

出國報告（出國類別：進修）

以心律非線性系統的指標預測心血管患者之預後

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：林彥宏醫師

派赴國家：美國

出國期間：105年8月16日至106年8月15日

報告日期：106年10月13日

摘要

動態指標研究中心為一跨領域研究單位，隸屬於哈佛醫學院的主要教學醫院－貝斯以色列女領事醫學中心，專精於非線性動態理論於生理及醫學上的應用，研究室的主持人彭仲康教授是統計物理學家，專精於生理訊號的動態分析，在此領域已有許多概念及技術上的突破。

職於赴美之前就與彭教授有相關合作經驗，因此選擇動態指標研究中心為進修地。在這一年的進修目標為研究心肌梗塞及心衰竭患者的心律非線性系統的指標且深入探討和心臟重塑的關係；並研究其對預後之相關。在出發前幾年就進行準備工作，包括收集臨床資料及 24 小時心電圖；在這一年順利完成後續分析，其相關結果亦順利發表。進修之研究成果將來亦可能應用於心電圖的自動分析甚至於遠距照護上。

目次	
目的	…p3
壹. 背景介紹	…p3-5
貳. 研究機構介紹	…p5
過程	…p6
壹. 目標	…p6
貳. 出發前準備	…p6
參. 在中心的研究及分析結果	…p6-12
心得	…13
壹. 過去相關領域研究成果	…p13-16
貳. 進修研究成果將來的可能應用-遠距照護	…p16-18
建議事項	…p19
參考文獻	…p20-21

目的: 研究以心律非線性系統的指標來預測心血管患者之預後

壹. 背景介紹

一. 心肌梗塞及心臟衰竭等心臟疾病的重要性

近數十年來由於社會經濟繁榮，生活富裕，加上營養過剩、不當的飲食習慣及忙碌、緊張、欠缺運動，造成高血壓、高血脂症等各類慢性疾病持續增加，更使得心血管疾病高居民國九十二年國人十大死因之第二名。每十萬人口死亡率為 50.93，民國九十年全臺灣因心臟疾病住院的次數為 111303 次，因心臟疾病住院的費用約為新台幣七十七億元，而因心臟病到急診的費用約為新台幣三億二千二百萬元。臨床上，心肌梗塞及心臟衰竭是心臟疾病中住院與死亡的最常見原因之一，而學理上，心肌梗塞及心臟衰竭可說是心臟血管疾病病程極為重要的一個階段。

尤其是隨著高齡化社會的來臨，臺灣地區老年人口越來越多，依據行政院主計處調查到民國 92 年，臺灣六十五歲以上老年人口佔總人口數的 9.2%。伴隨年齡增長而來的身體各器官系統之老化問題也接踵而至。而心臟血管循環系統是人體老化中最重要的一環，也是我國健保就診人數之大宗，與心血管疾病相關之死因，例如：腦血管疾病、心臟疾病、糖尿病和高血壓，分別佔臺灣地區 65 歲以上老年人口主要死因之前幾名。因此，本團隊即認定臺灣及全球各國於未來五十年所面臨之主要問題為老人化國家以及心血管疾病為人類健康之重大威脅。故在本計畫中，擇定心肌梗塞及心臟衰竭主要應用議題，積極整合各項跨領域之科技，正面追求可解決此一議題之研究。

二. 非線性系統的分析在生物系統的應用

近來隨著多領域的接合，許多研究指出生物系統本身就是個複雜的非線性系統，系統雖然由各個部分組成，但整體的測量，不能單從觀察其中任何單一部分獲得，必須從整體是否具有特殊的結構或性質的面向來了解。當系統開始崩壞時(或說是系統的完整性受損時)，這種結構就會消失。這種複雜的整體其內部結構存在著自我相似性 (self-similarity)，也就是在大尺度下會重複較小尺度的形態。在大自然中已發現有許多例子，如曲折多變的海岸線，如果我們要去測量它的長度，測量出的長度因為不同尺度，其所量出的長度會不同，這是因為大尺度的測量會有許多量不到的小波折，但是小波折當中會有更小的波折，所以不論我們量測的尺度多短，都沒辦法量出海岸線確切的長度，這種現象可稱它有碎形 (fractal) 的結構在裡面，樹、山脈連綿的輪廓、閃電...等大自然的存在，都有此結構。

在臨床上，人體系統中也證實具有許多類似碎形的結構，如肺部的氣管，大支氣管又會分出相似的小支氣管、神經的細胞體 (cell body) 產生的樹突 (dendrite) 和分支成更小的神經、心臟的冠狀動脈及靜脈系統、心臟的希氏-蒲金氏傳導系統 (His-Purkinje system) 等等。學者也進一步發現，生物體內的一些維持生命所必需的自然律動 (rhythm) 如呼吸、血壓、白血球數量的變化、上一個步伐和下一個步伐的間隔時間，乃至心跳上一跳和下一跳的間隔時間，這種律動其實相當的複雜，也存在非線性的特徵，心臟循

環系統是維持全身各個系統細胞氧氣及養分的來源，加上體內分佈的許多不同種類的接受器，包括化學、壓感及拉感接受器，所以可以時時刻刻地整合外界刺激與內在環境的變化，再借由自主神經、內分泌系統等回饋到本身系統，來達成對不同層次的需求。也因此如果仔細來分析每一次心跳的速率，可以發現它們是充滿著變異性，而這種連續心跳速率變異所內藏的結構，也被已被證明是具有碎性這種特殊的結構與具有一定的複雜度(complexity)。這也是目前最常被臨床使用的分析目標。由觀測連續心跳速率的性質和結構來取得人類整體系統的資訊，當疾病發生時，這種結構和性質便會崩解^{1,2}。

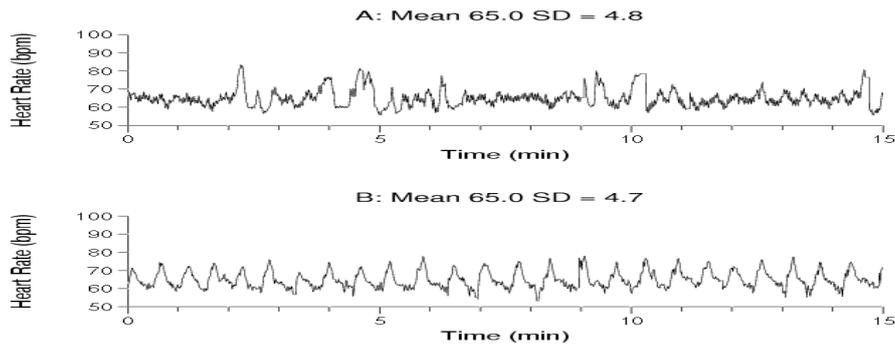
而這種情況也被發現和許多疾病的預後有關³，在一些臨床的研究中已證實用複雜度的分析方法可當預測小兒敗血症是否發生的指標，在會發生小兒敗血症的個案中，複雜度會明顯減少，而如果又能再加上其它臨床現有的參數或是生物指標(biomarkers)合併討論，對臨床上治療此類的病人應可有所助益。

