

Jerzy Ellert

Dynamiczna ocena asymetrycznych cech kardiologicznych ciągów czasowych

Rozprawa doktorska na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Przemysław Guzik

Katedra i Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób
Wewnętrznych



Wydział Lekarski I
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2019

Skład i łamanie

Jerzy Ellert, przy pomocy systemu L^AT_EX

Prace związane z realizacją badań i przygotowaniem wyników do dysertacji zostały sfinansowane ze środków projektu „Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices”, program TEAM Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (nr TEAM/2009-4/4).

Pracę tę dedykuję Mamie, Żonie i Siostrze.

*Bardzo dziękuję mojemu promotorowi
Panu Prof. dr. hab. nauk med. Przemysławowi Guzikowi
za udzielone mi wsparcie i*

*Panu dr. hab. Jarosławowi Piskorskiemu, Prof. UZ
za nieocenioną pomoc w zakresie zaawansowa-
nych algorytmów matematycznych.*

Jerzy Ellert

Spis treści

Spis stosowanych skrótów	5
Wstęp	6
Zmienność rytmu serca	8
Analiza zmienności całkowitej HRV	11
Analiza HRV przy pomocy wykresów Poincaré	11
Asymetria rytmu serca	15
Metody analityczne HRA	19
Deskryptory HRA krótkoterminowej	19
Hipotezy	25
Cel pracy	26
Materiały i metody	27
Wyniki	34
Stacjonarna ocena HRV i HRA	34
Dynamiczna ocena HRV i HRA	35
Udział czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA	37
Test oceny występowania HRA w pojedynczym nagraniu	39
Dynamika HRA w ujęciu wykresów Poincaré	40
Dynamika wariacyjnych deskryptorów HRA	42
Dyskusja	44
Wnioski	53
Oprogramowanie autorskie	55
Bibliografia	64
Streszczenie	74
Summary	76

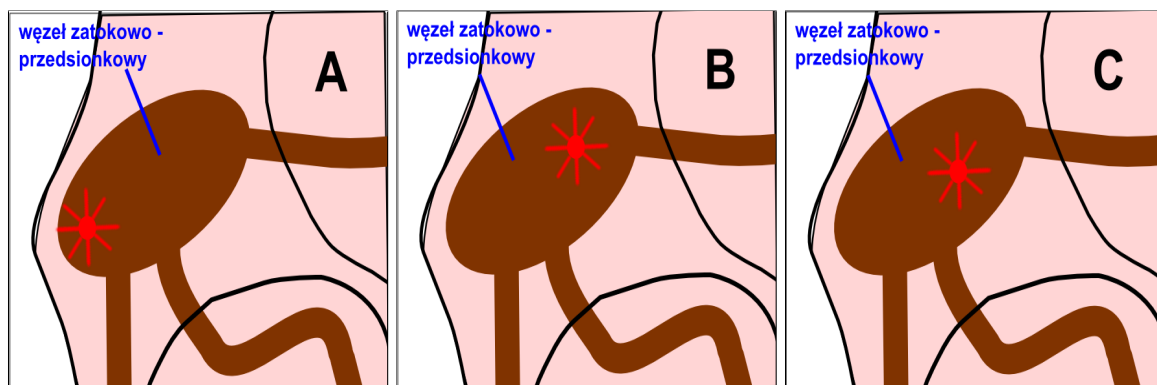
Spis stosowanych skrótów

$C1_a$	udział przyspieszeń rytmu serca w krótkoterminowej HRV;
$C1_d$	udział zwolnień rytmu serca w krótkoterminowej HRV;
$C2_a$	udział przyspieszeń rytmu serca w długoterminowej HRV;
$C2_d$	udział zwolnień rytmu serca w długoterminowej HRV;
C_a	udział przyspieszeń rytmu serca w całkowitej HRV;
C_d	udział zwolnień rytmu serca w całkowitej HRV;
HRA	asymetria rytmu serca (<i>Heart Rate Asymmetry</i>);
HRV	zmiennosc rytmu serca (<i>Heart Rate Variability</i>);
l_1	linia równoległa do linii identyczności przechodząca przez centroid wykresu Poincaré;
l_2	linia prostopadła do linii identyczności przechodząca przez centroid wykresu Poincaré;
RR	odstęp pomiędzy kolejnymi załamkami R zespołów QRS w elektrokardiogramie mierzący czas trwania całej ewolucji serca;
SD1	pierwiastek kwadratowy z krótkoterminowej zmienności szeregu odstępów RR;
SD1 ²	wariancja odpowiadająca zmienności krótkoterminowej szeregu odstępów RR;
SD1 _a ²	część SD1 ² zależna od przyspieszeń rytmu serca;
SD1 _d ²	część SD1 ² zależna od zwolnień rytmu serca;
SD2	pierwiastek kwadratowy z długoterminowej zmienności szeregu odstępów RR;
SD2 ²	wariancja odpowiadającej zmienności długoterminowej szeregu odstępów RR;
SD2 _a ²	część SD2 ² zależna od przyspieszeń rytmu serca;
SD2 _d ²	część SD2 ² zależna od zwolnień rytmu serca;
SDNN	pierwiastek kwadratowy z całkowitej wariancji szeregu odstępów RR;
SDNN ²	wariancja odpowiadająca zmienności całkowitej szeregu odstępów RR;
SDNN _a ²	część SDNN ² zależna od przyspieszeń rytmu serca;
SDNN _d ²	część SDNN ² zależna od zwolnień rytmu serca;
CO	pojemność minutowa serca (<i>cardiac output</i>);
SV	objętość wyrzutowa serca (<i>stroke volume</i>);
SVR	systemowy opór naczyniowy (<i>systemic vascular resistance</i>).

Wstęp

Węzeł zatokowy jest podstawowym rozrusznikiem elektrycznym serca. Spontaniczna depolaryzacja, schematycznie przedstawiona na rysunku 1, powstająca w tym węźle rozprzestrzenia się po przedsionkach i komorach serca przez wyspecjalizowane komórki układu przewodzącego oraz przez miocyty budujące serce [1]. W przypadku opóźnienia lub braku aktywności elektrycznej węzła zatokowego funkcje rozrusznikową przejmują inne ośrodki o potencjale bodźcowotwórczym, tj. komórki łącza przedsionkowo-komorowego, pęczka Hisa lub jego odnóg czy też komór serca [1]. Rysunek 2 przedstawia wykresy aktywności elektrycznej komórek w różnych częściach serca.

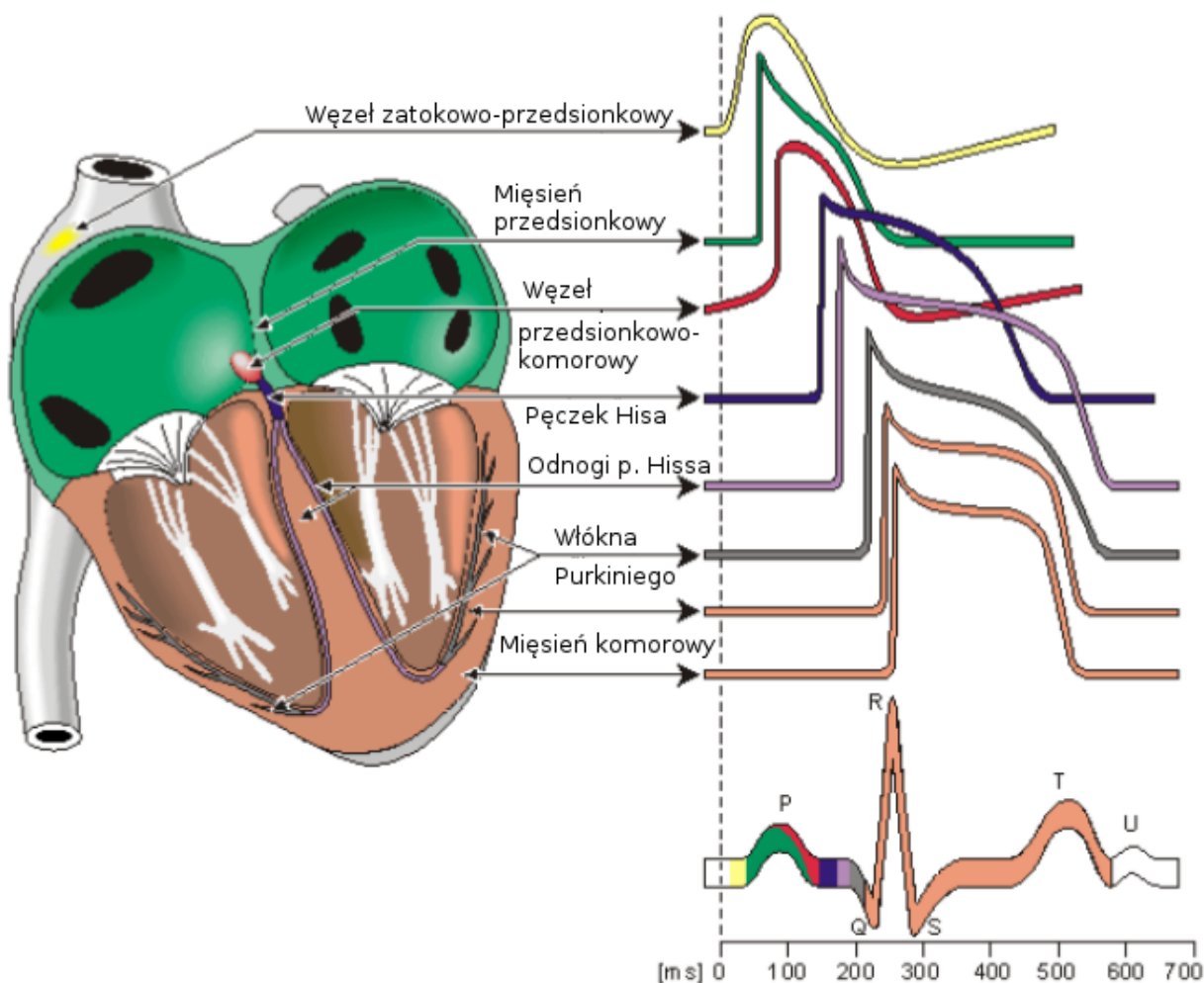
Prawidłowy rytm serca powinien pochodzić z węzła zatokowego, który jest zbudowany z tysięcy komórek. O częstotliwości pracy serca decyduje niewielka liczba komórek spośród wszystkich znajdujących się w węźle zatokowym - są to komórki o aktualnie najkrótszym czasie depolaryzacji spontanicznej. Depolaryzacja komórek węzła zatokowego wyprzedza depolaryzację komórek o wolniejszej spontanicznej depolaryzacji [1].



Rysunek 1: Schemat przedstawiający jak w obrębie węzła zatokowego wybrana grupa komórek o aktualnie najkrótszej depolaryzacji rozpoczyna depolaryzację elektryczną całego węzła - panele A, B, C przedstawiają 3 z wielu różnych możliwości.

Jedną z ważniejszych fizjologicznych cech układu bodźcowo-przewodzącego jest podporządkowanie komórek z niezakończoną depolaryzacją elektryczną, depolaryzacji zainicjowanej wcześniej przez inne komórki. Dzieje się tak zarówno na poziomie węzła zatokowego, jak i na wszystkich piętrach układu bodźcowo-przewodzącego [1].

Złożona struktura węzła zatokowego i ogromna liczba możliwych połączeń komórek, które inicjują poszczególne depolaryzacje elektryczne sprawiają, że czas trwania kolejnych ewolucji serca zmienia się. Teoretycznie prawdopodobieństwo wystąpienia 2 kolejnych cykli serca o identycznym czasie trwania jest niemal równe zero [2]. Wyłącznie z powodu ograniczeń technicznych i zbyt małej dokładności stosowanych w praktyce urządzeń nagrywających EKG, częstość kolejnych ewolucji serca o tym samym czasie trwania jest wyższa od zera i zależy w głównej mierze od częstości próbkowania sygnału [2]. Z fizjologicznego punktu widzenia częstość pracy serca nie powinna być stała. Inaczej mówiąc, prawidłowy rytm serca powinien być zmienny [3].

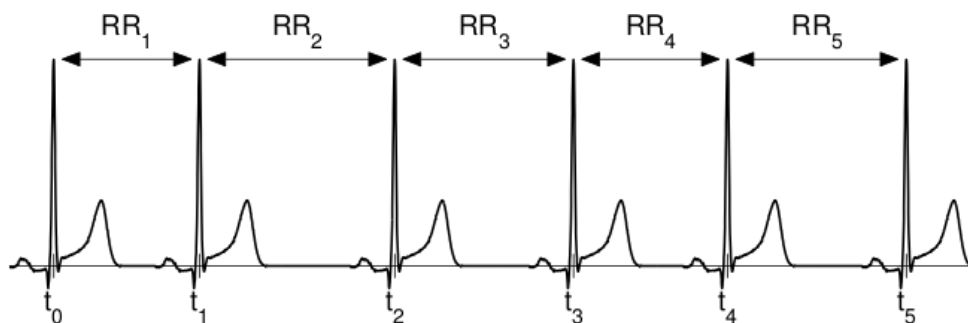


Rysunek 2: Aktywność elektryczna serca. Rysunek prezentuje zmianę w czasie typowych potencjałów czynnościowych w różnych częściach serca. Wypadkowa zmiana potencjału rejestrowana jest przez elektrodę EKG, a kształt wypadkowego sygnału określany jest przez aktualną aktywność elektryczną specjalizowanych komórek serca. Podany w milisekundach czas trwania impulsu jest przybliżony, a cały rysunek oddaje stan serca zdrowego [4]. Rysunek udostępniony za zgodą Sebastiana Żurka, praca doktorska [5].

Zmienność rytmu serca

Zmienność rytmu serca (HRV) jest zjawiskiem fizjologicznym polegającym na chwilowych zmianach czasu pomiędzy kolejnymi ewolucjami serca lub inaczej zmianach w częstotliwości rytmu zatokowego. Zmienność rytmu serca można zaobserwować w ciągłych EKG i zazwyczaj wyraża się poprzez zmieniającą się w czasie odległość pomiędzy kolejnymi załamkami R-R (lub Q-Q lub S-S) zespołów QRS, często zapisywaną jako N-N (normal-to-normal), co schematycznie przedstawia rysunek 3. W tej pracy przyjęte zostanie oznaczenie RR .

Najczęściej do analizy HRV wykorzystuje się metody z zakresu domeny czasowej [3, 6]. Wielkości określające HRV w tej domenie są stosunkowo najmniej skomplikowane. Przykładowe zmienne to: średnia wartość odstępu lub różnica pomiędzy najdłuższym i najkrótszym odstępem w szeregu RR [6, 7]. Zgodnie z najprostszą definicją stacjonarności wymagającej istnienia podstawowych momentów zmiennej losowej, takich jak na przykład średnia czy wariancja, szereg odstępów RR jest niestacjonarny. Ze względu na niestacjonarność szeregu RR metody te nie są wystarczające: wielkości przez nie opisywane nie są adekwatne do opisu takich szeregów. Pojawia się więc konieczność wprowadzenia bardziej zaawansowanej analizy matematycznej opisującej w odpowiedni sposób subtelne cechy badanego szeregu. Fakt ten ma swoje odzwierciedlenie w mnogości metod służących do analizy HRV, które można podzielić na następujące kategorie: (a) metody analizy czasowej, (b) metody analizy widmowej, (c) metody nieliniowe. W tabeli 1 zostały podane



Rysunek 3: Schemat opisujący sposób i identyfikacje poszczególnych odstępów z elektrokardiogramu, które tworzą wspólny szereg. Kolejne odstępy są zwykle mierzone pomiędzy załamkami R. Oś czasu została oznaczona przy pomocy symboli t_0, \dots, t_5 .

wybrane metody z domeny czasowej i częstotliwościowej (widmowej) zgodnie z rekomendacjami Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Prowadzone są badania nad udoskonaleniem strony obliczeniowej metod nieliniowych, ponieważ niska wydajność algorytmów służących do ich obliczania jest podstawową przeszkodą w szerszym zastosowaniu ich w kontekście klinicznym [8]. Z metod nieliniowych badających złożoność szeregu czasowego RR , można wymienić: obliczanie wymiaru fraktalnego, entropię przybliżoną i entropię z próby czy dynamikę symboliczną [9–18]. Metody te zbierają informacje na temat powtarzalności pewnych wzorców w szeregu czasowym, podsumowują liczebność powtarzalnych stanów i generują metrykę, zwykle entropijną, wyrażającą “przewidywalność” lub “powtarzalność” wzorców w szeregu RR . Ogólne założenie jest takie, że mała powtarzalność wskazuje na większą stochastyczność (losowość) szeregu, a bardzo duża powtarzalność na duży determinizm (uporządkowanie) tego szeregu [2, 9–18].

Metody bazujące na entropii zostały przebadane klinicznie, np. została zaobserwowana zmniejszona złożoność szeregu RR u ludzi starszych [14, 19, 20], w niewydolności serca, akromegalii lub chorobie niedokrwiennej serca [14, 21–24]. Dynamika symboliczna, jako następna z metod analizujących złożoność szeregów czasowych znalazła swoje zastosowanie w przewidywaniu groźnych arytmii serca np. u pacjentów zagrożonych migotaniem komór [25]. Dotychczas nie pojawiły się publikacje wskazujące na przewagę metod nieliniowych/złożonościowych nad tradycyjnymi deskryptorami statystycznymi lub widmowymi [2]. Uważa się jednak, że metody te mają duży potencjał zarówno kliniczny, jak i badawczy. Prowadzone są badania nad udoskonaleniem strony obliczeniowej metod nieliniowych, ponieważ niska wydajność algorytmów służących do ich obliczania jest podstawową przeszkodą w szerszym zastosowaniu ich w kontekście klinicznym.

Większość z wyżej wymienionych metod wykorzystywanych do analizy HRV została pierwotnie opracowana do oceny innych szeregów czasowych w dziedzinach takich jak fizyka, nauki inżynierskie czy ekonomiczne. Wśród nich można wymienić analizę spektralną (realizowaną zazwyczaj przy pomocy algorytmu Fast Fourier Transform), która jest tradycyjnie podstawą nauk inżynierskich takich jak telekomunikacja, generacja i transformacja obrazu, generacja i transformacja dźwięku, kompresja sygnałów itp. [26]. Ponadto analiza spektralna jest podstawą matematyki i fizyki zarówno teoretycznej (szeregi i transformaty Fouriera, a w ogólności transformata Mieliny), jak i doświadczalnej i obserwacyjnej [27, 28]. Jeżeli można wykazać, że sygnał ma cechy obejmujące wiele skal, to analiza spektralna jest rozciągana na analizę falkową, przy pomocy której inżynierowie badają i opisują takie zjawiska jak trzęsienia ziemi, fale i pływy morskie [29]. Analiza chaosu ma swoje źródła w fizyce układów złożonych, zastosowanych do meteorologii (modelowanie konwekcji w obrębie komórki Rayleigha–Bénarda), jednak obecnie okazuje się,

Domena czasowa		
Miary statystyczne		
Parametr	Jedn.	Opis
SDNN	ms	standardowe odchylenie odstępów RR w całym nagraniu;
SDANN	ms	standardowe odchylenie czasu trwania średnich odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach z całego nagrania;
RMSSD	ms	pierwiastek kwadratowy ze średniej wartości kwadratu różnic czasu trwania pomiędzy kolejnymi odstępami RR;
SDSD	ms	standardowe odchylenie różnic czasu trwania pomiędzy kolejnymi odstępami RR;
NN50		liczba różnic czasu trwania pomiędzy kolejnymi odstępami RR większa niż 50 ms;
pNN50	%	iloraz NN50 do całkowitej liczby odstępów RR.
Miary geometryczne		
indeks trójkątny	ms	iloraz całkowitej liczby odstępów RR dzielona przez liczbę odstępów RR o najczęściej spotykanym czasie trwania;
TINN	ms	trójkątna interpolacja odstępów RR.
Domena częstotliwości - analiza spektralna		
krótkie nagrania 5-minutowe		
VLF	ms ²	składowa mocy bardzo niskich częstotliwości ($\leq 0,04$ Hz);
LF	ms ²	składowa mocy niskich częstotliwości (0,04 – 0,15 Hz);
LF norm		znormalizowana składowa mocy niskich częstotliwości, LF/(total power – VLF)×100;
HF	ms ²	znormalizowana składowa mocy wysokich częstotliwości (0,15 – 0,4 Hz);
HF norm		znormalizowana składowa mocy wysokich częstotliwości, HF/(Total Power-VLF)×100;
LF/HF		stosunek mocy widma niskich częstotliwości do mocy widma wysokich częstotliwości.
długie nagrania 24-godzinne		
ULF (*)	ms ²	składowa mocy ultraniskich częstotliwości ($\leq 0,003$ Hz);
VLF	ms ²	składowa mocy bardzo niskich częstotliwości (0,003 – 0,04 Hz).

Tabela 1: Wybrane metody analizy zmienności rytmu serca. Oznaczenia: Total Power - całkowita moc widma, (*) - parametry jak dla nagrań 5-minutowych: LF, HF. Tabelę 1 opracowano na podstawie [7].

że zastosowanie teorii chaosu w dziedzinie badania rytmu serca jest bardzo wątpliwe [30]. Obecnie teoria chaosu jest przedmiotem badań głównie teoretycznych lub służy do opisu bardzo prostych układów mechanicznych i magnetyczno-elektrycznych [31, 32]. Istnieją też metody, które rozwinęto w celu oceny rytmu serca. Do takich metod należy: analiza turbulencji rytmu serca [33–36] czy metoda uśredniania sygnału względem fazy (phase rectified signal averaging - PRSA) [37–40].

Większość metod wykorzystywanych do oceny HRV bazuje na ilościowej analizie wielkości zmian odstępów RR . Nieliczne metody zwracają także uwagę na kierunek tych zmian, tj. czy są związane z przyspieszeniami czy zwolnieniami pracy serca, np. analiza asymetrycznych cech zmienności i struktury rytmu serca.

Analiza zmienności całkowitej HRV

W domenie czasowej można wyróżnić tzw. podejście wariacyjne, gdzie powszechnie stosowanym parametrem jest $SDNN$, czyli odchylenie standardowe z czasu trwania wszystkich odstępów RR , zdefiniowana wzorem:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (RR_i - \overline{RR})^2}, \quad (1)$$

tj. pierwiastek kwadratowy z pełnej wariancji szeregu RR , gdzie n to liczba odstępów RR w całym nagraniu, \overline{RR} oznacza zwykłą średnią, tzn.:

$$\overline{RR} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n RR_i. \quad (2)$$

$SDNN$ jest także miarą całkowitej zmienności rytmu serca. Zmienność całkowita może zostać również odzwierciedlona przy pomocy deskryptorów wariacyjnych wykresów Poincaré (z ang. Poincaré Plot - PP) z domeny czasowej, a także przy pomocy całkowitego widma mocy (Total Power) z domeny częstotliwości.

Analiza HRV przy pomocy wykresów Poincaré

Wykres Poincaré [41–53], którego nazwa pochodzi od jego twórcy Henri Poincaré, jest analityczno-wizualną (geometryczną) techniką ułatwiającą ocenę m.in. szeregów czasowych różnego pochodzenia m.in. w meteorologii, geofizyce, astronomii czy medycynie [54]. Element wizualny wynika z użycia odpowiednio skonstruowanych wykresów, umożliwiających przeprowadzenie wstępnej szybkiej wzrokowej analizy jakościowej szeregów czasowych i zachodzących w nich zależności. Element analityczny jest związany z parametrami wyrażającymi ilościowo informacje zawarte w wykresie. Należy pokreślić, że metoda ta

jest zwykle odporna na dane zawierające artefakty lub wartości odstające i w tym sensie ma przewagę nad technikami, których wyniki są zniekształcane przez użycie zaszumionych danych, np. metody wykorzystujące transformatę Fouriera (FT), czy wszystkie metody modelowania przy pomocy modeli dynamicznych [53].

Konstrukcja wykresów Poincaré jest dość prosta. Przyjmując, że szereg RR jest reprezentowany jako wektor [2, 55]:

$$\mathbf{RR} = (RR_1, RR_2, \dots, RR_n), \quad (3)$$

oś odciętych zawiera elementy wektora \mathbf{RR} bez ostatniego elementu, natomiast oś rzędnych elementy bezpośrednio po nich następujące, czyli wektor \mathbf{RR} bez elementu pierwszego [2, 55]:

$$\mathbf{RR}_{n-1} = (RR_1, RR_2, \dots, RR_{n-1}), \quad \mathbf{RR}_n = (RR_2, RR_3, \dots, RR_n) \quad (4)$$

lub inaczej

$$\mathcal{P} = \{(RR_1, RR_2), \dots, (RR_i, RR_{i+1}), (RR_{n-1}, RR_n)\}. \quad (5)$$

Wykres Poincaré reprezentuje zbiór (chmurę) \mathcal{P} punktów (RR_i, RR_{i+1}) , gdzie $i = (1, \dots, n - 1)$.

