

lek. Dominika Zalas

Asymetria rytmu serca u dzieci zdrowych

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

Promotor: prof. dr hab. Waldemar Bobkowski



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

*Uczony nie bada natury dlatego, że jest to pożyteczne.
On bada ją, ponieważ sprawia mu to przyjemność;
ta z kolei znajduje swe źródło w pięknie natury.*

Henri Poincaré

Podziękowania

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi prof. dr hab. Waldemarowi Bobkowskiemu za opiekę promotorską i zaangażowanie w powstanie niniejszej rozprawy – za inspirację i innowacyjne podejście do tematu, za cenne merytoryczne wskazówki i sugestie, które wpłynęły na ostateczny kształt tej pracy, jak również cierpliwość i wszelką okazaną pomoc. Pragnę także podziękować za całą życzliwość okazaną mi podczas kilkuletniej opieki naukowej oraz naukowe wsparcie w trakcie studiów doktoranckich. Serdecznie dziękuję moim rodzicom – Mamie i Tacie za bezgraniczną wiarę i za to, że zawsze mogłam na nich liczyć. Podziękowania kieruję również w stronę mojego Brata za jego wsparcie i motywację.

Spis treści

SPIS TREŚCI	4
SPIS STOSOWANYCH SKRÓTÓW	6
1 WSTĘP.....	8
1.1 CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA	8
1.2 ZMIENNOŚĆ RYTMU SERCA	10
1.2.1 Metody analizy odstępów RR	11
1.2.2 Wykresy Poincaré w analizie zmienności rytmu zatokowego	12
1.2.3 Interpretacja kliniczna zmienności rytmu zatokowego	15
1.2.4 Zmienność rytmu zatokowego u dzieci.....	16
1.3 ASYMETRIA RYTMU SERCA	17
1.3.1 Definicja asymetrii rytmu serca.....	17
1.3.2 Struktura asymetrii rytmu serca.....	18
2 HIPOTEZY BADAWCZE	21
3 CELE PRACY	22
4 MATERIAŁ I METODY	23
4.1 WZGLĘDY ETYCZNE	23
4.2 GRUPA BADANA	23
4.3 MONITOROWANIE EKG METODĄ HOLTERA	24
4.4 ANALIZA ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA	25
4.4.1. Wykresy Poincaré odstępów RR.....	25
4.5 ANALIZA ASYMETRII RYTMU SERCA	27
4.5.1 Analiza wariancji	27
4.5.2 Analiza liczby zwolnień i przyspieszeń.....	30
4.6 OBECNOŚĆ ASYMETRII RYTMU SERCA	30
4.7 STRUKTURA ASYMETRII SERCA.....	30
4.8 DANE PRZETASOWANE	31
4.9 ANALIZA STATYSTYCZNA	31
5 WYNIKI.....	32
5.1 GRUPA BADANA	32
5.2 PARAMETRY OCENY ZMIENNOŚCI RYTMU ZATOKOWEGO.....	32
5.3 PARAMETRY ASYMETRII RYTMU SERCA.....	33
5.4 OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ASYMETRII RYTMU SERCA U DZIECI	35
5.5 STRUKTURA ASYMETRII RYTMU SERCA U DZIECI.....	36
5.6 DANE PRZETASOWANE	40
6 Dyskusja.....	44
6.1 PARAMETRY ASYMETRII RYTMU SERCA U DZIECI.....	44
6.2 ASYMETRYCZNE ZJAWISKA FIZJOLOGICZNE	45
6.2.1 Odruch z baroreceptorów	45
6.2.2 Asymetria zmienności ciśnienia tętniczego	46
6.2.3 Turbulencja rytmu serca	47
6.2.4 Asymetria czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.....	48
6.3 METODY OCENY ASYMETRII RYTMU SERCA W LITERATURZE	49
6.4 ZNACZENIE ASYMETRII RYTMU SERCA.....	49
6.4.1 Asymetria rytmu serca u zdrowych	49
6.4.2 Asymetria rytmu serca u płodów.....	51
6.4.3 Asymetria rytmu serca w niewydolności serca	52
6.4.4 Asymetria rytmu serca w zaburzeniach rytmu serca.....	53
6.4.5 Asymetria rytmu serca w innych stanach klinicznych.....	53
6.5 ZNACZENIE KLINICZNE ASYMETRII RYTMU SERCA U DZIECI.....	54

6.6 STRUKTURA ASYMETRII RYTMU SERCA	56
6.6.1 Ocena struktury asymetrii rytmu serca w stanach klinicznych	57
6.6.2 Ocena struktury asymetrii rytmu serca u dzieci.....	59
6.7 OGRANICZENIA BADANIA.....	59
6.8 NOWATORSTWO PRACY.....	60
7 PODSUMOWANIE	61
8 WNIOSKI	62
9 SPIS RYCIN	63
10 SPIS TABEL.....	64
11 BIBLIOGRAFIA.....	65
STRESZCZENIE	71
ABSTRACT	72

Spis stosowanych skrótów

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit hyperactivity disorder*);

AF – migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*);

ANS – autonomiczny układ nerwowy (ang. *autonomic nervous system*);

AR_i – seria składająca się z przyspieszeń w liczbie *i* (ang. *AR – acceleration run*);

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*);

BP – ciśnienie tętnicze (ang. *blood pressure*);

BPV – zmienność ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure variability*);

C1a – udział przyspieszeń w krótkoterminowej HRV;

C1d – udział zwolnień w krótkoterminowej HRV;

C2a – udział przyspieszeń w długoterminowej HRV;

C2d – udział zwolnień w długoterminowej HRV;

Ca – udział przyspieszeń w całkowitej HRV;

Cd – udział zwolnień w całkowitej HRV;

COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*);

CL – długoterminowa składowa całkowitej HRV;

CLa – długoterminowa składowa całkowitej HRV wynikająca z przyspieszeń;

CLd – długoterminowa składowa całkowitej HRV wynikająca ze zwolnień;

CS – krótkoterminowa składowa całkowitej HRV;

CSa – krótkoterminowa składowa całkowitej HRV wynikająca z przyspieszeń;

CSd – krótkoterminowa składowa całkowitej HRV wynikająca ze zwolnień;

DR_i – seria składająca się ze zwolnień w liczbie *i* (ang. *DR – deceleration run*);

EKG – elektrokardiogram;

HR – częstość rytmu serca (ang. *heart rate*);

HRA – asymetria rytmu serca (ang. *heart rate asymmetry*);

HRA1 – krótkoterminowa asymetria rytmu serca;

HRA2 – długoterminowa asymetria rytmu serca;

HRAkomp – zjawisko kompensacji asymetrii rytmu serca;

HRAN – asymetria rytmu serca związana z liczbą zwolnień i przyspieszeń rytmu serca;

HRAT – całkowita asymetria rytmu serca;

HRT – turbulencja rytmu serca (ang. *heart rate turbulence*);