三. 在心臟方面心律的線性及非線性系統的研究

一般心臟的電氣活動可經由心電圖(Electrocardiogram; ECG)來紀錄，而霍特式心電圖(Holter ECG)的應用則提供長時間的監測，過去不斷發展針對心電圖信號開發新的分析方法，以評估生理上所代表的意義。其中針對心跳每搏之間(peak to peak)間期不一致而分析每一次心跳的速率後，可以發現它們是充滿著變異性，可稱之心率變異性(Heart Rate Variability, HRV)。身體控制心跳速率機制主要有以下兩者，其一是竇房結(SA node)發電信號頻率，另一是自律神經控制：交感神經會加快心跳速率，副交感神經則抑制心跳速率，通常身體為維持恆定，自律神經活性會依人體生理狀況有所改變，因此心率變異性主要可評估自律神經活性及交感副交感神經系統的平衡狀態。

過去在心臟方面的研究，大部分著重於線性方法的研究，如心律變異度的 time domain (如 SDNN, PNN20, PNN50) 及 frequency domain 之分析(如 VLF, LF, HF 等)；在 Aronson D 的研究中，SDNN 可預測心衰竭病患之預後⁴，然而這種關係並無法在別的研究重複，如在 Anastasiou-Nana 的研究中，心律變異度的各項指標均和心衰竭病患之預後無關⁵。然而在 Makikallio 的研究中，他發現用簡單的非線性方法(波動分析法，fluctuation analysis)其預測心衰竭病患之預後比任何一種線性方法的分析更優⁶。

然而，何以如此，事實上線性方法的研究過於簡單及單調，無法代表心率的複雜情形，如下圖上為健康人的心率，下圖下為心衰竭病患且有 Cheyne-Stoke 呼吸。肉眼即可見健康人有極佳之變異度(variability)及複雜度(complexity)，而心衰竭患者雖有變異度但無複雜度。就線性分析的指標，其大部分只能代表變異度，如兩者之 mean heart rate 均為每分鐘 65 下，心跳的標準差均為 4.7。就線性分析，兩者無法分別。因此，能夠分析複雜度的非線性方法即可分別此兩種情形，因此當然較線性分析方式占優勢。



貳. 研究機構介紹

動態指標研究中心(Center of Dynamical Biomarkers, 之前名稱為 the Margret & H.A. Rey Institute for Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine)由全球心電圖權威艾瑞·高德博教授(Prof. Ary Goldberger)創辦,隸屬於哈佛醫學院的主要教學醫院—貝斯以色列女領事醫學中心;是專精於非線性動態理論於生理及醫學上的應用,為一跨領域研究單位。動態指標研究中心同時也是哈佛-麻省理工學院健康科學及科技部門及哈佛大學威斯研究所之成員。動態指標研究中心在生理訊號分析,尤其是心臟相關訊號分析研究方面是久居全球領導地位的頂尖研究團隊之一。而研究室的主持人彭仲康教授是統計物理學家,專精於生理訊號的動態分析,針對生物系統訊號於健康及患病時的不同動態特徵開拓新研究方向。經過多年的研究,在此領域已有許多概念及技術上的突破。如彭仲康教授的方法除了刊載於《自然》(Nature)以及多次發表於物理學上的頂級期刊《物理評論快報》(Physical Review Letter)外,在心血管疾病的病人預後的預測,與臨床醫師合作後,也已多次刊載於醫學的頂級期刊上。我們認為此研究領域已臻成熟,預期在接下來的5~10年內應會有重大的進展,可以在目前熱門的轉譯醫學(translational medicine)領域中產生許多創新的應用。近年來彭仲康博士的團隊亦與台灣的學術界有相當密切的合作。舉例而言,自2002年起,動態指標研究室研究室已挹注經費並協助培訓了8位台灣的研究新秀,並共同發表了15篇論文。動態指標研究中心的網址為<https://dbiom.org/>。

過程

壹. 目標

我這一年的目標為研究心血管疾病患者（如心衰竭及心肌梗塞患者）的心律非線性系統的指標且深入探討其與心臟重塑的關係；並研究其對預後之相關性。

貳. 出發前準備

由於之前就與彭教授有相關合作經驗，因此在出發前幾年就在台灣開始收集臨床資料及holter；計劃到實驗室和彭教授及其研究團隊共同分析。出發前數年也有執行相關研究計畫以及和中央大學數據分析方法研究中心以及國立清華大學電機系有密切合作，因此累積了相當的分析經驗。

參. 在中心的研究及分析結果

加入中心這一年的工作，主要是完成並改進我們的心肌梗塞研究以及分析 CAST study 心衰竭患者的預後，目前已完成心肌梗塞部分，CAST study 尚在分析中，因此以下呈現以心肌梗塞方面之研究為主。

一. 實驗目的

這個研究主要是探討在急性前壁 ST 節段上升之心肌梗塞患者心律非線性系統指標之變化，並試著探討其及和心臟重塑及心肌纖維化指標的關係；並研究其對預後之相關。

二. 研究族群及研究方法：

我們納入了 27 個前壁心肌梗塞病患病患及 42 個正常對照組。在急性 ST 節段上升心肌梗塞的 72 小時內，急性心肌梗塞的 3 個月、6 個月、及 12 個月接受心臟超音波檢查、24 小時心電圖、空腹抽血的檢查。另外，收集病患用藥及臨床資料，並陸續追蹤 1 年。

三. 非線性研究方法介紹：

(一) 消除趨勢波動分析法 (DFA; detrended fluctuation analysis)

這方法由哈佛大學彭仲康教授所首先提出用於量化結構中的碎型維度，與傳統量化碎維方式的差異是在於 DFA 是先去除外界刺激所造成的干擾，只分析去掉干擾後的訊號，使得 DFA 可以單純分析因內在自發律動 (spontaneous oscillation) 而造成的結構⁷，計算方法如下，

$$y(k) = \sum_{i=1}^{i=k} [B(i) - B_{ave}] \quad (1)$$

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2)$$

簡單來說，算式(1)先求出各個序列的訊號點 $B(i)$ 對其平均值 B_{ave} 的差值的積分 $y(k)$ ，算式(2)再將 $y(k)$ 去除每組不同心跳數 N ($N=2,3,4,5,\dots$) 下所求得的局部趨勢 (local trend): $y_n(k)$ ，算出在每組不同心跳數下去掉趨勢後的波動大小 $F(n)$ ，最後再將每個不同尺度(心跳數)下，及其對應的波動大小畫在一個 2 維的自然對數(ln)座標圖上，再計算出在圖上的斜率 α 。

