2$, formando una distribución de probabilidad de las 64 palabras posibles, denotando $p(W_j)$ como la probabilidad de ocurrencia de la palabra W_j .

En los resultados se analiza la ocurrencia de algunas palabras significativas relacionadas con la actividad simpática y parasimpática: $W_1 = 000, W_{22} = 111, W_{41} = 220, W_{43} = 222$ y $W_{64} = 333$. También se abordan los parámetros W_{psum02} y W_{psum13} , los cuales representan la suma de las ocurrencias de todas las palabras que contengan los símbolos 0 y 2, y todas aquellas que incluyan los símbolos 1 y 3, respectivamente.

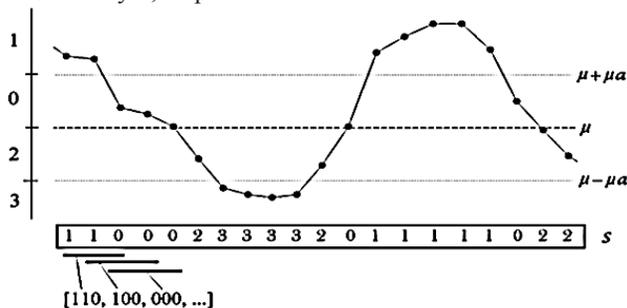


Fig. 1. Esquema de la conversión de series temporales a cadena de palabras por DS, mostrando los límites especificados por la regla de transformación.

C.II. Palabras prohibidas

Las palabras prohibidas (fbw por su abreviación en inglés) cuentan la cantidad de palabras con una probabilidad de ocurrencia menor a 0.01; mientras más palabras prohibidas menor será la variabilidad de la serie temporal, ya que habrá menor diversidad de palabras.

C.III. Entropía de Shannon y entropía de Renyi

La entropía es conocida como una medida de la información y está relacionada con la complejidad de los datos [7]; en este caso, las palabras en W . La entropía de Shannon, mostrada en (2), ha sido utilizada para medir la variabilidad en una distribución de probabilidad formada a partir de una serie de tiempo; entre mayor sea el valor de la entropía, mayor será la complejidad de la serie temporal [6].

$$H_s = -\sum_j p(W_j) \log(p(W_j)) \quad , \quad p(W_j) \neq 0 \quad (2)$$

Por otra parte, la entropía de Renyi, mostrada en (3), modifica la sensibilidad de la entropía con su parámetro α . Cuando $\alpha > 1$ las palabras con mayor ocurrencia son las que definen mayormente la entropía; en caso contrario cuando $\alpha < 1$, las palabras de menor ocurrencia son las que mayormente definen la entropía [8]. Para este trabajo se consideraron los valores de $\alpha = 0.25$ y $\alpha = 2$.

$$H_r = \frac{1}{1-\alpha} \log(\sum_j p(W_j)^\alpha) \quad (3)$$

El caso cuando $\alpha = 1$ es considerado especial, ya que el límite de la función da como resultado la entropía de Shannon. [9]

D. Análisis estadístico

En este estudio se verificó la normalidad de los datos a través de la prueba de Lilliefors. Los datos que presentaron una distribución normal fueron evaluados por medio de un análisis de varianza de una vía (ANOVA) para determinar diferencias entre maniobras. Posteriormente se realizó una prueba t de muestras independientes para encontrar diferencias entre poblaciones. A los datos que no presentaron una distribución normal se les realizó un análisis de varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis) y una prueba Wilcoxon para encontrar diferencias entre maniobras y entre poblaciones respectivamente.

Para las pruebas se consideró un nivel de significancia del 5% ($p \leq 0.05$) y los resultados de las entropías se reportan como media y desviación estándar de los datos.

III. RESULTADOS

A. Dinámica Simbólica

Las distribuciones de W obtenidas al procesar la señal de intervalos RR con $a = 0.08$ se muestran en la Fig. 2; donde se aprecia el comportamiento de los sujetos de ambas poblaciones durante el protocolo de adquisición. Las gráficas de los pacientes con Parkinson son muy similares en todas las maniobras, donde las palabras 000 y 222 son dominantes; mientras que las distribuciones de los sujetos sanos muestran cierta diferencia entre maniobras, sobre todo durante la RC, y existe la presencia de un número mayor de

palabras en comparación con las distribuciones de los sujetos con Parkinson. Las distribuciones obtenidas del PTT tenían una forma irregular en todas las maniobras y no se lograba apreciar alguna tendencia, por lo que se omitieron sus gráficas.