HRV – zmienność rytmu serca (ang. *heart rate variability*);
na – bezwzględna liczba przyspieszeń;
Na – udział przyspieszeń w całkowitej liczbie odstępów RR o zmieniającym się czasie trwania między kolejnymi ewolucjami serca;
nd – bezwzględna liczba zwolnień;
Nd – udział zwolnień w całkowitej liczbie odstępów RR o zmieniającym się czasie trwania między kolejnymi ewolucjami serca;
NN – czas trwania odstępu RR pobudzeń normalnych;
NYHA – klasyfikacja New York Heart Association;
OSA – obturacyjny bezdech senny (ang. *obstructive sleep apnea*);
prc – percentyl;
RR_n – czas trwania aktualnego odstępu RR;
RR_{n+1} – czas trwania kolejnego odstępu RR;
SD1 – pierwiastek kwadratowy z wariancji krótkoterminowej HRV;
SD1a – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca;
SD1d – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca;
SD2 – pierwiastek kwadratowy z wariancji długoterminowej HRV;
SD2a – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca;
SD2d – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca;
SDNN – odchylenie standardowe odstępów RR pochodzenia zatokowego;
SDNNa – pierwiastek kwadratowy części całkowitej wariancji pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca;
SDNNd – pierwiastek kwadratowy części całkowitej wariancji pochodzącej ze zwolnień rytmu serca;
TO – początek turbulencji (ang. *turbulence onset*);
TS – nachylenie turbulencji (ang. *turbulence slope*);
V1 – wariancja krótkoterminowa;
V2 – wariancja długoterminowa;
VT – wariancja całkowita odstępów RR.

1 Wstęp

1.1 Częstość rytmu serca

Częstością rytmu serca (ang. *heart rate*, HR) nazywana jest liczba skurczów komór serca w określonej jednostce czasu, najczęściej jednej minucie (1). HR determinowana jest przez aktywność ośrodka bodźcotwórczego w sercu – podstawowym i fizjologicznym ośrodkiem jest węzeł zatokowy (2).

Węzeł zatokowy znajduje się w ścianie prawego przedsionka serca – pod nasierdziem ściany tylnej, pomiędzy ujściem żyły głównej górnej a grzebieniem granicznym (3). Zbudowany jest on ze szczególnej grupy miocytów, które nie posiadają własnego potencjału spoczynkowego, ale mają zdolność do spontanicznego, regularnego wywoływania potencjału czynnościowego. Wewnętrzna aktywność węzła zatokowego wynosi około 100-110 wywołanych potencjałów elektrycznych w ciągu 1 minuty i jest najszybsza spośród obecnych w sercu potencjalnych ośrodków bodźcotwórczych (tj. węzła przedsionkowo-komorowego, pęczka Hisa/włókien Purkiniego). Na aktywność wewnętrzną węzła zatokowego mają wpływ różne czynniki fizyczne, chemiczne i biologiczne.

Spośród czynników fizycznych wymienić można m.in. temperaturę – następuje przyspieszenie czynności serca przy wzroście temperatury (np. w gorączce), a zwolnienie przy ochłodzeniu (4). Także wielkość jam serca, pole otwarcia zastawek serca, objętość krwi powracającej do serca (zwiększony powrót żylny powoduje wzrost HR poprzez pobudzenie mechanoreceptorów w ścianie przedsionka, co opisuje odruch Bainbridge’a (5)) oraz obciążenie następcze (zwiększenie obciążenia następczego powoduje kompensacyjne przyspieszenie czynności serca (6)) wpływają na częstość wywoływanych potencjałów w węźle zatokowym. Wzrost ciśnienia tętniczego odbierany przez baroreceptory aorty i dużych tętnic powoduje spadek częstości depolaryzacji węzła zatokowego, przeciwnie spadek ciśnienia tętniczego podwyższa HR, co mediowane jest m.in. przez część współczulną i przywspółczulną autonomicznego układu nerwowego (ang. *autonomic nervous system*, ANS) (7).

Liczne czynniki chemiczne modyfikują wewnętrzną aktywność węzła zatokowego, przede wszystkim stężenie jonów, takich jak Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- . Są to jony znajdujące się po obu stronach błony komórkowej miocytów węzła zatokowego, a ich transport (bierny lub czynny) wpływa na polaryzację błony komórkowej. Dla

przykładu hiperkaliemia prowadzi do bradykardii, z kolei hipokaliemia powoduje przyspieszenie HR (8), odwrotnie zaś hiperkalcemia – powoduje tachykardię, a hipokalcemia bradykardię (9). Wzrost pH powoduje zwiększenie aktywności węzła zatokowego (9). Hipoksja tkankowa prowadzi do dezaktywacji pompy jonowej zależnej od ATP, co uniemożliwia właściwy transport jonów przez błonę komórkową (zwłaszcza jonów K^+ do komórki), a w konsekwencji powoduje bradykardię, aż do całkowitego zatrzymania aktywności węzła zatokowego (10).

HR w warunkach fizjologicznych jest zależna od wielu czynników wpływających na ANS, w tym od aktywności fizycznej, stanu emocjonalnego, pory dnia, oddychania, zmian ciśnienia tętniczego (11). Znaczące są wpływy biologiczne powodowane przez różne substancje neuroprzekaźnikowe związane z ANS, ale także z innymi układami regulacyjnymi, w tym hormony i cytokiny. Do węzła zatokowego docierają włókna części współczulnej i przywspółczulnej ANS. Część współczulna ANS powoduje przyspieszenie czynności bodźcotwórczej węzła zatokowego – uwalniane neuroprzekaźniki: noradrenalina i adrenalina poprzez receptory beta-adrenergiczne aktywują białko Gs. To z kolei powoduje zwiększenie aktywności cykazy adenylowej i kinazy białkowej A, a w konsekwencji otwarcie kanałów wapniowych i zwiększenie stężenia zjonizowanego wapnia w komórce węzła zatokowego (11). Napływające jony Ca^{2+} szybko zwiększają ładunek dodatni wewnątrz miocyta, skracając czas potrzebny do osiągnięcia progu pobudliwości i przyspieszając częstość depolaryzacji węzła.

Przywspółczulnie węzeł zatokowy unerwiany jest głównie przez prawy nerw błędny. Wydzielana przez nerw błędny acetylocholina wiąże się z receptorami muskarynowymi typu 2, aktywuje białko Gi, które z kolei zmniejsza aktywność cykazy adenylowej, inaktywuje białko A, a w efekcie prowadzi do otwarcia kanałów potasowych. Powoduje to hiperpolaryzację błony komórkowej miocyta, wydłuża czas potrzebny do osiągnięcia progu pobudzenia i prowadzi do zwolnienia HR. Wypadkowa działania części współczulnej i przywspółczulnej ANS jest główną determinantą HR (11).