Jeśli zdefiniujemy szeregi przeskalowanych różnic i sum współrzędnych punktów obróconego wykresu Poincaré za pomocą relacji:

$$\mathbf{L}_1 = \left\{ \frac{RR_1 - RR_2}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{RR_i - RR_{i+1}}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{RR_{n-1} - RR_n}{\sqrt{2}} \right\}, \quad (6)$$

$$\mathbf{L}_2 = \left\{ \frac{RR_1 + RR_2}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{RR_i + RR_{i+1}}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{RR_{n-1} + RR_n}{\sqrt{2}} \right\}, \quad (7)$$

a sam obrót jako:

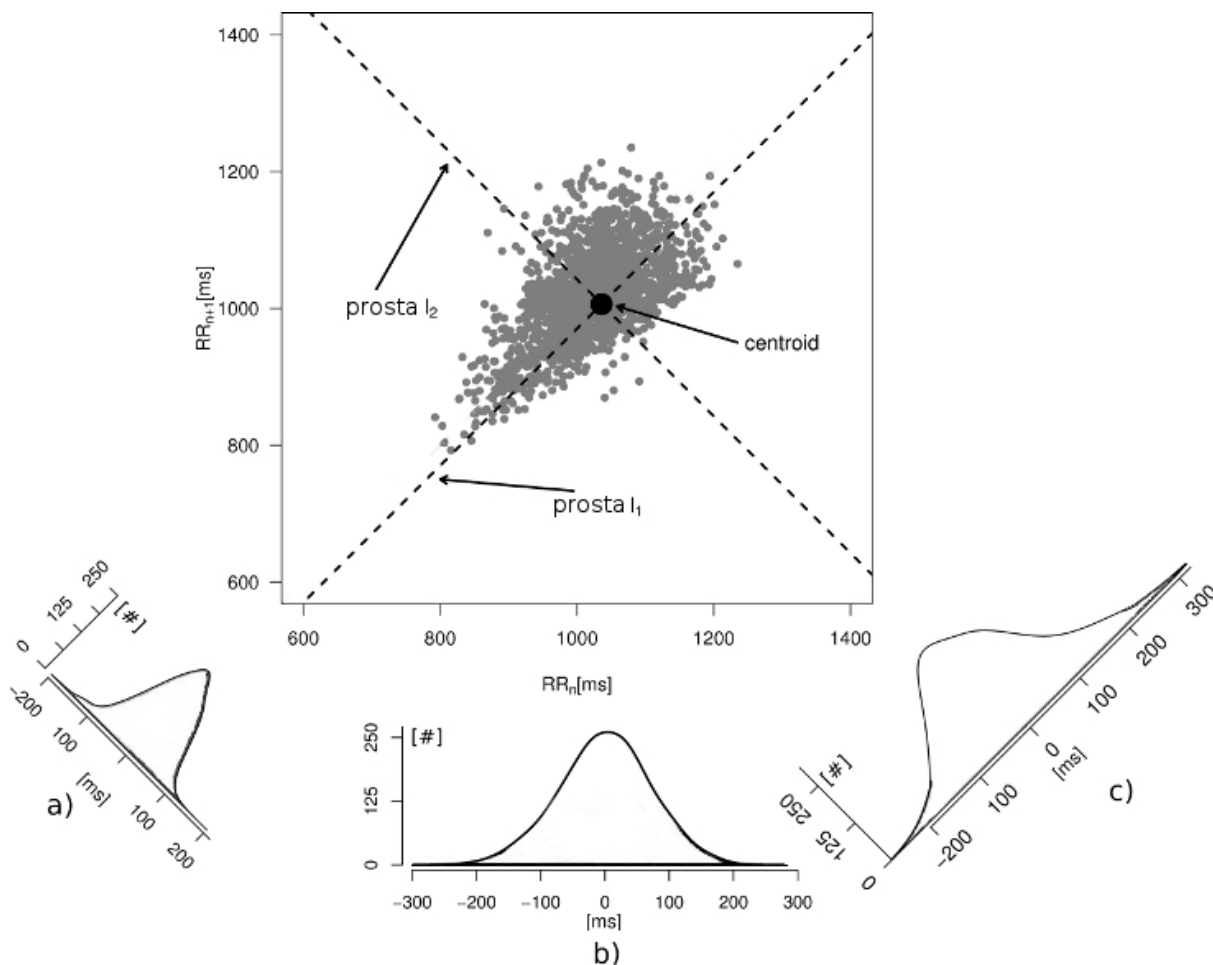
$$\begin{bmatrix} x_i \\ y_i \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos(\frac{\pi}{4}) & -\sin(\frac{\pi}{4}) \\ \sin(\frac{\pi}{4}) & \cos(\frac{\pi}{4}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} RR_i \\ RR_{i+1} \end{bmatrix}, \quad (8)$$

to możemy zdefiniować parametry $SD1$ i $SD2$, wyrażające odpowiednio krótkoterminową i długoterminową zmienność rytmu serca jako wariancje szeregów \mathbf{L}_1 i \mathbf{L}_2 [44, 45, 53, 55]:

$$SD1^2 = \text{Var}(\mathbf{L}_1) = \text{Var}\left(\frac{\mathbf{RR}_n - \mathbf{RR}_{n+1}}{\sqrt{2}}\right), \quad (9)$$

$$SD2^2 = \text{Var}(\mathbf{L}_2) = \text{Var}\left(\frac{\mathbf{RR}_n + \mathbf{RR}_{n+1}}{\sqrt{2}}\right). \quad (10)$$

Na rysunku 4 została przedstawiona konstrukcja tych parametrów oraz rzuty wariancji: histogram (a) krótkoterminowej zmienności rytmu serca $SD1^2$ wzdłuż linii identyczności l_I , histogram (b) całkowitej zmienności rytmu serca $SDNN^2$ na oś RR_n , histogram (c) długoterminowej zmienności rytmu serca $SD2^2$.



Rysunek 4: Na wykresie przedstawiono rozkłady punktów opisujących zmienność krótkoterminową $SD1^2$ (panel a – rzut wykresu Poincaré na prostą l_2), zmienność długoterminową $SD2^2$ (panel c reprezentujący rzut wykresu Poincaré na prostą l_1) oraz zmienność całkowitą $SDNN^2$ (panel b – rzut wykresu Poincaré na oś odciętych przechodzącą przez centroid). Opracowano na podstawie [56] – rysunek udostępniony przez Jarosława Piskorskiego i Przemysława Guzika na licencji CC BY (Creative Commons, uznanie autorstwa) oraz [44].

Warto zwrócić uwagę, że $SD1^2$ bazuje na różnicach pomiędzy kolejnymi wartościami szeregu odstępów RR , a $SD2^2$ na sumach kolejnych wartości. Jest to identyczne podejście jak przy różnicowaniu i sumowaniu szeregu w standardowej analizie szeregów czasowych. Pierwsza operacja ma na celu usunięcie trendów i pozostawienie zmienności na krótkich skalach czasowych, druga ma na celu wygładzenie szeregu i usunięcie zmienności w krótkich skalach czasowych i wzmocnienie trendów, czyli zmienności w długich skalach czasowych. Fakty te wzmacniają interpretację $SD1^2$ i $SD2^2$ jako zmienności, odpowiednio, krótko i długoterminowej z punktu widzenia standardowej analizy szeregów czasowych [29].

Poniżej jeszcze inna postać wariancji $SD1^2$ i $SD2^2$ zdefiniowana względem linii iden-

tyczności [45, 55] (linii dla której $RR_{n-1} = RR_n$):

$$SD1^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_i^{\perp 2} \quad (11)$$

$$SD2^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_i^{\parallel 2} \quad (12)$$

gdzie r_i^{\perp} jest prostopadłą odległością punktu (RR_i, RR_{i+1}) do linii identyczności, r_i^{\parallel} jest prostopadłą odległością punktu (RR_i, RR_{i+1}) do linii l_2 wzdłuż linii identyczności. Parametry $SD1^2$, $SD2^2$ określone wzorami (11), (12) wyrażają rozproszenie punktów wykresu Poincaré względem odpowiednio linii identyczności l_I oraz linii l_2 przechodzącej przez centroid prostopadłej do linii identyczności.

Wyrażenie (9) nie reprezentuje odchylenia standardowego, gdyż zostało zdefiniowane względem linii identyczności l_I , a nie linii l_1 przechodzącej przez centroid minimalizującej drugi moment rozkładu punktów Poincaré. Jak to zostało pokazane w pracy [45], różnica pomiędzy wariancjami liczonymi względem linii l_I i l_1 jest rzędu 10^{-5} oraz dąży do 0 dla coraz dłuższych szeregów RR . Dodatkowo, średni błąd względny związany z użyciem linii l_I zamiast l_1 jest niewielki, rzędu $3,1 \times 10^{-8}$ [45]. Przesłanki za użyciem linii identyczności l_I we wzorach (11), (12) są natury fizjologicznej: linia l_I dzieli cały wykres Poincaré (RR_n, RR_{n+1}) na dwie części: górną dotyczącą zwolnień oraz dolną dotyczącą przyspieszeń rytmu serca.

Należy również wspomnieć o istnieniu bardzo ważnej relacji między przedstawioną powyżej krótkoterminową i długoterminową zmiennością rytmu serca, a miarą całkowitej zmienności rytmu serca opisaną w części *Analiza zmienności całkowitej HRV* [44]:

$$SDNN^2 = \frac{1}{2}(SD1^2 + SD2^2). \quad (13)$$

Jak wykazał Brennan i wsp. [44] wariancja całkowita odpowiada połowie sumy wariancji krótko i długoterminowej. Przy okazji równanie to wymusza bardzo istotną interpretację fizjologiczną. Całkowita HRV jest wynikiem wzajemnych interakcji zmienności krótko i długoterminowej.

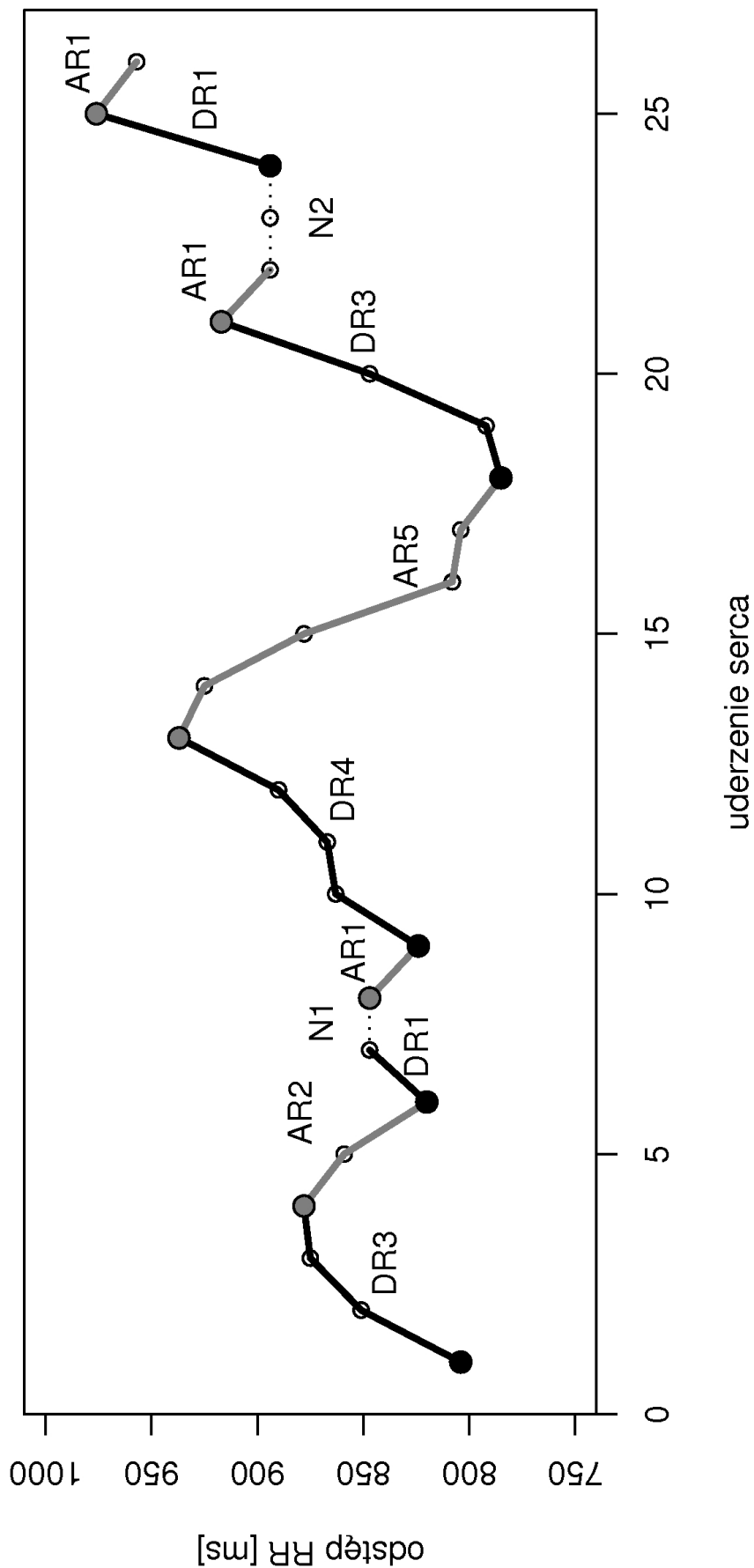
Asymetria rytmu serca

Asymetria rytmu serca (HRA) jest fizjologicznym zjawiskiem związanym z nierównym udziałem zwolnień i przyspieszeń w zmienności, strukturze i złożoności rytmu serca. Początkowo HRA odkryto dla krótkoterminowej zmienności rytmu serca (2006) [45, 57], a w następnych latach dla zmienności długoterminowej i całkowitej [45, 55, 58–62, 62–64]. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań u osób zdrowych zaobserwowano, że krótkoterminowa HRA polega na większym udziale zwolnień niż przyspieszeń w zmianach rytmu serca [41, 45, 55, 57, 64–72]. Natomiast w zmienności długoterminowej i całkowitej obserwuje się zjawisko odwrotnie, wkład przyspieszeń jest większy niż wkład zwolnień [41, 55, 64]. Przedstawiony zmieniający się udział zwolnień w zmienności krótko i długoterminowej wskazuje na istnienie zjawiska kompensacji HRA [2, 55].

Jak dotąd istnienie HRA krótkoterminowej zostało pokazane na przykładzie 5 lub 30-minutowych nagrań spoczynkowych EKG oraz w 24-godzinnych nagraniach EKG uzyskanych metodą Holtera w grupie osób zdrowych [45, 55, 57]. Badania prowadzone w różnych ośrodkach na świecie wykazały, że asymetria rytmu serca jest zmieniona u chorych z cukrzycą typu I, u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym czy niewydolnością serca [72, 73], a także zmienia się w zależności od natężenia stresu [67, 70, 71, 74, 75].

Zaobserwowano zmniejszoną ekspresję krótkoterminowej zmienności rytmu serca u pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą przynajmniej 25 lat [72]. Dodatkowo wykazano znaczącą korelację pomiędzy różnymi miarami asymetrii rytmu serca oraz wskaźnikami HRV, a także funkcją baroreceptorów [64].

W publikacjach [2, 76] opisano mikrostrukturę HRA, tj. porównanie rozkładów serii kolejnych odstępów RR , które albo się tylko wydłużają (zwolnienia pracy serca), albo tylko skracają (przyspieszenia pracy serca), co zostało przedstawione na rysunku 5.



Rysunek 5: Podział fragmentu tachogramu według serii monotonicznych, które oznaczone są jako DRi (seria zwolnień długości i) oraz ARi (seria przyspieszeń długości i). Symbole NRi oznaczają serie neutralne, w których kolejne odstęp RR są równe i które mogą przerywać serie zwolnień i przyspieszeń. Pełne szare punkty oznaczają początki serii przyspieszeń, a pełne czarne punkty rozpoczynają serie zwolnień – są to punkty odniesienia dla tych serii.. Rysunek z [2] za zgodą autora.

Najkrótsze serie zwolnień i przyspieszeń odpowiadają pojedynczym odstępom RR , które są odpowiednio dłuższe lub krótsze niż poprzedzające odstępy RR . Kolejne serie to pary zwolnień lub przyspieszeń rytmu serca, czyli pary dwóch pod rząd odstępów RR , które się odpowiednio wydłużają lub skracają. Następnie pojawiają się serie coraz bardziej złożone, np. z 3, 4, 5 czy 10 odstępów RR , ale za każdym razem zmieniających się w tym samym kierunku, tj. albo wyłącznie się wydłużają, albo wyłącznie skracają. W 24-godzinnych nagraniach EKG u osób zdrowych, liczba serii odpowiadających przyspieszeniom rytmu serca jest istotnie większa od zwolnień, czyli mikrostruktura rytmu serca również cechuje się własnościami asymetrycznymi. Przy okazji tego badania zaobserwowano występowanie długich i bardzo długich serii złożonych np. z 20 kolejnych skracających się odstępów RR . Powszechnie uważa się, że oddychanie ma wyjątkowo silny wpływ na pracę serca i zachowanie się częstości. Przeciętnie w spoczynku liczba oddechów zawiera się między 10 a 16/minutę, a każdy cykl oddechowy składa się z faz wpływających przeciwnie na rytm serca. W czasie wdechu dochodzi do przyspieszenia, a w czasie wydechu do zwolnienia częstości pracy serca. Gdyby więc oddychanie było jedyną lub najsilniejszą determinantą zachowania się rytmu serca wówczas bardzo długie monotoniczne serie złożone z co najmniej kilkunastu zmieniających się jednokierunkowo odstępów RR nie mogłyby występować. Obecność właśnie tak długich serii udowadnia, że istnieją inne mechanizmy, które regulują zachowanie się węzła zatokowego i te mechanizmy utrwalają asymetryczne cechy mikrostruktury rytmu serca. Ponadto najdłuższe monotoniczne serie przyspieszeń rozpoczynały się raczej w czasie wolniejszej pracy serca, podczas gdy najdłuższe serie zwolnień najczęściej, kiedy częstość rytmu serca była wysoka. Przy pomocy metody monotonicznych serii wykazano istnienie HRA przejawiającej się tym, że jest więcej monotonicznych serii przyspieszeń i serie takie są złożone z większej liczby pobudzeń niż serie zwolnień.

Wspomniane metody wykorzystywane w analizie HRA są metodami wariacyjnymi i strukturalnymi. W chwili obecnej istnieje także metoda asymetrycznej analizy fluktuacji z odjętym trendem zaproponowaną przez grupę badaczy zajmujących się analizą ekonomicznych ciągów czasowych [77, 78].

Oprócz rytmu serca przeanalizowano również inne kardiologiczne ciągi czasowe np.: ciśnienie tętnicze, przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, objętość wyrzutowa serca, rzut serca czy opór naczyniowy które zmieniają się z każdą ewolucją serca [62, 79].

Opisano w ten sposób asymetrię krótkoterminowej zmienności w 30 minutowych spoczynkowych rejestracjach skurczowego ciśnienia krwi u osób zdrowych i chociaż krótkoterminowa asymetria rytmu serca w tej grupie również była obecna, to nie stwierdzono żadnej korelacji pomiędzy tymi zjawiskami [79].

Niedawno Guzik i wsp. przeanalizowali zapisy elektrofizjologiczne z ciągłymi pomia-

rami odstępów A-A (przedsionek-przedsionek), H-H (His-His), V-V (komora-komora), a także A-H (przewodnictwo AH) i H-V (przewodnictwo HV). Autorzy zaobserwowali w 1-minutowych rejestracjach ciągów odstępów AH i HV asymetryczne cechy krótkoterminowej zmienności [62]. Wyniki tych badań wskazują, że zmienność przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (AH, HV) ma również cechy asymetryczne, wydłużenia odstępów AH i HV mają istotnie większy udział w krótkoterminowej zmienności niż skrócenia. Może to sugerować, że zjawisko asymetrii rytmu serca ma swoje podłoże nie tylko w asymetrycznych właściwościach zmienności rytmu zatokowego, ale także w zakresie przewodnictwa depolaryzacji elektrycznej od przedsionków, poprzez łączy przedsionkowo-komorowe do komór.

Również niedawno nasz zespół poddał analizie zmienność kolejnych kardiologicznych ciągów czasowych, takich jak: CO, SV, SVR. Zaobserwowano asymetryczne cechy zmienności krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej tych parametrów. Wzrosty przeważały w zmienności krótkoterminowej dla SVR, a w długoterminowej dla CO i SV, natomiast w zmienności długoterminowej i całkowitej sytuacja była odwrotna [80].

Ten ostatni przykład wyraźnie wskazuje, że w przypadku kardiologicznych ciągów czasowych asymetryczne cechy zmienności są bardzo często obecne nie tylko w pomiarach elektrycznych takich jak odstępów RR , AH, HV, i VV, ale także w hemodynamicznych takich jak ciśnienie skurczowe, SV, CO i SVR.

Wszystkie opisane powyżej obserwacje dotyczą całego badanego szeregu czasowego i mają charakter stacjonarny. Dotychczas w ocenie każdego rodzaju HRA cały badany szereg kardiologicznych ciągów czasowych podsumowywano przy pomocy różnych parametrów, np. wkładu zwolnień do krótkoterminowej zmienności czy liczby serii przyspieszających o konkretnej długości. Niezależnie czy analizowane nagranie miało długość 1 minuty, 5 lub 30 minut albo 24 godzin, każdorazowo całe nagranie było opisane pojedynczym kompletem parametrów, który charakteryzował asymetrię wyłącznie jako zjawisko stałe, bez wglądu w jego dynamikę. Wydaje się jednak, że zbadanie dynamiki zmian poszczególnych deskryptorów HRA w obrębie badanego szeregu mogłoby wnieść dodatkowe informacje zarówno o fizjologicznych podstawach HRA, jak i jej związkach z innymi fizjologicznymi i klinicznymi parametrami. Na przykład Porta [81] w artykule używającym podobnych do HRA parametrów związanych z nieodwracalnością czasową szeregu RR , w którym badano zapisy EKG w ciągu dnia i nocy sugeruje, że zaobserwowane efekty mogą mieć związek z rytmem dobowym, a więc nie są stałe. Stwierdzono, że ekspresja niektórych cech HRA może się różnić między porami dnia. Jednak do dnia dzisiejszego nie stworzono narzędzi, które pozwoliłyby w sposób systematyczny ocenić dynamikę zjawiska asymetrii kardiologicznych ciągów czasowych w pojedynczym ciągu czasowym odstępów RR .

Metody analityczne HRA

Guzik i Piskorski opracowali kilka metod matematycznych opisujących w sposób ilościowy i jakościowy HRA [45, 53, 55, 60, 63, 76, 82]. Jednym z podstawowych narzędzi używanym przez tych badaczy jest opisany wcześniej wykres Poincaré [7, 44, 46, 83–89]. Elementem geometrycznym, względem którego HRA została zdefiniowana, jest linia identyczności l_I (rysunek 6). Linia ta pozwala rozróżnić na wykresie Poincaré 3 rodzaje punktów, które mają prostą interpretację fizjologiczną. Dla wykresów Poincaré typu (RR_n, RR_{n+1}) , gdzie współrzędne x każdego punktu odpowiadają aktualnemu odstępowi RR , tj. RR_n , natomiast współrzędne y kolejnemu odstępowi RR , tj. RR_{n+1} . Linia identyczności jest utworzona przez takie kolejne odstępy RR , które mają dokładnie ten sam czas trwania i $RR_n = RR_{n+1}$. Wszystkie punkty na tym wykresie powyżej linii identyczności odpowiadają wyłącznie zwolnieniom pracy serca, tj. $RR_{n+1} > RR_n$, natomiast poniżej tej linii zlokalizowane są jedynie przyspieszenia pracy serca, tj. punkty, dla których $RR_{n+1} < RR_n$ [45, 55, 60]. Dzięki tej linii wykresy Poincaré mają unikalną właściwość natychmiastowej wizualizacji przyspieszeń, zwolnień i takich ewolucji serca, które nie zmieniają się z uderzenia na uderzenie.

Jeden ze sposobów sprawdzenia czy asymetria rytmu serca nie wynika z zastosowanego algorytmu i jest zjawiskiem o podłożu fizjologicznym, polega na zbadaniu podziału określonej wariancji na części związane ze zwolnieniami i przyspieszeniami rytmu serca przy użyciu potasowanego (losowego) szeregu RR . Zgodnie z podstawami teoretycznymi podanymi w pracach [90, 91] w przypadku użycia losowych (potasowanych) serii odstępów RR , rozkłady tych serii są praktycznie takie same [2, 76].

Na rysunku 6 została przedstawiona konstrukcja parametrów $SD1$, $SD2$ i $SDNN$ oraz rzuty wariancji: histogram (a) krótkoterminowej zmienności rytmu serca $SD1^2$ wzdłuż linii identyczności l_I , histogram (b) całkowitej zmienności rytmu serca $SDNN^2$ na oś RR_n i histogram (c) długoterminowej zmienności rytmu serca $SD2^2$ wzdłuż linii prostopadłej l_2 do linii identyczności l_I .

