



Análisis de la dinámica no lineal durante el cambio ortostático en pacientes con Parkinson

L. E. Méndez Magdaleno¹, G. Dorantes Méndez¹

¹Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Resumen— La deficiencia en la respuesta autonómica de los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) genera alteraciones en las funciones de otros sistemas del organismo, lo que puede confundirse con síntomas de otro tipo de patologías, es por ello que es de suma importancia la detección de fallas en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) para poder ayudar a un correcto diagnóstico de los pacientes con EP. En este trabajo se evalúa la respuesta del SNA en pacientes con EP y se compara con sujetos sanos para encontrar la presencia de una posible disautonomía. El análisis se realizó combinando dos métodos no lineales para la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) que son la Entropía Multiescala y la Dinámica Simbólica. Para ello se utilizó la serie de intervalos RR durante dos etapas de un protocolo específico, 5 minutos de Control y 5 minutos después de realizar un Cambio de Postura activo. No se encontraron diferencias significativas entre las 2 maniobras para los pacientes con EP. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas claras entre ambas poblaciones para las distintas pruebas evaluadas, lo que sugiere que los pacientes con EP no logran tener un adecuado control autonómico.

Palabras clave— Cambio ortostático, Enfermedad de Parkinson, Entropía Multiescala Simbólica, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la muerte progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y el desarrollo de cuerpos de Lewy. Dicha deficiencia de dopamina lleva a un desorden motor, lo que caracteriza los clásicos síntomas motores de la EP. Sin embargo, la EP también está asociada a numerosos síntomas no motores, los cuales incluyen disfunción olfativa, discapacidad cognitiva, síntomas psiquiátricos, desórdenes del sueño, dolor, fatiga y disfunción autonómica [1]. Dicha disfunción del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), conocida como disautonomía, es reconocida ahora como una característica primordial de la EP la cual genera los déficits en las funciones cardiovasculares, gastrointestinales, genitourinarias y termorreguladoras [1, 2, 3].

Debido a que los síntomas generados por la disautonomía pueden confundirse con otro tipo de enfermedades, es importante realizar su identificación con la finalidad de entender de mejor manera la EP, y poder ayudar a los expertos clínicos a generar un tratamiento de manera más adecuada.

Para poder evaluar el correcto balance del SNA existen distintos métodos, uno de los más empleados consiste en realizar cambios ortostáticos, para comprobar la presencia de

hipotensión ortostática, definida como la caída en presión sanguínea mayor a 20 mmHg para presión sistólica y 10 mmHg para presión diastólica cuando se pasa de una posición supina a estar de pie, la cual está presente en más del 52% de pacientes con EP [2].

A través de maniobras como el Cambio de Postura (CP), se puede realizar el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), el cual es un método no invasivo ampliamente utilizado para evaluar el SNA [4].

La VFC puede evaluarse mediante métodos lineales y no lineales. El propósito de este trabajo es analizar la VFC mediante métodos de dinámica no lineal, como lo son el método de Entropía Multiescala (EMS) propuesto por Costa et al. [5] y la dinámica simbólica. Estos métodos tienen la ventaja de poderse aplicar a señales cortas y complejas, y han sido empleados para analizar variaciones complejas de las señales fisiológicas y ayudar en el diagnóstico y caracterización de distintas patologías.

El método de EMS ha sido desarrollado para cuantificar la complejidad de una señal. Este método es una extensión del algoritmo tradicional de la entropía para obtener información valiosa sobre múltiples escalas de tiempo donde trabajan los sistemas fisiológicos [6], donde se ha encontrado que la dinámica de sujetos sanos es más compleja que la de sujetos con algún tipo de patología [5].

La dinámica simbólica es un importante enfoque donde las series de tiempo se convierten en secuencias de símbolos capturando la trayectoria del sistema. A pesar de que cierta información detallada pueda perderse en el proceso, los patrones significativos de las fluctuaciones del sistema se hacen más evidentes y se logra cuantificar la dinámica del sistema completo. La dinámica simbólica ha sido ampliamente utilizada para caracterizar las series de tiempo de intervalos RR tanto en sujetos sanos como enfermos y ha sido de gran relevancia en el estudio de la VFC [7].

La motivación de este trabajo es analizar la respuesta del SNA de los pacientes con EP y compararla con la respuesta de sujetos sanos, a través de combinar 2 medidas no lineales para la VFC, utilizando la Entropía Multiescala Simbólica (EMSS), durante una etapa de Control y después de realizar un CP activo.