Wśród czynników biologicznych istotną funkcję pełnią hormony tarczycy – wykazano bezpośredni wpływ trójiodotyroniny na wzrost częstości depolaryzacji komórek węzła zatokowego poprzez zmianę aktywności transporterów jonowych (Na^+ i Ca^{2+}) przez błonę komórkową (12,13). Cytokiny prozapalne, np. interleukina 1-beta i czynnik martwicy nowotworów-beta hamują spontaniczną aktywność miocytów w węźle zatokowym, co może osłabiać dominację węzła zatokowego jako głównego ośrodka bodźcotwórczego w sercu i promować arytmie przedsionkowe (14).

Pomiar HR jest jednym z podstawowych elementów oceny fizycznej każdego pacjenta, pomaga w określeniu ciężkości przebiegu chorób i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych (15). U dzieci HR jest także elementem wielu skal, wytycznych i narzędzi klinicznych, np. kryteriów rozpoznania posocznicy czy schematów Pediatric Advanced Life Support (15). Z wiekiem częstość pracy serca zmniejsza się (*Tab. 1.1*) (16).

Tab. 1.1 Tabela przedstawiająca częstość rytmu serca (HR) w populacji pediatrycznej w zależności od wieku.

Wiek [lata]	HR wg APLS [skurcze/min]	HR wg PALS [skurcze/min]	HR wg EPLS [skurcze/min]
Noworodek	110-160	85-205	85-205
0-1	110-160	100-190	100-180
1-2	100-150	100-190	100-180
2-5	95-140	60-140	60-140
5-10	80-120	60-140	60-140
10-12	80-120	60-100	60-100
12-18	60-100	60-100	60-100

Wytyczne Advance Pediatric Life Support (Australia) - APLS, Pediatric Advanced Life Support (American Heart Association) – PALS, European Pediatric Life Support – EPLS.

1.2 Zmienność rytmu serca

Czas upływający pomiędzy kolejnymi skurczami serca nie jest identyczny. U osób zdrowych w spoczynku częstość spontanicznych depolaryzacji węzła zatokowego stale ulega fluktuacjom, jak określił to Shaffer i wsp.: „A healthy heart is not a metronome” (zdrowe serce nie jest metronomem) (17). Fluktuacje te wynikają ze złożonych interakcji pomiędzy różnymi układami w organizmie, występują w każdym wieku i są istotnym odzwierciedleniem prawidłowych mechanizmów homeostatycznych układu krążenia (18), a także umożliwiają przystosowanie do zmieniającego się otoczenia organizmu (19).

Dokładna analiza zmienności zatokowego rytmu serca (ang. *heart rate variability*, HRV) możliwa jest wyłącznie z wykorzystaniem zapisów elektrokardiograficznych, które umożliwiają rozpoznanie lub uprawdopodobnienie pochodzenia rytmu jako zatokowe. Również tylko EKG umożliwia wykrycie różnych zaburzeń rytmu serca w sposób nieinwazyjny. HRV w warunkach fizjologicznych musi opierać się jedynie na rytmie zatokowym. Do oceny HRV właściwą byłaby ocena odstępów pomiędzy

załamkami P w zapisie EKG. Jednakże z uwagi na charakter tych załamków – ich szerokość oraz zmienny i nie zawsze łatwy do wyznaczenia szczyt załamka (Ryc. 1.1), trudnym byłoby dokładne określenie odstępów PP. Czas trwania cyklu serca mierzony jest jako czas upływający między kolejnymi depolaryzacjami komórek, przedstawionymi na EKG jako zespoły QRS. Ze względów praktycznych, zakładając niezmienny odstęp PR (co jest pewnym przybliżeniem fizjologicznym), do oceny HRV przyjęto wyznaczanie odstępów RR, załamek R jest bowiem często ostry i dobrze zdefiniowany (Ryc. 1.1) (17).



Ryc. 1.1 Fragment rytmu zatokowego z zaznaczoną strzałką załamkami P i R pobudzeń zatokowych oraz zaznaczonym odstępem RR. Górny wiersz – załamki R pobudzeń normalnych oznaczone literą N; środkowy wiersz: odstęp NN [ms]; dolny wiersz HR [skurczów/min]. Materiał własny (Schiller's Medilog® Darwin).

Wykorzystanie w medycynie komputerowych systemów przetwarzania danych w drugiej połowie XX wieku pozwoliło na ilościowe analizy serii odstępów RR oraz rejestrowanie dyskretnych różnic pomiędzy odstępami RR (20).

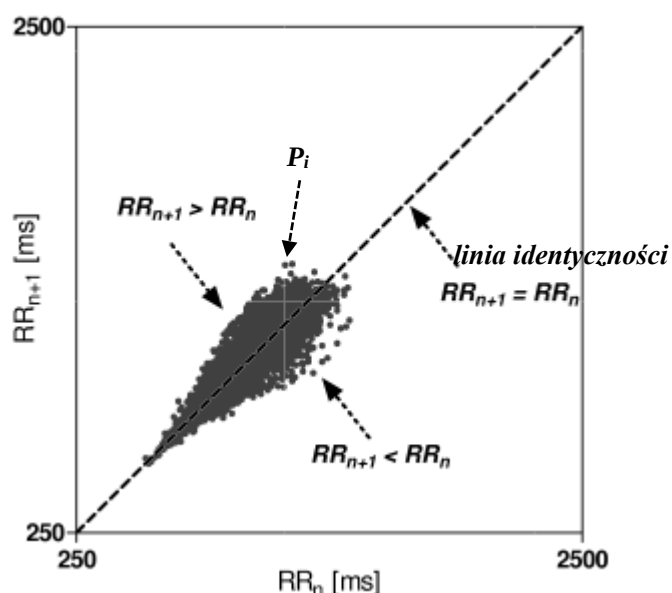
1.2.1 Metody analizy odstępów RR

Do oceny HRV wykorzystuje się analizę odstępów RR normalnych pobudzeń zatokowych (odstępów te określane są jako NN) w określonym przedziale czasowym (20). Klasycznie używane są metody oparte na zmienności, np. wariancja szeregu, wykresy Poincaré, techniki spektralne (za pomocą szybkiej transformacji Fouriera), falki, analizy oparte na złożoności, m.in. entropia przybliżona i z próby, dynamika symboliczna i metody fraktalne, a także bardziej specjalistyczne techniki, np. turbulencja rytmu serca,

beztrendowa analiza fluktuacji (21–25). Wśród wymienionych, w niniejszej pracy posługiwałam się metodami opartymi na analizie wykresów Poincaré opisanymi poniżej.