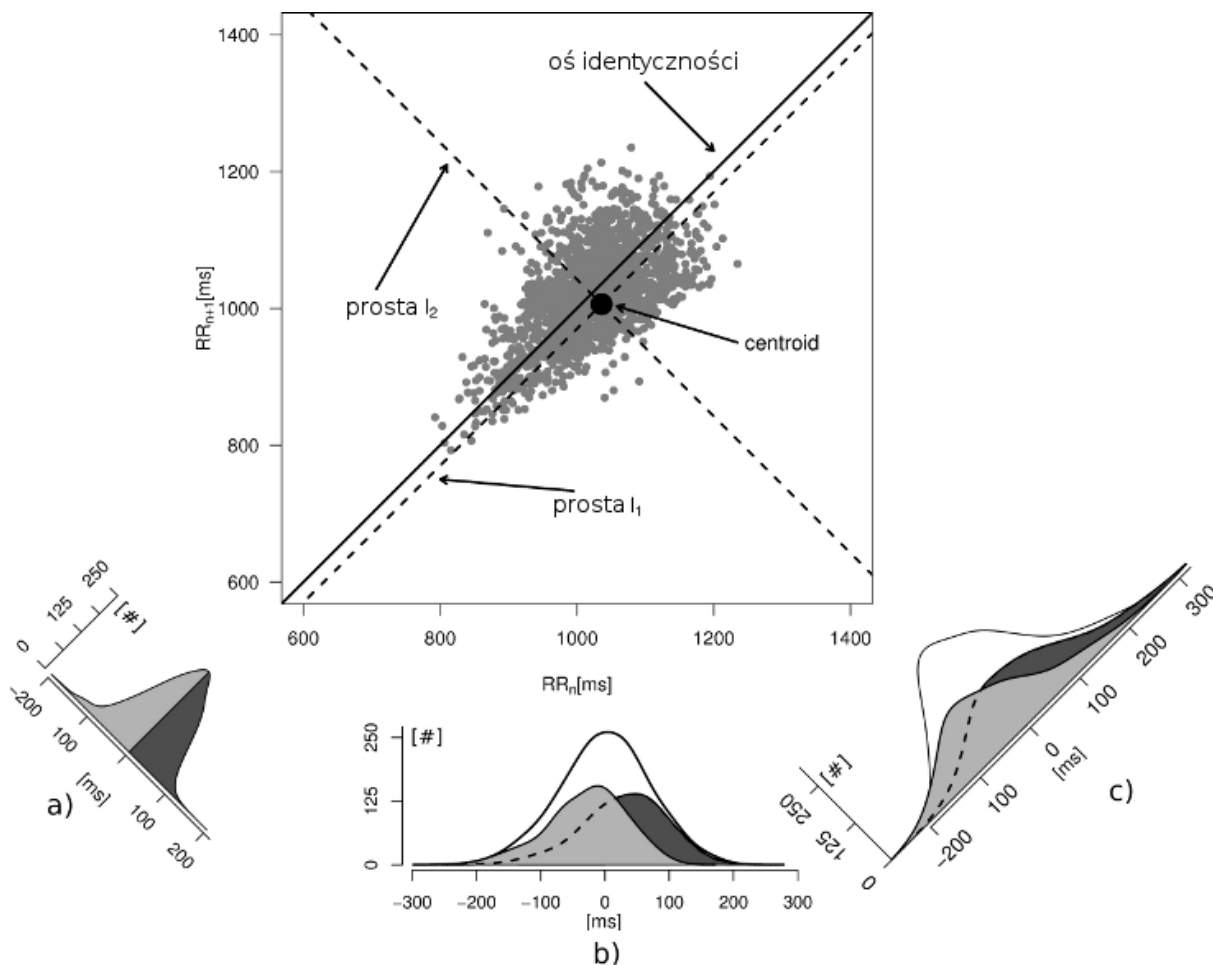
Deskrytory HRA krótkoterminowej

Podział $SD1^2$ dla przyspieszeń i zwolnień wygląda następująco [45, 55, 57, 58]:

$$SD1^2 = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^{n_d} [r_i^\perp d]^2 + \sum_{j=1}^{n_a} [r_j^\perp a]^2 \right), \quad (14)$$

gdzie:

$r_i^\perp d$ – odległość prostopadła zwalniającego punktu wykresu Poincaré o indeksie i do linii identyczności,



Rysunek 6: Rysunek przedstawia położenie prostej równoległej (l_1) i prostej prostopadłej (l_2) do linii identyczności oddzielającej punkty dla skróceń i wydłużeń odstępów RR . Na wykresie przedstawiono również rozkłady punktów opisujących zmienność krótkoterminową $SD1$ (panel a – rzut wykresu Poincaré na prostą l_2), zmienność długoterminową $SD2$ (panel c reprezentujący rzut wykresu Poincaré na prostą l_1) oraz zmienność całkowitą (panel b – rzut wykresu Poincaré na oś odciętych przechodzącą przez centroid). Na histogramach różnymi odcieniami szarości oznaczono wkłady pochodzące od punktów znajdujących się nad i pod linią identyczności. Opracowano na podstawie [56] – rysunek udostępniony przez Jarosława Piskorskiego i Przemysława Guzika na licencji CC BY (Creative Commons, uznanie autorstwa).

$r_j^{\perp a}$ – odległość przyspieszającego punktu wykresu Poincaré o indeksie j do linii identyczności,

n_d – liczba zwolnień (punktów powyżej linii identyczności),

n_a – liczba przyspieszeń (punktów poniżej linii identyczności).

Ponieważ występuje także trzecia grupa punktów n_{on} leżących na linii identyczności, to całkowita ilość punktów wykresu Poincaré n określa wzór [2]:

$$n = n_d + n_a + n_{on}. \quad (15)$$

Jednakże punkty n_{on} - dla których $RR_{n-1} = RR_n$, czyli bez zmiany czasu trwania kolejnych ewolucji serca - nie wnoszą żadnego wkładu do $SD1^2$, ich odległość od linii identyczności wynosi 0, dlatego można je pominąć.

Wyrażenie (14) składa się dwóch członów, które odpowiadają wkładom zwolnień i przyspieszeń w całkowitej $SD1^2$ [2]:

$$SD1^2 = SD1_d^2 + SD1_a^2, \quad (16)$$

gdzie

$$SD1_d^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n_d} [r_i^{\perp d}]^2, \quad SD1_a^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n_a} [r_i^{\perp a}]^2. \quad (17)$$

Zastosowanie wariancji określonej przez wzory (17) do danych pochodzących od różnych osób charakteryzuje się dużą zmiennością międzyosobniczą. W związku z tym wprowadzono wielkości wyrażające znormalizowane wkłady zwolnień i przyspieszeń [45, 55, 58], tzn.:

$$C1_d = \frac{SD1_d^2}{SD1^2}, \quad C1_a = \frac{SD1_a^2}{SD1^2}, \quad (18)$$

przy czym

$$C1_d + C1_a = 1. \quad (19)$$

Deskryptory HRA długoterminowej

Długoterminowa zmienność rytmu serca $SD2$, obliczana jako wariancja względem linii centroidu l_2 (rysunek 6) i jest najmniejszym możliwym drugim momentem w tym kierunku [45, 55, 58]. Ponieważ linia identyczności jest jedyną linią z jasną interpretacją fizjologiczną, to konstrukcja deskryptorów HRA dla $SD2$ jest definiowana względem tej linii, natomiast linia l_2 prostopadła do linii identyczności została użyta do obliczeń.

Podział $SD2^2$ dla przyspieszeń i zwolnień [2, 55] jest koncepcyjnie bardzo podobny do wyrażenia (14):

$$SD2^2 = \frac{1}{n} \sum_{s=1}^n r_s^{\parallel 2} = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^{n_d} [r_i^{\parallel d}]^2 + \sum_{j=1}^{n_a} [r_j^{\parallel a}]^2 + \sum_{k=1}^{n_{on}} [r_k^{\parallel on}]^2 \right), \quad (20)$$

gdzie:

r_s^{\parallel} – odległość punktu s wykresu Poincaré od l_2 wzdłuż linii identyczności,

$r_i^{\parallel d}$ – odległość mierzona wzdłuż linii identyczności zwalniającego punktu wykresu Poincaré o indeksie i do linii l_2 ,

$r_j^{\parallel a}$ – odległość mierzona wzdłuż linii identyczności przyspieszającego punktu wykresu Poincaré o indeksie j do linii l_2 ,

$r_k^{\parallel on}$ – odległość mierzona wzdłuż linii identyczności punktu wykresu Poincaré o indeksie k do linii l_2 , leżącego na linii identyczności l_1 ,

n_d , n_a i n_{on} – są tak samo definiowane jak dla wzoru (15).

Dwa pierwsze człony we wzorze (20) odpowiadają zwolnieniom i przyspieszeniom rytmu serca. Zmienność długoterminową odróżnia jednak niezaniechany człon zawierający punkty na linii identyczności, czyli: $\frac{1}{n} \sum_{k=1}^{n_{on}} [r_k^{\parallel on}]^2$. Jak wcześniej wspomniano wielkość ostatniego członu jest zależna od użytego sprzętu, ponieważ precyzja urządzenia pomiarowego ma istotny wpływ na ilość identycznych (co do wartości) sąsiadujących ze sobą punktów w szeregu RR . Im większa precyzja, tym mniej punktów pomiarowych trafia do tego samego przedziału pomiędzy dwoma dyskretnymi poziomami pomiarowymi, co pociąga za sobą dążenie do zera liczby punktów na linii identyczności [55]. W pracy [55] zaproponowano, aby człon związany z linią identyczności miał równy wkład (po połowie) do obu części zwolnień i przyspieszeń. Testy statystyczne oparte na wielkościach w ten sposób zdefiniowanych są bardziej konserwatywne, tj. trudniej jest obalić hipotezę zerową, mówiącą, że nie ma różnic pomiędzy zwolnieniami a przyspieszeniami ponieważ ta sama wartość jest dodawana do pozostałych składowych [2].

Podział asymetryczny dla zmienności długoterminowej $SD2$ definiuje się analogicznie jak we wzorze (16) [2], tzn.:

$$SD2^2 = SD2_d^2 + SD2_a^2, \quad (21)$$

czyli na części pochodzące od zwolnień i przyspieszeń, a odpowiednie wkłady do wariancji przy pomocy następujących wyrażeń [2, 55]:

$$SD2_d^2 = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^{n_d} [r_i^{\parallel d}]^2 + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{n_{on}} [r_j^{\parallel on}]^2 \right), \quad (22)$$

$$SD2_a^2 = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^{n_a} [r_i^{\parallel a}]^2 + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{n_{on}} [r_j^{\parallel on}]^2 \right).$$

Także tutaj, analogicznie do (18), można zdefiniować wzory na znormalizowane wkłady zwolnień i przyspieszeń tzn. [2]:

$$C2_d = \frac{SD2_d^2}{SD2^2}, \quad C2_a = \frac{SD2_a^2}{SD2^2}, \quad (23)$$

gdzie

$$C2_d + C2_a = 1. \quad (24)$$

Deskryptory HRA całkowitej

Opierając się na deskryptorach HRA krótkoterminowej i długoterminowej można dokonać podziału całkowitej zmienności rytmu serca (wzór (13)) na składowe dla zwolnień

i przyspieszeń w następujący sposób [2, 55]:

$$\begin{aligned} SDNN^2 &= \frac{1}{2} \left(\underbrace{(SD1_d^2 + SD1_a^2)}_{SD1^2} + \underbrace{(SD2_d^2 + SD2_a^2)}_{SD2^2} \right) \\ &= \frac{1}{2} \left(\underbrace{(SD1_d^2 + SD2_d^2)}_{2SDNN_d^2} + \underbrace{(SD1_a^2 + SD2_a^2)}_{2SDNN_a^2} \right) \end{aligned} \quad (25)$$

lub inaczej jako

$$SDNN^2 = SDNN_d^2 + SDNN_a^2, \quad (26)$$

przy czym

$$SDNN_d^2 = \frac{1}{2} (SD1_d^2 + SD2_d^2), \quad SDNN_a^2 = \frac{1}{2} (SD1_a^2 + SD2_a^2). \quad (27)$$

Wyrażenie (27) umożliwia zdefiniowanie znormalizowanych wkładów zwolnień i przyspieszeń do całkowitej zmienności rytmu serca [2, 55]:

$$C_d = \frac{SDNN_d^2}{SDNN^2}, \quad C_a = \frac{SDNN_a^2}{SDNN^2}, \quad (28)$$

przy czym

$$C_d + C_a = 1. \quad (29)$$

Proces konstruowania deskryptorów krótkoterminowej i długoterminowej HRA jest przedstawiony na rysunku 7.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań i zgodnie z przeprowadzoną analizą w [45, 55] HRA krótkoterminowa zachodzi jeśli jest spełniona relacja:

$$C1_d > C1_a. \quad (30)$$

Dla grupy N badanych osób musi być spełniona identyczna relacja dla ilości przypadków różnej od 50% (sytuacja losowa) w stopniu istotnym statystycznie wskazująca, że proporcja badanych z $C1_d > C1_a$ jest istotnie większa od 50% (ocena przy pomocy testu binomialnego).

HRA długoterminowa [55] zachodzi jeśli jest spełniona relacja:

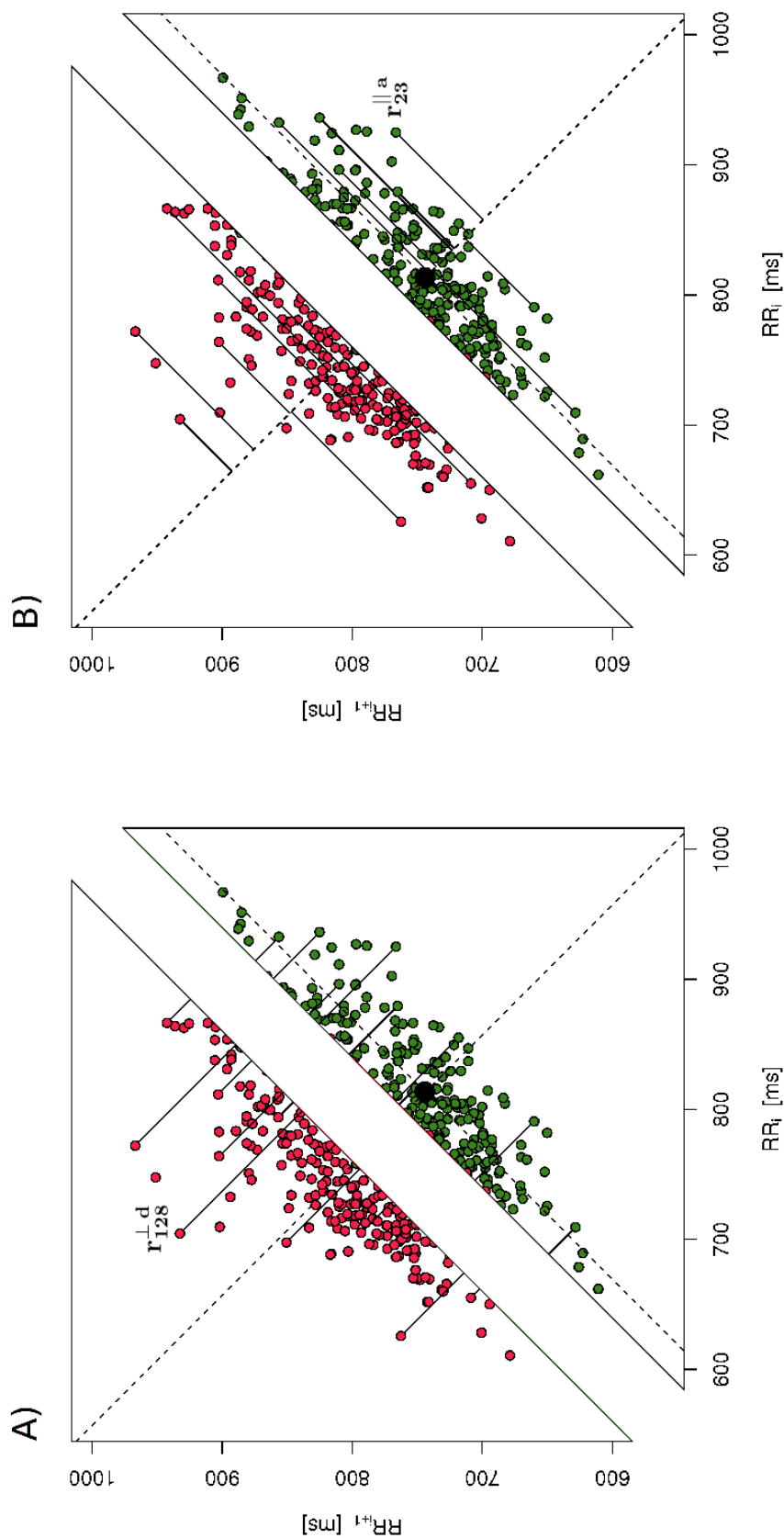
$$C2_d < C2_a. \quad (31)$$

Dla grupy N badanych osób musi być spełniona identyczna relacja dla ilości przypadków różnej od 50% (sytuacja losowa) w stopniu istotnym statystycznie wskazująca, że proporcja osób z $C2_d < C2_a$ jest istotnie większa od 50%.

HRA całkowita [55] w szeregu odstępów RR zachodzi jeśli jest spełniona relacja:

$$C_d < C_a. \quad (32)$$

Dla grupy N badanych osób musi być spełniona taka sama relacja dla ilości przypadków różnej od 50% (sytuacja losowa) w stopniu istotnym statystycznie wskazująca, że proporcja osób z $C_d < C_a$ jest istotnie większa od 50%.



Rysunek 7: W panelu A) przedstawiono zasadę oceny wkładu zwolnień (czerwone punkty) i przyspieszeń (zielone punkty) dla krótkoterminowej HRA, a w panelu B) zasadę oceny wkładu zwolnień (czerwone punkty) i przyspieszeń (zielone punkty) dla długoterminowej HRA. Linia identyczności jest najistotniejszym obiektem geometrycznym w obu konstrukcjach – jest jedynym kryterium decydującym o tym, czy dany punkt wnosi wkład do części wariancji ($SD1^2$, $SD2^2$ lub $SDNN^2$) związanej ze zwolnieniami czy przyspieszeniami. $r_{128}^{\perp d}$ jest prostopadłą odległością (zwalniającego) punktu wykresu Poincaré numer 128 od linii identyczności, $r_{23}^{\parallel a}$ jest prostopadłą (przyspieszającego) punktu numer 23 od linii l_2 [2]. Rysunek udostępniony przez Jarosława Piskorskiego i Przemysława Guzika.

Hipotezy

W oparciu o dotychczas przeprowadzone prace nad zjawiskiem asymetrii rytmu serca u osób zdrowych w nagraniach EKG o różnej długości stwierdzono, że wartości deskryptorów HRA zmieniają swoją wartość. Zmiany te zależą w głównej mierze od czasu trwania analizowanego odcinka (np. 1 minuta vs 5 minut, vs 30 minut vs 24 godziny), a także jego lokalizacji w czasie (np. początek nagrania, środek lub koniec, albo rejestracja w czasie aktywności dziennej lub wypoczynku nocnego - to zjawisko zostało wstępnie opisane przez Porte i wsp.). Zmiany te mogą być spowodowane wieloma przyczynami, np. napięciem emocjonalnym, zmianami hormonalnymi, równowagą współczulno-przywspółczulną czy wpływem czynników zewnętrznych, które modyfikują HRV, a tym samym mogą zmieniać HRA. Przesłanki te wyraźnie wskazują, że HRA ma charakter dynamiczny, a nie jest wartością stałą, niezmienną, jak np. odcisk palca. Jeśli tak, to wydaje się możliwe nie tylko stwierdzenie faktu, że HRA ma cechy dynamiczne, ale także ilościowe odzwierciedlenie faktu przez jaką część całego nagrania różne cechy asymetrii rytmu serca były obecne lub ich nie było.

Wobec powyższych przesłanek i problemów można zdefiniować poniższe hipotezy badawcze, który posłużą do dalszego sformułowania celów rozprawy:

1. Asymetria rytmu serca jest zjawiskiem dynamicznym tj. ekspresja różnych cech HRA zmienia się czasie;
2. Możliwe jest skonstruowanie testu statystycznego oceniającego obecność dynamicznych cech HRA w dłuższych nagraniach;
3. Możliwa jest ocena dla pojedynczego nagrania łącznego czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej asymetrii rytmu serca.

Cel pracy

Celem pracy jest zbadanie czy wariacyjna asymetria rytmu serca jest zjawiskiem dynamicznym o zmiennej ekspresji w czasie.

Cele szczegółowe pracy to:

1. Ocena dynamicznych cech wariacyjnych asymetrii rytmu serca 5-minutowych segmentów RR w nagraniach o długości do 24 godzin.
2. Opracowanie testu oceniającego asymetryczne cechy HRA w pojedynczym, wielogodzinnym nagraniu EKG dla wszystkich 5-minutowych segmentów RR .
3. Opracowanie wskaźników oceniających czas spędzony w poszczególnych rodzajach wariacyjnej asymetrii rytmu serca przez kolejne 5-minutowe segmenty RR w pojedynczym 24-godzinnym nagraniu EKG.

Dodatkowym celem jest zbudowanie i udostępnienie na zasadach wolnej licencji (Open Source) oprogramowania do dynamicznej analizy wariacyjnych aspektów asymetrii kardiologicznych ciągów czasowych bez względu na długość nagrania, tj. umożliwiającego wybranie minimalnego odcinka szeregu czasowego, którego zachowanie w dłuższym czasie będzie podstawą analizy dynamicznych cech wariacyjnej HRA takiego szeregu.

Materiały i metody

Opis grupy

W badaniu użyto te same 24-godzinne rejestracje EKG, które zostały wykorzystane w publikacji [76]. Szczegóły dotyczące kryteriów wyboru ochotników podano w tej publikacji. Pokróctce, wszyscy uczestnicy (w tym 46 kobiet) zostali poddani szczegółowemu badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu, u badanych wykonano również 12-kanałową rejestrację EKG w stanie spoczynku. Średni wiek badanych wynosił $35 \pm 7,4$ lat. U wszystkich występował rytm zatokowy, 55-90/min. U żadnego z ochotników nie stwierdzono cech niedokrwienia ani martwicy mięśnia sercowego, wykładników przerostu jam serca ani zaburzeń rytmu i przewodnictwa. Nie stwierdzono także rzadkich kanałopatii, takich jak zespół Brugada czy LQT. U wszystkich stwierdzano prawidłowe ciśnienie krwi ($< 140/90$ mmHg). U żadnego nie stwierdzano cech ostrej ani przewlekłej infekcji w ciągu ostatnich 3 miesięcy, żaden nie stosował leków, a w przypadku kobiet doustnych środków antykoncepcyjnych w ciągu ostatnich 2 tygodni przed badaniem EKG. Uczestnicy nie uprawiali sportów wytrzymałościowych i wszyscy mogli swobodnie podejmować decyzje co do formy aktywności w dniu rejestrowania zapisów, zatem szeregi czasowe są dalekie od stacjonarnych. Zgodę na przeprowadzenie badań wydała Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

24-godzinna rejestracja EKG metodą Holtera

Do pomiarów holterowskich użyto rejestratora EKG Digi-Trak Plus (Philips Medical Systems, Bothell, USA) z częstotliwością próbkowania 200 Hz. Nagrania analizowano przy pomocy oprogramowania Zymed 1810 (Philips Medical Systems). Odstępy RR sklasyfikowano zgodnie z ich pochodzeniem i naturą na zatokowe, komorowe, nadkomorowe lub artefakty techniczne. Wartości odstępów RR wraz z anotacjami o typie pobudzenia zostały wyeksportowane do pliku tekstowego. Do dalszej analizy wybrano tylko te wyniki dla których liczba ektopowych uderzeń serca oraz artefaktów technicznych nie przekraczała 1% [7].

Analiza HRV i klasyczna analiza HRA

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi analizy HRV [7] w badaniach ocenia się szeregi wyłącznie prawidłowych odstępów RR , tj. pochodzące z rytmu zatokowego.

Z tego powodu w tej pracy do oceny HRA wykorzystano również odstępy RR wyłącznie pochodzenia zatokowego. W tym celu nagrania zawierające wszystkie odstępy RR zarejestrowane w ciągu 24 godzin zostały przefiltrowane przy pomocy odpowiedniego filtru annotacyjnego [53] informującego o rodzaju danego odstęp.

Filtr annotacyjny pozostawia w analizie wyłącznie odstępy RR z etykietą wskazującą na ich zatokowe pochodzenie. Każdy odstęp RR z inną etykietą nie jest uwzględniany ani w konstrukcji wykresów Poincaré, ani w obliczeniach deskrytorów HRA. Usunięcie nieprawidłowych odstępów RR z nagrania odbywało się zgodnie z procedurą opisaną w [53] przez co wyeliminowano możliwość powstania błędnych punktów na wykresie Poincaré.

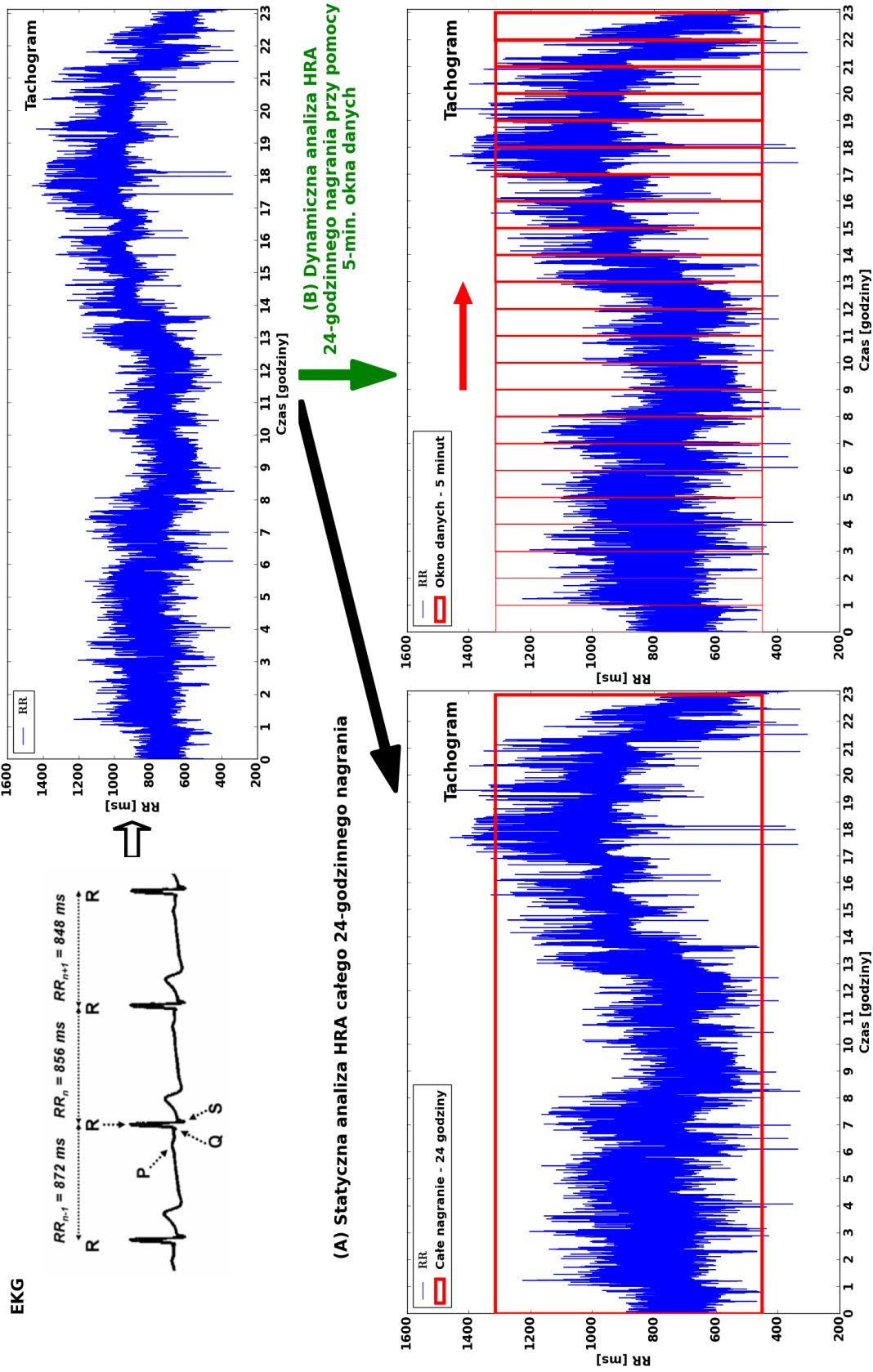
W niniejszej pracy użyto trzech sposobów wyznaczania HRA w nagraniach:

1. $SD1_d$, $SD1_a$, $SD2_d$, $SD2_a$, $SDNN_d$ oraz $SDNN_a$ obliczone całościowo dla całych 24-godzinnych nagrań.
2. $SD1_d$, $SD1_a$, $SD2_d$, $SD2_a$, $SDNN_d$ oraz $SDNN_a$ obliczone dla każdego 5-minutowego okna w każdym nagraniu – wyniki zostały uśrednione dla każdego 24-godzinnego nagrania, dając wartość średnią dla okien o takiej długości w każdym nagraniu.
3. W każdym 24-godzinnym nagraniu zliczono liczbę poszczególnych 5-minutowych okien w których stwierdzono występowanie cech HRA krótkoterminowej, długoterminowa lub całkowitej i podzielono przez liczbę wszystkich 5-minutowych okien. W ten sposób uzyskano proporcję czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA dla całego, 24-godzinnego nagrania. Maksymalna liczba rozłącznych (czyli sąsiadujących, a nie nakładających się) 5-minutowych okien w nagraniu o długości 24 godzin mogła wynieść 288. W przypadku rejestracji krótszych (np. 23 godzinnych) liczba ta była odpowiednio niższa.