En la señal de intervalos RR de los sujetos sanos considerando los tres valores de a , el CP y la RC mostraron un aumento en la palabra 111 en comparación con el reposo, y la ocurrencia de la palabra 222 disminuyó significativamente en la RC con respecto al CP. Además, con $a = 0.05$, la palabra 333 muestra un valor significativamente menor en la etapa de control en comparación con las otras dos maniobras. Por otro lado, las palabras 220 y 222 con $a = 0.05$, disminuyen significativamente en la RC en comparación con el reposo y en el caso de $a = 0.08$ solo disminuye la palabra 220.

En los pacientes con Parkinson, se observa en la señal de intervalos RR un aumento de la palabra 220 en la RC al compararlo con el CP con $a = 0.08$ y $a = 0.1$. Por otra parte, en la señal del PTT se presenta un aumento en la palabra 111 en el CP con respecto al reposo cuando $a = 0.05$ y una disminución en la palabra 222 en la RC en comparación con el reposo cuando $a = 0.05$ y $a = 0.08$.

En la comparación entre poblaciones, se observó en la señal de intervalos RR con $a = 0.05$ que tanto las palabras 000 y 222 como las palabras prohibidas aumentaron en el control y el CP de los pacientes con Parkinson en comparación con los sujetos sanos. Adicionalmente, en el CP, las palabras 111 y 333 disminuyen en los pacientes con Parkinson en comparación con los sanos, cuando $a = 0.05$ y $a = 0.08$, y este comportamiento sólo se mantiene en la palabra 111 cuando $a = 0.1$.

En la RC de los pacientes con Parkinson y considerando los tres valores de a , se observa un aumento en comparación con los sujetos sanos de las palabras 220, 222, 000 y las palabras prohibidas, mientras que las palabras 111 y 333 disminuyen significativamente en los pacientes con Parkinson durante la misma maniobra.

En la Tabla 1 se muestra la comparación entre poblaciones considerando los tres valores de a y las diferencias entre maniobras sólo corresponden a $a = 0.05$, debido a que fue el parámetro que mostró mayor número de diferencias significativas.

B. Entropía de Shannon y entropía de Renyi

En la Tabla II se muestran los resultados obtenidos de las entropías de Shannon y de Renyi de las distribuciones obtenidas con DS con $a = 0.08$ para la serie de intervalos RR y para la serie de PTT con $a = 0.05$, debido a que estos parámetros mostraron mayores diferencias significativas.

En los sujetos sanos se observó un aumento en la RC en comparación con el control para la entropía de Shannon y para los dos valores considerados de la entropía de Renyi ($\alpha = 0.25$ y $\alpha = 2$). Por otro lado, la RC muestra un aumento con respecto al CP en la entropía de Renyi con $\alpha = 2$.

Los pacientes con Parkinson presentaron valores signifi-

cativamente menores a los sujetos sanos a lo largo de todas las maniobras en entropía de Shannon y de Renyi.

En cuanto a la señal de PTT, no se observó algún cambio significativo entre los pacientes con Parkinson y los sujetos sanos. Sin embargo, la maniobra de RC presentó un aumento significativo en comparación con la etapa de control en sujetos con Parkinson en ambas entropías.

IV. DISCUSIÓN

Uno de los principales resultados fue la falta de cambio en las palabras 111 y 333 en los sujetos con Parkinson durante el CP con respecto a la etapa de control, lo cual podría reflejar la incapacidad de los sujetos con Parkinson para reestablecer su variabilidad cardiaca ante el CP. El aumento en las palabras 111 y 333 en el CP indica una disminución en la variabilidad cardiaca relacionado con un aumento de la actividad simpática, lo cual es un comportamiento esperado en los sujetos sanos.

La maniobra de RC mostró una distribución más uniforme de las palabras en sujetos sanos debido a la sincronía que existe entre respiración y frecuencia cardiaca durante este evento.

El aumento en la palabra 222 en sujetos con Parkinson durante todo el protocolo muestra la baja variabilidad cardiaca en los sujetos patológicos y particularmente durante la RC, los 3 parámetros de a permitieron evidenciar esta diferencia.