1.2.2 Wykresy Poincaré w analizie zmienności rytmu zatokowego

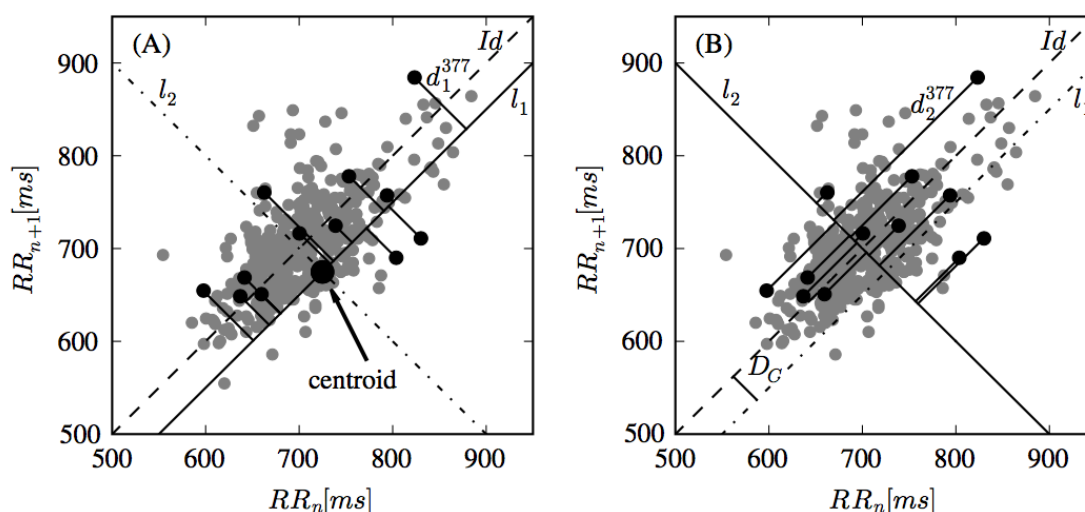
Na przełomie XIX i XX wieku, francuski matematyk Henri Poincaré opracował narzędzie ułatwiające interpretację skomplikowanych układów – stworzył wykres, który pozwolił mu rozwiązać problem astronomiczny zachowania się orbit trzech ciał niebieskich, oddziałujących na siebie wzajemnie polem grawitacyjnym (26). Później wykresy Poincaré znajdowały zastosowanie w innych niż astronomia dziedzinach nauki – fizyce, matematyce, meteorologii, biologii medycznej i medycynie. Do oceny HRV po raz pierwszy zostały one wykorzystane w 1992 roku przez Woo i wsp. u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu z osobami zdrowymi (27).



Ryc. 1.2 Przykładowy wykres Poincaré odstępów RR z 30-minutowego, spoczynkowego EKG z zaznaczoną linią identyczności i przykładowym punktem P_i – schemat wykresu Poincaré. Za zgodą: Guzik i wsp. 2006 (23).

Na wykresie Poincaré (Ryc. 1.2) na osi X przedstawione są odstępów RR_n , natomiast na osi Y odstępów RR_{n+1} , a więc te następujące bezpośrednio po odstępach RR_n . W ten sposób dowolny punkt P_i na wykresie określany może być współrzędnymi $P_i = (RR_n, RR_{n+1})$ i obrazuje dwa bezpośrednio sąsiadujące odstępów czasowe między uderzeniami serca. Linią identyczności nazywana jest linia przechodząca przez punkty dla których czas trwania aktualnego i następującego odstępów RR są identyczne ($RR_n = RR_{n+1}$). Punkty nad linią identyczności spełniają warunek $RR_n < RR_{n+1}$, co oznacza,

że każdy następny odstęp RR jest dłuższy od poprzedniego – obrazują zatem zwolnienie rytmu serca. Punkty pod linią idynczności spełniają warunek $RR_n > RR_{n+1}$, czyli każdy następny odstęp RR jest krótszy od poprzedniego – przedstawiają więc przyspieszenie rytmu serca. Obszar zajmowany przez punkty nad linią idynczności nie jest idynczny z tym zajmowanym przez punkty poniżej linii idynczności (Ryc. 1.2, 1.3).



Ryc. 1.3 Przykładowe wykresy Poincaré odstępów RR z zaznaczonym centroidem, linią idynczności (I_d), linią przechodzącą przez centroid równoległą do linii idynczności (l_1), linią przechodzącą przez centroid prostopadłą do linii idynczności (l_2), odległością punktów od l_1 (d_1) i odległością punktów od l_2 (d_2). Za zgodą autorów: Piskorski i Guzik, 2007 (24).

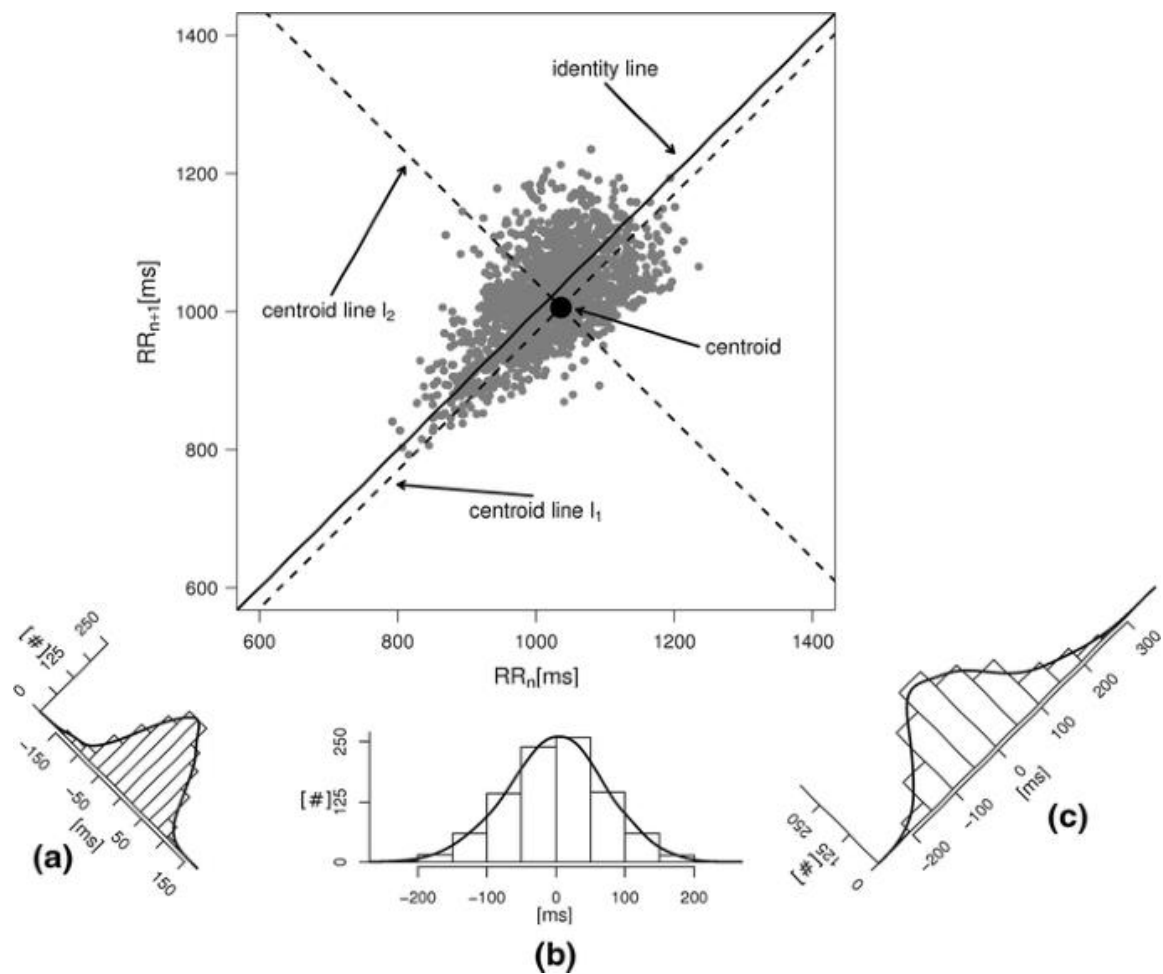
Linia l_1 (Ryc. 1.3) przechodzi przez centroid (geometryczny środek) uzyskanego wykresu i jest równoległa do linii idynczności (24). Odległość d_1 punktów znajdujących się na l_1 od linii idynczności jest na tyle mała, że nie ma to praktycznego znaczenia dla interpretacji wykresów Poincaré i może zostać pominięta. Właściwsze wydaje się zatem posługiwanie linią idynczności z jej jasną implikacją fizjologiczną – punkty powyżej ukazują zwolnienia HR, punkty poniżej przyspieszenia HR. Linia idynczności jest jedyną bezpośrednio fizjologicznie interpretowalną linią na wykresie Poincaré dla odstępów RR, linie l_1 oraz l_2 (prostopadła do linii idynczności) geometrycznie opisują wykres.