II. METODOLOGÍA

A. Participantes.

Se seleccionaron de la base de datos generada en [8] las series de tiempo de intervalos RR de 6 sujetos diagnosticados con EP, 2 mujeres y 4 hombres, con una media de edad de

71.16 ± 10.48 años, y 6 sujetos sanos adultos, 4 mujeres y 2 hombres, con una media de edad de 47.5 ± 6.12 años, durante 2 etapas específicas del protocolo realizado: la etapa de control, en la cual el paciente permaneció en posición decúbito supino durante 5 minutos, y la maniobra de cambio de postura, donde después de realizar un cambio de postura activo, el sujeto permaneció de pie durante 5 minutos.

B. Análisis de las señales.

La EMS y la dinámica simbólica han sido empleadas con la finalidad de estudiar las características de los sistemas complejos y comprender su dinámica.

El algoritmo de la EMS, se desarrolla de la siguiente manera, dada una serie de tiempo discreto $\{x_n\}$, se construye una nueva serie de tiempo $\{y_n^{(\tau)}\}$ correspondiente un factor de escala τ . Primero se divide la serie de tiempo original en ventanas no traslapadas de tamaño τ , siendo este valor la escala a evaluar, y se promedian los valores de cada ventana, lo que genera una nueva serie de longitud N/τ . Finalmente, se calcula la Entropía Muestreada (EM) de la nueva serie $\{y_n^{(\tau)}\}$, como se muestra en (1) de manera que se tiene un valor de entropía por cada factor de escala.

$$EM(m, r, N) = \ln \frac{\sum_{i=1}^{N-m} n_i^m}{\sum_{i=1}^{N-m} n_i^{m+1}} \quad (1)$$

donde m es la longitud de los vectores a evaluar, N es la longitud de la serie de tiempo y n_i^m representa el número de vectores que satisfacen $d[u_m(i), u_m(j)] \leq r$, siendo d la distancia Chebyshev y generalmente para el valor de r se utiliza aproximadamente entre el 10 y el 20% de la desviación estándar de la serie de tiempo [5].

Además de la EMS, se ha utilizado la dinámica simbólica para poder identificar los diferentes estados de la activación autonómica. La idea principal de este enfoque es la transformación de una serie de tiempo en una secuencia de símbolos de un alfabeto dado de acuerdo a las fluctuaciones de la serie de tiempo.

La transformación utilizada se muestra en (2):

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

donde μ denota la media de la serie de intervalos RR y a es un parámetro de escala, para el cual se probaron 2 distintos valores, 0.03 y 0.05, con un sub-grupo de la población utilizada, siendo el valor de 0.03 el que se reporta en este trabajo ya que es el que generó mayores diferencias.

Existen varias medidas para caracterizar dichas secuencias de símbolos, una de ellas es el cálculo de la probabilidad de ocurrencia de palabras. Se consideraron palabras de longitud 3, formadas por sub-cadenas de 3 valores consecutivos de la serie simbólica, desplazándose un valor para formar la siguiente palabra [9].

Otras dos medidas clásicas de la complejidad de las secuencias simbólicas basadas en la distribución de las palabras son la Entropía de Shannon (ESh) [9] como se ve en (3):

$$ESh = -\sum_{s,p(s)>0} p(s) \ln p(s) \quad (3)$$

y la Entropía de Renyi (ER) [10] como se muestra en (4):

$$ER = \frac{1}{1-\alpha} \ln \sum_s p(s)^\alpha \quad (4)$$

donde $p(s)$ representa la distribución de probabilidad de cada palabra. En el cálculo de ER se consideraron los valores de α de 0.25 y 4. Si $\alpha > 1$ la ER es determinada principalmente por palabras con grandes probabilidades, mientras que si $\alpha < 1$ son consideradas palabras con probabilidades menores. Se reportan resultados sólo con $\alpha=0.25$, debido a que generó mayores diferencias significativas.

En este trabajo se combina la EMS y la dinámica simbólica generando la EMSS [11], derivado de los métodos anteriores. El algoritmo de la EMSS se realizó de la siguiente manera, primero se encontró la serie de tiempo correspondiente a la escala a evaluar, para posteriormente transformar dicha serie en la secuencia de símbolos de acuerdo con (2).