α 值可量化訊號的結構與性質，其可用於觀察訊號結構是否還維持有複雜的性質，如果斜率是在 1 左右，就代表這訊號呈現有自我相似性及冪次(power-law)分佈的這些碎形的性質，1.5 則代表是其中有相當規則的變化，接近 0.5 則是代表雜訊(white noise)。運用這方法時，算出來的值愈接近這三個的任一個就表示訊號愈含有此特性。因其演算法較容易，加以生理訊號多半會因為外在刺激而具有時變(non-stationary)的特性，而 DFA 可在去除外在干擾信號的狀態下來觀察尺度間的關係，所以時常被應用在生醫領域。

(二)多尺度熵分析 (Multiscale entropy, MSE)

傳統使用分析結構複雜度的方法如 approximate entropy，其主要的理論是從測量訊號內的不規則程度大小 (也可稱是不可預測性(unpredictability))而來，其方法通常是藉由量化已知 n 個連續的點後來預測下一點的能力，但照此理論所衍生出的方法，都注重在測量其是否具有不可預測性，並沒有辦法進一步考慮這些不可預測性是否真的具有意義，也就是說，如果分析雜訊(white noise)時，它可能具有相當的亂度，不過這並不能說是複雜系統所產生的訊號，因為這裡面除了完全的混亂外，並沒有額外的資訊，但一個真正富有意涵的複雜系統中(如碎型結構)，在每個不同的尺度上，應都有其自我相似的亂度，也就代表著應有豐富的資訊暗藏在各個尺度中，而不是只僅出現在單一尺度上，因此哈佛大學彭仲康教授便發展出一套新的分析方式：MSE⁸，其方法簡述如下：

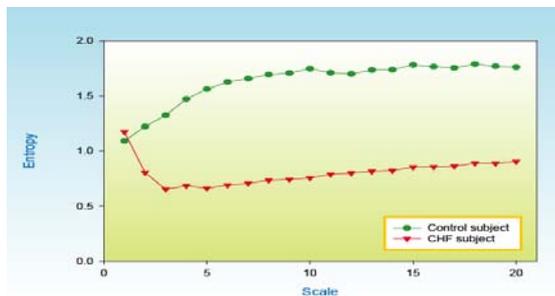
$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i \quad (4)$$

一開始就是把原本的心跳速率序列(x_i)，依照不同的尺度(τ)合併起來成新的序列(y_j)，而合併的方法是相加後去平均，當尺度是 2(也就是每二個心跳速率要合併為一組)，新序列便為 $[(x_1+x_2)/2, (x_3+x_4)/2 \dots, ((x_{i-1})+x_i)/2]$ ，依此類推。

每個尺度訊號，則是藉由樣本熵分析(Sample entropy)來估測該尺度的不規則度(irregularity)，其計算方法是將一串數列 $[y(1), y(2) \dots y(n)]$ 連續順序組成一組 m 維向量

(vector) ，假設 $m=2$ ， 則向量 $\vec{y}_i = [y(i), y(i+1)]$ ， 定義閾值(Threshold)為 r ， 計算所有 2 維分量與 \vec{y}_i 的差距小於閾值的個數($d[\vec{y}_j, \vec{y}_i] \leq r$)與所有分量總數的比值 ， 將其定義為 $C_r^{m=2}$ ， 其值代表當向量分量一(y_j)在 y_i 周圍 (以閾值定義之時) ， 另一分量(y_{j+1})亦在 y_{i+1} 周圍的機率，因此此值越高代表訊號的規則度也越高。將每個分量都以上述方式求得 $C_r^{m=2}$ 後取自然對數相加，並以 $\phi_r^{m=2}$ 定義之。將維度拓展至 3 維，依據相同演算法我們可求得 $\phi_r^{m(=2)+1}$ ， 將前項 $\phi_r^{m=2}$ 減去 $\phi_r^{m(=2)+1}$ 則即可用來量化為該序列訊號由 2 維拓展到 3 維時的不可預測性。

最後對不同尺度下求得之不可預測性與對應尺度間的關係再做分析，這種方法已被証實可以區分是否訊號的不可預測性是在各尺度下的結構都具有其意義(meaningful structural richness)。根據目前的研究,若訊號屬於沒有意義的雜訊,其亂度會隨著時間尺度的增加而銳減，在健康的受試者，其不規則度會隨著尺度增加而遞增，之後維持較高的不可預測性且不再隨尺度增加而變動，心衰竭的患者於其不可預測性在小尺度下會隨尺度的增加而銳減，之後才緩慢的隨著尺度的增加而爬升（如下圖）。



四. 結果

下表是心肌梗塞患者與正常對照組的基本條件比較，心肌梗塞患者比正常對照組除有較高除有較高之血糖外，其他條件一致。

	Controls (n=42)	STEMI patients (n=27)	p value
Age, years	58 (53; 63)	63 (55; 68)	0.091
Male, n (%)	36 (85)	25 (92)	0.468
Hypertension, n (%)	27 (64)	16 (59)	0.799
Diabetes, n (%)	7 (17)	4 (15)	1.000
Total cholesterol, mg/dl	178 (161; 202)	166 (147; 187)	0.184
Triglycerides, mg/dl	122 (84.5; 153.5)	76 (43; 118)	0.005
LDL, mg/dl	108 (75; 136)	110 (92.5; 125)	0.629
HDL, mg/dl	45 (40; 51)	36 (34; 47)	0.148
Creatinine, mg/dL	1.0 (0.9; 1.1)	0.9 (0.8; 1.1)	0.156
Fasting glucose, mg/dl	97 (91; 107.5)	120 (75; 170)	0.002
Peak CK, U/L	—	2452 (1323; 4617)	
Peak CK-MB, U/L	—	208 (137 341)	

下表是心肌梗塞患者與正常對照組的心臟超音波比較，心肌梗塞患者比正常對照組的左心室射出分率自急性期至慢性期均較差。

	Controls	STEMI patients			
		Day 1	3 rd month	6 th month	12 th month
IVST, mm	11 (9.7; 13)	11 (8.6; 12.5)	11 (9.5; 13)	11 (9.3; 13.5)	10 (9.1; 12)
		P=0.644	P=0.949	P=0.541	P=0.059
LVPWT, mm	11 (9.5; 12)	11 (7.9; 12)	11 (9.3; 12)	10 (9.1; 11)	10 (9.1; 11)
		P=0.858	P=1.000	P=0.127	P=0.182
LVEDD, mm	47 (45; 50)	42 (39; 48)	50 (45.5; 54)	50 (45.5; 55.3)	50 (45.5; 52.5)
		P=0.034	P=0.100	P=0.079	P=0.022
LVESD, mm	28 (25; 31)	29 (25.5; 34)	33 (29; 37)	34 (28.5; 38)	34 (29; 38)
		P=0.122	P<0.001	P<0.001	P<0.001
LVEDVI, mm ³ /m ²	55 (47; 59)	48 (39; 62)	68 (51; 77)	68 (56; 73)	68 (58; 74)
		P=0.283	P=0.009	P=0.002	P<0.001
LVESVI, mm ³ /m ²	16 (13; 20)	21 (16.; 27)	26 (19; 35)	27. (20; 33)	30 (19; 35)
		P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
LVEF, %	70 (66; 77)	53 (44; 61)	55 (52; 58)	54 (51; 59)	55 (50; 61)
		P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
E wave, cm/sec	75 (59; 84)	66 (54; 86)	76 (63; 84)	71 (60; 78)	68 (55; 75)
		P=0.159	P=0.913	P=0.326	P=0.044
A wave, cm/sec	86 (73; 94)	70 (59; 85)	83 (65; 99)	85.9 (61.6; 96.5)	88 (70; 100)
		P=0.015	P=0.689	P=0.757	P=0.772
DT, ms	195 (160; 250)	210 (150; 235)	210 (165; 240)	210 (170; 225)	210 (170; 260)
		P=0.962	P=0.507	P=0.729	P=0.402