Okna danych były rozłączne w celu usunięcia obciążenia statystycznego wynikającego z nakładania się na siebie części okien w przypadku okna przesuwanego się. W tej sytuacji występuje korelacja pomiędzy oknami, których części nakładają się na siebie. Siła tej korelacji zależy od długości nakładającej się części. Powyższa sytuacja prowadzi do obciążenia statystycznego, które nie może być skorygowane ponieważ cechy statystyczne procesu generującego szeregi czasowe RR nie są znane [2].

Podsumowując, w tej pracy zbadano zarówno statyczne cechy wariacyjnej HRA, tj. dotyczące całych, 24-godzinnych rejestracji EKG, a także podsumowano dynamiczne ce-

chy tej samej HRA we wszystkich nierozłącznych 5-minutowych oknach. Schemat działania metod wybranych do badania obu podejść został zaprezentowany na rysunku 8.



Rysunek 8: Schemat dwóch podejść do analizy dynamiki rytmu serca dla 24-godzinnych zapisów EKG stosowanych w niniejszej dysertacji. Metoda (A) analizuje całe nagranie, natomiast metoda (B) wykorzystuje 5-minutowe rozdzielone czerwonymi liniami rozłączne okna danych. Wielkość 5-minutowych okien danych została celowo przesadzona aby poprawić czytelność rysunku.

Test do oceny HRA w pojedynczym nagraniu

W niniejszej pracy zaproponowany został po raz pierwszy test do oceny istnienia HRA w pojedynczym nagraniu na podstawie proporcji czasu spędzonego w HRA przez cały szereg *RR*. Szczegóły metody opisane są poniżej.

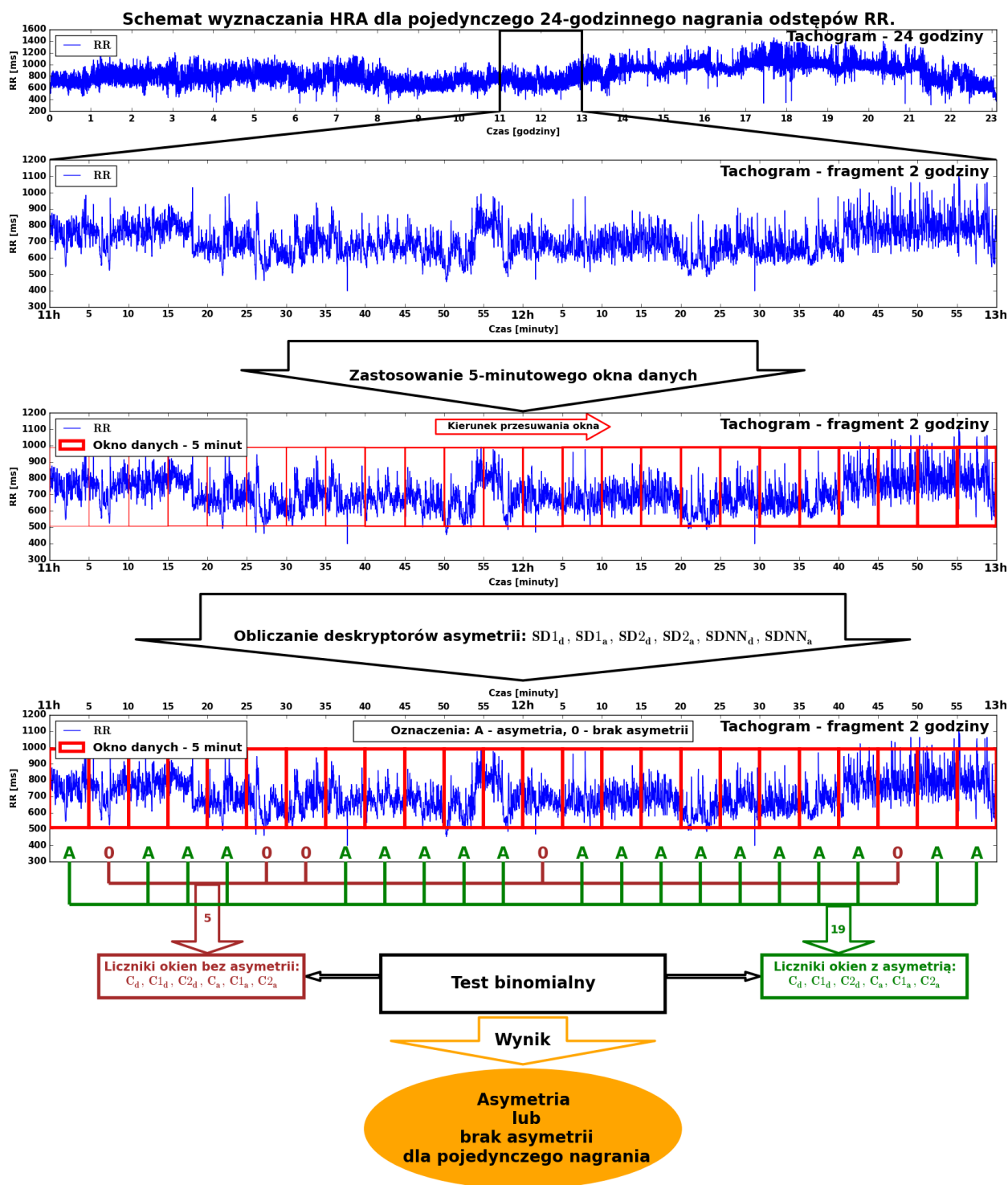
Do oceny występowania HRA w pojedynczym nagraniu wykorzystano podział na rozłączne okna. Dla każdego okna obliczono deskryptory wszystkich typów wariacyjnej HRA, czyli krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej. Proporcje czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA dla każdego 24-godzinnego EKG zdefiniowano jako liczbę 5-minutowych okien z poszczególną postacią HRA (np. krótkoterminową) do liczby wszystkich 5-minutowych okien w pełnym nagraniu. Hipotezą zerową było stwierdzenie, że liczebność okien w których nierówności definiujące asymetrię są zgodne z kierunkiem opisanym we Wstępie jest taka sama jak nierówności w przeciwnym kierunku, hipoteza alternatywna zakładała w każdym przypadku istnienie HRA w kierunku, który wynika z dyskusji przedstawionej we Wstępie. Takie podejście pociąga za sobą zastosowanie testów jednostronnych.

W celu sprawdzenia czy w pojedynczym nagraniu występują różne rodzaje wariacyjnej HRA wykorzystano test binomialny. Odrzucenie hipotezy zerowej o czasie spędzonym w danym rodzaju wariacyjnej HRA w proporcji czasu równej 0,5 dla całego nagrania EKG pociąga przyjęcie hipotezy alternatywnej o istnieniu badanego typu HRA w badanym nagraniu.

Podejście opisane powyżej prowadzi do wprowadzenia nowej metody oceniania obecności określonego typu HRA, a mianowicie proporcji czasu spędzonego w danym typie wariacyjnej HRA, która dokładnie odpowiada zmiennej używanej w powyższym teście.

Warto zwrócić uwagę, że z matematycznego punktu widzenia obecność HRA w pojedynczym nagraniu z osobna została określona w sposób identyczny jak w przypadku oceniania istnienia HRA w pełnej grupie. Innymi słowy, odpowiednikiem n nagrań z badanej grupy jest n okien z badanego szeregu, a proporcja okien z asymetrią w nagraniu odpowiada proporcji osób z HRA w badanej grupie. Hipotezą zerową w badaniu całej grupy nagrań jest to, że u połowy osób wystąpi HRA, a w przypadku pojedynczego nagrania hipotezą zerową jest proporcja okien z HRA równa 0,5.

Nowatorskie podejście wykorzystane w niniejszej pracy zostało schematycznie przedstawione na rysunku 9.



Rysunek 9: Schemat wyznaczania HRA dla pojedynczego nagrania. Użycie 5-minutowych okien danych dla których wyznaczano deskryptory HRA: $SDNN_a, SDNN_d, SD2_a, SD2_d, SD1_a, SD1_d$ przedstawiono na wybranym losowo 2-godzinnym fragmencie tachogramu.

Analiza czasu spędzonego w HRA

Podejście opisane powyżej prowadzi do wprowadzenia nowej metody oceniania obecności HRA, a mianowicie proporcji czasu całego nagrania spędzonego w HRA, która dokładnie odpowiada zmiennej używanej w powyższym teście. Jest to kolejna metoda wykorzystana w niniejszej pracy. Proporcja czasu spędzonego w HRA oznacza w jakiej części całego nagrania obserwowano poszczególne cechy HRA. Jeśli obserwowano np. w 720 z 1440 minut to oznacza, że 50% całego nagrania wykazywało cechy HRA np. krótkoterminowej.

Udział czasu spędzonego w HRA oceniano przy pomocy nowych parametrów: $C1_dTime$ - udział czasu spędzonego w krótkoterminowej HRA, $C2_aTime$ - udział czasu spędzonego w długoterminowej HRA, C_aTime - udział czasu spędzonego w całkowitej HRA.

Analiza statystyczna

Porównanie pomiędzy wariacyjnymi deskryptorami HRA lub uśrednionymi w całym nagraniu deskryptorami HRA pochodzącymi od poszczególnych rozłącznych okien oceniono przy pomocy sparowanego testu Wilcozona [2]. Częstość odpowiednich rodzajów HRA zarówno dla pełnych nagrań jak i przy zastosowaniu podziału nagrania na rozłączne okna oceniano przy pomocy testu binomialnego.

Cała analiza oraz wszystkie wykresy zostały wykonane przy pomocy oprogramowania opracowanego na potrzeby niniejszych badań (rozdział *Oprogramowanie autorskie*).

Wyniki

W grupie 87 badanych było 46 kobiet. U wszystkich występował rytm zatokowy o średniej spoczynkowej częstości w zakresie 55-90/min. U żadnego z ochotników nie stwierdzono cech niedokrwienia ani martwicy mięśnia sercowego, wykładników przerostu ścian i jam serca, zaburzeń rytmu, przewodnictwa śródkomorowego lub przedsionkowo-komorowego. Na podstawie stacjonarnego EKG nie stwierdzono nieprawidłowości takich jak zespół Brugadów czy LQT. U wszystkich stwierdzono prawidłowe ciśnienie krwi ($< 140/90$ mmHg). U żadnego badanego nie stwierdzono cech ostrej ani przewlekłej infekcji w ciągu ostatnich 3 miesięcy, nikt nie stosował leków, a w przypadku kobiet, również doustnych środków antykoncepcyjnych w ciągu ostatnich 2 tygodni przed badaniem EKG. Średni czas trwania rejestracji EKG metodą Holtera wynosił 1313 ± 48 min. Część wyników zaprezentowanych w tym rozdziale ujęto w [82], której autor niniejszej pracy jest współautorem.

Stacjonarna ocena HRV i HRA

Stacjonarne parametry wariancyjne $SD1$, $SD2$, $SDNN$ oraz deskryptory HRA $SD1_d$, $SD1_a$, $SD2_d$, $SD2_a$, $SDNN_d$, $SDNN_a$ zostały obliczone dla każdego całego nagrania i podsumowane w tabeli 2.

Rozkłady wyników dla poszczególnych rodzajów HRA są zaprezentowane na rysunku 10.

Wyniki jednostronnego testu binomialnego są następujące. W grupie badanych było 73 (84%) przypadków z krótkoterminową HRA, 70 (80%) przypadków z długoterminową HRA oraz 69 (79%) przypadków z całkowitą HRA. Wszystkie rodzaje HRA występują w stopniu istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) różnym od przypadku symetrycznego.

Bezpośrednie porównanie pomiędzy deskryptorami HRA za pomocą sparowanego testu Wilcoxa zostało przedstawione na rysunku 11. Porównując pomiędzy sobą wszystkie rodzaje HRA: $SD1_d$ z $SD1_a$, $SD2_d$ z $SD2_a$ oraz $SDNN_d$ z $SDNN_a$ (tabela 2), można zaobserwować wysoce statystycznie istotną różnicę zgodną z definicją HRA.

	średnia	SD	mediana	min	maks	IQR
$SD1$ [ms]	24,0	11,9	20,0	9,6	72,9	14,27
$SD2$ [ms]	187,4	52,4	182,4	94,3	347,3	61,97
$SDNN$ [ms]	133,7	37,6	129,5	67,3	247,8	44,73
$SD1_d$ [ms]	17,6	9,2	15,0	7,0	55,4	11,21
$SD1_a$ [ms]	16,3	7,7	14,0	6,6	47,5	9,62
$SD2_d$ [ms]	130,5	35,7	127,7	65,5	234,9	44,00
$SD2_a$ [ms]	134,4	38,5	130,4	67,8	255,8	47,92
$SDNN_d$ [ms]	93,3	25,7	91,3	46,8	168,0	30,28
$SDNN_a$ [ms]	95,8	27,5	93,2	48,4	182,2	33,99

Tabela 2: Stacjonarne wartości parametrów HRV i HRA. $SD1$, $SD2$, $SDNN$ - odchylenia standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy.

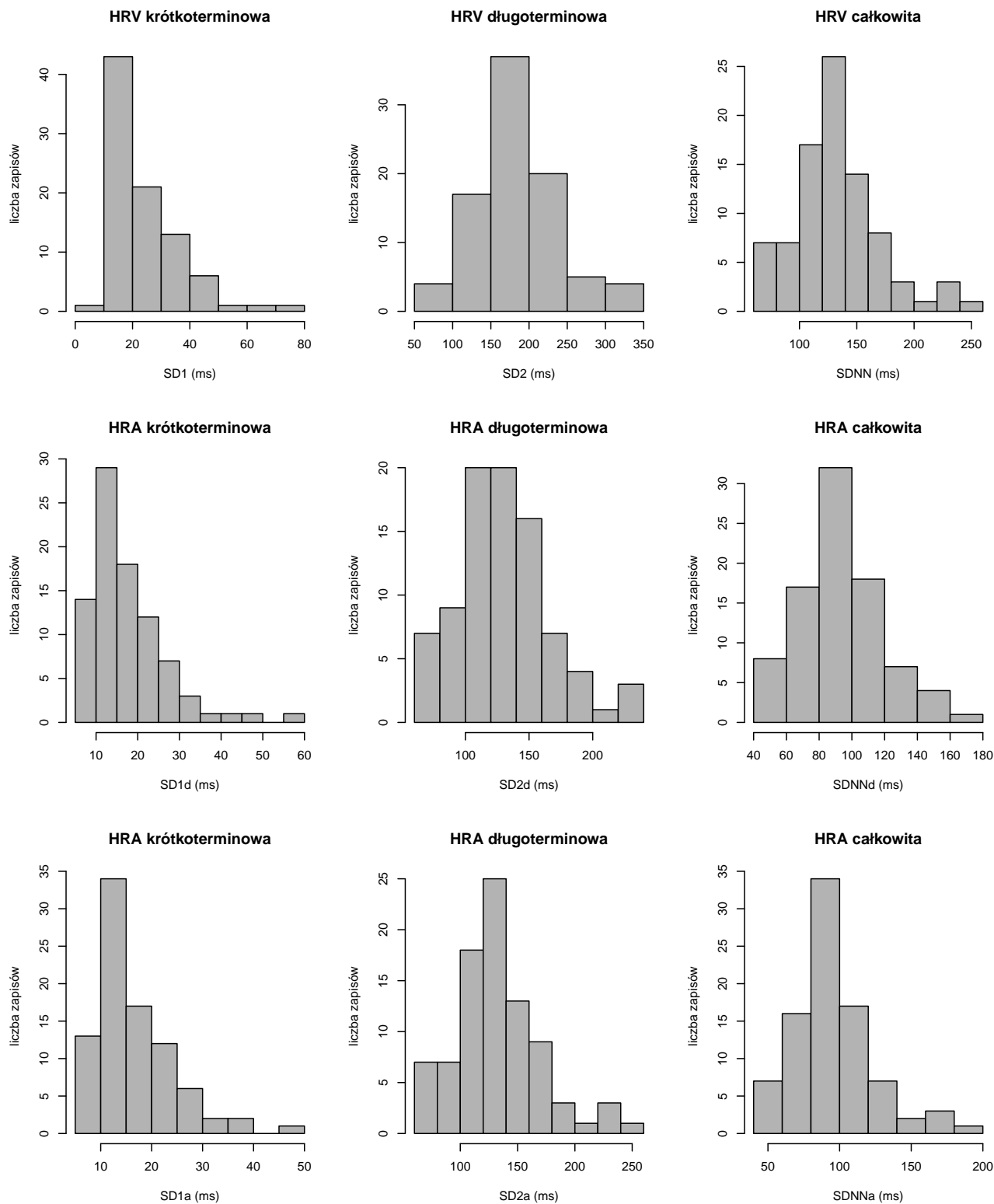
Dynamiczna ocena HRV i HRA

Deskrytory $SD1_d$, $SD1_a$, $SD2_d$, $SD2_a$, $SDNN_d$ i $SDNN_a$ zostały policzone dla wszystkich 5-minutowych rozłącznych okien danych i następnie uśrednione dla poszczególnych nagrań. Podsumowanie analizy dynamicznej zaprezentowano w tabeli 3.

	średnia	SD	mediana	min	maks	IQR
$SD1$ [ms]	22,9	11,4	19,2	9,1	70,6	13,35
$SD2$ [ms]	76,0	22,1	71,8	34,1	140,8	29,64
$SDNN$ [ms]	56,3	17,0	52,7	25,6	111,3	22,60
$SD1_d$ [ms]	16,7	8,7	13,9	6,6	53,5	10,77
$SD1_a$ [ms]	15,6	7,5	13,3	6,2	46,0	8,98
$SD2_d$ [ms]	52,1	14,6	50,3	22,8	91,2	20,45
$SD2_a$ [ms]	55,3	16,7	51,8	25,3	107,2	22,47
$SDNN_d$ [ms]	39,2	11,7	36,9	17,3	76,5	16,89
$SDNN_a$ [ms]	41,0	12,7	38,3	19,4	83,6	16,29

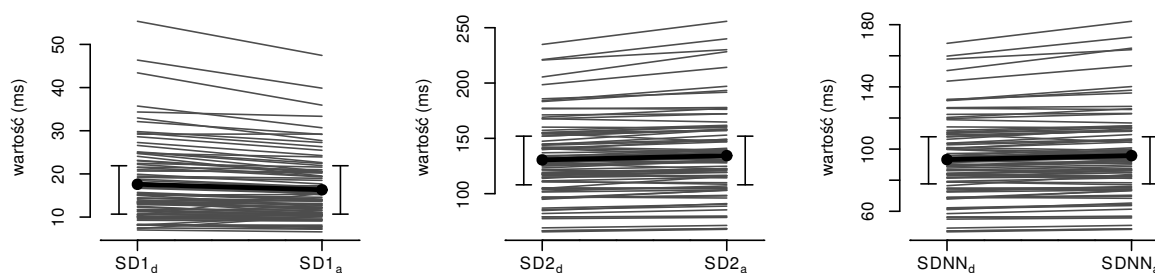
Tabela 3: Wyniki oceny dynamicznych cech HRV i HRA w całych nagraniach w oparciu o analizę 5-minutowych fragmentów EKG. $SD1$, $SD2$, $SDNN$ - odchylenia standardowe, IQR - przedział międzykwartyłowy.

Wyniki jednostronnego testu binomialnego dla 5-minutowego okna danych są następujące. HRA krótkoterminowa występowała w 71 (82%) przypadkach ($p < 0,0001$), HRA długoterminowa w 81 (93%) przypadkach ($p < 0,0001$), a HRA całkowita w 81 (93%) przypadkach ($p < 0,0001$).



Rysunek 10: Rozkłady wartości ocenianych parametrów dla wszystkich przebadanych ($n = 87$) nagrań EKG podsumowujących cechy HRV i HRA.

Rysunek 12 przedstawia rozkłady deskryptorów HRV i HRA zmienności krótkoterminowej, długoterminowej oraz całkowitej dla wszystkich nagrań analizowanych przy użyciu



Rysunek 11: Ilustracja porównania wielkości asymetrycznych deskryptorów HRA dla wszystkich nagrań przy użyciu sparowanego testu Wilcoxona - szczegółowe wyniki w tekście głównym. Pogrubiona linia łączy średnie wartości deskryptorów. Po lewej i prawej stronie każdego wykresu zaznaczone są odstępy międzykwartylowe.

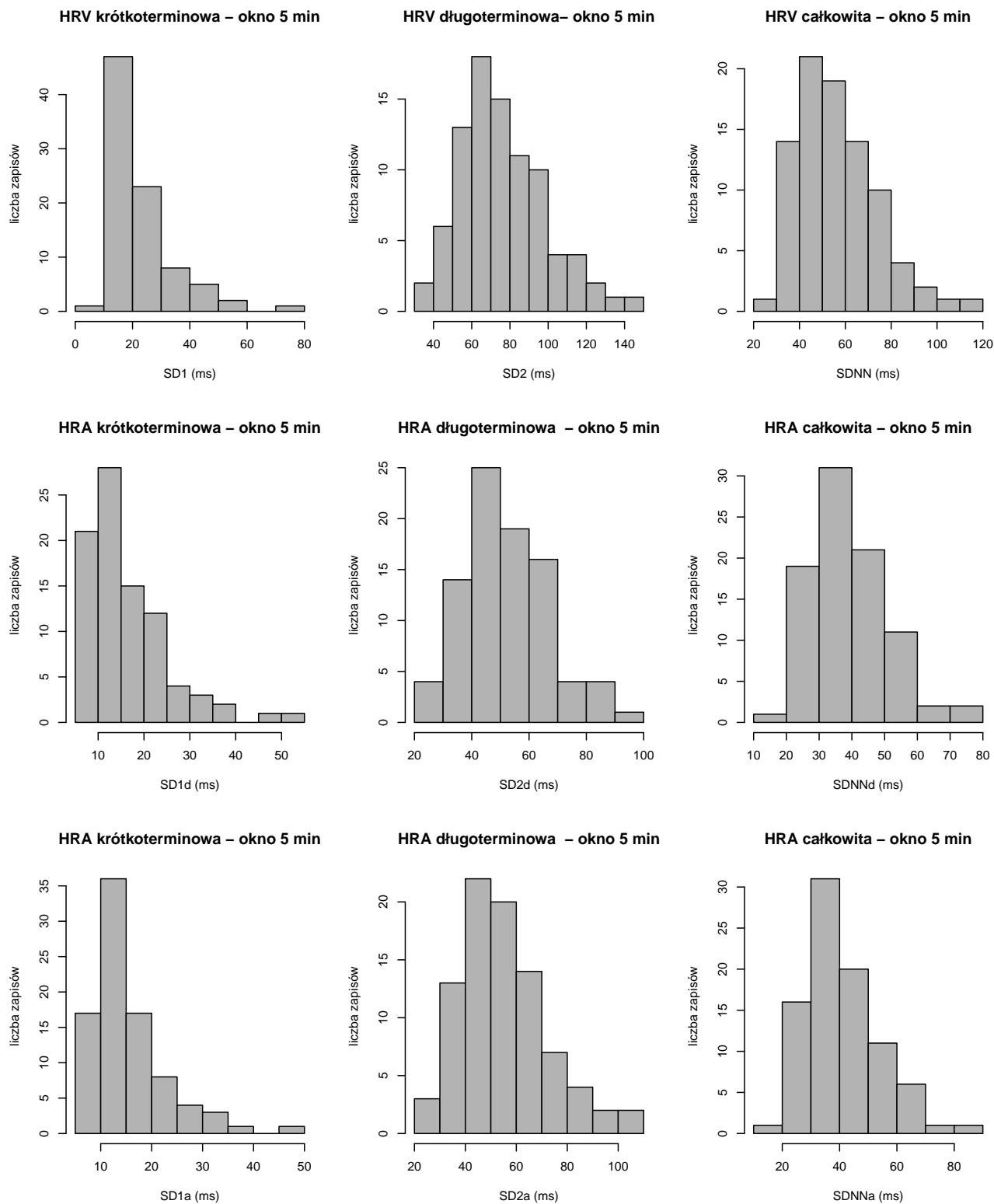
5-minutowego okna danych.