Continuando con el desarrollo de la EMSS, se calculó la EM de la secuencia de símbolos como se mostró en (1). El valor de m fue encontrado previamente con el algoritmo de Vecinos Cercanos Falsos (VCF), el cual busca la dimensión óptima de los vectores a evaluar. Los criterios para considerar que 2 vecinos realmente no son cercanos son: encontrar un aumento mayor a un umbral dado en la distancia entre 2 puntos vecinos pasando de la dimensión d a la dimensión $d+1$ y que la distancia sea mayor a un valor escalado de la desviación estándar de la señal. Con los criterios anteriores, el método de VCF regresa el porcentaje de vecinos falsos a cada dimensión evaluada, donde se elige la que tenga el porcentaje menor, por lo que con un sub-grupo de la población utilizada se buscó la dimensión óptima, la cual dio como resultado el valor de 2. Para encontrar el valor óptimo de r se buscó entre varios porcentajes de la desviación estándar de la señal, sin embargo el valor de r que generó los valores máximos de entropía fue el valor calculado mediante la fórmula propuesta por Chon et al. [12] que se muestra en (5).

$$r = (-0.036 + 0.26\sqrt{SDSS/SDS})/\sqrt[4]{N/1000} \quad (5)$$

donde $SDSS$ indica la desviación estándar de las diferencias de la serie de tiempo, SDS es la desviación estándar de la serie de tiempo y N es la longitud de la misma.

Adicionalmente, se encontró la probabilidad de ocurrencia de las 64 posibles palabras de longitud 3, formadas por 3 valores consecutivos de la serie simbólica y con ello se obtuvieron la ESh como se mostró en (3) y la ER, mostrada en (4).

El procedimiento anterior se realizó considerando una escala máxima de 15, es decir, se calcularon los valores de las 3 entropías para las señales construidas con los factores de escala τ desde 1 hasta 15.

C. Análisis estadístico.

Se evaluó el criterio de normalidad de los datos a través de la prueba Lilliefors. Las diferencias entre las maniobras analizadas se evaluaron utilizando la prueba t de Student pareada, mientras que para evaluar las diferencias entre las dos poblaciones estudiadas se aplicó la prueba t de Student para 2 muestras independientes, así como la prueba de Wilcoxon para los valores que no presentaron una distribución normal. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.05$.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Fig. 1 se muestra la comparación de los valores de las 3 distintas entropías calculadas para cada escala durante las 2 maniobras evaluadas en los sujetos sanos. Se observa una diferencia significativa entre las 2 maniobras para los valores de EM en escalas pequeñas, mientras que tanto para la ER y la ESh se encontraron diferencias en la primera escala y en escalas superiores. El resultado encontrado en la EM es muy similar al encontrado por Turianikova, et al [13], donde en la etapa de CP se tiene una disminución significativa para las escalas 1 y 2 mientras que para las escalas siguientes se tiene un aumento significativo con respecto al Control. En nuestro caso se observa ese aumento, sin embargo no fue significativo, lo que puede deberse al poco tiempo evaluado en las maniobras o a que los resultados presentados en [13] son de sujetos sanos jóvenes. En cuanto a los participantes diagnosticados con Parkinson no se encontraron diferencias significativas entre las maniobras de Control y CP, esto puede ser debido a que su SNA no logra tener un control adecuado en respuesta al estrés ortostático.

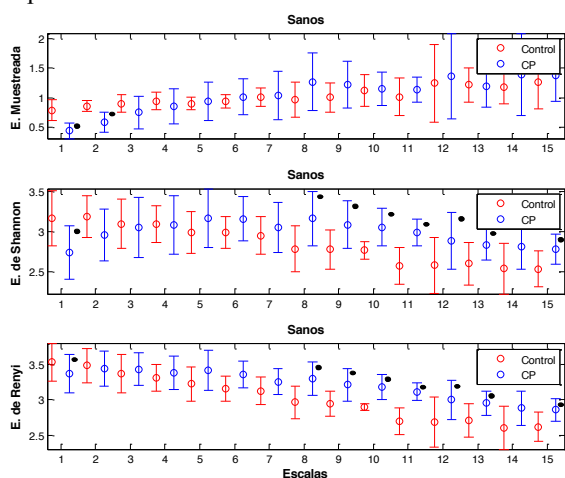


Fig. 1. Media y desviación estándar de los valores de entropía de los sujetos sanos durante las maniobras de Control y CP. *Diferencias significativas entre las maniobras Control y CP ($p < 0.05$).

En la Fig. 2 se muestran los resultados de la EM, comparando las 2 poblaciones en cada una de las maniobras. Durante la maniobra de Control se observan diferencias significativas entre los sujetos Sanos y los sujetos con Parkinson a lo largo de las escalas centrales, sin embargo en el CP únicamente se observó una diferencia en la escala 14.