Los sujetos sanos presentaron valores significativamente mayores de entropía a los pacientes en todas las maniobras indicando una mayor complejidad de las series temporales en los sujetos sanos. Lo que indica una disminución en la variabilidad de las variables cardiovasculares evaluadas, reflejando la falta de control por parte del SNA en los pacientes ante los estímulos presentados durante el protocolo.

TABLA I
COMPARACIÓN DE PALABRAS SIGNIFICATIVAS ENTRE POBLACIONES

	Intervalos RR			PTT		
	Control	CP	RC	Control	CP	RC
fbw	◆◆■	◆◆■	◆◆■	n.s.	n.s.	n.s.
p220	■	n.s.	◆◆■♫	n.s.	n.s.	n.s.
p111	n.s.	◆◆♫	◆◆♫	n.s.	†	n.s.
p333	n.s.	◆◆♫	◆◆♫	n.s.	n.s.	n.s.
p222	•	•	◆◆♫♫	n.s.	n.s.	†
p000	◆◆■	◆◆■	◆◆■	n.s.	n.s.	n.s.

p: probabilidad de cada palabra; n.s.: no hay diferencia significativa; ◆/•: Aumento/Disminución en los pacientes con Parkinson en comparación con los sujetos sanos con $p \leq 0.05$ y $a = 0.05$; ◆/♫: Aumento/Disminución en los pacientes con Parkinson en comparación con los sujetos sanos con $p \leq 0.05$ y $a = 0.08$; ■/♫: Aumento/Disminución en los pacientes con Parkinson en comparación con los sujetos sanos con $p \leq 0.05$ y $a = 0.1$; Para $a = 0.05$ en sujetos sanos: ♫/♫: Aumento/Disminución con respecto al control, ♫♫: Disminución con respecto al CP. Para $a = 0.05$ en pacientes con Parkinson: †/†: Aumento/Disminución con respecto al control.

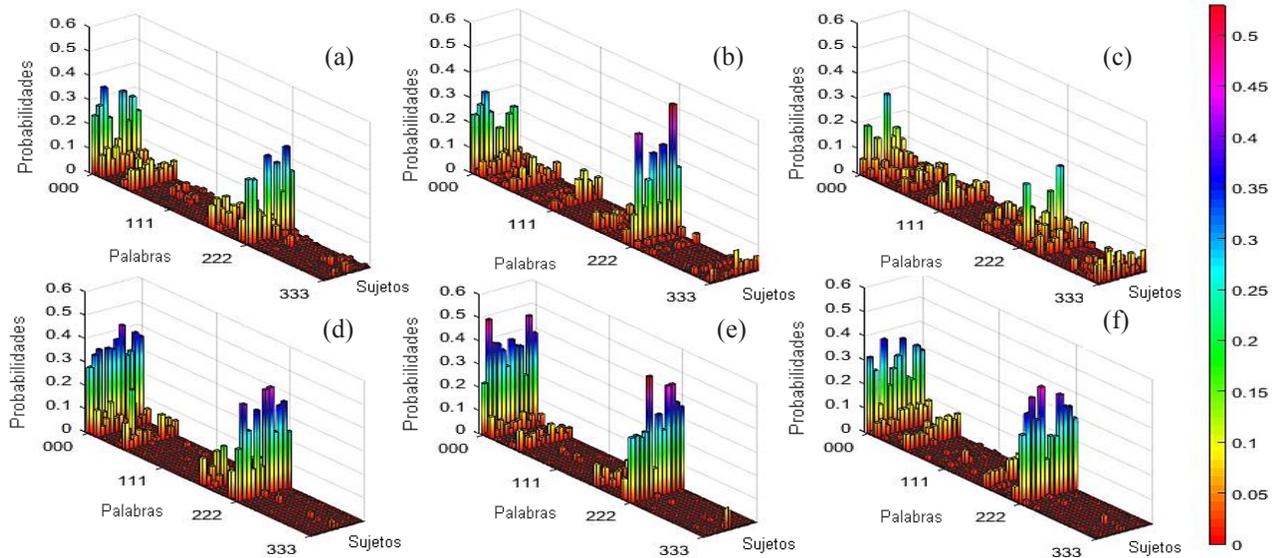


Fig. 2. Representación gráfica de la distribución de las palabras después de la transformación por DS de los intervalos RR en adultos sanos durante (a) reposo, (b) CP y (c) RC, y en adultos con Parkinson durante (d) reposo, (e) CP y (f) RC.