Brennan i wsp. dokonali ilościowej analizy wykresu Poincaré wykreślając histogramy z rzutów punktów tworzących wykres wzdłuż trzech linii obróconych wobec siebie o 45 stopni (Ryc. 1.4) (25):

- histogram wzdłuż linii l_2 obrazuje rozkład różnic trwania dwóch kolejnych odstępów RR. Wariancja tego rozkładu V_1 i pierwiastek kwadratowy wariancji

SD1 odpowiadają najszybszej możliwej zmienności rytmu i uważane są za miarę krótkoterminowej HRV;

- histogram wzdłuż osi X obrazuje rozkład czasu trwania odstępów RR, wariancja tego rozkładu odpowiada wariancji całkowitej (ang. *total variance*, VT), a jej pierwiastek kwadratowy (odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR) odpowiada mierze domeny czasowej – SDNN, całkowitej HRV;
- histogram wzdłuż linii l_1 obrazuje rozkład pochodnych średniej czasu trwania odstępów RR. Wariancja tego rozkładu V2 i pierwiastek kwadratowy wariancji SD2 są miarami długoterminowej HRV.



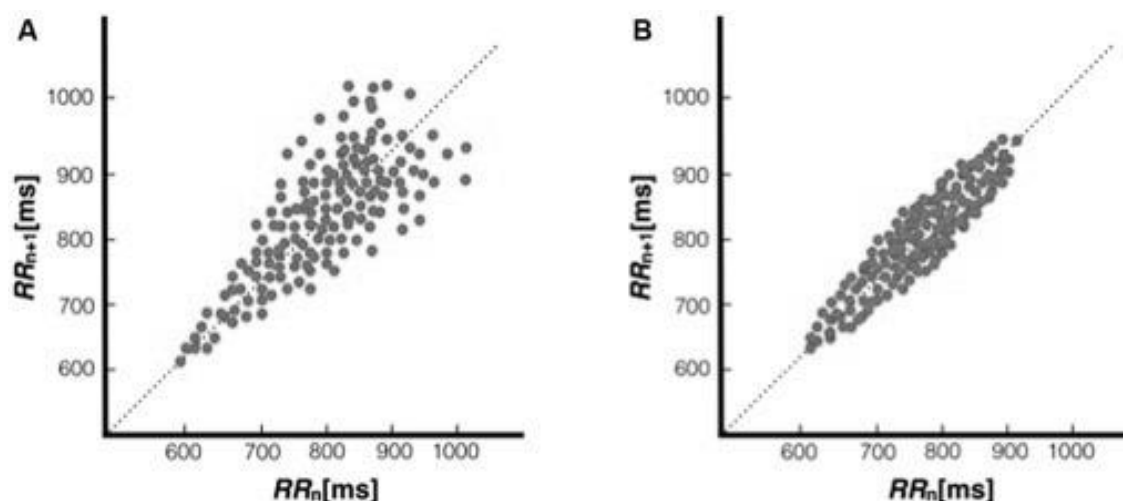
Ryc. 1.4 Wykres Poincaré z rzutami punktów na 3 linie i histogramami tych punktów. Opis w tekście. identity line – linia identyczności, centroid line l_1 – linia l_1 przechodząca przez centroid, centroid line l_2 – linia l_2 przechodząca przez centroid. Za zgodą autorów: Guzik i wsp., 2006 (23).

1.2.3 Interpretacja kliniczna zmienności rytmu zatokowego

U dorosłych HRV używana jest jako narzędzie kliniczne do oceny nieprawidłowości działania ANS i jego zdolności adaptacyjnych, jednakże dotychczas ma ograniczoną wartość kliniczną (20). Tę wartość stanowi zarówno wartość diagnostyczna, ale przede wszystkim prognostyczna.

Szereg chorób i stanów klinicznych prowadzi do zmian parametrów HRV u dorosłych, w tym m.in. ostre zespoły wieńcowe, cukrzyca, nikotynizm, otyłość, stres, nadciśnienie tętnicze, choroba Parkinsona (20). Dla przykładu, w przypadku zawału serca miary HRV ulegają redukcji już w pierwszych dobach (28,29), podobne zmiany obserwowane są z czasem u chorych z nadciśnieniem tętniczym (30,31). Z kolei u osób w pełnym poczuciu zdrowia obniżone parametry HRV mogą stanowić wczesny wskaźnik prognostyczny rozwoju chorób, np. kardiologicznych takich jak dusznica bolesna, choroba wieńcowa czy niewydolność serca (32,33).

Analiza kształtu wykresu Poincaré wykazuje jego zmiany w niektórych jednostkach chorobowych. Prawidłowy wykres Poincaré wizualnie jest szeroki i długi, przyjmuje kształt komety, co odzwierciedla dużą HRV (22,34). Szerokość wykresu opisywana jest przez SD1, natomiast długość przez SD2 (34). W przypadku chorych z niewydolnością serca wykresy mogą być wydłużone, wąskie w kształcie torpedy (Ryc. 1.5) lub bardziej owalne czy wachlarzowate (35).