Bezpośrednie porównanie pomiędzy deskryptorami HRA dla uśrednionego 5-minutowego okna danych, przy pomocy sparowanego testu Wilcoxona przedstawiono na rysunku 13. Test ten wykazał, że wartości deskryptorów krótko-, długoterminowej i całkowitej są istotnie ($p < 0,0001$) różne dla zwolnień i przyspieszeń.

Udział czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA

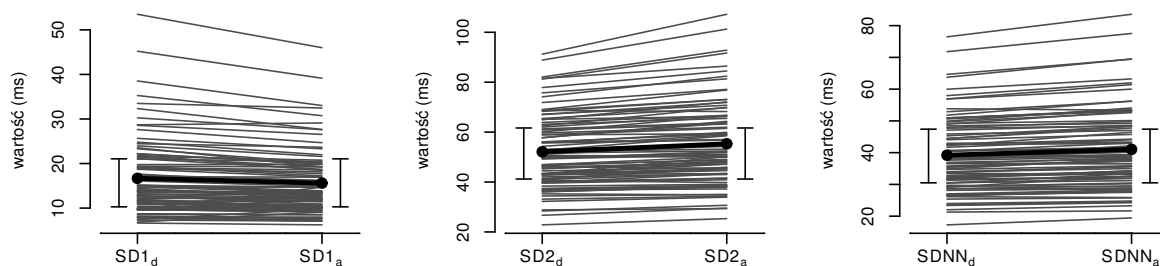
Dla wszystkich 5-minutowych okien danych ustalono obecność HRA dla każdego okna z osobna. Gdy w pewnym ustalonym oknie HRA występowała, oknu przypisywano wartość 1, w przeciwnym wypadku przypisywano mu wartość 0. Uśrednienie powyższych wartości odzwierciedla czas spędzony w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA dla danego szeregu czasowego RR . Przeanalizowano 24-godzinne rejestracje EKG pod tym kątem. Stwierdzono, że przeważająca liczba 5-minutowych fragmentów w poszczególnych rejestracjach holterowskich wykazywała różne własności asymetryczne, tj. krótkoterminową ($C1_dTime$), długoterminową ($C2_aTime$) i całkowitą (C_aTime). Wyniki szczegółowe (wyrażone procentowo) przedstawia tabela 4.

Analizując liczbę przypadków nagrań, w których większość czasu spędzona była w HAR do pełnej liczby nagrań (87) otrzymujemy następujące rezultaty. Wyniki testu binomialnego porównującego udział czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA przy użyciu 5-minutowego okna danych są wysoce istotnie statystycznie różne od przypadku symetrycznego (0,5) dla wszystkich rodzajów HRA ($p < 0,0001$). Proporcje



Rysunek 12: Rozkłady deskryptorów HRV i HRA dla wszystkich nagrań przy użyciu 5-minutowego okna danych.

są następujące: HRA krótkoterminowa była dominująca dla 71 (82%) przypadków, HRA długoterminowa występowała w 78 (90%) przypadkach oraz HRA całkowita w 77 (89%)



Rysunek 13: Ilustracja porównania wielkości asymetrycznych deskryptorów HRA przy użyciu sparowanego testu Wilcozona w przypadku użycia 5-minutowego okna danych - szczegółowe wyniki w tekście głównym. Pogrubiona linia łączy wartości średnie deskryptorów. Po lewej i prawej stronie każdego wykresu zaznaczone są odstępy międzykwartylowe.

	średnia	SD	mediana	min	maks	IQR
$C1_dTime$ [%]	68	18	71	26	97	24,2
$C2_aTime$ [%]	70	14	70	33	95	17,3
C_aTime [%]	69	13	69	36	92	17,1

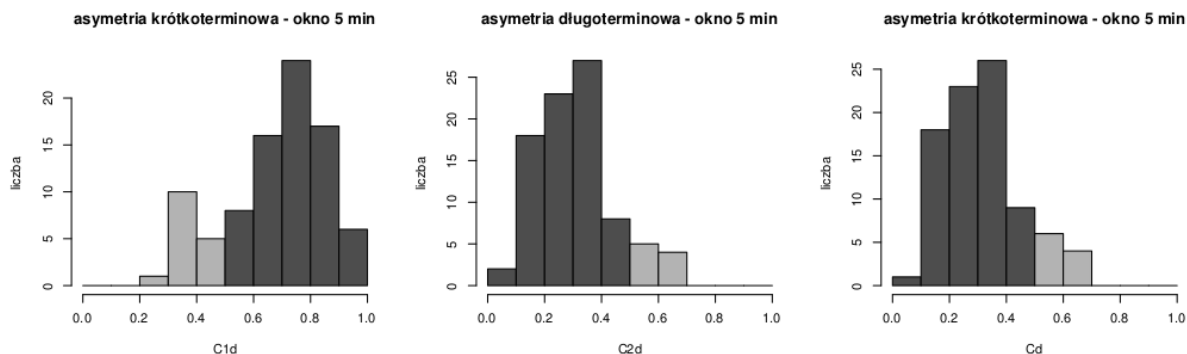
Tabela 4: Statystyka parametrów udziału czasu spędzonego w HRA (procentowo) dla 5-minutowych okien danych. SD - odchylenie standardowe, IQR - przedział międzykwartylowy.

przypadkach.

Rysunek 14 przedstawia rozkłady udziałów czasu spędzonego w HRA dla 5-minutowych okien danych. Przypadki, gdzie czas spędzony w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA (wartość 1) był dłuższy niż czas spędzony poza taką HRA (wartość 0) zostały oznaczone ciemniejszym odcieniem szarości.

Test oceny występowania HRA w pojedynczym nagraniu

Ponieważ w podejściu zaproponowanym w niniejszej dysertacji wykorzystano rozłączne sąsiadujące 5-minutowe okna danych, obecność HRA można ocenić w całym wielogodzinnym nagraniu od pojedynczego pacjenta. Przy pomocy testu binomialnego sprawdzono czy zliczona proporcja 5-minutowych okien danych wykazujących poszczególne cechy HRA jest większa niż 0,5, tj. kierunek nierówności $SD1_d > SD1_a$ lub $SD2_d < SD2_a$ lub $SDNN_d < SDNN_a$ nie jest przypadkowy.

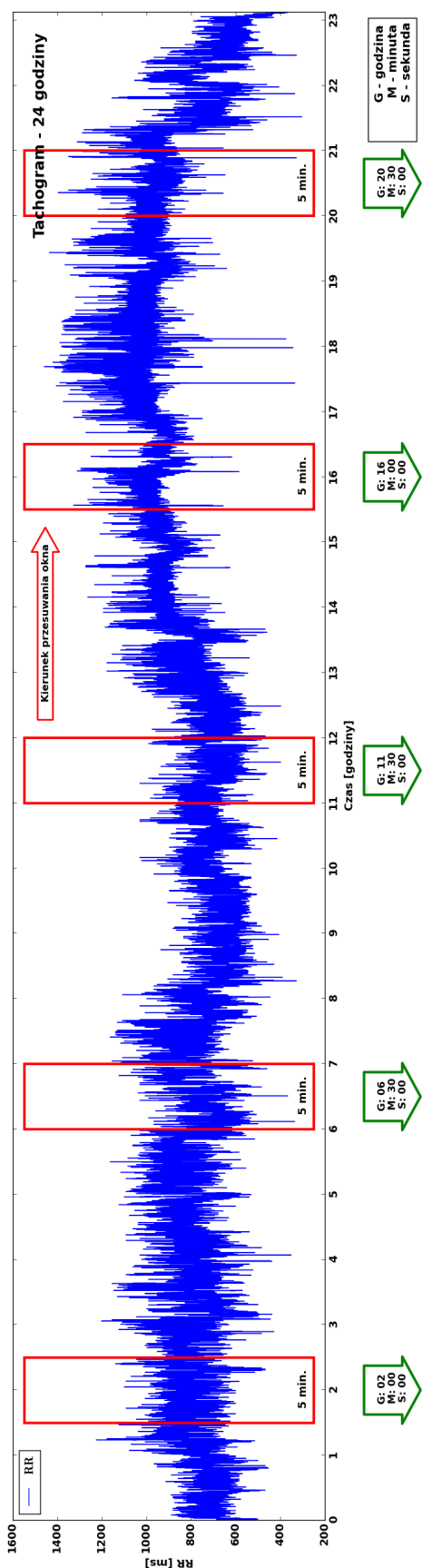


Rysunek 14: Udział czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA dla 5-minutowych okien danych. Przypadki w których więcej czasu przypada na asymetrię zostały oznaczone ciemniejszym odcieniem szarości.

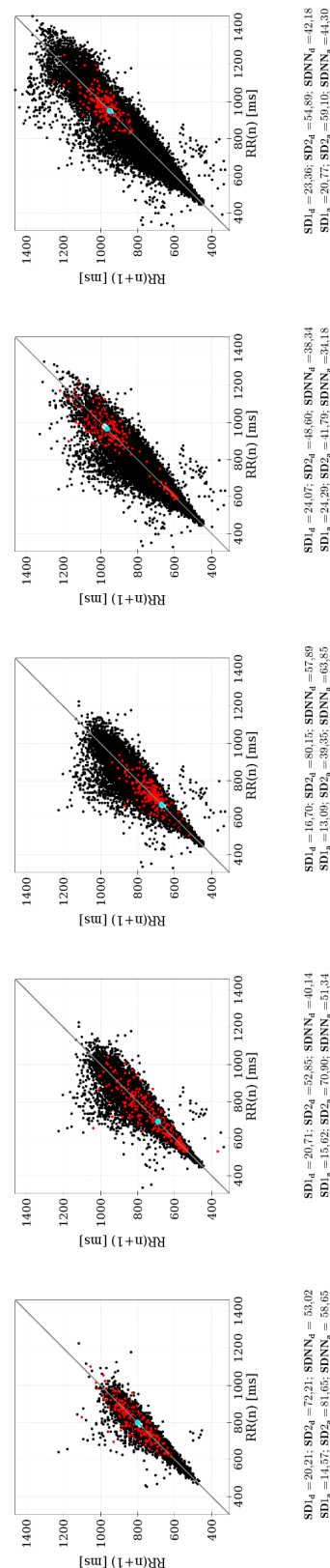
Dynamika HRA w ujęciu wykresów Poincaré

Przykładowe wykresy Poincaré wygenerowane na podstawie odstępów RR uzyskanych z jednego 24-godzinnego nagrania EKG w różnych punktach czasowych zostały zaprezentowane na rysunku 15. Każdy z tych wykresów Poincaré odpowiada jednemu 5-minutowemu rozłącznemu oknu danych, tzw. mini-Poincaré. Punkty w kolorze czerwonym reprezentują chwilowy 5-minutowy wykres mini-Poincaré. Czarne punkty odpowiadają skumulowanemu wykresowi Poincaré, czyli wykresowi zbudowanemu przez wcześniejsze wykresy mini-Poincaré. Linie identyczności l_I ułatwiającą wizualną separację zwolnień i przyspieszeń narysowano kolorem szarym. Na każdym rysunku mini-Poincaré można zaobserwować typowe cechy wykresu Poincaré dla odstępów RR . Obszar odpowiadający zwolnieniom, czyli punkty nad linią l_I , odchodzą dalej od tej linii niż punkty odpowiadające przyspieszeniom (poniżej l_I), co odpowiada większemu wkładowi zwolnień niż przyspieszeń w zmienności krótkoterminowej (por. 30). Natomiast punkty w obszarze przyspieszeń rytmu serca, punkty pod linią l_I , tworzą szerszą podstawę trójkąta wzdłuż linii l_I , co odpowiada większemu wkładowi przyspieszeń niż zwolnień w zmienność długoterminową (por. 31). Jak widać na rysunku 15, obraz asymetrii rytmu serca jest bardzo dynamiczny: w każdym momencie 24-godzinnego zapisu EKG 5-minutowy wykres mini-Poincaré wygląda inaczej, przy czym, przynajmniej w prezentowanych odcinkach analizowanego nagrania, zachowuje opisane powyżej cechy.

Dynamika zmian asymetrii rytmu serca w wykresach mini-Poincaré w 24-godzinnych nagraniach



Chwilowe 5-minutowe wykresy mini-Poincaré



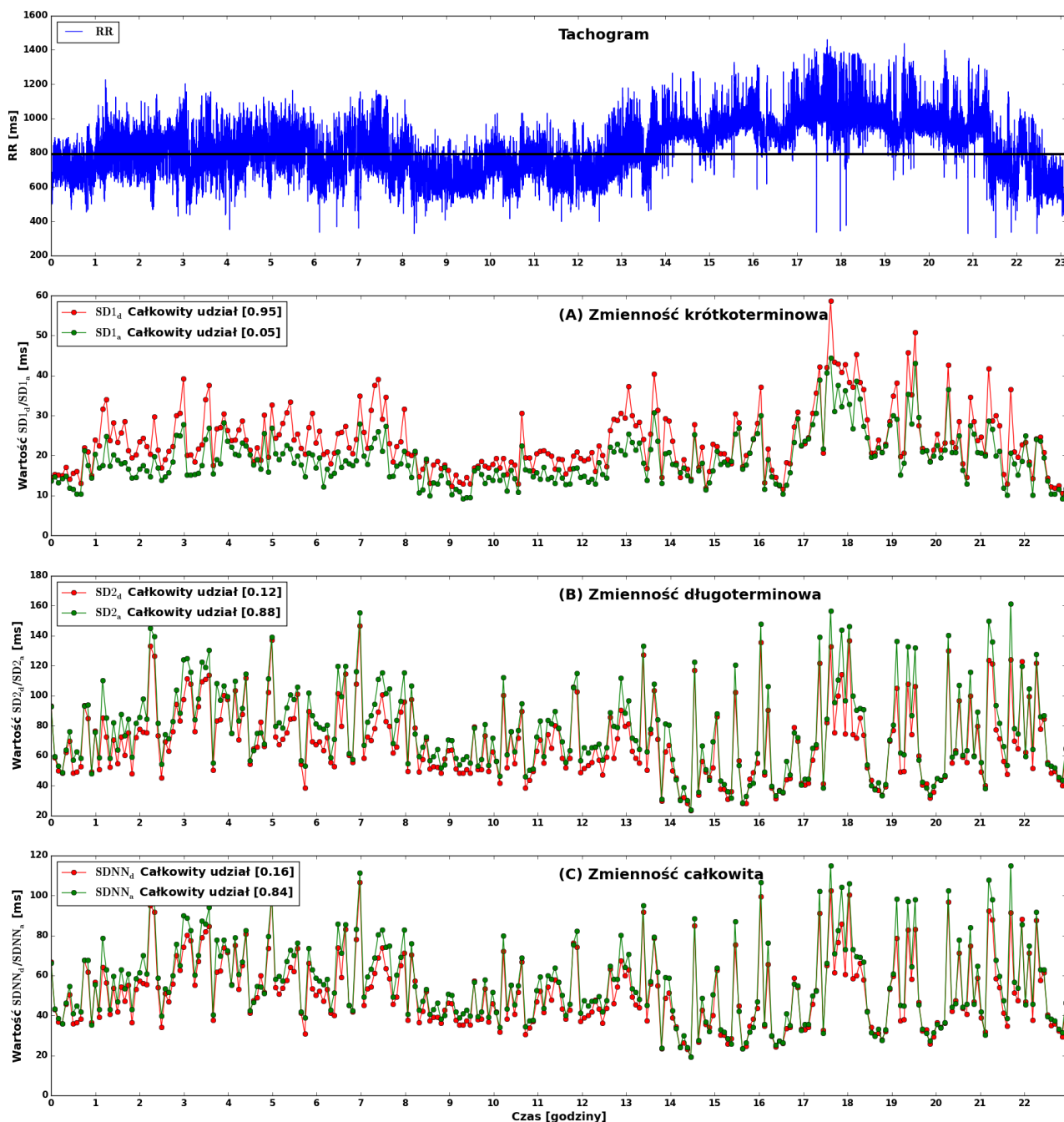
Rysunek 15: Dynamika zmian asymetrii rytmu serca dla 5-minutowych wykresów mini-Poincaré wygenerowanych na podstawie jednego 24-godzinnego nagrania EKG. Punkty w kolorze czerwonym reprezentują chwilowy 5-minutowy wykres mini-Poincaré, którego dokładny czas wygenerowania w 24-godzinnym nagraniu podano w środkowej części wykresu. Jasnoniebieski punkt to centroid chwilowego 5-minutowego wykresu mini-Poincaré. Punkty w kolorze czarnym oznaczają wszystkie pary odstępów RR zbudowane przez wcześniejsze wykresy mini-Poincaré. Linia prosta, w kolorze szarym, to linia identityczności l_I (por. 14). 5-minutowe okna danych, czerwone prostokąty w górnej części rysunku, zostały celowo przesadzone aby poprawić czytelność rysunku. Rysunek wykonano przy pomocy oprogramowania, opisanego w rozdziale *Oprogramowanie autorskie*.

Dynamika wariacyjnych deskryptorów HRA

Interpretacja wariacyjnych nieznormalizowanych parametrów $SD2$ i $SDNN$ nie zmienia się dla długich nagrań, ale zmieniają się ich wartości, co można zaobserwować na podstawie danych w tabeli 3.

We wcześniejszym paragrafie została przeprowadzona analiza dynamiki HRA z wykorzystaniem graficznej reprezentacji zmienności szeregu odstępów RR czyli przy użyciu wykresów Poincaré. Podobną analizę dynamiki HRA można przeprowadzić wykorzystując wielkości wariacyjne. Na rysunku 16 przedstawione zostały następujące deskryptory HRA: $SD1_d$, $SD1_a$, $SD2_d$, $SD2_a$, $SDNN_d$, $SDNN_a$ obliczone na podstawie jednego 24-godzinnego nagrania EKG. Parametry te zostały pogrupowane parami: dla HRA krótkoterminowej $SD1_a$, $SD1_d$, dla HRA długoterminowej $SD2_a$, $SD2_d$ oraz HRA całkowitej $SDNN_a$, $SDNN_d$. Na górze rysunku zaprezentowano tachogram odstępów RR na podstawie którego były wyznaczane wartości deskryptorów HRA. Dodatkowo zostały zaznaczone, poprzez poziome linie proste, wartości średnie dla całego 24-godzinnego nagrania: kolorem czerwonym dla zwolnień $SD1_d$, $SD2_d$, $SDNN_d$, kolorem zielonym dla przyspieszeń $SD1_a$, $SD2_a$, $SDNN_a$ oraz kolorem czarnym średnia dla odstępów RR . W celu pokazania dynamiki HRA dla całego 24-godzinnego zapisu, wartości parametrów zostały obliczone przy użyciu 5-minutowego rozłącznego okna danych. Na rysunku 16 wyraźnie widać występowanie zjawiska asymetrii rytmu serca w przykładowym nagraniu, gdyż dla przeważającej większości punktów na wykresie, czyli 5-minutowych wykresów mini-Poincaré, jest spełniony warunek dla HRA krótkoterminowej $SD1_d > SD1_a$ w proporcji 95%, dla HRA długoterminowej $SD2_a > SD2_d$ w proporcji 88% oraz dla HRA całkowitej $SDNN_a > SDNN_d$ w proporcji 84%.

Dynamika parametrów wariacyjnych HRV zwolnień i przyspieszeń rytmu serca w 24-godzinym nagraniu
 [Do obliczeń parametrów wariacyjnych użyto 5-minutowe sąsiadujące okna danych]



Rysunek 16: Przykład dynamiki wariacyjnych parametrów HRA w zmienności krótkoterminowej, długoterminowej oraz całkowitej dla jednego 24-godzinnego nagrania EKG uzyskanego metodą Holtera. Punkty na wykresach (A), (B), (C) zostały wygenerowane przy użyciu 5-minutowych rozłącznych okien danych. Rysunek został wygenerowany przy pomocy oprogramowania przedstawionego w rozdziale *Oprogramowanie autorskie*.

Dyskusja

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowałem, że zjawisko HRA jest obecne nie tylko w całych 24-godzinnych nagraniach EKG, ale także w większości z 5-minutowych fragmentów takich nagrań. Podobnie jak w przypadku HRA ocenianych we wcześniejszych pracach fizjologicznych, udział zwolnień jest istotnie większy od udziału przyspieszeń pracy serca w tworzeniu krótkoterminowej HRV oraz istotnie mniejszy w przypadku generowania długoterminowej i całkowitej HRV. Dokładna analiza różnych typów wariancyjnej HRA w kolejnych 5-minutowych odcinkach pochodzących z 24-godzinnych rejestracji potwierdza założenia pracy, że asymetria HRA nie jest cechą stałą a dynamiczną.

Trzy różne fakty potwierdzają, że HRA jest zjawiskiem dynamicznym. Po pierwsze, wartość parametrów opisujących HRA przyjmuje różne wartości wskazując na silniejszą lub słabszą ekspresję tego zjawiska, gdy jest ono obecne. Po drugie, HRA może występować lub nie w poszczególnych 5-minutowych odcinkach EKG. A po trzecie, czas spędzony w poszczególnych rodzajach wariancyjnej HRA różni się między krótkoterminową, długoterminową i całkowitą HRA, a także między osobami. Ponadto w ramach prowadzonych prac badawczych udało się opracować test oceniający asymetryczne cechy HRV w pojedynczym, długim nagraniu o czasie trwania do 24-godzin.

Istnienie fizjologicznego zjawiska HRA zostało po raz pierwszy opisane przed 13 laty dla krótkoterminowej HRV z wykorzystaniem ciągłych, 5-minutowych spoczynkowych EKG [45, 57]. W kolejnych pracach [45, 55, 58–62, 62–64] potwierdzono, że krótkoterminowa HRA jest obecna w dłuższych rejestracjach EKG, tj. 30-minutowych, a nawet 24-godzinnych. Dodatkowo Piskorski i Guzik zaproponowali metody obliczeniowe, będące dalszym rozwinięciem analizy wykresów Poincaré odstępów RR , które udowodniły asymetryczne cechy długoterminowej i całkowitej HRV u osób zdrowych w rejestracjach EKG o różnej długości [45, 55, 57]. Według scholar.google.com pionierskie prace tych autorów dotyczące asymetrycznych cech HRV mają od kilkudziesięciu do około 200 cytowań.

Podsumowując ogólnie wcześniejsze publikacje dotyczące wariancyjnej HRA można stwierdzić, że udział zwolnień i przyspieszeń zatokowego rytmu serca w HRV nie jest jednakowy. Bardziej szczegółowa analiza wskazuje, że u zdrowych osób wkład zwolnień jest znacząco większy niż wkład przyspieszeń w krótkoterminowej HRV, ale istotnie mniejszy

w przypadku długoterminowej i całkowitej HRV.

Pomocne w interpretacji różnic między krótkoterminową a długoterminową HRV i HRA wydaje się być podejście matematyczno-fizyczne. Zarówno krótkoterminowa, jak i długoterminowa HRV dotyczą zmian w czasie trwania odstępów RR między kolejnymi cyklami pracy serca. Jednak istnieją podstawowe różnice w matematycznym podejściu do analizowanych odstępów RR . W przypadku krótkoterminowej HRV analizowane są bezpośrednie różnice między kolejnymi parami odstępów RR - matematyczna konstrukcja takiej analizy podobna jest do filtra górnoprzepustowego, usuwającego z nagrania trendy i koncentrującego się wyłącznie na zmienności różnic [2]. W celu ilustracji można wykorzystać przykładowo szereg kolejnych 5 odstępów RR : 1000, 1002, 1000, 999, 995 ms, dla których w ocenie krótkoterminowej HRV będą analizowane następujące 4 bezwzględne różnice 2, 2, 1 i 4 ms. Z kolei długoterminowa HRV opiera się na ocenie zmian zachodzących w średnim czasie trwania każdej kolejnej pary odstępów RR i dlatego odzwierciedla znacznie łagodniejsze zmiany w lokalnej średniej tych odstępów. Konstrukcja matematyczna długoterminowej HRV przypomina więc filtr dolnoprzepustowy, niwelujący najszybsze możliwe zmiany między różnicami w czasie trwania kolejnych odstępów RR a koncentrujący się na trendach wynikających z wolniej zachodzących zmian w średnich. Korzystając z przedstawionego powyżej przykładu 5 kolejnych odstępów RR w przypadku długoterminowej HRV analizowane są 4 nowe, uśrednione odstępy RR , tj. 1001, 1001, 999,5 i 997 ms. Już na pierwszy rzut oka widać, że porównanie zmian między wartościami 2, 2, 1 i 4 ms a 1001, 1001, 999, 5 i 997 ms znacząco się różni. Względna zmiana między wartościami analizowanymi w krótkoterminowej HRV dla par 2 i 1 ms to 50%, a między 1 a 4 ms to 300%. Dla długoterminowej HRV w przypadku pary 1001 i 999,5 ms względna zmiana to ok 0,05% a między parą 999,5 i 997 ms to 0,25%. Jak wspomniano już we wstępie, wg Brennanem i wsp., całkowita HRV jest wypadkową krótko- i długoterminową HRV, a więc mieszanym efektem filtrów dolno- i wysokoprzepustowego [44–46, 55, 57, 63].

Należy zwrócić uwagę, że w obliczeniach większości parametrów HRV, w tym $SDNN$, $SD1$, $SD2$, $pNN50$ uwzględnia się jedynie bezwzględną wartość różnic między kolejnymi odstępami RR , jak w podanych przykładach. W przypadku metod obliczeniowych do oceny HRA kierunek zmian między odstępami RR jest uwzględniany. Z tego powodu stało się możliwe osobne wyróżnienie wkładów wariancyjnych zwolnień i przyspieszeń pracy serca. Korzystając z powyższego przykładu 5 odstępów RR (1000, 1002, 1000, 999, 995 ms) 4 kolejne różnice to w rzeczywistości 2, -2, -1 i -4 ms, a nie 2, 2, 1 i 4 ms. Można zatem stwierdzić, że jedną z zasadniczych różnic między standardową analizą HRV a HRA jest uwzględnienie kierunku zmian między sąsiadującymi odstępami RR .