TABLA II
MEDIA Y DESVIACIÓN ESTANDAR DE LA ENTROPÍA DE SHANNON Y ENTROPIA DE RENYI

		Intervalos RR ($\alpha = 0.08$)			PTT ($\alpha = 0.05$)		
		Control	CP	RC	Control	CP	RC
Renyi $\alpha = 0.25$	Sanos	3.86±0.64*‡	4.24±0.31***	4.59±0.21***	4.18±0.92	5.09±0.75	5.03±0.86
	Parkinson	3.13±0.56↓	3.19±0.51↓	3.43±0.54↓	4.13±0.72‡	4.93±0.74	5.13±0.84
Renyi $\alpha = 2$	Sanos	2.80±0.59**‡	2.76±0.64*‡	3.65±0.48***	3.10±1.02	3.97±1.25	3.59±1.27
	Parkinson	2.09±0.43↓	1.95±0.48↓	2.23±0.29↓	2.87±0.57‡	3.77±1.02	3.89±1.21
Shannon	Sanos	3.26±0.59**‡	3.45±0.56*	4.10±0.32***	3.54±1.01	4.47±1.06	4.47±1.10
	Parkinson	2.52±0.47↓	2.43±0.52↓	2.74±0.35↓	3.41±0.62‡	4.31±0.93	4.65±1.07

CP: Cambio de postura; RC: Respiración controlada; †: Aumento en pacientes con Parkinson en comparación con los sujetos sanos; ‡: Disminución en pacientes con Parkinson en comparación con los sujetos sano; ‡: Diferencias vs RC, $p \leq 0.05$; *: Parkinson vs sanos con $p \leq 0.05$; **: Parkinson vs sanos con $p \leq 0.01$; ***: Parkinson vs sanos con $p \leq 0.001$.

V. CONCLUSIÓN

El estudio con DS de variables cardiovasculares muestra que existen diferencias entre la dinámica cardíaca de los sujetos sanos y aquella de los enfermos de Parkinson, siendo la RC la maniobra que mostró mayor discriminación entre ambas poblaciones, probablemente debido a la interacción que existe entre el fenómeno de la arritmia sinusal respiratoria y la frecuencia cardíaca. Por tal motivo, es necesario evaluar las interacciones entre ambas señales para caracterizar mejor las respuestas obtenidas por parte de los estímulos impuestos. Por ejemplo, considerar un análisis de DS conjunta.

La señal de intervalos RR mostró más diferencias con la DS durante el protocolo en comparación con el PTT, por lo que sería útil aplicar este análisis a una población más homogénea en cuanto al nivel de Parkinson, con el objetivo de validar estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

[1] J. G. Hou, E. C. Lai, "Non-motor symptoms of Parkinson's disease", *International Journal of Gerontology*, vol. 1, no. 2, pp. 53-64, 2007.
 [2] R. P. Smith, "Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications", *Thorax*, vol. 54, no. 5, pp. 452-458, 1999.

[3] A. Voss, et al. "The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death", *Cardiovascular Research*, vol. 31, no. 3, pp. 419-433, 1996.
 [4] S. Reulecke, et al., "Orthostatic stress causes immediately increased blood pressure variability in women with vasovagal syncope", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 127, pp. 185-196, 2016.
 [5] M. Baumert, et al., "Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy", *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 40, no. 2, pp. 241-245, 2002.
 [6] N. Wessel, et al., "Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data", *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, vol. 11, no. 3, pp. 159-173, 2000.
 [7] C. E. Shannon, "A Mathematical Theory of Communication", *The Bell System Technical Journal*, Vol. 27, pp. 379-423, 623-656, 1948.
 [8] S. Reulecke, et al., "Men and women should be separately investigated in studies of orthostatic challenge due to different gender-related dynamics of autonomic response", *Physiological Measurement*, vol. 37, no. 3, pp. 314-332, 2016.
 [9] P.A. Bromiley, N.A. Thacker and E. Bouhova-Thacker, "Tina memo 2004-004: Shannon Entropy, Renyi Entropy, and Information", Technical report, Imaging Science and Biomedical Engineering Division, Medical School, University of Manchester, 2004.