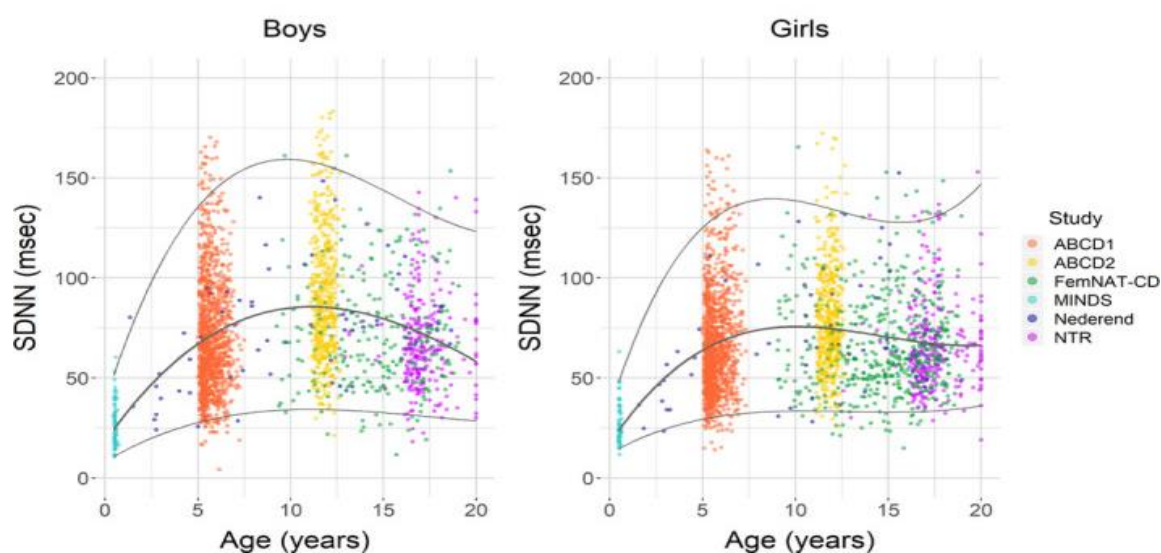
Ryc. 1.5 Przykładowe wykresy Poincaré odstępów RR z 30-minutowego, spoczynkowego EKG: A – osoba zdrowa, B – osoba z niewydolnością serca. Za: Quintana, 2014 (35).

U osób dorosłych wraz z wiekiem miary czasowe HRV zasadniczo ulegają obniżeniu (36–38). Wykazano również różnice pomiędzy kobietami i mężczyznami – u kobiet w porównaniu do mężczyzn obserwuje się niższe wartości SDNN (39).

1.2.4 Zmienność rytmu zatokowego u dzieci

Wiele prac opisuje HRV u dzieci np. oceniając różnice płciowe (40–53) oraz wpływ wieku (18,40–42,44–47,50–55). Generalnie, badania HRV u dzieci na podstawie SDNN, wykazały wzrost zmienności w pierwszych miesiącach życia, który jest skorelowany czasowo z procesem mielinizacji włókien nerwu błędnego (19,53). We wczesnym dzieciństwie HRV szybko rośnie, by później – około 11. roku życia wyrównać się i nie zmieniać w wieku nastoletnim (41,51).

Wpływ płci na zmiany HRV oceniano w różnych pracach naukowych (53). Część badań wykazała wyższe wartości HRV u chłopców (49,51), wiele innych z kolei nie wykazało różnic u obu płci lub były one minimalne (43,47,55,56). Na podstawie dostępnej literatury dotychczas nie określono jednoznacznie czy i jaki wpływ na HRV u dzieci ma płeć. Badanie Bobkowskiego i wsp. uwzględniające 100 zdrowych dzieci w szerokim zakresie wiekowym od wieku przedszkolnego do osiągnięcia dorosłości, nie wykazało obecności różnic pomiędzy chłopcami a dziewczętami (40). Poniższe wykresy przedstawiają zestawione dane o zmianach w zakresie HRV na podstawie SDNN u dzieci, w oparciu o szereg dostępnych badań z podziałem na płcie (Ryc. 1.6).



Ryc. 1.6 Wykresy punktowe przedstawiające zależność HRV od wieku u chłopców i dziewcząt z wygładzeniem mediany. Uwzględniono następujące badania: ABCD1 - Amsterdam Born Children and their Development 1; ABCD2 - Amsterdam Born Children and their Development 2; FemNAT-CD – the Neurobiology and Treatment of Adolescent Female Conduct Disorder; MINDS – the Mother-Infant Neurodevelopment Study; Nederland – badanie dr Ineke Nederland, NTR – Netherlands Twin Register. Boys – chłopcy, Girls – dziewczęta, Age – wiek, years – lata. Za Hartevelde i wsp., 2021(53).

HRV analizowano także u dzieci w różnych stanach chorobowych. Redukcję HRV obserwowano u dzieci z wrodzonymi wadami serca (57), także po operacjach kardiochirurgicznych (58), u dzieci z cukrzycą, które to zmiany obserwowane są zwłaszcza u dzieci z gorszą kontrolą glikemii (59,60). Z kolei u dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD) zauważono wzrost HRV w porównaniu do grupy kontrolnej (61).

1.3 Asymetria rytmu serca

Wizualna ocena wykresów Poincaré dla odstępów RR w układach RR_n , RR_{n+1} wykazuje, że górna i dolna część wykresu nie są równe. W 2006 r. Guzik i Piskorski zmodyfikowali metodę ilościowej oceny wykresu Poincaré zaproponowaną przez Brennana w celu porównania obu części tego wykresu (23). Podstawowa różnica polegała na rezygnacji z linii l_1 przechodzącej przez centroid wykresu Poincaré i zastąpienia jej linią identyczności. Do oceny wariancji punktów na wykresie Poincaré Guzik i Piskorski wykorzystali więc zamiast l_1 linię identyczności. Dzięki tej modyfikacji punkty znajdujące się nad linią identyczności odzwierciedlają wyłącznie zwolnienia pracy serca, a pod tą linią przyspieszenia. Z kolei punkty, które znajdują się na linii identyczności odpowiadają faktycznym kolejnym odstępom RR, tj. RR_n , RR_{n+1} , które mają ten sam czas trwania. Następnie, korzystając z addycyjnych wartości wariancji, Guzik i Piskorski wydzielili z wariancji krótkoterminowej część wynikającą wyłącznie ze zwolnień i część wynikającą wyłącznie z przyspieszeń HR. Ponieważ wariancja punktów to funkcja ich odległości od linii centralnej, to w przypadku linii identyczności udział $RR_n = RR_{n+1}$ leżących na tej linii jest równy zero. Dopiero tak opracowane autorskie narzędzie obliczeniowe pozwoliło na odkrycie i opisanie zjawiska asymetrii rytmu serca (ang. *heart rate asymmetry*, HRA) (23).

W ocenie HRA uwzględnia się udział przyspieszeń i zwolnień rytmu serca w krótko-, długoterminowej i całkowitej HRV oraz strukturę rytmu serca (23,24,62–64). Zaobserwowano obecność asymetrycznych właściwości krótko-, długoterminowej i całkowitej HRV u osób dorosłych.

1.3.1 Definicja asymetrii rytmu serca

HRA polega na tym, że zwolnienia rytmu serca mają większy udział w zmienności krótkoterminowej HRV, natomiast przyspieszenia mają większy udział w zmienności

długoterminowej i całkowitej HRV (23,63). Dodatkowo zaobserwowano zjawisko kompensacji – większy wkład zwolnień w krótkoterminowej HRV kompensowany jest większym udziałem przyspieszeń w długoterminowej HRV (65).