Las comparaciones entre poblaciones con los valores de la ESh se observan en la Fig. 3, donde se encontraron diferencias en la etapa de Control en las escalas centrales de entropía, mientras que en el CP las diferencias se encuentran en todas las escalas superiores.

Finalmente, en la Fig. 4 se muestran las comparaciones de los valores de la ER entre Sanos y pacientes con Parkinson para cada maniobra, en las cuales se observan diferencias significativas muy similares a las encontradas con los valores de ESh, donde en la etapa de Control se tienen diferencias en las escalas centrales y en el CP se encuentran diferencias a lo largo de casi todas las escalas.

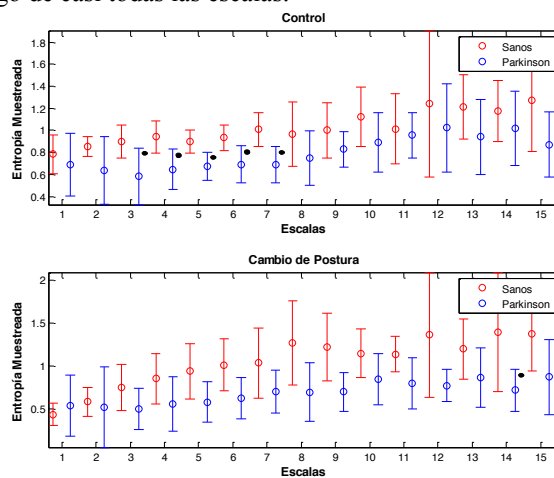


Fig. 2. Media y desviación estándar de los valores de la Entropía Muestreada de ambas poblaciones durante las maniobras de Control y CP. *Diferencias significativas entre las poblaciones Sano vs Parkinson ($p < 0.05$).

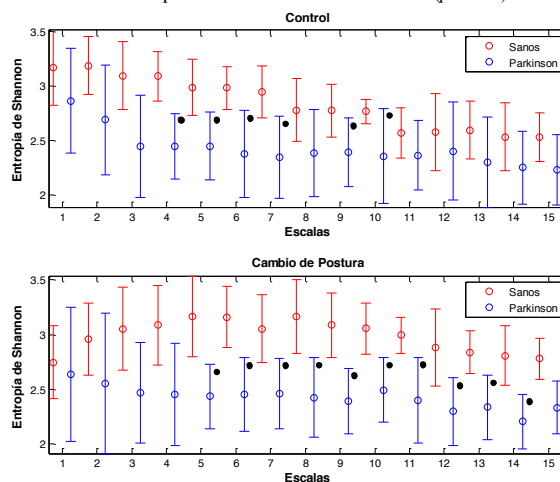


Fig. 3. Media y desviación estándar de los valores de la Entropía de Shannon de ambas poblaciones durante las maniobras de Control y CP. *Diferencias significativas entre las poblaciones Sano vs Parkinson ($p < 0.05$).

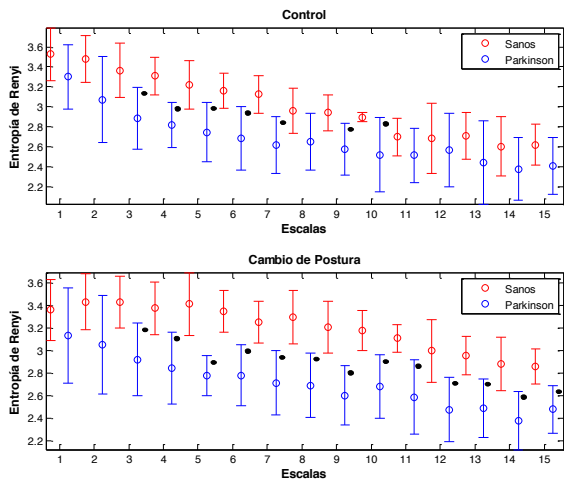


Fig. 4. Media y desviación estándar de los valores de la Entropía de Renyi de ambas poblaciones durante las maniobras de Control y CP. •Diferencias significativas entre las poblaciones Sano vs Parkinson ($p < 0.05$).