下表是心肌梗塞患者與正常對照組的血清纖維指標及 NT-proBNP 比較。

	Controls	STEMI patients			
		D3	3 rd month	6 th month	12 th month
TIMP-1, ng/mL	77 (62; 87)	101 (71; 138)	95 (68; 111)	96 (60; 113)	91 (31; 151)
		P = 0.013	P = 0.097	P = 0.109	P = 0.918
NT-proBNP, pg/ml	251 (88; 389)	423 (191; 810)	301 (101; 490)	310 (135; 402)	321 (112; 392)
		P = 0.032	P = 0.416	P = 0.223	P = 0.479

下表是心肌梗塞的 72 小時內，急性心肌梗塞的 3 個月、6 個月、及 12 個月的線性及非線性指標。在急性期有很多線性及非線性指標都有變化，但到了一年時，只剩下 DFA $\alpha 1$ 及 MSE 的指標有變化。

	Controls	STEMI patients			
		acute stage	3 rd month	6 th month	12 th month
Time domain analysis					
Mean NN, ms	823 (746; 903)	725 (684; 838)	763 (691; 837)	789 (710; 879)	789 (697; 902)
		0.012	0.156	0.602	0.562
SDNN, ms	85 (73; 107)	52 (42; 73)	84 (62; 99)	81 (66; 101)	91 (63; 125)
		<0.001	0.282	0.210	0.994
pNN20, %	30.1 (18.9; 40.7)	22.3 (15.4; 38.3)	23.6 (14.8; 40.4)	21.1 (16.3; 37.9)	31.1 (12.1; 40.2)
		0.268	0.277	0.266	0.718
pNN50, %	3.1 (1.6; 7.7)	2.0 (1.4; 6.8)	3.7 (1.2; 6.6)	2.9 (1.1; 6.6)	4.6 (1.8; 9.6)
		0.402	0.806	0.518	0.465
Frequency domain analysis					
LF	199 (123; 288)	108 (71; 260)	201 (68; 265)	147 (54; 299)	168 (90; 369)
		0.020	0.343	0.128	0.688
HF	98 (51; 209)	74 (45; 148)	146 (40; 202)	96 (38; 190)	137 (74; 248)
		0.349	0.692	0.440	0.638
LF/HF	1.52 (1.10; 3.36)	1.55 (1.04; 2.78)	1.42 (0.98; 2.01)	1.68 (1.24; 2.17)	1.30 (0.95; 2.14)
		0.409	0.180	0.665	0.068
Detrended fractal analysis					
Alpha-1	0.99 (0.85; 1.20)	0.99 (0.81; 1.10)	0.90 (0.81; 0.98)	0.98 (0.89; 1.10)	0.85 (0.780; 1.01)
		0.343	0.041	0.702	0.032
Alpha-2	1.08 (1.04; 1.11)	0.98 (0.89; 1.04)	1.07 (1.01; 1.11)	1.09 (1.03; 1.13)	1.11 (1.01; 1.16)
		<0.001	0.583	0.347	0.116
Multiscale entropy					
Slope 1-5	0.061 (0.030; 0.084)	0.019 (-0.021; 0.049)	0.032 (-0.005; 0.060)	0.034 (-0.015; 0.054)	0.031 (-0.017; 0.057)
		0.002	0.011	0.018	0.002
Area 1-5	4.54 (3.90; 4.93)	4.93 (3.54; 5.68)	3.97 (3.09; 4.36)	3.82 (3.38; 4.52)	3.98 (3.59; 4.23)
		0.375	0.002	0.003	0.008
Area 6-20	19.6 (18.3; 21.3)	18.9 (17.1; 23.3)	18.3 (15.1; 19.7)	17.6 (16.1; 19.7)	17.3 (15.6; 19.0)
		0.936	0.011	0.003	0.001

下圖是心肌梗塞的 72 小時內，急性心肌梗塞的 3 個月、6 個月、及 12 個月的 MSE 圖形。可看到從三個月後，MSE 圖形開始出現變化，近似於輕微的心臟衰竭病患。

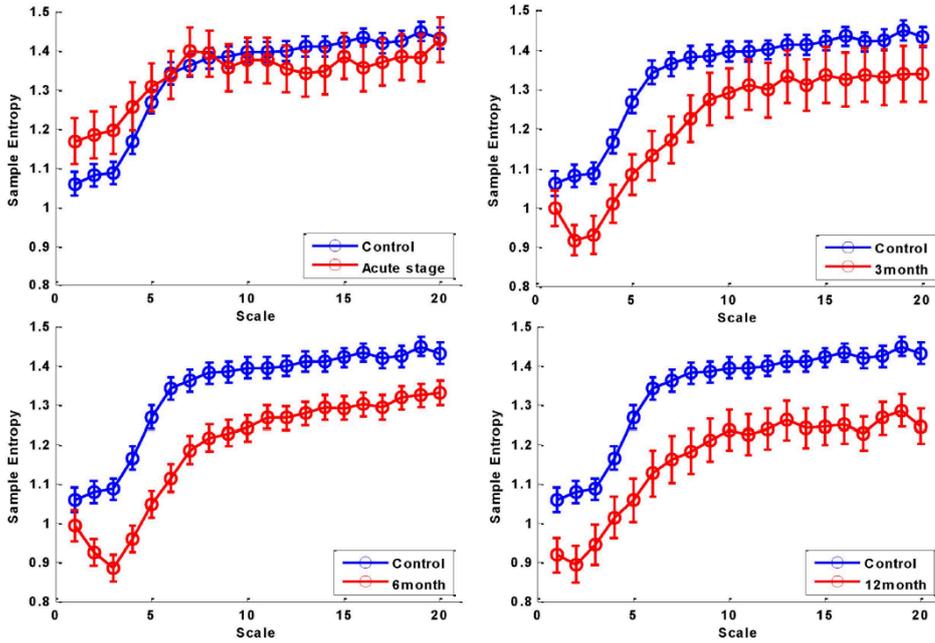
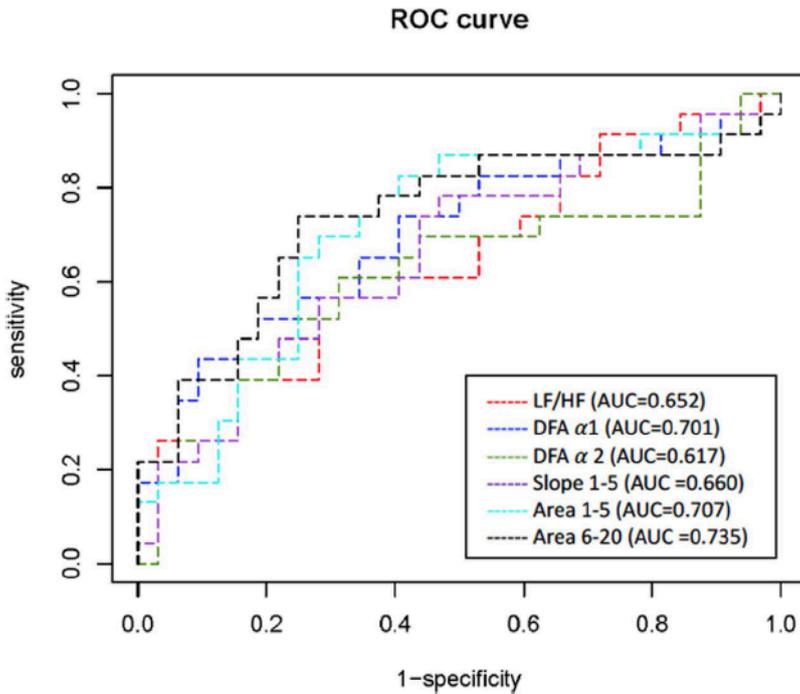