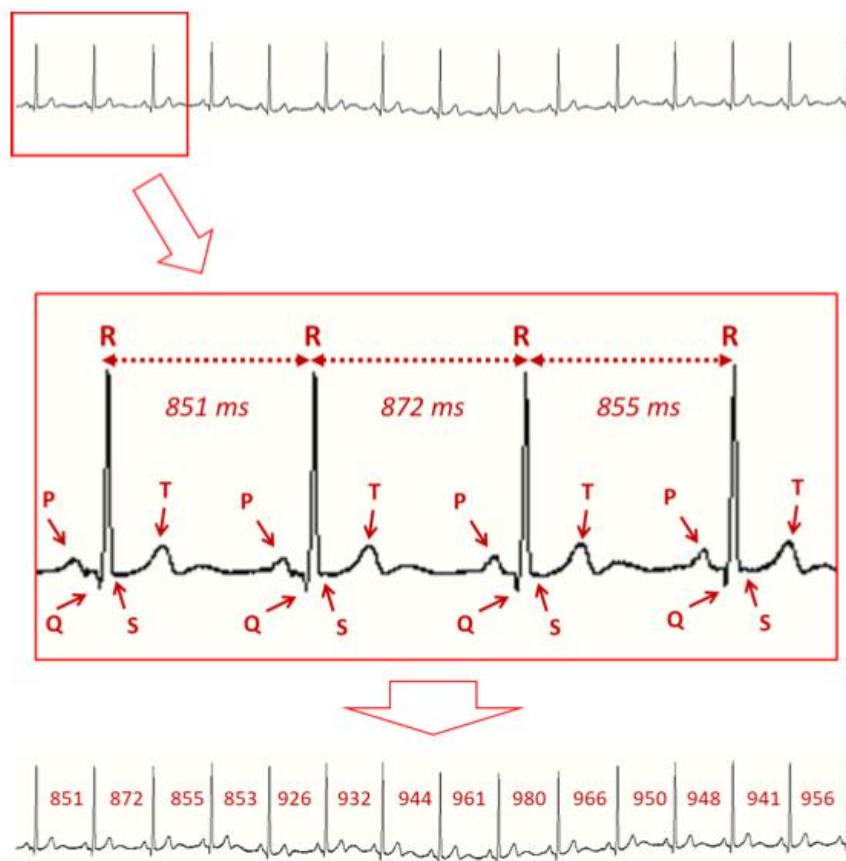
Zjawisko HRA w warunkach pełnego zdrowia porównywano u mężczyzn i kobiet, obserwując istotne różnice płciowe (23). Na podstawie nagrań spoczynkowego zapisu EKG o długości 30 min, zaobserwowano, że zjawisko asymetrii w odniesieniu do liczby zwolnień i ich udziału w krótko-, długoterminowej i całkowitej HRV jest częstsze u mężczyzn (66). Badania te odnoszą się do osób dorosłych.

HRA badano również w niektórych jednostkach chorobowych u dorosłych, np. u pacjentów z cukrzycą typu 1 obserwowano obniżenie wskaźników HRA w krótkoterminowej i całkowitej HRV w porównaniu z osobami bez cukrzycy (67). U chorych z objawową stenozą zastawki aortalnej i niewydolnością serca zauważono, że ekspresja asymetrii krótkoterminowej HRV zależy od klasy czynnościowej New York Heart Association (NYHA), a mianowicie, zmniejsza się wraz z zaawansowaniem objawów i wyższą klasą NYHA (68).

1.3.2 Struktura asymetrii rytmu serca

W 2011 roku Piskorski i wsp. dokonali oceny struktury rytmu serca i analizy rozkładu HRA na podstawie monotonicznych serii przyspieszeń i zwolnień (64). W metodzie tej porównuje się czasy trwania kolejnych odstępów RR. Każdy kolejny odstęp RR, dłuższy od poprzedniego, tworzy monotoniczną serię zwolnień, natomiast odwrotna sytuacja – każdy kolejny odstęp RR, krótszy od poprzedniego, jest częścią monotonicznej serii przyspieszeń, aż do momentu kiedy następny odstęp RR będzie dłuższy. Seria zarejestrowanych odstępów RR jest dzielona na monotoniczne serie jednokierunkowe:

- serie o długości i składające się z następujących kolejno po sobie przyspieszeń w liczbie i (ang. *acceleration runs*, ARi);
- serie o długości i składające się z następujących kolejno po sobie zwolnień w liczbie i (ang. *deceleration runs*, DRi).



Ryc. 1.7 Górny panel przedstawia fragment zapisu EKG rytmu zatokowego. Środkowy panel przedstawia w powiększeniu trzy pierwsze pobudzenia i uwzględnia odstępy RR w [ms]. Dolny panel przedstawia ten sam fragment zapisu z odstępami RR [ms]. Za zgodą Guzik i wsp. 2021 (69).

Tab. 1.2 Konwersja odstępów RR pochodzących z zapisu z Ryc. 1.8 do monotonicznych serii przyspieszeń (AR) i zwolnień (DR).

n	RR [ms]	Przyspieszenie/ zwolnienie	
		Seria o długości i rytmu serca (AR/DR)	
1	851	-	-
2	872	DR	DR1
3	855	AR	AR2
4	853	AR	
5	926	DR	DR5
6	932	DR	
7	944	DR	

8	961	DR	
9	980	DR	
10	966	AR	
11	950	AR	AR4
12	948	AR	
13	941	AR	
14	956	DR	DR1

n: numer kolejnego odstępu RR; RR: odstęp RR [ms].

Aby obliczyć udział monotonicznych serii przyspieszeń w całym zapisie EKG sumuje się odstępy RR tworzące poszczególne serie przyspieszeń o długości i , a następnie oblicza jaki tworzą procent ze wszystkich pobudzeń zatokowych. Dla przykładu, w nagraniu obejmującym 1000 odstępów RR jest 15 serii przyspieszeń po 5 odstępów RR każda, wówczas udział AR5 wynosi 7.5%. W przypadku zwolnień postępuje się analogicznie, sumując odstępy RR wynikające ze zwolnień i obliczając jaki stanowią procent ze wszystkich pobudzeń zatokowych.

Zauważono, że w 24-godzinnych nagraniach monotoniczne serie przyspieszeń są liczniejsze dla niemal każdej długości i serii, a także że są dłuższe od monotonicznych serii zwolnień – najdłuższymi seriami są serie przyspieszeń (64). Analiza struktury HRA znalazła zastosowanie np. u pacjentów po zawale serca ze zwiększonym ryzykiem zgonu, u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym i w grupie chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc – większość dotychczasowych badań nad strukturą HRA dotyczyła dorosłych (70–75). W dostępnej literaturze nie ma prac, które opisywałyby zagadnienie fizjologicznej struktury HRA u dzieci, a jedyna opublikowana praca, dotyczy wąskiej grupy wcześniaków z posoczną (76).