Ta podstawowa cecha została wykorzystana w następnych latach przez Piskorskiego i Guzika w opracowaniu dodatkowych metod analizy HRA. Poprzez osobne zliczanie od-

stępow RR zmieniających się monotonicznie, tj. w jednym kierunku, opracowano sposób oceny struktury i złożoności odstępów RR .

Jeśli między kolejnymi odstępami RR dojdzie do jednorazowego wydłużenia lub skrócenia czasu trwania to wówczas mamy do czynienia odpowiednio z serią zwolnienia o długości 1 ($DR1$ - deceleration run 1) lub serią przyspieszenia o długości 1 ($AR1$ - acceleration run 1) zatokowego rytmu serca. Gdy wydłużenie lub skrócenie odstępów RR będzie trwało dłużej, np. przez 2 kolejne ewolucje serca, wówczas odpowiednio obserwuje się serie zwolnienia o długości 2 ($DR2$) lub serię przyspieszenia o długości 2 ($AR2$). W prawidłowym rytmie serca występują też serie zwolnień i przyspieszeń znacznie dłuższe, np. złożone z 3, 4, 5, 10, a nawet 20 odstępów RR zmieniających się w tym samym kierunku, czyli np. $DR3$ lub $AR3$, $DR4$ lub $AR4$, $DR5$ lub $AR5$, $DR10$ lub $AR10$ czy też $DR20$ lub $AR20$. Uwzględnienie kierunku zmian między kolejnymi odstępami RR i zliczanie długości powstających serii monotonicznych stało się podstawą analizy mikrostruktury rytmu serca, która okazała się posiadać asymetryczne cechy. W 24-godzinnych rejestracjach EKG pochodzących od osób zdrowych zaobserwowano, że liczba serii przyspieszeń jest znamienne większa niż zwolnień oraz serie przyspieszeń są najczęściej istotnie dłuższe u tej samej osoby. W oparciu o analizę struktury, a także wykorzystując metody pochodzące z analizy chaosu udało się również zaobserwować, że złożoność rytmu serca mierzona entropią jest istotnie większa w przypadku przyspieszeń zatokowego rytmu serca.

Przeprowadzone dotychczas prace nad zjawiskiem HRA wyraźnie pokazują, że udział zwolnień i przyspieszeń pracy serca nie jest jednakowy w HRV. Można to zaobserwować w metodach i parametrach HRV opierających się na analizie wariancji, struktury czy też złożoności serii odstępów RR . W toku prac nad HRA pojawiło się kolejne pytanie, czy występowanie lub nie asymetrycznych cech HRV w zapisach pochodzących od różnych osób jest cechą stałą czy nie? Wszystkie wcześniejsze prace nad HRA były realizowane w całych nagraniach o różnej długości, bez ich fragmentacji czy dekompozycji na mniejsze odcinki o krótszym czasie trwania. Analiza dostępnego piśmiennictwa dotyczącego HRV, wyraźnie wskazuje, że parametry HRV zmieniają się w różnych warunkach, np. w czasie wysiłku, stresu emocjonalnego, prowokacji lub blokady autonomicznej. Wydaje się, że HRA także posiada dynamiczne cechy [92].

Krauze i wsp. [71] zaobserwowali w grupie 13 zdrowych osób, że ekspresja krótkoterminowej HRA w 5-minutowych EKG zwiększa się w czasie stania w porównaniu z pozycją leżącą. Porta i wsp. badali wpływ pionizacji ciała na tzw. nieodwracalność czasową rytmu serca (time irreversibility) u osób zdrowych [93]. Do oceny tego zjawiska zastosowali te same wskaźniki, które posłużyły do opisanie krótkoterminowej HRA. Zaobserwowano, że zwiększenie kąta uniesienia ciała do 75 i 90 w porównaniu z pozycją leżącą istotnie zwiększało HRA. Uniesienie do mniejszych kątów w zakresie od 15 do 60 stopni nie powodowało

istotnych zmian w ekspresji krótkoterminowej HRA [81]. Guzik i wsp. [67] przebadali 34 zdrowe dzieci, rejestrując u nich w spoczynku 30 minutowe ciągi EKG i krzywą oddechową. Autorzy ci zauważyli, że wraz ze wzrostem spoczynkowej częstości oddechowej maleje udział zwolnień w krótkoterminowej HRV i w liczbie wszystkich zmieniających się odstępów RR (tzw. wskaźnik Porty). W pracy Krauze i wsp. [74] porównano wszystkie rodzaje wariacyjnej HRA w 5-minutowych EKG w czasie swobodnego, niekontrolowanego oddychania z wolnym, taktowanym oddychaniem o częstości 6 oddechów/minutę. Badanie przeprowadzono w grupie 62 zdrowych osób. Autorzy stwierdzili, że zarówno ekspresja krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej HRA oraz częstość występowania każdego z typu HRA była istotnie wyższa w czasie wolnego oddychania. W innej pracy Krauze i wsp. [75] przeprowadzili fizjologiczny eksperyment u 12 zdrowych ochotników polegający na wykonaniu wolnego oddychania z częstością 6 oddechów/minutę przez 5 minut, ale na 3 różne sposoby. U badanych w czasie oddychania za każdym razem z tą samą częstością (cały cykl oddechowy zawsze trwał 10 sekund) modyfikowano czas trwania wdechu i wydechu wg schematu: wdech 3 sekundy - wydech 7 sekund, wdech 5 sekund - wydech 5 sekund i wdech 7 sekund - wydech 3 sekundy. Każdy z okresów taktowanego oddychania był rozdzielony 5-minutową przerwą, w czasie której badani oddychali z dowolną, swobodną częstością. Kolejność etapów z taktowaną częstością oddechową i zmiennym czasem trwania wdechu i wydechu była losowa. Autorzy ci zaobserwowali, że wraz ze skracaniem wdechu i wydłużaniem wydechu dochodziło do zmniejszenia krótkoterminowej HRA. Z kolei Klintworth i wsp. [94] przebadali 18 zdrowych ochotników, którzy oddychali 3 razy przez 5 minut zgodnie z narzuconym przez metronom taktowaniem, gdzie czas pojedynczego cyklu oddechowego zawsze wynosił 4.5 sekundy (częstość 13.3 oddechów/minutę). W kolejnych etapach zmieniano proporcje czasu trwania wdechu i wydechu z 1:2, poprzez 1:1 aż do 2:1. Badacze ci zaobserwowali, że ekspresję krótkoterminowej HRA i wartość wskaźnika Porty rosły wraz z wydłużaniem wydechu. W innej pracy Porta i wsp. stwierdzili różnicę w ekspresji HRA pomiędzy dzienną aktywnością, a nocnym spoczynkiem - parametry opisujące krótkoterminową HRA przyjmowały większą podczas dnia niż w czasie snu. Stwierdzono również, że w czasie rozwoju ludzkich płodów (nieinwazyjne badania obserwacyjne u kobiet w ciąży) w kolejnych miesiącach ciąży, kiedy to dochodzi do stopniowego dojrzewania i modulacji autonomicznej kontroli rytmu serca, zmienia się ekspresja krótkoterminowej HRA [93]. Guzik i wsp. [70] ocenili w 30 minutowych zapisach EKG i fali tętna w grupie 187 zdrowych osób parametry HRV, funkcji baroreceptorów oraz krótkoterminowej HRA. Badanych podzielono na 3 grupy w zależności od siły ekspresji HRA (parametr $C1_d$). Zaobserwowano, że wraz nasileniem krótkoterminowej HRA wydłużał się czas trwania odstępów RR , zwiększała się wartość deskryptorów HRV (TP, LF, HF) i wrażliwości odruchu baroreceptorów oraz skracał czas odpowiedzi węzła zatokowego

na zmianę ciśnienia tętniczego. Z kolei Karamakar i wsp. w badaniu eksperymentalnym bezpośrednio zmieniali napięcie przywspółczulne poprzez blokadę przy pomocy atropiny lub pobudzenie z użyciem skopolaminy - w tych badaniach ekspresja HRA również ulegała zmianie [95,96]. Atropina zmniejszała a skopolamina zwiększała krótkoterminową HRA. Wszystkie cytowane powyżej obserwacje wyraźnie wskazują, że HRA może zmieniać się pod wpływem różnych bodźców i warunków, oddychania, jego częstości i modyfikacji trwania wdechu i wydechu, odruchowej (wstawanie, wolne oddychanie) lub farmakologicznej (atropina i skopolamina) modyfikacji autonomicznej regulacji pracy układu krążenia.

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu wykorzystałem długie, 24-godzinne rejestracje EKG. W ciągu doby wielokrotnie zmieniają się warunki, fizjologiczny rytm serca prawie w ogóle nie zachowuje się stacjonarnie, zmienia się w zależności od pozycji ciała, aktywności, pory dnia, spożywanego posiłku, nastroju, wpływu czynników zewnętrznych (np. hałas, obecność innych osób). Założyłem więc, że takie nagrania EKG będą zawierały wystarczająco dużo informacji, które pozwolą ocenić dynamiczne cechy HRA w krótszych, 5-minutowych fragmentach. Ponieważ w pracach Porty i wsp. oraz Karamakara i wsp. oceniano wyłącznie wskaźniki krótkoterminowej HRA, wiele pytań dotyczących dynamiki długoterminowej i całkowitej HRA było bez odpowiedzi. Z tego powodu we własnej pracy poza $SD1_d$ i $SD1_a$ oceniłem dodatkowo zachowanie się $SD2_d$, $SD2_a$, $SDNN_d$ i $SDNN_a$. Stwierdziłem, że wszystkie analizowane parametry zmieniają swoje własności w 5-minutowych odcinkach EKG w ciągu doby (Rysunek 16). Uśrednione wartości zastosowanych wskaźników HRA ze wszystkich 5-minutowych fragmentów EKG nie tylko różniły się od analogicznych wartości dla całych nagrań, ale także posiadały własne, indywidualne rozproszenie (dane niezaprezentowane).

W pracy przeanalizowałem także każdy z 5-minutowych fragmentów EKG opierając się na warunkach $SD1_d > SD1_a$ dla krótkoterminowej HRA, $SD2_d < SD2_a$ dla długoterminowej HRA oraz $SDNN_d < SDNN_a$ dla całkowitej HRA. W ten sposób określiłem jak długo dany rodzaj HRA był obecny w całych 24-godzinnych EKG. Okazało się, że w przebadanej przeze mnie grupie 87 zdrowych osób około 70% czasu całej rejestracji było spędzane w każdym rodzaju HRA. Jednocześnie zaobserwowałem duże różnice międzyosobnicze, bo u jednej z przebadanych osób krótkoterminowa HRA była obecna tylko przez 26% z całego nagrania, a u innej niemal przez całe, tj. 97% tego czasu. Należy również zwrócić uwagę, że w analizowanych 24-godzinnych rejestracjach EKG od zdrowych osób nie było takiego nagrania, w którym nie stwierdzono by obecności jakiegokolwiek formy HRA w żadnym z 5-minutowych odcinków. Tak więc występowanie lub nie, różna siła ekspresji HRA w poszczególnych 5-minutowych oknach i zmienny czas spędzony w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA wyraźnie wskazują na dynamiczny charakter tego zjawiska. Z kolei analiza deskryptorów rozkładów (SD , minima i maksyma) war-

tości parametrów HRA globalnych (tj. dla całych 24-godzinnych rejestracji EKG), jak i lokalnych (tj. uśrednionych 5-minutowych fragmentów EKG) wskazują na zmienność międzypersonalną asymetrii rytmu serca.

Źródła HRA nie są do końca poznane, pojawiają się różne hipotezy próbujące wyjaśnić jej genezę. Jak już omówiono powyżej, HRA jest związana z oddychaniem, tj. częstością i długością faz wdechu i wydechu. Ale HRA nie jest wyłącznie związana z oddychaniem i nie zawsze musi być wyrazem oddechowej niemierności rytmu zatokowego. Jak pokazali Piskorski i Guzik [76] w publikacji na temat mikrostruktury HRA, w 24-godzinnych EKG obserwuje się bardzo długie monotoniczne serie złożone z kilkunastu do ponad dwudziestu kolejnych zwolnień i przyspieszeń rytmu serca. Tak długie monotoniczne serie trwają dłużej niż nie tylko pojedyncza faza wdechu lub wydechu, ale także cały cykl oddechowy. Seria monotoniczna o długości np. 20 kolejnych przyspieszeń rytmu serca musi trwać dłużej niż jeden pełen oddech, a tak długie serie przyspieszeń obserwuje się np. w czasie wysiłku fizycznego, tj. w sytuacji, kiedy raczej nie powstrzymuje się oddechu. W innej pracy Guzik i wsp. [73] wykazali, że u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym, wraz z nasileniem choroby, a więc częstością i długością trwania faz bezdechu, dochodzi do zwiększenia właśnie długich serii monotonicznych. Z powyższych rozważań wynika, że nie jest do końca rozstrzygnięte czy HRA ma jedynie związek z oddychaniem.

Inne, cytowane już prace wskazują także, że ekspresja i występowanie HRA pozostają w związku z zachowaniem się składowych współczulnej i przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego, których napięcie zmienia się spontanicznie, pod wpływem różnych czynności (np. wstawanie, leżenie, wolne oddychanie, sen) lub leków (np. atropina). Ale i tu nie ma jednoznacznej odpowiedzi, czy HRA ma związek jedynie ze zmianami w napięciu układu przywspółczulnego, współczulnego czy jest wypadkową wzajemnych oddziaływań tych układów. Z jednej strony większa ekspresja HRA wraz ze zwolnieniem rytmu serca, zwiększeniem mocy widma HRV w zakresie wysokich częstotliwości, silniejszą wrażliwością baroreceptorów, podaniem skopolaminy może sugerować związek ze wzrostem napięcia układu przywspółczulnego. Potwierdzać to może również obserwacja Karamakara i wsp., kiedy to krótkoterminowa HRA zmniejszała się po podaniu atropiny. Ale z drugiej strony prowokacje, które typowo zwiększają napięcie współczulne, takie jak stanie lub bierne uniesienie badanego na stole do pionizacji także zwiększają nasilenie ekspresji HRA. W nieopublikowanych badaniach Guzika i wsp. zaobserwowano, że w czasie wlewu neopinefryny w fizjologicznych dawkach wzrastała wartość wszystkich wariacyjnych deskryptorów HRA. Z kolei u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 [72] i obecnością neuropatii autonomicznej, która nieselektywnie osłabia wpływ zarówno współczulnego, jak i przywspółczulnego układu nerwowego na serce i naczynia, obserwowano osłabienie krótkoterminowej HRA. Te rozważania także wskazują, że wyniki prac nad związkiem

HRA z układem autonomicznym nie są jednoznaczne.

Ponieważ HRA jest związane z funkcją baroreceptorów (wrażliwość i opóźnienie odpowiedzi rytmu zatokowego na zmianę skurczowego ciśnienia tętniczego) można by również oczekiwać, że zjawisko to może mieć istotny związek ze zmianami ciśnienia tętniczego. Guzik i wsp. [79] opisali istnienie zjawiska asymetrii krótkoterminowej zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego. U zdrowych osób rejestrowano w sposób ciągły i nieinwazyjny (Portapres) falę tętna na poziomie tętnic palca. Stwierdzono, że udział wzrostów skurczowego ciśnienia tętniczego był istotnie wyższy od udziału spadków w krótkoterminowej zmienności ciśnienia tętniczego. W tej samej pracy oceniano krótkoterminową HRA i co ciekawe nie zaobserwowano żadnego związku ani między ekspresją obu zjawisk ani ich obecnością. Można więc przypuszczać, że HRA nie ma bezpośredniego związku ze zmiennością ciśnienia tętniczego. Natomiast przykład ten pokazuje, że asymetria zmienności nie ogranicza się wyłącznie do odstępów RR .

Częstość pracy serca, a tym samym czas trwania odstępu RR , zależy głównie od szybkości depolaryzacji węzła zatokowego. Jednak na tę częstość wpływa również przewodnictwo przedsionkowo-komorowe. Guzik i wsp. [62] opisali istnienie asymetrii w zakresie zmienności przewodzenia przedsionkowo-komorowego mierzonego w czasie inwazyjnych badań elektrofizjologicznych wykonanych ze wskazań klinicznych. Wkład wydłużeń odstępów AH (między prawym przedsionkiem a węzłem przedsionkowo-komorowym) i HV (między węzłem przedsionkowo-komorowym a komorami) był istotnie wyższy niż skróceń w zmienność przedsionkowo-komorową. Według niepublikowanych danych Guzika i wsp., ekspresja różnych typów asymetrii wariancyjnej odstępów AA (tj. HRA) jest istotnie skorelowana z ekspresją asymetrii odstępów AH , ale nie HV . Badania te sugerują, że również przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, głównie na odcinku między prawym przedsionkiem a węzłem przedsionkowo-komorowym, może w istotny sposób modyfikować siłę ekspresji HRA. Ponadto te badania, wykorzystujące sygnały wewnątrzsercowe zarejestrowane w czasie badań elektrofizjologicznych, wskazują, że asymetria zmienności dotyczy kolejnych kardiologicznych szeregów czasowych jakimi są czasy przewodzenia AH i HV .

Ostatnim przykładem kardiologicznych ciągów czasowych, dla których opisano istnienie asymetrii wariancji są zmienne hemodynamiczne takie jak objętość wyrzutowa (SV), rzut serca (CO) i opór naczyniowy (SVR) [80]. W badaniach przeprowadzonych w grupie 99 zdrowych osób wypoczywających w pozycji leżącej rejestrowano przy pomocy kardioimpedancji wartości SV , CO i SVR dla każdego skurczu serca. Stwierdzono, że wzrosty każdego z parametrów hemodynamicznych miały istotnie różny wpływ od spadków na ich krótkoterminową, długoterminową i całkowitą zmienność.

Jest wysoce prawdopodobne, że zmienność innych kardiologicznych szeregów czaso-

wych także posiada cechy asymetryczne. Powstaje więc pytanie, czy asymetria takich ciągów jest cechą stałą czy nie. Nie ma, jak dotąd, jednoznacznej odpowiedzi co jest odpowiedzialne za istnienie asymetrii, prawdopodobnie mechanizmy takich zjawisk są złożone i wielopoziomowe. Pewną rolę odgrywa oddychanie, modulacja autonomiczna, różne patologie (np. cukrzyca, zespół bezdechu sennego, niewydolność serca, sepsa), ale być może zaangażowane w to są bardziej podstawowe mechanizmy mające miejsce na poziomie komórkowym (np. przewodnictwo przedsionkowo-komorowe).

Celem mojej pracy nie było wyjaśnienie mechanizmów HRA, ale stwierdzenie, czy zjawisko to ma charakter dynamiczny u tej samej osoby. Przedstawiając wyniki własnej pracy udowodniłem, że jest to prawda. Asymetria rytmu serca nie jest zjawiskiem stałym, niezmiennym. Ma charakter dynamiczny, co można ocenić poprzez dekompozycję dłuższych nagrań na krótsze odcinki i pomiar czasu spędzonego w różnych typach asymetrii. Przeprowadzone przeze mnie badania i opracowane nowe wskaźniki umożliwiają poszukiwanie w długich nagraniach EKG występowania HRA w pełnym nagraniu (podejście globalne), jak i jej dynamicznych cech w krótszych fragmentach (podejście lokalne).

Warto zwrócić uwagę, że zastosowanie podejścia lokalnego do analizy HRA wykazało, że zjawisko to ma nie tylko cechy dynamiczne, ale jest znacznie silniej i częściej wyrażone niż w podejściu globalnym. W przypadku analizy globalnej udziały przypadków z krótkoterminową, długoterminową i całkowitą HRA były odpowiednio równe 79%, 80% i 79%, a w przypadku podejścia dynamicznego te udziały wynosiły 83%, 93% i 93%. Dodatkowo ocena czasu spędzonego w różnych typach wariacyjnej HRA wskazuje, że proporcje tego czasu wynosiły 82%, 90% i 92% odpowiednio dla krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej HRA.

Obserwacje te prowadzą do przynajmniej dwóch podstawowych wniosków. Po pierwsze, wariacyjna HRA jest wyraźniejsza w analizie krótszych nagrań EKG. Być może wynika to z faktu, że kategorie “długoterminowy”, “krótkoterminowy” zacierają się w przypadku dłuższych rejestracji EKG. Na przykład w obliczaniu $SD1$, czyli deskryptora krótkoterminowej HRV, uwzględniane są punkty odległe od siebie w czasie o wiele godzin, czyli np. z początku i końca rejestracji. Między tymi punktami czasowymi rytm serca był na pewno niestacjonarny, na pewno osoba badana wykonywała różne czynności, od wypoczynku i snu do wysiłku fizycznego, zmiany pozycji ciała czy spożycia posiłku. W krótkich rejestracjach EKG, np. 5-minutowych odcinkach problem niestacjonarności jest znacznie ograniczony i warunki fizjologiczne z początku i końca nagrania są z reguły zbliżone (np. badany głównie siedzi lub porusza się). Drugim wnioskiem jest obserwacja, że szereg odstępów RR wykazuje cechy HRA o różnym nasileniu (zmieniająca się wartość $SD1_d$, $SD1_a$, $SD2_d$, $SD2_a$, $SDNN_d$, $SDNN_a$), ale że samo zjawisko HRA może zanikać. Wyjaśnienie podłoża takich zmian w zjawisku HRA jest osobnym wyzwaniem dla przyszłych

badania.

Ograniczenia badania

Jestem świadomy, że zrealizowane przeze mnie badanie ma pewne ograniczenia. Po pierwsze, wykorzystałem rejestracje EKG metodą Holtera pochodzące od dorosłych osób zdrowych. Z tego powodu ekstrapolacja wyników do populacji dziecięcej lub pacjentów z chorobami np. kardiologicznymi, nie jest możliwa. Po drugie, w pracy zdecydowałem się wykonać dekompozycję całych, 24-godzinnych rejestracji EKG do krótszych fragmentów 5-minutowych. Wynika to z faktu, że dla badań fizjologicznych wykorzystujących HRV rekomenduje się zapisy EKG o właśnie takiej długości [3]. Poza tym zastosowanie takiego podejścia okazało się wystarczające do udowodnienia hipotez alternatywnych. Kolejne ograniczenie badania to wykorzystanie nagrań EKG zarejestrowanych z częstotliwością próbkowania 200 Hz, co, jak wcześniej wykazano [76], może mieć istotne znaczenie przy dokładnym określeniu, które z tzw. neutralnych odstępów RR (tj. takich sąsiadujących odstępów RR , które mają identyczny czas trwania) w rzeczywistości są (bardzo mało prawdopodobne) lub nie są neutralne. W grupie takich odstępów RR znajdują się w rzeczywistości zwolnienia i przyspieszenia pracy serca, dla których wydłużenie lub skrócenie czasu trwania odstepu RR jest poniżej wartości dyskryminującej 5 ms (dla próbkowania 200 Hz). Chociaż z teoretycznego punktu widzenia neutralne odstepy RR nie mają wkładu w wariancję krótkoterminową, to mają istotny wpływ na długoterminową i całkowitą HRV i HRA. Niestety prowadząc badania nie dysponowałem rejestratorami o wyższej częstotliwości próbkowania. Mogę jedynie spekulować, że gdyby tak było to uzyskane wyniki byłyby jeszcze dokładniejsze.

Wnioski

1. Zjawisko asymetrii rytmu serca można opisać w 24-godzinnych nagraniach EKG przy zastosowaniu globalnych deskryptorów.
2. Zjawisko asymetrii rytmu serca można opisać w 24-godzinnych nagraniach EKG podzielonych na rozłączne, 5-minutowe okna co umożliwia ocenę HRA lokalnie w przestrzeni czasowej.
3. W długich 24-godzinnych nagraniach EKG uzyskanych metoda Holtera zjawisko HRA jest dynamiczne.
4. Proporcja czasu spędzonego w poszczególnych rodzajach wariacyjnej HRA wskazuje, że przez większą część doby zmienność rytmu zatokowego wykazuje cechy asymetryczne.
5. Przy pomocy metody dekompozycji dłuższych nagrań EKG (tu 24-godzinnych) do rozłącznych, krótszych okien (tu 5-minutowych) można skonstruować test na asymetryczność HRV już pojedynczego nagrania.
6. Zdecydowana większość nagrań analizowanych w badaniu wykazuje istnienie HRA w obrębie pojedynczego nagrania.

Nowatorstwo pracy

W publikowanych dotychczas pracach na temat HRA analizowano głównie nagrania EKG o czasie trwania 1, 5 lub 30 minut zarejestrowane w warunkach stacjonarnych [41, 45, 55, 57, 76] lub 24-godzinne, ale traktowane globalnie jako zamknięty zbiór odstępów RR [2, 76]. W niniejszej pracy problem niestacjonarności rozwiązano poprzez zastosowanie dynamicznej analizy HRA w rozłącznych oknach 5-minutowych EKG wydzielonych z 24-godzinnych rejestracji. Analiza tego typu została zastosowana do analizy HRA po raz pierwszy w niniejszej pracy.

Kolejnym problemem, który został rozwiązany w tej pracy jest zagadnienie proporcji czasu, w którym można zaobserwować różne typy HRA. Zagadnienie to jest o tyle ważne,

ze może pomóc w częściowym wyjaśnieniu problemu dlaczego nie we wszystkich nagraniach HRA jest obserwowalne. Z analiz przeprowadzonych w tej pracy wynika, że przez większość czasu różne rodzaje HRA są obecne. Nigdy dotąd nie stosowano dekompozycji dłuższych, wielogodzinnych EKG do oceny HRA. Dzięki temu, korzystając z testu binomialnego, można już dla pojedynczego nagrania holterowskiego stwierdzić czy obecność HRA jest istotnie różna od losowej czy nie. Dotychczas było to możliwe jedynie dla całej grupy badań pochodzących od wielu osób - dotychczas nie było możliwości stwierdzenia, czy pojedyncze badanie jest asymetryczne w stopniu istotnym statystycznie. W niniejszej pracy udało się stworzyć nowy test statystyczny na stwierdzenie asymetrycznych cech wariacji odstępów RR już dla pojedynczego nagrania.