Por lo tanto, la EM no nos permite encontrar grandes diferencias entre las poblaciones estudiadas, sin embargo, la ESh y la ER nos muestran de manera más clara las diferencias que existen entre la activación autonómica de los sujetos Sanos y de los pacientes con Parkinson, haciendo evidente que los pacientes con Parkinson pierden VFC, lo cual genera mayor regularidad en el cambio de su señal de intervalos RR transformada a niveles de diferencias en tiempo a través de la dinámica simbólica. Este es un hallazgo importante ya que medidas clásicas en el dominio de la frecuencia, como el contenido en altas y bajas frecuencias no permitieron diferenciar sujetos sanos y pacientes con Parkinson durante la etapa de control y cambio de postura [8], tan claramente como la EMSS. Además Alvarado et al. [8] reportaron el comportamiento de la entropía aproximada de la señal de intervalos RR, la cual no fue significativamente diferente durante el cambio de postura entre sujetos sanos y con Parkinson. Por lo tanto, a pesar de considerar series de tiempo de duración corta la EMSS fue capaz de mostrar diferencias durante el CP.

IV. CONCLUSIÓN

En este trabajo se emplearon medidas de análisis no lineal de la VFC con la finalidad de lograr evaluar la respuesta del SNA de pacientes con EP durante la realización de un cambio ortostático y comparar dicha respuesta con la de sujetos sanos.

Únicamente se encontraron diferencias significativas entre el control y el CP en sujetos sanos, lo que nos puede sugerir que los pacientes con EP no logran tener un control correcto después de realizar el CP.

Además, la combinación de la EMS y la dinámica simbólica permitió observar diferencias significativas de manera más clara entre los sujetos sanos y los pacientes con EP, lo que nos indica que la EMSS puede ser una herramienta eficaz y útil en el análisis de la respuesta del SNA ante distintos tipos de estrés.

Es importante considerar incrementar el tiempo de duración del CP para evaluar los cambios de VFC a un mayor plazo y proponer nuevas estrategias para la selección adecuada de parámetros utilizados en la dinámica simbólica, así como extender el estudio a una población más numerosa con diferentes niveles de enfermedad y evaluar si la EMSS es un método que permitiría realizar una separabilidad adecuada entre pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. V. Kalia, A. E. Lang. "Parkinson's disease". *The Lancet*, vol. 386, pp. 896-912, 2015.
- [2] J. A. Palma, H. Kaufmann. "Autonomic disorders predicting Parkinson's disease". *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 2051, pp. 594-598, 2014.
- [3] D. S. Goldstein. "Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities". *Lancet Neurology*, vol. 2, pp. 669-676, 2003.
- [4] W. Aziz, M. Arif. "Complexity Analysis of Heart Beat Time series by Threshold based Symbolic Entropy". *IFMBE Proceedings*, vol. 15, pp. 369-373, 2007.
- [5] M. Costa, A. L. Goldberger, C. K. Peng. "Multiscale entropy analysis of biological signals". *Physical Review E*, vol. 71, 2005.
- [6] Y. H. Lin, et al. "Multi-scale symbolic entropy analysis provides prognostic prediction in patients receiving extracorporeal life support". *Critical care*, 18:548, 2014.
- [7] M. Baumert, M. Javorka, M. Kabir. "Joint symbolic dynamics for the assessment of cardiovascular and cardiorespiratory interactions". *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 373:20140097, 2015.
- [8] S. Alvarado Jalomo, N. A. Alvarado Álvarez, G. Dorantes Méndez. "Evaluación de la Presencia de Disautonomía en Pacientes con Parkinson mediante el Análisis de Señales Cardiovasculares". *Revista Mexicana De Ingeniería Biomédica*, vol. 38, no. 1, pp. 141-154, Ene. 2017.
- [9] N. Wessel, et al. "Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data". *Herzschr Elektrophys*, vol. 11, pp. 159-173, 2000.
- [10] S. Reulecke, et al. "Orthostatic stress causes immediately increased blood pressure variability in women with vasovagal syncope". *Computes Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 127, pp. 185-196, 2016.
- [11] S. Reulecke, "Análisis no lineal de la dinámica de la regulación autonómica de los sistemas cardiovascular y respiratorio durante la prueba ortostática", Tesis Doctoral, Doctorado en Ciencias en Ingeniería Biomédica, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México, 2016.
- [12] K. H. Chon, C. G. Scully, S. Lu. "Approximate Entropy for all Signals, Is the Recommended Threshold Value r Appropriate?". *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 28, pp. 18-23, 2009.
- [13] Z. Turianikova, et al. "The effect of orthostatic stress on multiscale entropy of heart rate and blood pressure". *Physiological Measurement*, vol. 32, pp. 1425-1437, 2011.