Figure 1. MSE in the control and STEMI patients at different time points. (A) Acute stage of MI, (B) 3 months after MI, (C) 6 months after MI, (D) 1 year after MI. Data are expressed as median (circle) and standard error of the mean (bar).

下圖顯示 MSE 的 area 6-20 是鑑別 post-MI 一年及正常對照組的的良好指標。



下表為 NRI 及 IDI model，其指出許多非線性指標均可協助線性指標來區別 post-MI 一年及正常對照組，顯示非線性指標在臨床上具有增測 silent MI 的能力。

	AUC	P value	NRI	P value	IDI	P value
SDNN	0.546					
+slope 1-5	0.658	0.239	0.38	0.156	0.058	0.066
+area 1-5	0.713	0.087	0.815	<0.001	0.090	0.017
+area 6-20	0.734	0.045	0.679	0.008	0.136	0.004
+DFA α 1	0.713	0.084	0.579	0.025	0.112	0.009
pNN20	0.519					
+slope 1-5	0.642	0.279	0.592	0.023	0.059	0.071
+area 1-5	0.735	0.047	0.878	<0.001	0.102	0.011
+area 6-20	0.732	0.047	0.853	<0.001	0.143	0.003
+DFA α 1	0.701	0.111	0.516	0.040	0.112	0.009
pNN50	0.586					
+slope 1-5	0.657	0.468	0.380	0.156	0.058	0.069
+area 1-5	0.717	0.167	0.666	0.008	0.097	0.012
+area 6-20	0.735	0.113	0.853	<0.001	0.141	0.002
+DFA α 1	0.701	0.231	0.516	0.047	0.108	0.011
LF	0.483					
+slope 1-5	0.654	0.553	0.554	0.030	0.059	0.067
+area 1-5	0.705	0.229	0.666	0.008	0.093	0.015
+area 6-20	0.733	0.125	0.853	<0.001	0.141	0.002
+Alpha-1	0.701	0.212	0.516	0.047	0.111	0.009
HF	0.588					
+slope 1-5	0.657	0.522	0.443	0.096	0.059	0.067
+area 1-5	0.697	0.290	0.815	<0.001	0.093	0.016
+area 6-20	0.732	0.146	0.729	0.003	0.140	0.003
+Alpha-1	0.706	0.227	0.617	0.017	0.114	0.009
LF/HF	0.652					
+slope 1-5	0.669	0.799	0.318	0.239	0.034	0.152
+area 1-5	0.706	0.410	0.554	0.034	0.064	0.029
+area 6-20	0.728	0.254	0.492	0.062	0.109	0.005
+DFA α 1	0.732	0.264	0.766	0.002	0.122	0.006

心得

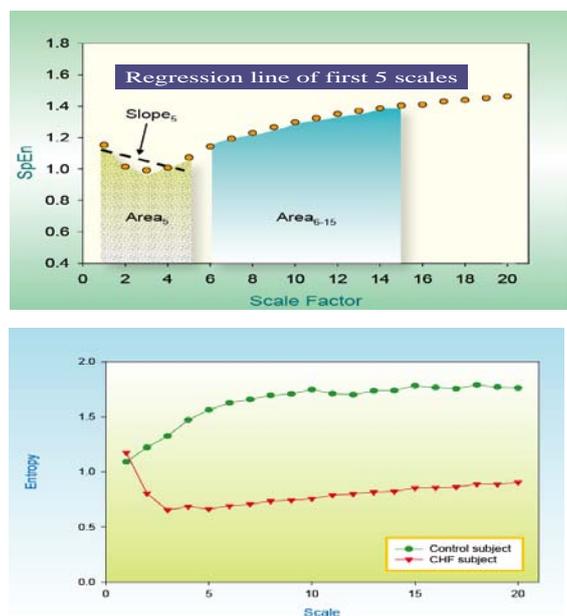
近年來我和中央大學數據分析方法研究中心及哈佛醫學院的彭仲康教授密切的合作，針對生物系統訊號於健康及患病時的不同動態特徵開拓新研究方向。另外，也和清華大學馬席彬教授有長期合作，主持臺灣大學臺大醫院聯發科中心的分項計畫，試圖以心電圖的分析加上人工智慧來解決目前醫療的困境。

壹. 過去相關領域研究成果

一. 心臟衰竭病患心率變異度之非線性分析

(一) 心衰竭病患心律的非線性系統的研究(和正常人的比較)

我們收集了 32 個心衰竭病患(LVEF \leq 45%)及 20 個正常收縮力且無心衰竭症狀之病患當對照組。我們發現心衰竭病患之多尺度熵分析(MSE)之值隨 scale factor 增加而呈現先低再高之情形(下圖左)而與一般正常之對照組成相當大之不同(下圖右)