Podsumowując, dzięki zastosowanemu podejściu wykazałem, że różne typy HRA są znacznie lepiej wyrażone w krótkich fragmentach EKG, samo zjawisko HRA występuje znacznie częściej a czas spędzony w różnych formach HRA nie jest cechą stałą dla wszystkich 24-godzinnych nagrań EKG.

Jestem świadomy, że niezbędne są dalsze badania nad HRA w różnych warunkach fizjologicznych i klinicznych. Ponieważ dla potrzeb tej pracy opracowałem oprogramowanie, które jest uniwersalne, umożliwia wykonanie różnych analiz służących ocenie asymetrycznych cech wariacji szeregów czasowych, mam nadzieję, że będzie ono wykorzystywane przez innych badaczy, w tym zajmujących się innymi szeregami czasowymi niż tylko odstępami RR . Oprogramowanie zostało udostępnione jako otwarte (open source software) zarówno jako pakiet do pobrania oraz w postaci aplikacji webowej.

Oprogramowanie autorskie

Jednym z podstawowych elementów niniejszej dysertacji było utworzenie oprogramowania narzędziowego umożliwiającego obliczanie deskryptorów HRA dla dowolnych ciągów czasowych.

W środowisku naukowym wykorzystuje się narzędzia programistyczne zaimplementowane w różnych językach, np.: C, C++, Java, Python. Istnieją także języki programowania szczególnie dedykowane na wykonywanie złożonych operacji/działań matematycznych, jak np.: komercyjny Matlab (<http://www.mathworks.com/>) zorientowany w obliczeniach na stosowanie macierzy czy też darmowy język R (<http://www.r-project.org>) do analizy statystycznej.

Do napisania specjalistycznej biblioteki wykorzystywanej w analizie szeregów czasowych RR pod kątem własności asymetrycznych z kilku powodów został użyty język Python (wersja 2.7.5). Pierwszy powód, to możliwość uruchamiania tego samego programu na różnych systemach operacyjnych. Drugi, to cechy samego języka jak prostota, elastyczność oraz zwięzłość w jakim można wyrazić dany problem algorytmiczny. Trzeci powód (chyba najważniejszy) to tzw. ekosystem języka, czyli to wszystko co składa się na dostępne zasoby, na przykład biblioteka standardowa (oprogramowanie zawarte w każdej instalacji Pythona) z bogatą funkcjonalnością np.: struktury danych, operacje dyskowe wejścia-wyjścia, dostęp do systemu operacyjnego. Ponadto dostęp do ponad 177000 darmowych pakietów (<https://pypi.python.org/pypi>), bibliotek i narzędzi komercyjnych firm trzecich. Nie bez znaczenia jest wsparcie jakie można uzyskać w grupach dyskusyjnych, forach internetowych, blogach itp. Jeśli aplikacja napisana w Pythonie wykazuje problemy wydajnościowe wtedy można dodawać rozszerzenia napisane w języku C, pre-kompilowane do najbardziej wydajnego kodu maszynowego.

Utworzone przeze mnie oprogramowanie występuje pod nazwą aplikacja lub pakiet `hra_suite` i jest ogólnodostępne pod adresem https://github.com/TEAM-HRA/hra_suite. `hra_suite` wykorzystuje następujące biblioteki:

- numpy (wersja 1.7.1) <http://www.numpy.org/> – biblioteka do wykonywania obliczeń numerycznych, szczególnie zoptymalizowana do pracy na tablicach/wektorach danych,

- matplotlib (wersja 1.2.1) <http://matplotlib.org/> – biblioteka do tworzenia wykresów 2D/3D,
- chaco (wersja 4.3.0) <http://code.enthought.com/projects/chaco/> – bardzo wydajna biblioteka do tworzenia wykresów 2D,
- PyQt (wersja 4.10.3)
<http://www.riverbankcomputing.com/software/pyqt/intro> – biblioteka do tworzenia interfejsu użytkownika.

W celu zmodularyzowania kodu (podział oprogramowania uwzględniający jego funkcjonalność) pakiet `hra_suite` został podzielony na kilka przedstawionych poniżej projektów.

HRACore – funkcjonalność ogólnego zastosowania związana z :

- systemem operacyjnym,
- operacjami wejścia/wyjścia,
- jednostkami czasu i konwersji pomiędzy tymi jednostkami,
- introspekcją kodu,
- funkcjami operującymi na kolekcjach: listy, zbiory, słowniki,
- generowaniem animowanych filmów,
- formatowaniem i analizowaniem napisów,
- przechwytywaniem przerwania aplikacji,

projekt zawiera: 15 modułów, 21 klas, 90 metod, 94 funkcji, 1 pakiet; projekt kompilowany do biblioteki - `HRACore-0.1-py2.7.egg`.

HRACCommon – funkcjonalność ogólnego przeznaczenia, dość mocno związana z pakietem `hra_suite`, jak np.:

- specjalistyczne modele danych,
- parser menu, dla aplikacji GUI (ang. Graphical User Interface – graficzny interfejs użytkownika), definiowanych w pliku xml’owym,
- parser definicji wtyczek (ang. plugins) określonych w pliku xml’owym, czyli funkcjonalności, która może być wywoływana dynamicznie w określonych miejscach programu,

- funkcjonalność umożliwiająca lokalizację aplikacji,

projekt zawiera: 6 modułów, 11 klas, 61 metod, 2 funkcje, 1 pakiet; projekt kompilowany do biblioteki - HRACCommon-0.1-py2.7.egg.

HRAMath – funkcjonalność związaną z obliczeniami statystycznymi oraz z wszelkimi innymi obliczeniami wykorzystującymi bibliotekę numpy:

- klasy do obliczania parametrów (deskryptorów) HRA,
- klasy odpowiedzialne za podział całego zbioru danych (dla jednego badanego) na podzbiory odpowiadające oknom danych (czasowym, pobudzeniowym),
- klasy filtrów: anotacyjny, kwadratowy z możliwością definiowania własnych filtrów,
- klasy do obliczania statystyk podsumowujących (np. $C1_dTime$), czyli wartości dla całego pliku wejściowego,
- klasy obliczające statystyki dla tachogramów,
- klasy pobierające dane z plików do struktur wykorzystujących wektory z pakietu numpy,
- klasy do generowania animacji wykresów Poincaré tzw. mini-Poincaré, z możliwością użycia dwóch bibliotek: matplotlib lub chaco,

projekt zawiera: 39 modułów, 111 klas, 424 metody, 40 funkcji, 7 pakietów; projekt kompilowany do biblioteki - HRAMath-0.1-py2.7.egg.

HRAGUI - funkcjonalność graficznego interfejsu użytkownika, wykorzystująca bibliotekę PyQt, zawiera następujące elementy:

- klasy podstawowych widgetów (elementów graficznych) ogólnego przeznaczenia, takie jak np.: przyciski, pola tekstowe dziedziczące funkcjonalność z PyQt rozszerzone o dodatkowe właściwości,
- klasy (złożonych) widgetów ogólnego przeznaczenia, np. umożliwiające wybór jednostki czasu (milisekunda, sekunda itp),
- klasy specjalnych (złożonych) widgetów jak np. wybór statystyk,
- klasy reprezentujące tachogramy,
- klasy reprezentujące filtry (takie jak anotacyjny, kwadratowy),
- klasy reprezentujące elementy graficzne które można przesuwac w obrębie danego okna (pochodne klasy QDockWidget),

- klasy reprezentujące menu aplikacji,
- klasy pomocnicze odpowiedzialne za komunikacje pomiędzy elementami graficznymi (mechanizm QT sygnałów i slotów),
- klasy kreatora (ang. wizard) do wyboru źródła danych dla sygnału, anotacji lub czasu,
- funkcje narzędziowe wykorzystujące funkcjonalność z QtCore, QtGui, np. funkcja zwracająca szerokość tekstu wyświetlanego w programie graficznym,

projekt zawiera: 106 modułów, 152 klasy, 643 metody, 45 funkcji, 13 pakietów; projekt kompilowany do biblioteki - HRAGUI-0.1-py2.7.egg.

HRAMiscellaneous - projekt zawierający dodatkowe zasoby np.: wygenerowane animacje, czy specjalne wersje bibliotek firm trzecich, wykorzystywane przez aplikacje `hra_suite`.

HRAPrograms - projekt przeznaczony na skrypty startowe dla programów GUI oraz programy konsolowe.

HRAResources - projekt na zasoby takie jak ikony, pliki lokalizacji, definicje menu czy parametry uruchamiania programów.

HRASetup - projekt z zasobami wykorzystywanymi w trakcie budowania aplikacji `hra_suite`, np. wspólny kod dla ant'a - narzędzia wspomagającego budowanie aplikacji `hra_suite`.

HRATests - projekt przeznaczony do testowania eksperymentalnego lub testowego kodu zarówno w trybie konsoli jak i GUI.

Aplikacja `hra_suite` może być uruchamiana w dwóch trybach: konsoli oraz GUI. Tryb konsoli jest podstawowym trybem wystarczającym do obliczania deskryptorów HRA. Ponadto jest możliwe generowanie animacji zmian wykresów Poincaré (tzw. mini-Poincaré) w trakcie przesuwania się okna danych (pobudzeniowego lub czasowego). Punktem startowym jest skrypt `poincare_plot.py` z pakietu:

```
hra_math.time_domain.poincare_plot
```

dla którego zostało zdefiniowanych 82 parametrów, m.in.:

- katalog z danymi,
- nazwa kolumny dla sygnału, anotacji, czasu
- nazwy filtrów jakie mają być użyte,
- jakie statystyki (deskryptory HRA) mają być policzone,

- szerokość okna danych (wyrażona w liczbie pobudzeń lub czasie),
- grupa parametrów związana z generowaniem wykresów mini-Poincaré.

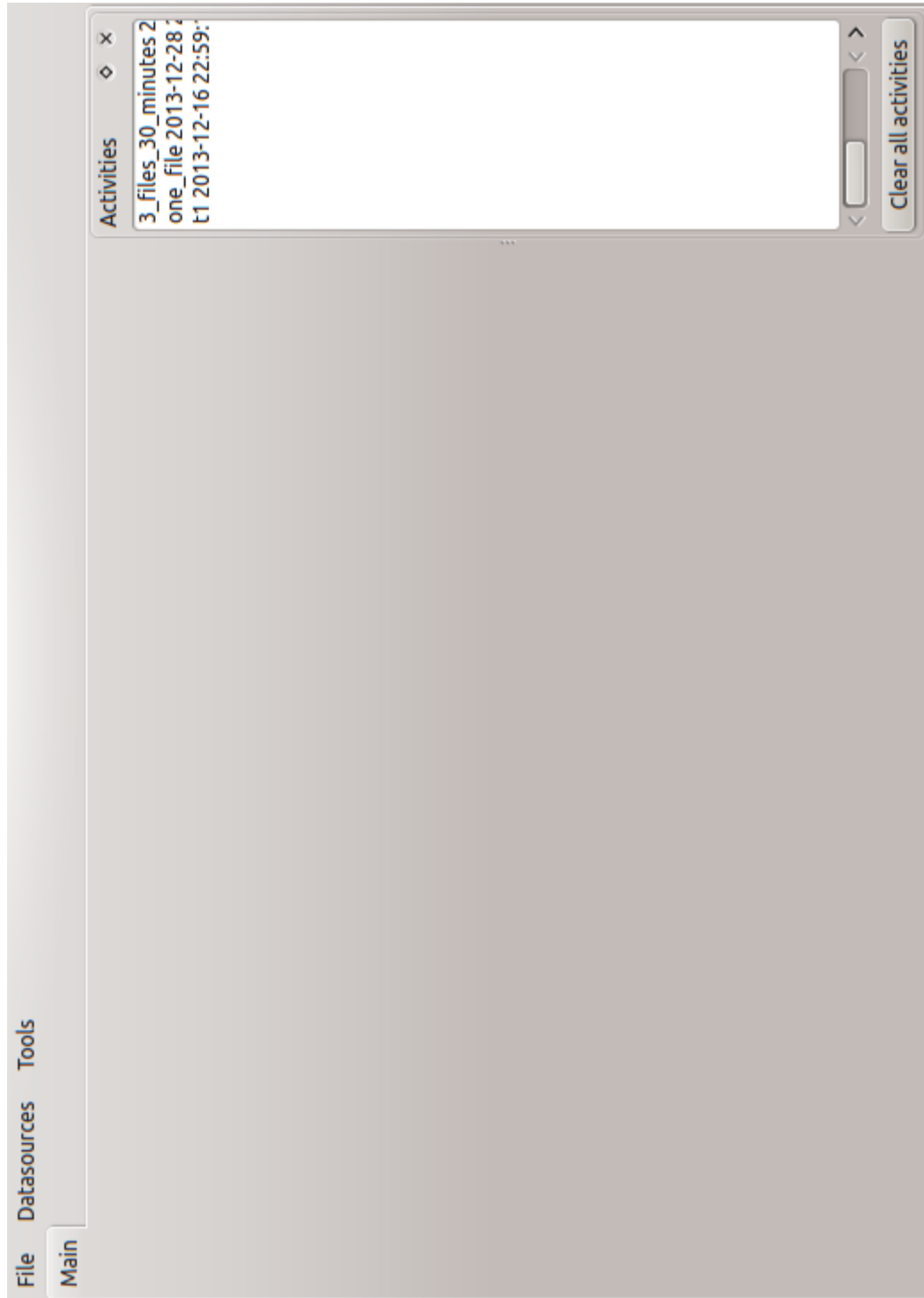
Skrypt `poincare_plot.py` przetwarza sekwencyjnie wszystkie pliki ze wskazanego katalogu w celu wygenerowania wyników, które są zapisywane w plikach typu `csv`. W przypadku generowania animacji dla wykresów mini-Poincaré aby skrócić czas generowania został wykorzystany mechanizm wieloprzetwarzania (pakiet `multiprocessing`), czyli klatki animacji są równolegle tworzone przez kilka procesów, co oznacza wielokrotne przyspieszenie działania w przypadku maszyn wieloprocessorowych.

Tryb GUI dla aplikacji `hra_suite` umożliwia użytkownikowi w wygodny sposób generowanie plików wynikowych zawierających deskryptory HRA. Obliczenia w tym trybie są wykonywane przez ten sam kod, który generuje deskryptory HRA w trybie konsoli. Punktem startowym jest skrypt `hra_analyser.pyw` z pakietu:

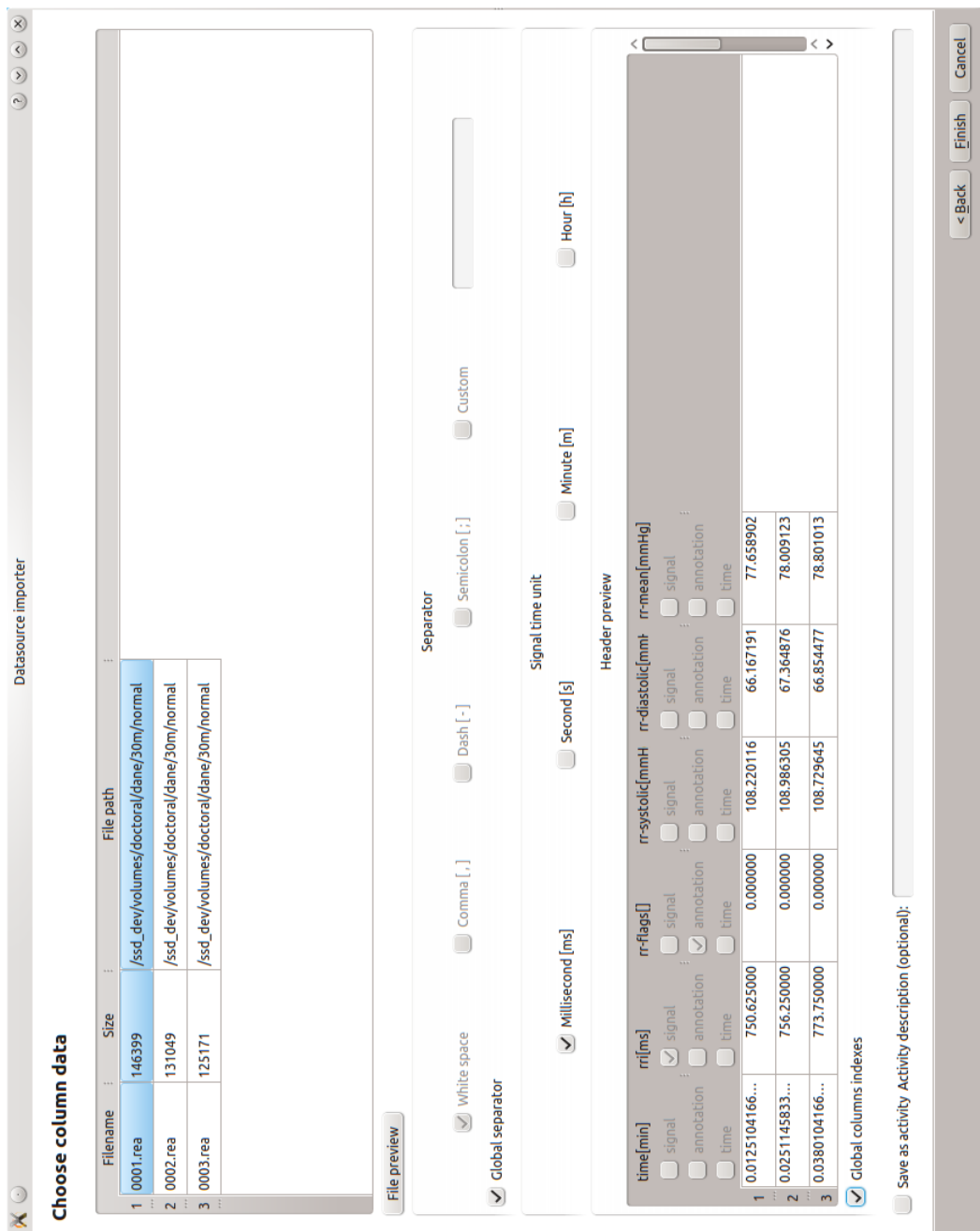
```
hra_programs.gui
```

Rysunki 17, 18, 19, 20 przedstawiają aplikacje `hra_suite` w wersji GUI (HRA Analyzer) w działaniu.

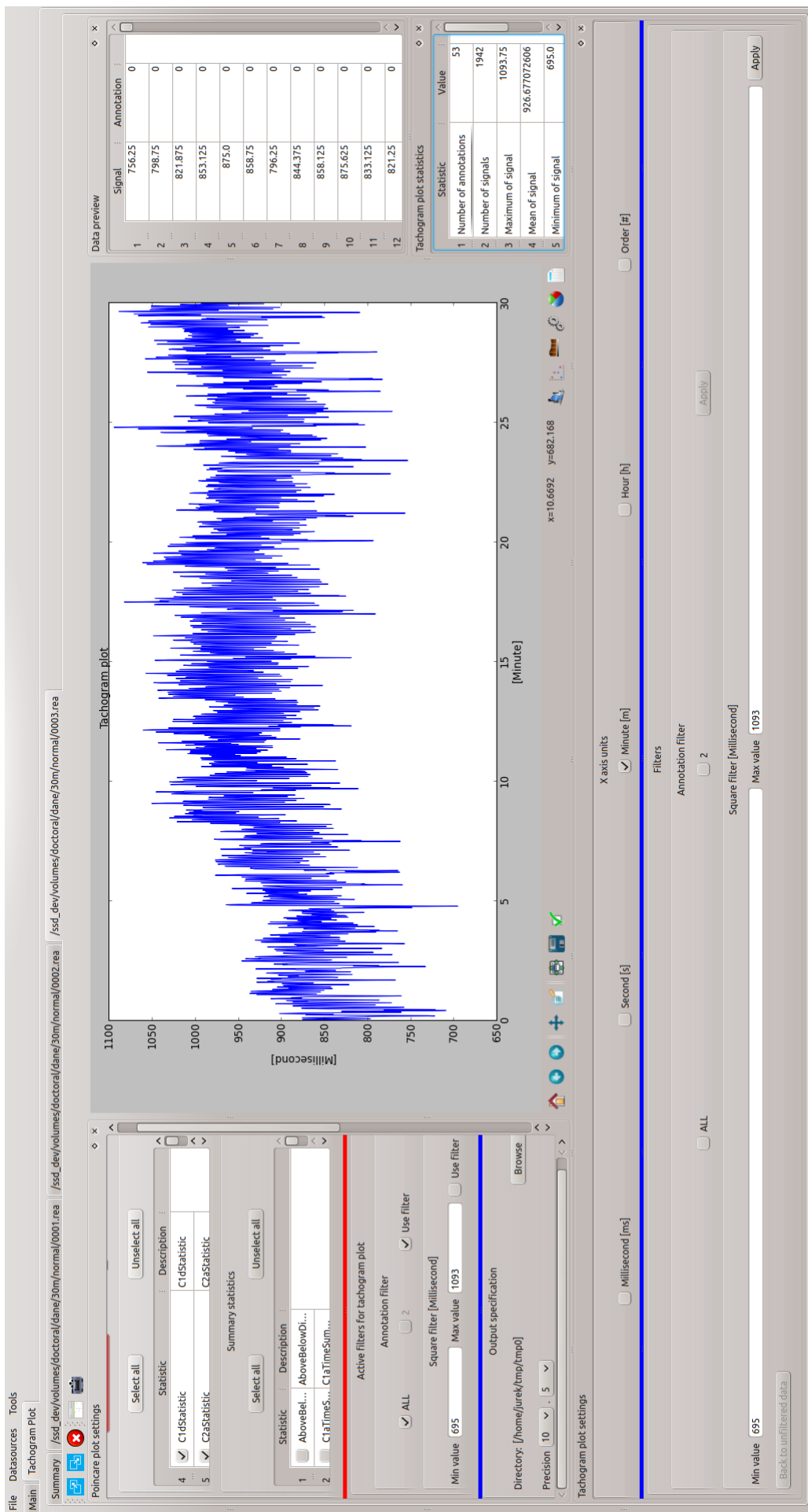
Ponadto na stronie <http://hrstruct.org/> można znaleźć podręcznik, który przedstawia w jaki sposób obliczać wariacyjne deskryptory HRA jak również oprogramowanie webowe do ich obliczania. Oprogramowanie to zostało napisane w języku R (wersja 2.15.3).



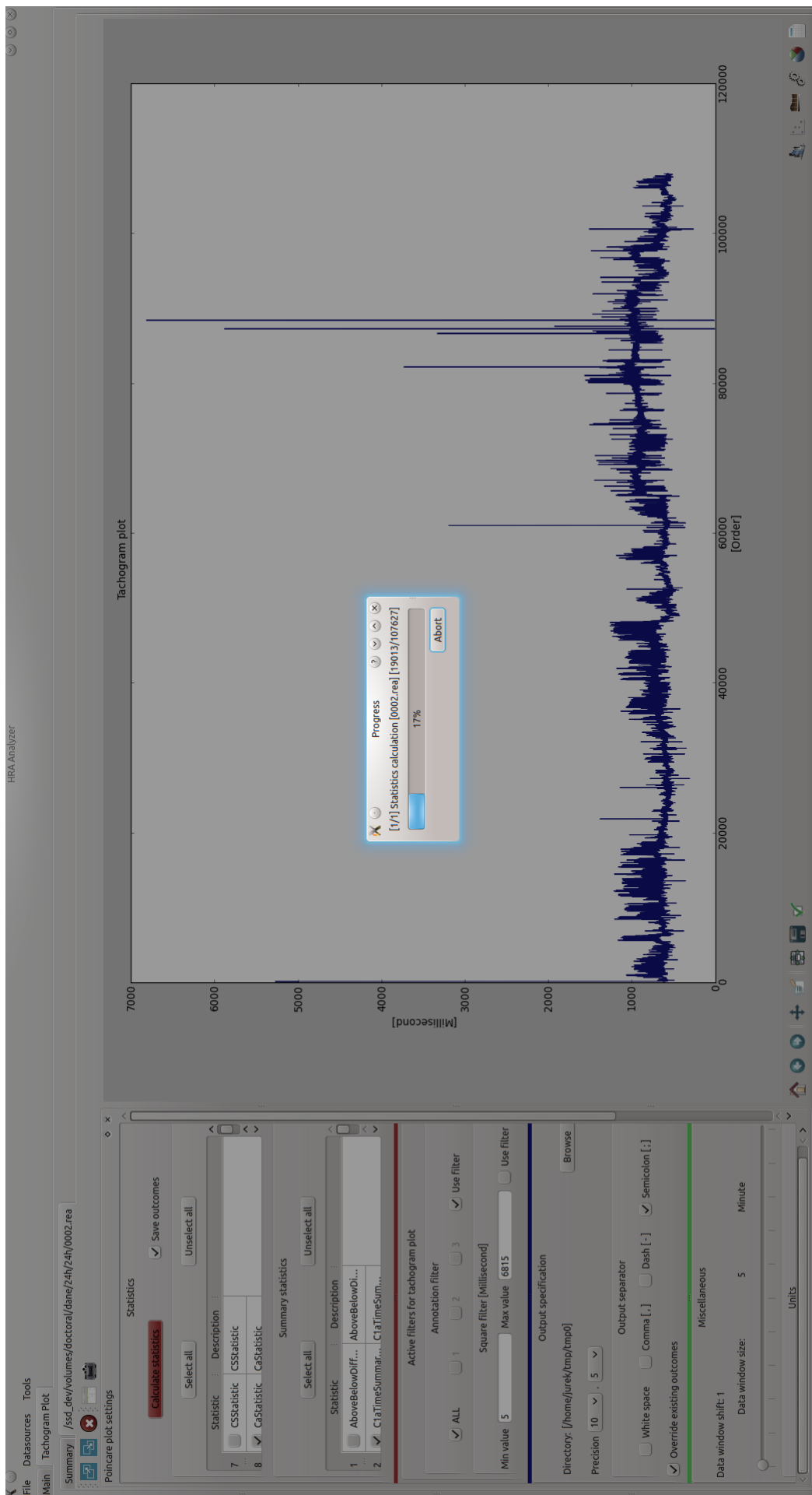
Rysunek 17: Aplikacja hra_suite w wersji GUI (HRA Analyzer). Okno startowe aplikacji.