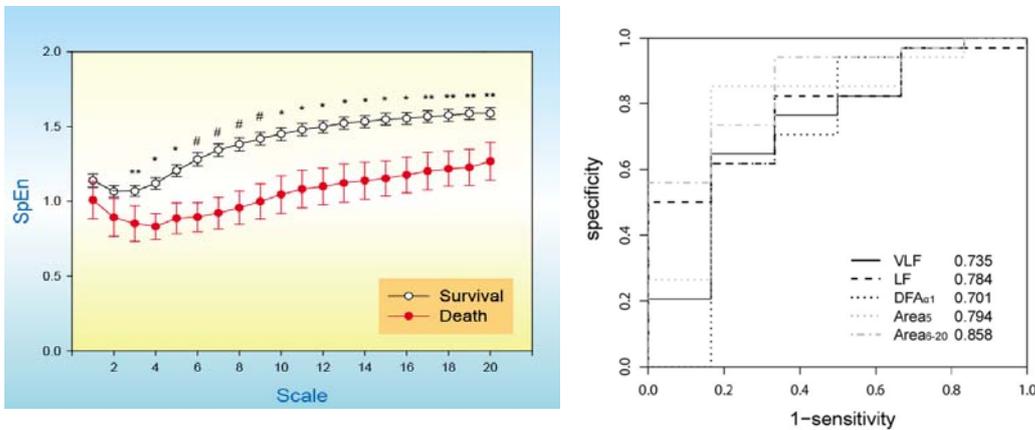
若以前五個點所形成的回歸線斜率(slope 5)及前五個點所形成的面積 (area 1-5) 前五個點所形成的面積 (area 1-5) 及第 6-15 個點所形成的面積(area 6-15) 作估計；則兩組有明顯之極大差異。

	CHF (n=32)	Control (n=20)	<i>p</i> value
Slope5	0.002±0.075	0.065±0.063	<i>p</i> =.001
Area1-5	5.56±1.03	6.57±1.44	<i>p</i> =.007
Area 6-15	12.58±2.29	14.19±2.08	<i>p</i> =.008

(二)心衰竭病患心律的非線性系統研究對心衰竭病患預後的分析(發表於 PlosOne)⁹

我們收集了 40 個心衰竭病患(LVEF \leq 45%)，追蹤了 721 ± 412 days，其中 6 人死亡。在非線性系統的研究中，消除趨勢波動分析法(DFA; detrended fluctuation analysis)的 α_1 在兩組為 borderline significant 的差異(0.84 ± 0.45 v.s. 1.06 ± 0.27 , $p=.099$)，而在 MSE 的圖形上，我們可以見到兩組圖形相當不同，survival 組較接近正常人(下左圖)。

在統計上，就前五個點所形成的面積(area 1-5)前五個點所形成的面積(area 1-5)及第 6-15 個點所形成的面積(area 6-15)作估計；則兩組有明顯之極大差異。就預測度評估，在 ROC curve 中 AUC of Area 6-15 為 0.858，AUC of LF 為 0.784，Area 6-15 比 LF 良好。⁹(下右圖)



二.心律的非線性系統指標對葉克膜病患的預後預測效果(發表於 2014 Critical care)¹⁰

葉克膜用於極為重症的患者，然而其費用昂貴，且並不是每位病患都有效，因此若有早期能判別預後的指標對臨床醫師的幫助相當大。因此我們導入非線性系統指標，下左圖為三組病患的 MSE 圖形，可明顯見到存活和死亡兩組病患 MSE 相差甚多。眾多指標中，以 slope5 鑑別力最大，而且這些指標更可加入臨床指標一起做綜合評估，提升判斷力；如下右圖，虛線為 MODS (一種臨床指標)，其 ROC 在加入 slope 5 後有顯著提升。

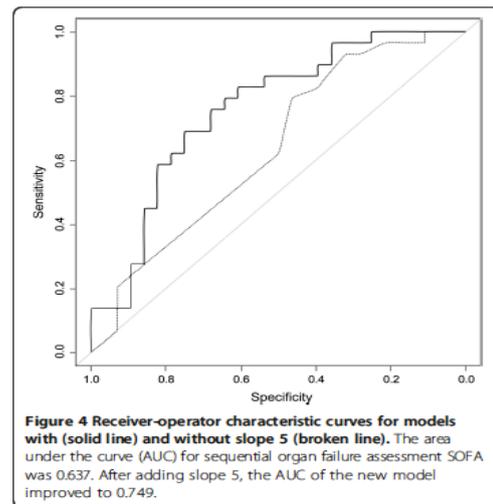
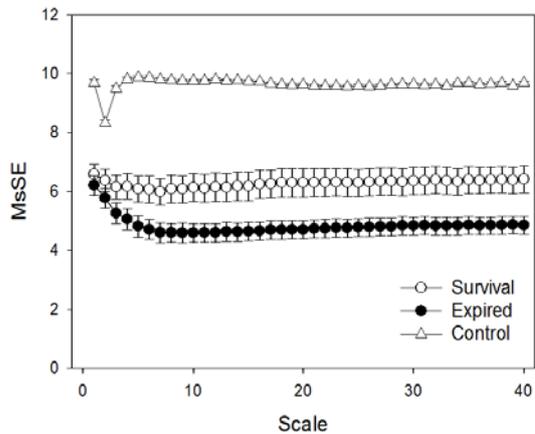
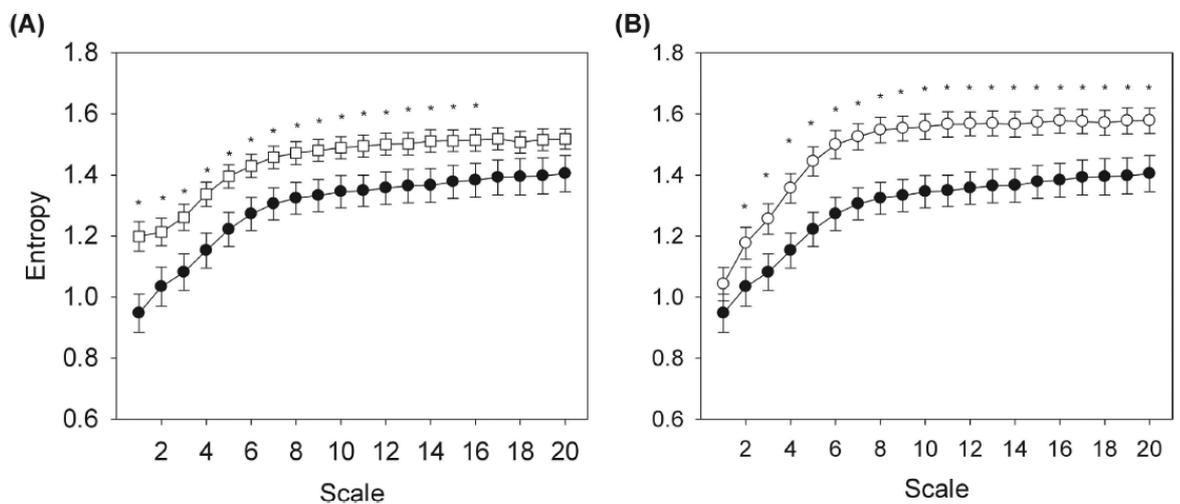


Figure 4 Receiver-operator characteristic curves for models with (solid line) and without slope 5 (broken line). The area under the curve (AUC) for sequential organ failure assessment SOFA was 0.637. After adding slope 5, the AUC of the new model improved to 0.749.