Rysunek 18: Aplikacja hra_suite w wersji GUI (HRA Analyzer). Wybór kolumn z danymi.



Rysunek 19: Aplikacja hra_suite w wersji GUI (HRA Analyzer). Wybranie parametrów do generowania deskrytorów HRA.



Rysunek 20: Aplikacja hra_ suite w wersji GUI (HRA Analyzer). Obliczanie deskryptorów (statystyk) HRA.

Bibliografia

- [1] Rubart M, Zipes DP. *Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations*. W: Braunwald E, Zipes, DP, Libby P. (Redaktorzy), rozdział 22, strony 659–699. W. B. Saunders Company, London, wydanie 6th Edition Heart Disease. A textbook of cardiovascular disease, 2001.
- [2] Piskorski J. *Struktura asymetrii rytmu serca*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2011.
- [3] Task Force of the European Society of Cardiology, the American Society of Pacing, Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93:1043–1065, 1996.
- [4] Malmivuo J, Plonsey R. *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, 1995.
- [5] Żurek S. *Zmienność i złożoność szeregów czasowych RR w badaniach rytmu serca*. Praca doktorska, Wydział Fizyki i Astronomii, Instytut Fizyki, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, 2013.
- [6] Berntson G, Bigger J, Eckberg D, Grossman P, Kaufmann P, Malik M, Nagaraja H, Porges S, Saul J, Stone P, Van Der Molen. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiol*, 34:623–648, 1997.
- [7] Task Force of the European Society of Cardiology, the American Society of Pacing, Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93:776–779, 1996.
- [8] Żurek S, Guzik P, Pawlak S, Kośmider M, Piskorski J. On the relation between correlation dimension, approximate entropy and sample entropy parameters, and a fast algorithm for their calculation. *Physica A*, 391:6601–6610, 2012.
- [9] Piskorski J, Guzik P, Krauze T, Żurek S. Cardiopulmonary resonance at 0.1 Hz demonstrated by averaged Lomb-Scargle periodogram. *Central European Journal of Physics*, 3:386–392, 2010.

- [10] Carvajal R, Wessel N, Vallverd M, Caminal P, Voss A. Correlation dimension analysis of heart rate variability in patients with dilated cardiomyopathy. *Comput Meth Prog Bio*, 78:133–140, 2005.
- [11] Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48:1282–1291, 2001.
- [12] Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Bella PD, Montano N, Cogliati C, Somers VK, Mallani A, Porta A. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*, 112:465–470, 2005.
- [13] Pincus S. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:2297–2301, 1991.
- [14] Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos*, 5:110–117, 1994.
- [15] Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 266:H1643–H1656, 1994.
- [16] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278:H2039–H2049, 2000.
- [17] Zebrowski JJ, Baranowski R. Direct Observation of homoclinic orbits in human heart rate variability. *Phys Rev*, strona E67:056216, 2003.
- [18] Zebrowski JJ, Poplawska W, Baranowski R, Buchner T. Measuring the complexity of non-stationary time series – nonlinear interpretations of selected physiological processes. *Acta Phys Polon*, 30:2547–2570, 1999.
- [19] Cheng D, Tsai S, Hong C, Yang AC. Reduced physiological complexity in robust elderly adults with the APOE epsilon4 allele. Sorensen TI. *PloS One*, 4:e7733, 2009.
- [20] Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic com-plexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging*, 23:23–26, 2002.
- [21] Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S, Pikkujamsa S, Koivisto AM, Reinikainen P, Airaksinen KEJ. Altered Complexity and Correlation Properties of R-R Interval Dynamics Before the Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*, 100:2079–2084, 1999.

- [22] Seely JE, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical Care*, 8:R367–R384, 2004.
- [23] Hartman ML, Pincus SM, Johnson ML, Matthews DH, Faunt LM, Vance ML, Thorner MO, Veldhuis JD. Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release. *J Clin Invest*, 94:1277–1288, 1994.
- [24] van den Berg G, Pincus SM, Frolich M, Veldhuis JD, Roelfsema F. Reduced disorderliness of growth hormone release in bio-chemically inactive acromegaly after pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*, 138:164–169, 1998.
- [25] Wessel N, Ziehmann C, Kurths J, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Phys Rev E*, 61:733–739, 2000.
- [26] Allen RL, Mills D. *Signal Analysis: Time, Frequency, Scale, and Structure*. Wiley-IEEE Press, January 2 2004.
- [27] Arfken GB, Weber HJ. *Mathematical Methods for Physicists*. Elsevier Academic Press, 2005.
- [28] Paris RB, Kaminski D. *Asymptotics and Mellin-Barnes Integrals*. Cambridge University Press, 2001.
- [29] Shumway RH, Stoffer DS. *Time Series Analysis and Its Applications With R Examples, Second Edition*. Springer, 2006.
- [30] Teich M, Lowen S, Vibe-Rheymer, Heneghan C. Heart rate variability: measures and models. *Nonlinear Biomedical Signal Processing, Dynamic Analysis and Modelling*. New York: IEEE Press, II:159–213, 2001.
- [31] Hilborn R. *Chaos and Nonlinear Dynamics: An introduction for Scientists and Engineers*. Oxford University Press, New York, 2001.
- [32] Strogatz SH. *Nonlinear Dynamics And Chaos: With Applications To Physics, Biology, Chemistry, And Engineering (Studies in Nonlinearity)*. Westview Press, January 19 2001.
- [33] Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*, 108:1221–1226, 2003.

- [34] Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Mueller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D, Zareba W. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *J Am Coll Cardiol*, 52:1353–1365, 2008.
- [35] Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT Jr, Schömig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*, 353:1390–1396, 1999.
- [36] Guzik P, Schmidt G. Turbulencja rytmu serca – nowa elektrokardiograficzna metoda oceny ryzyka po zawale serca. *Folia Cardiol*, 8:597–603, 2001.
- [37] Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A*, 364:423–434, 2006.
- [38] Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hnatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*, 367:1674–1681, 2006.
- [39] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Bauer A, Schneider R, Barthel P, Schmidt G. Impact of anchor interval filter on deceleration capacity. *Folia Cardiol Excerpta*, 3 Supl. A:15 (streszczenie), 2008.
- [40] Guzik P, Bauer A, Piskorski J, Krauze T, Kantelhardt J, Schneider R, Barthel P, Wykretowicz A, Schmidt G, Wysocki H. Heart rate asymmetry is related to heart rate deceleration but not acceleration capacity in healthy people. *Book of abstracts: 12th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Athens, Greece, June 7-9*, strony 83–001 (streszczenie), 2007.
- [41] Guzik P. *Asymetria rytmu serca, krótko- i długotrwałe składowe zmienności rytmu serca u zdrowych osób*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2009.
- [42] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Schneider R, Wesseling KH, Wykretowicz A, Wysocki H. The influence of changing respiratory rate on HRV is portrayed by descriptors of Poincaré plot analysis. *Folia Cardiol*, 12 Supl D:17–20, 2005.

- [43] Tulpo M, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T, Huikuri H. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, 71:H244–H252, 1996.
- [44] Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*, 48:1342–1347, 2001.
- [45] Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas*, 28:287–300, 2007.
- [46] Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283:H1873–H1886, 2002.
- [47] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Schneider R, Wesseling KH, Wykretowicz A, Wysocki H. The autonomic modulating effects of changing respiratory rate on HRV are portrayed by novel descriptors of Poincaré plot analysis. *Folia Cardiol*, 12 Supl C:13–24 (streszczenie), 2005.
- [48] Guzik P, Piskorski J. Decomposition of the comet-like Poincaré plots of RR intervals. *Folia Cardiol*, 12 Supl D:432–435, 2005.
- [49] Guzik P, Wykretowicz A, Krauze T, Piskorski J, Adamska K, Milewska A, Wesseling KH, Wysocki H. Add-on therapy with a nighttime dose of doxazosin in patients with uncontrolled hypertension: effects on autonomic modulation of the cardiovascular system. *Hypertension research*, 31:443–53, 2008.
- [50] Piskorski J, Ellert J, Guzik P, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Dekompozycja złożonych wykresów Poincaré częstości rytmu serca. *Folia Cardiol*, 13 Supl A:10 (streszczenie), 2006.
- [51] Piskorski J, Guzik P. Decomposition of comet-like shape of Poincaré plot. *Folia Cardiol*, 12 Supl C:89 (streszczenie), 2005.
- [52] Wykretowicz M, Krauze T, Guzik P, Piskorski J, Czechowska J, Wysocki H. Zależność kształtu wykresu Poincaré odstępów RR od liczby oddechów u zdrowych osób. *Folia Cardiol*, 13 Supl A:19 (streszczenie), 2006.
- [53] Piskorski J, Guzik P. Filtering Poincaré plots. *CMST*, 11:39–48, 2005.
- [54] Ott E. *Chaos in dynamical systems*. Cambridge University Press, 1993.

- [55] Piskorski J, Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49:1289–1297, 2011.
- [56] Piskorski J, Guzik P. Website on the heart rhythm structure and heart rhythm asymmetry. (<http://hrstruct.org>).
- [57] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals. *Biomed Tech*, 51:272–275, 2006.
- [58] Piskorski J, Guzik P. How heart rate asymmetry arises from the analysis of time irreversibility of the RR time series. In: *Proceedings of the 6th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, Berlin, Germany*, P015:1–4, 2010.
- [59] Karmakar CK, Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Defining asymmetry in heart rate variability signals using a Poincaré plot. *Physiol Meas*, 30:1227–1240, 2009.
- [60] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Partitioning total heart rate variability. *Int J Cardiol*, 24:137–139, 2010.
- [61] Karmakar CK, Khandoker AH, Gubbi J, Palaniswami M. Modified ehlers' index for improved detection of heart rate asymmetry in poincaré plot. *CinC*, 36:169–172, 2009.
- [62] Guzik P, Zuchowski B, Blaszyk K, Seniuk W, Wasniewski M, Gwizdala A, Wykretowicz A, Piskorski J. Asymmetry of the variability of heart rate and conduction time between atria and ventricles. *Circ J*, 77:2904–2911, 2013.
- [63] Piskorski J, Guzik P. Compensatory properties of heart rate asymmetry. *J Electrocardiol*, 45:220–224, 2012.
- [64] Guzik P, Piskorski J. Asymmetric properties of short-, long-term and total heart rate variability. *Proceedings of the 6th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, Berlin, Germany*, P083:1–3, 2010.
- [65] Guzik P, Cygankiewicz I, Piskorski J, Chudzik M, Wranicz JK. Asymetria rytmu serca jest obecna u chorych z migotaniem przedsionków. *Folia Cardiol Excerpta*, 2 Supl A:7–25 (streszczenie), 2007.
- [66] Guzik P, Cygankiewicz I, Piskorski J, Chudzik M, Wranicz JK. Heart rate asymmetry is present in atrial fibrillation. *Book of abstracts: 12th Congress of the Internatio-*

- nal Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Athens, Greece, June 7-9, strony 110–P021, 2007.*
- [67] Guzik P, Czyż K, Bobkowski W, Wieczorek-Filipiak M, Piskorski J, Krauze T, Siwińska A. Związek między spoczynkową liczbą oddechów a asymetrią rytmu serca. *Folia Cardiol Excerpta*, 2 Supl A:13–52 (streszczenie), 2007.
- [68] Guzik P, Orłowska-Baranowska E, Piskorski J, Baranowski R. Expression of heart rate asymmetry is related to the NYHA class of heart failure in patients with aortic stenosis. *Book of abstracts: 12th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Athens, Greece, June 7-9*, strony 91–O33 (streszczenie), 2007.
- [69] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Rutkowska A, Milewska A, Wykretowicz A, Wysocki H. Heart rate asymmetry is related to spontaneous baroreflex sensitivity. *Book of abstracts: 12th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Athens, Greece, June 7-9*, strony 99–O67 (streszczenie), 2007.
- [70] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Rutkowska A, Milewska A, Wykretowicz A, Wysocki H. Ekspresja asymetrii rytmu serca jest związana z autonomiczną modulacją czynności układu krążenia. *Folia Cardiol Excerpta*, 2 Supl A:14–53, 2007.
- [71] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Rutkowska A, Milewska A, Wykretowicz A, Wysocki H. Wpływ pionizacji na asymetrię i zmienność rytmu serca oraz odruch z baroreceptorów. *Folia Cardiol Excerpta*, 2 Supl A:14–54 (streszczenie), 2007.
- [72] Guzik P, Piskorski J, Contreras P, Migliaro ER. Asymmetrical properties of heart rate variability in type 1 diabetes. *Clin Auton Res*, 20:255–257, 2010.
- [73] Guzik P, Piskorski J, Awan K, Krauze T, Fitzpatrick M, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea and heart rate asymmetry microstructure during sleep. *Clin Auton Res*, 23:91–100, 2013.
- [74] Krauze T, Guzik P, Piskorski J, Wykretowicz A, Wysocki H. Asymetria rytmu serca w czasie wolnego oddychania u zdrowych osób. *XVI Konferencja Szkoleniowa, XII Międzynarodowa Konferencja Wspólna Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology.*, strony T. 5 supl. B, s. 6., Zakopane Kościelisko, 3-6 Marca 2010. *Folia Cardiol. Excerpta*.
- [75] Krauze T, Guzik P, Piskorski J, Wykretowicz A, Wysocki H. Wpływ fazy oddychania na zmienność i asymetrię rytmu serca oraz wrażliwość baroreceptorów. *IX*

- Międzynarodowa Konferencja International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology oraz Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego., strony T. 2 suppl. A, s. 13., Zakopane Kościelisko, 14-17 Marca 2007. Folia Cardiol. Excerpta.
- [76] Piskorski J, Guzik P. The structure of heart rate asymmetry: Deceleration and acceleration runs. *Physiol Meas*, 32:1011–1023, 2011.
- [77] Ramirez JA, Rodrigues E, Echeverria JC. A DFA approach for assessing asymmetric correlations. *Physica A*, 388:2263–2270, 2009.
- [78] Rivera-Castroa MA, Mirandaa JGV, Cajueirob DO, Andradea RFS. Detecting switching points using asymmetric detrended fluctuation analysis. *Physica A*, 391:170–179, 2012.
- [79] Guzik P, Piskorski P, Krauze T, Narkiewicz K, Wykretowicz A, Wysocki H. Asymmetric features of short-term blood pressure variability. *Hypertens Res*, 33:1199–1205, 2010.
- [80] Guzik P, Piskorski J, Ellert J, Krauze T. Asymmetry of haemodynamic variability in healthy people. *Proceedings of the 8th the European Study Group on Cardiovascular Oscillations*, Trento Włochy, 25–28 Maja 2014.
- [81] Porta A, Casali KR, Casali AG, Gnecci-Ruscione T, Tobaldini E, Montano N, et al. Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295:R550–R557, 2008.
- [82] Piskorski J, Ellert J, Krauze T, Grabowski W, Wykretowicz A, Guzik P. Testing heart rate asymmetry in long, nonstationary 24-hour *RR*-intervals time series. In review, 2019.
- [83] Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J*, 123:704–10, 1992.
- [84] Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen J, Ikaheimo MJ, Castellanos A, Myerburg RJ. Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*, 93:1836–44, 1996.
- [85] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Bychowicz B, Wesseling KH, Schneider R, Girguś P, Wykretowicz A, Wysocki H. Numerical descriptors of Poincaré plots analysis of

- RR* intervals are related to baroreflex sensitivity and hemodynamic parameters in healthy people. *Folia Cardiol*, 12 Supl D:56–59, 2005.
- [86] Toichi M, Sugiura T, Murai T, Sengoku A. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. *J Auton Nerv Syst*, 62:79–84, 1997.
- [87] Copie X, Le Heuzey JY, Iliou MC, Khouri R, Lavergne T, Pousset F, Guize L. Correlation between time-domain measures of heart rate variability and scatterplots in postinfarction patients. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19:342–7, 1996.
- [88] Carrasco S, Gaitan MJ, Gonzalez R, Yanez O. Correlation among Poincare plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability. *J Med Eng Technol*, 25:240–8, 2001.
- [89] Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE, Cast Investigators. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16:13–20, 2005.
- [90] Wolfowitz J. Asymptotic distribution of runs up and down. *Ann Math Statist*, 15:163–172, 1944.
- [91] Levene H, Wolfowitz J. The covariance matrix of runs up and down. *Ann Math Statist*, 15:58–69, 1944.
- [92] Madalena Costa, Ary L. Goldberger, C.-K. Peng. Broken asymmetry of the human heartbeat: Loss of time irreversibility in aging and disease. *Phys. Rev. Lett.*, 95:198102, Nov 2005.
- [93] Porta P, D’addio G, Bassani T, Maestri R, Pinna GD. Assessment of cardiovascular regulation through irreversibility analysis of heart period variability: A 24 hours holter study in healthy and chronic heart failure populations. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 367:1359–1375, 2009.
- [94] Klintworth A, Ajtay Z, Paljunite A, Szabados S, Hejjel L. Heart rate asymmetry follows the inspiration/expiration ratio in healthy volunteers. *Physiol Meas*, 33:1717–31, 2012.
- [95] Karmakar C, Khandoker A, Palaniswami M. Heart Rate Asymmetry in Altered Parasympathetic Nervous System Activity. *Comput Cardiol*, 37:601–604, 2010.

- [96] Karmakar C, Khandoker A, Palaniswami M. Investigating the changes in heart rate asymmetry HRA with perturbation of parasympathetic nervous system. *Australas Phys Eng Sci Med*, 35:465–474, 2012.

Streszczenie

Dynamiczna ocena asymetrycznych cech kardiologicznych ciągów czasowych

Wstęp: Asymetria rytmu serca (ang. HRA) wyraża nierówny wkład zwolnień i przyspieszeń do całkowitej zmienności rytmu serca. Hipotezy jakie zostały postawione i zbadane w tej pracy to: 1. asymetria rytmu serca jest zjawiskiem dynamicznym i ekspresja tego zjawiska zmienia się w ciągu doby, 2. asymetria jest obserwowalna zarówno w całym nagraniu, jak i w przesuwającym się oknie, 3. można założyć dwa sposoby budowania HRA w całym nagraniu: (a) lokalne występowanie wysokich wartości HRA, które powodują, że w całym nagraniu obserwowalna jest asymetria, (b) przez większość czasu obserwacji serce wykazuje cechy asymetryczne i dzięki temu również w całym nagraniu obserwowana jest asymetria – założono, że przypadek (b) jest prawdziwy, 4. możliwe jest skonstruowanie testu statystycznego na istnienie HRA dla pojedynczego nagrania.

Cel: Celem pracy była ocena dynamicznych cech asymetrii wybranych kardiologicznych ciągów czasowych na przykładzie odstępów RR , zaproponowanie nowych spójnych metod badania wariacyjnej aspektów HRA oraz utworzenie i udostępnienie na wolnej licencji specjalistycznego oprogramowania ułatwiającego obliczanie deskryptorów HRA, a także całościową analizę takich ciągów.

Badani i metody: Do analizy rytmu serca wykorzystano 24-godzinne nagrania EKG uzyskane metodą Holtera pochodzące od 87 osób zdrowych (46 kobiet, średni wiek $35 \pm 7,4$ lat). Dla wszystkich nagrań obliczono parametry wariacyjne oraz deskryptory HRA całościowo oraz stosując 5-minutowe rozłączne okna danych. Obliczono uśrednione wartości dla tych okien. Stosując 5-minutowe okno danych wyznaczono stosunek czasu spędzonego w HRA dla każdego nagrania z osobna. W celu porównania udziałów zwolnień i przyspieszeń dla poszczególnych deskryptorów HRA użyto sparowanego testu Wilcozona. Zastosowano nowatorskie podejście do badania HRA dla pojedynczego nagrania, zliczając proporcję okien dla których kierunek nierówności wskazującej na asymetrię jest zgodny z założeniami i porównywano te wyniki z hipotezą zerową (H_0), mówiącą że proporcja ta jest równa 0.5. Istotność statystyczną HRA testowano przy użyciu jednostronnego testu

binomialnego.

Wyniki: Analiza całych 24-godzinnych nagrań EKG (bez użycia okien danych) wykazała asymetrię krótkoterminową, długoterminową, całkowitą w następujących proporcjach: 84%, 80%, 79%. Asymetrię rytmu serca przy użyciu 5-minutowego okna danych, wykorzystując uśrednione wartości parametrów HRA dla tych okien, stwierdzono dla następującego procenta analizowanych nagrań: HRA krótkoterminowa 82%, HRA długoterminowa 93%, HRA całkowita 93%. Wyniki dla czasu spędzonego w HRA przy użyciu 5-minutowego okna danych były następujące: HRA krótkoterminowa 82%, HRA długoterminowa 90% oraz HRA całkowita 89%. Wszystkie powyższe wyniki, uzyskane przy pomocy jednostronnego testu binomialnego, są wysoce istotnie statystycznie różne od przypadku symetrycznego (0,5). Wyniki jednostronnego testu binomialnego na HRA dla pojedynczego nagrania przy użyciu 5-minutowego okna danych, były wysoce istotnie statystycznie różne od przypadku symetrycznego (proporcja 0,5) z $p < 0,0001$, a mianowicie: HRA krótkoterminowa występowała w 92%, HRA długoterminowa w 91% oraz HRA całkowita w 91% wszystkich analizowanych nagrań. Dynamika HRA w ciągu doby została zobrazowana przy pomocy geometrycznej techniki wykresów Poincaré, w przypadku 24-godzinnego nagrania zastosowano 5-minutowe wykresy mini-Poincaré. W celu graficznego przedstawienia dynamiki HRA w ciągu doby, zostało pokazane jak zmieniają się w czasie nieznormalizowane parametry HRA obliczone na podstawie 5-minutowych rozłącznych okien danych pokrywających całe 24-godzinne nagranie.

Wnioski: Zjawisko asymetrii rytmu serca w długich 24-godzinnych nagraniach EKG uzyskanych metodą Holtera jest zjawiskiem dynamicznym oraz zmiennym w ciągu doby. Ponadto na podstawie zależności pomiędzy nieznormalizowanymi parametrami HRA można podejrzewać, że asymetria rytmu serca w długich 24-godzinnych nagraniach wykazuje cechy rytmu dobowego. Wydaje się, że zarówno występowanie zjawiska HRA jak i jego dynamika oraz cechy tej dynamiki dla długich oraz krótkich nagrań, może być związane z modulacją współczulno-przywspółczulną.

Summary

Dynamic study of the asymmetric properties of selected cardiac time series

Introduction: Heart rate asymmetry (HRA) expresses the unequal contribution of decelerations and accelerations to heart rate variability. The hypotheses that have been put forward and tested in this work are the following: 1. HRA is a dynamic phenomenon and its expression changes throughout the day, 2. asymmetry is observable both in the complete recording and in a sliding window, 3. two ways in which HRA comes into existence can be put forward: (a) local high values of HRA causes the whole recording to be asymmetric, (b) heart rate is asymmetric through out the whole observation time, therefore the whole recording is asymmetric – it is hypothesized in this paper that (b) is true, 4. it is possible to construct a statistical test for the existence of HRA for a single recording.

Aim: The aim of this work was to study the asymmetric properties of selected cardiac time series, e.g. the *RR* time series, formation of new, consistent ways of studying variance based HRA and building a specialized software suit with open source license for the analysis of such series and the calculation of HRA.

Materials and methods: For the analysis of heart rhythm 87 24 hour ECG Holter recordings from healthy people (46 women, mean age 35 ± 7.4 years). For all recordings variance based HRV and HRA descriptors were calculated both for the whole recordings and for 5-minute disjoint windows. For these windows average values were calculated. With the use of the 5-minute windows the proportion of the time in HRA was calculated for each window. To compare deceleration and acceleration based descriptors the paired Wilcoxon test was used. A new and original approach to establishing the existence of HRA in a single recording was used, namely, the proportion of windows with HRA was calculated for each recording and this proportion was compared to the zero hypothesis (H_0) value of 0.5. The statistical significance was established with the use of a one-sided binomial test.

Results: The analysis of whole 24-hour ECG recordings (without windowing) establi-

shed the existence of short and long-term as well as total HRA with the respective proportions of 84%, 80% and 79% of all analyzed recordings. The results for the windowed analysis, using average values of HRA over the windows were the following: short-term HRA 82%, long-term HRA 93% and total HRA 93% of all analyzed recordings. The results for time spent in asymmetry were the following: short-term HRA 82%, long-term HRA 90% and total HRA 89%. All these results, established with the use of one-sided binomial tests are highly statistically significantly different from the symmetric case (0.5). The results of the one-sided binomial test for the presence of HRA for a single recording with the use of the 5-minute window were highly statistically different from the symmetric case (shuffled data) with $p < 0.0001$, namely short-term HRA was present in 92%, long-term HRA in 91% and total HRA in 91% of all analyzed recordings. The dynamics of HRA during the day was demonstrated with the use of the geometric technique of the Poincaré plot, and for the 24-hour recordings 5-minute mini-Poincaré plots were used.

Conclusion: The HRA phenomenon in 24-hour ECG Holter recordings is a dynamic phenomenon which varies throughout the day. Based on the revealed relations between non-normalized HRA parameters it can be hypothesized that the presence of HRA in such recordings has the characteristics of circadian rhythm. It seems reasonable to hypothesize, that both the presence of HRA as well as its dynamics and the characteristics of this dynamics for long and short recordings is driven by the parasympathetic branch of the autonomous nervous system.