三.皮質醛酮對心律變異度的影響(刊登於 2015 的 scientific report)¹¹

原發性皮質醛酮症患者的自主神經活性一直是很有趣的主題。心律變異度是代表著心臟自主神經的活性的一個常用的非侵襲性指標。在動物實驗中，皮質醛酮會負面的影響心臟自主神經控制；因此，理論上原發性皮質醛酮症患者的心律變異度應該會較正常人差；然而，這個重要問題目前尚屬未知。

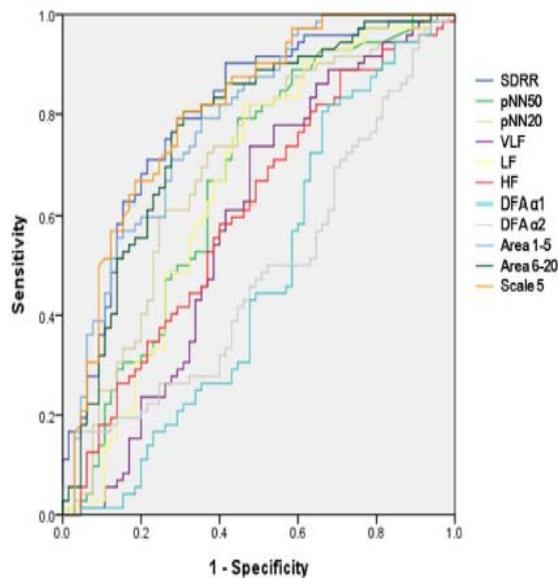
本研究是探討皮質醛酮對於心臟自主神經及心律變異度的影響；並探討原發性皮質醛酮症患者其心臟自主神經及心律變異度的變化。我們發現在線性系統分析方面，單側皮質醛酮素瘤及原發性高血壓患者兩組並無差異，在非線性系統方面，單側皮質醛酮素瘤較原發性高血壓患者有較差的心律複雜性變異度(DFA α 2, area 1-5, area 6-15, area 6-20 in MSE study)。下圖左黑色實心是原發性皮質醛酮症患者術前的 MSE，空心方框是原發性高血壓患者的 MSE，下圖右黑色實心是原發性皮質醛酮症患者術前的 MSE，空心圓是原發性高血壓患者術後的 MSE。可見單側皮質醛酮素瘤較原發性高血壓患者有較差的 MSE，這個情況在術後得到改善。



四.腹膜透析患者其心律線性與非線性系統的指標的特色(刊登於 2016 的 scientific report)¹²

找出腹膜透析患者其心律線性與非線性系統的指標的特色；並以此分別腹膜透析患者與正常腎功能患者。

	Controls N=72	Patients undergoing peritoneal dialysis N= 65	p value
Time domain analysis			
Mean RR, ms	771 (677; 850)	799 (731-895)	0.149
SDRR, ms	76.8 (62.6-93.2)	44.1 (30.3-65.5)	<0.001
pNN50, %	2.04 (0.62-4.96)	0.53 (0.08-3.19)	0.001
pNN20, %	20.2 (9.9-33.9)	7.51 (2.74-18.51)	<0.001
Frequency domain analysis			
Very low frequency	931 (689-1365)	713 (431-1424)	0.092
Low frequency	261 (171-452)	153 (62-370)	0.001
High frequency	87 (44-166)	55 (31-120)	0.037
Low/high frequency ratio	3.17 (1.89-4.90)	2.31 (1.31-3.60)	0.013
Detrended fluctuation analysis			
$\alpha 1$	1.14 (1.09-1.30)	1.17 (1.01-1.37)	0.552
$\alpha 2$	1.19 (1.13-1.28)	1.20 (1.13-1.28)	0.760
Multiscale entropy			
Slope 1-5	0.059 (0.011-0.103)	0.043 (0.009-0.071)	0.098
Scale 5	2.75 (2.40-3.01)	2.06 (1.77-2.48)	<0.001
Area 1-5	6.06 (5.16-6.64)	4.70 (3.87-5.54)	<0.001
Area 6-20	22.29 (19.90-23.61)	18.2 (15.9-20.9)	<0.001



左表是腹膜透析患者和正常腎功能患者的心律線性與非線性系統的指標比較；可見在線性和非線性部分都有明顯不同；右圖是各個指標區別兩組的 ROC 圖，其中表現最好的兩個指標為 scale 5 及 SDRR。

Parameters	AUC	R square	NRI	NRI P-value	IDI	IDI P-value
SDRR	0.800	0.255				
Area 1 to 5	0.853	0.358	0.635	<0.001	0.113	<0.001
Area 6 to 20	0.864	0.400	0.866	<0.001	0.150	<0.001
Scale 5	0.861	0.391	0.863	<0.001	0.144	<0.001
pNN20	0.693	0.059				
Area 1 to 5	0.786	0.205	0.623	<0.001	0.161	<0.001
Area 6 to 20	0.784	0.230	0.915	<0.001	0.174	<0.001
Scale 5	0.807	0.245	0.857	<0.001	0.202	<0.001
pNN50	0.667	0.000				
Area 1 to 5	0.789	0.228	0.774	<0.001	0.242	<0.001
Area 6 to 20	0.770	0.212	0.918	<0.001	0.221	<0.001
Scale 5	0.801	0.256	0.949	<0.001	0.269	<0.001

由上表可見，非線性指標可明顯增加線性指標對兩組的區分率。

貳. 進修研究成果將來的可能應用-遠距照護

慢性照護為現今醫療之重大挑戰¹³。提升病友的疾病意識與促進自主管理一直是促進健康的重點。過去病友的健康管理，通常是利用紙張將所量到的血壓或血糖紀錄，於就醫時呈現給醫師作參考，但紙本記錄工作繁雜，且缺乏分析與統計，不容易看出血壓

與血糖之細微變化趨勢。隨著資訊科技之發展，許多健康管理之電腦軟體或具健康管理概念之血壓/血糖計因應而生。然而，部分產品仍需手動輸入血壓與血糖值，其方便性與正確性仍是問題。

另外，目前許多的慢性疾病皆透過個案管理之模式達到疾病控制之目的包括冠狀動脈疾病¹⁴，心臟衰竭¹⁵，糖尿病¹⁶，慢性阻塞性肺病¹⁷等等。而個案管理對於高風險的心衰竭之照護，已證實可降低醫療花費、改善生活品質、降低罹病率與死亡率¹⁸。因此完善的疾病治療已將個案管理制度納入。隨著醫療與資訊科技的進步，遠距照護也漸漸的廣泛運用於個案管理上¹⁹⁻²¹。

在 2006 年，臺大醫院心臟衰竭中心為了改善心臟衰竭病患的醫療照護，執行了【結合醫學中心與居家照護的心臟衰竭治療-建立全國心臟衰竭照護網】計畫；利用個案管理模式及整合型門診提供了有效的醫療照護，一方面減少了病友的再住院率，同時也減少相關醫療費用與支出。在改善病友的醫療品質下也同時節省醫療資源耗用。到了 2008 年，為了提供更全方位的照護服務，臺大醫院心臟衰竭中心與臺灣大學應用力學研究所共同提出並執行國科會的【臺大「心臟衰竭無線監控網路服務平台」計畫】，開發出一套專為遠距醫療視訊會診用的溝通平台，配合無線傳輸技術與視訊監測，將病患每日監測的數值上傳至平台，不僅可幫助病患的自我健康管理，還可協助醫護人員的資料檢閱、管理與分析；我們並以臺大醫院與病患家裡作遠端視訊會診示範，將檢測結果由偏遠地區或國外成功傳輸至臺大醫院，這個系統使醫護人員有更多的資訊來掌握病患情況，並能及時的提供協助、提昇病患的生活品質及滿意度，並達到即時、遠端醫療照護之目標。

臺大醫院歷年來推動出院準備服務，目的在於提供病患遠距式的持續性醫療照護。希望能結合電子病歷應用、居家遠距照護資訊網路與遠距醫療生醫感測技術，來建構一個出院病人之遠距照護中心平台，使病患從出院返家或至護理之家等，仍然能獲得健康諮詢與持續性的照護，減少病患出院後之疾病復發或再住院，以提升健康照護品質及減少醫療資源的消耗。為了進一步達到目標，臺大醫院於 2009 年成立臺大醫院遠距照護中心，並執行院內【臺大醫院出院病人遠距醫療照護中心建置計劃】，透過監測心電圖、血壓、血糖、血氧濃度、體重與體溫等生理資訊之資料傳輸，臺大醫院遠距照護中心成功的降低病患出院後的再住院比例以及後續之醫療花費。

同時在臺灣社會，由於高齡少子化趨勢，醫療照護之需求轉為治療與照護並重，醫療費用負擔的經濟壓力日益增加，且慢性病管理的需求日益受重視。在行政院六大新興產業之中醫療照護為其重要之一環，而遠距照護 (tele-health) 即為未來醫療服務產業應有之發展方向與營運模式。近年來有許多著名學者探討未來醫療服務產業應有之發展藍圖。Porter & Teisberg 在《Redefining Health Care: Creating Value-Based Competition on Results》書中，即探討醫療服務產業中創造價值的正確競爭模式。由於國人對醫院及醫師高度依賴，國內有限的醫療資源及社會資源的消耗相當驚人，其中歸屬於慢性疾病的高血壓及糖尿病便占了門診前五大疾病的第四及第五名。醫療端透過資訊科技的導入，進而發展遠距照護服務，引進個案管理師負責掌握病患生理資訊，當發生異常警訊時，立即與醫師聯繫。在良好的平台中進行無礙的雙向

溝通下，病患與醫院的互動便可以在分隔兩地的狀況下順利進行。在此概念下，臺大醫院遠距照護中心在數年努力後，打造了亞洲第一個成功的遠距醫療商業模型。

雖然臺大醫院距照護中心成效卓越，但仍有許多不足之處，如由於心電圖本來就是遠距中心的追蹤項目之一，但在現有的架構之下，僅能由人工判讀心律不整等相當有限之疾病，如何賦予它及創造更多的功能，即需要電機、資訊及醫工多方面的人才來加入開發。我們的這些心率變異度的研究成果正好可補足此不足之處，這些指標將來亦可用於心血管患者的遠距照護身上；在大規模的研究證實其臨床價值後，亦可考慮商品化，創造更多附加價值。

建議事項

相當感謝醫院以及教育部的經費讓我能完成這一年的出國研究，回國後獲知可以跟醫院申請進修相關的額外計畫這個好消息，這對我們從事後續的相關研究是相當重要的。另外，我認為，將來若能與進修的中心有進一步的合作以及持續的交流，這樣可將這一年的進修效果達到最大效益。因此，我建議可仿照進修後計畫的精神及模式，編列參訪經費，或者活化進修後計畫經費的使用限制，可變更部分經費成回原單位交流的旅費，這樣有助於維持持續的合作關係。

參考文獻

1. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*. 1996/5/11;347:1312-1314
2. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol.Aging*. 2002/1;23:23-26
3. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-1065
4. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93:59-63
5. Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, Karaloizos L, Geramoutsos A, Pappa L, Tsagalou EP, Efentakis S, Nanas JN. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96:427-431
6. Makikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ, Moller M, Group DS. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *The American journal of cardiology*. 2001;87:178-182
7. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5:82-87
8. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys.Rev.Lett*. 2002/8/5;89:068102-
9. Ho YL, Lin C, Lin YH, Lo MT. The prognostic value of non-linear analysis of heart rate variability in patients with congestive heart failure--a pilot study of multiscale entropy. *PLoS One*. 2011;6:e18699
10. Lin YH, Huang HC, Chang YC, Lin C, Lo MT, Liu LY, Tsai PR, Chen YS, Ko WJ, Ho YL, Chen MF, Peng CK, Buchman TG. Multi-scale symbolic entropy analysis provides prognostic prediction in patients receiving extracorporeal life support. *Crit Care*. 2014;18:548
11. Lin YH, Wu VC, Lo MT, Wu XM, Hung CS, Wu KD, Lin C, Ho YL, Stowasser M, Peng CK. Reversible heart rhythm complexity impairment in patients with primary aldosteronism. *Sci Rep*. 2015;5:11249
12. Lin YH, Lin C, Ho YH, Wu VC, Lo MT, Hung KY, Liu LY, Lin LY, Huang JW, Peng CK. Heart rhythm complexity impairment in patients undergoing peritoneal dialysis. *Sci Rep*. 2016;6:28202
13. Thorpe KE, Howard DH. The rise in spending among medicare beneficiaries: The

- role of chronic disease prevalence and changes in treatment intensity. *Health Aff (Millwood)*. 2006;25:w378-388
14. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, Spertus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Title LM, Gosselin G, Nawaz S, Gau GT, Blaustein AS, Bates ER, Shaw LJ, Berman DS, Chaitman BR, Weintraub WS, Teo KK. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: Optimal medical therapy in the courage (clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1348-1358
 15. Ferrante D, Varini S, Macchia A, Soifer S, Badra R, Nul D, Grancelli H, Doval H. Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: Dial (randomized trial of phone intervention in chronic heart failure) follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:372-378
 16. Welch G, Garb J, Zagarins S, Lendel I, Gabbay RA. Nurse diabetes case management interventions and blood glucose control: Results of a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88:1-6
 17. Garcia-Aymerich J, Hernandez C, Alonso A, Casas A, Rodriguez-Roisin R, Anto JM, Roca J. Effects of an integrated care intervention on risk factors of copd readmission. *Respir Med*. 2007;101:1462-1469
 18. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart disease and stroke statistics--2007 update: A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69-171
 19. Shany T, Hession M, Pryce D, Galang R, Roberts M, Lovell N, Basilakis J. Home telecare study for patients with chronic lung disease in the sydney west area health service. *Stud Health Technol Inform*. 2010;161:139-148
 20. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lucke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan BA, Gelbrich G, Anker SD. Telemedical interventional monitoring in heart failure (tim-hf), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: Study design. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1354-1362
 21. El-Menyar A, AlMahmeed W. Heart failure in 2010. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1231-1234