2 Hipotezy badawcze

Zjawisko HRA u dzieci jest mało poznane i dotychczas brak jest badań opisujących ją u dzieci zdrowych. Nieliczne prace opublikowane na ten temat (77–79) nie dostarczają danych uwzględniających ekspresję i częstość występowania HRA u dzieci w różnym wieku oraz różnic wśród dziewcząt i chłopców. Jak dotąd nie opublikowano także badań w pełni opisujących strukturę HRA u dzieci zdrowych.

Zakładam, że zjawisko HRA tak jak i u dorosłych, jest obecne u dzieci zdrowych: w zakresie krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej HRV. Zakładam również, że zjawisko kompensacji HRA jest obecne u dzieci. Ponadto zakładam, że istnieją różnice płciowe w ekspresji HRA u dzieci, dotyczące zarówno częstości występowania różnych rodzajów, jak i struktury tego zjawiska.

3 Cele pracy

W niniejszej pracy wyznaczyłam następujące cele badawcze:

1. Ocena asymetrycznych właściwości krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej zmienności rytmu serca u zdrowych dzieci.
2. Porównanie częstości występowania krótko-, długoterminowej i całkowitej asymetrii rytmu serca jak również zjawiska kompensacji wśród dziewcząt i chłopców.
3. Ocena struktury asymetrii rytmu serca u zdrowych dzieci na podstawie analizy monotonicznych serii zwolnień i przyspieszeń.
4. Porównanie różnic płciowych w strukturze asymetrii rytmu serca na podstawie analizy monotonicznych serii zwolnień i przyspieszeń.

4 Materiał i metody

4.1 Względy etyczne

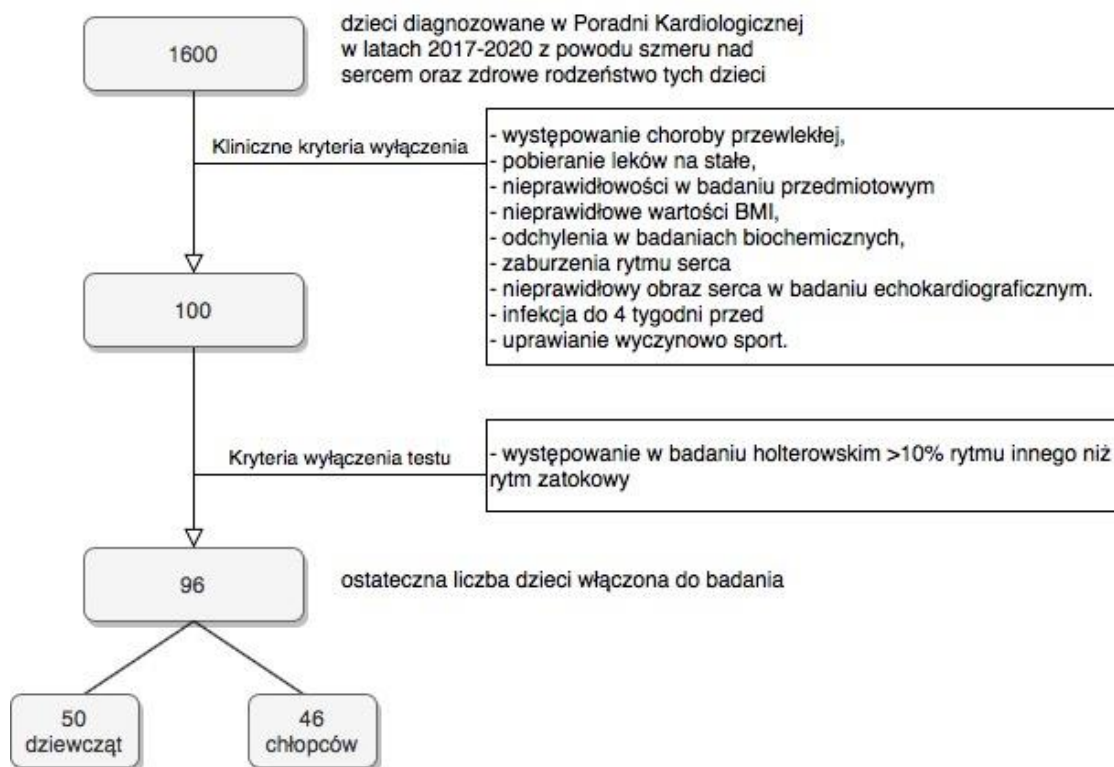
Badanie zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną na podstawie Uchwały Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu numer 549/10 z 17.06.2010r. oraz aneksu nr 1 z dnia 14.05.2020r. (do Uchwały nr 351/19 z dnia 07.03.2019r). Rodzice wszystkich dzieci, a także same dzieci po 7. roku życia zostali wyczerpująco poinformowani o przebiegu i celu badania oraz udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu.

4.2 Grupa badana

Do badania zostały włączone dzieci diagnozowane w Poradni Kardiologicznej w latach 2017-2020 z powodu szmeru nad sercem oraz rodzeństwo tych dzieci bez odchyień w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, w pełnym poczuciu zdrowia. U wszystkich dzieci przeprowadzono pełną diagnostykę kardiologiczną uwzględniającą badanie podmiotowe, przedmiotowe, 12-odprowadzeniowe EKG, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera i echokardiografię. Po uzyskaniu wyników wyżej wymienionych badań, z około 1600 analizowanych dzieci wyselekcjonowano dzieci zdrowe (*Ryc. 4.1*). Kryteriami wykluczenia były: występowanie choroby przewlekłej, pobieranie leków na stałe, nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym (za wyjątkiem szmeru, który w toku diagnostyki okazywał się być niewinnym), nieprawidłowe wartości wskaźnika masy ciała (BMI), odchylenia w badaniach biochemicznych, nieprawidłowe ciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca (nieprawidłowe EKG, występowanie arytmii nadkomorowej i komorowej, patologicznej bradykardii wynikającej z dysfunkcji węzła zatokowego oraz zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego), a także nieprawidłowy obraz serca w echokardiografii. Dodatkowo z badania wykluczono dzieci, u których do 4 tygodni przed wizytą w Poradni występowała infekcja lub które uprawiały wyczynowo sport.

Po zastosowaniu wyżej wymienionych kryteriów włączenia i wykluczenia, grupa badana liczyła 100 dzieci. Następnie z badania wykluczono dzieci, u których w monitorowaniu EKG metodą Holtera ponad 10% zapisu stanowił rytm inny niż zatokowy (było czworo takich dzieci). Ostatecznie do badania zakwalifikowano 96 zdrowych dzieci: 50 dziewczynek i 46 chłopców w wieku od 3. do 18. roku życia (*Ryc. 4.1*). Dzieci

podzielono na 3 grupy wiekowe, tak by podział ten odpowiadał wiekowi dziecięcemu (3-6 lat), wiekowi preadolescencji (7-12 lat) oraz wiekowi dojrzewania (13-18 lat).



Ryc. 4.1 Schemat przedstawiający proces doboru i kwalifikacji dzieci do grupy badanej, na podstawie badania Bobkowskiego i wsp. (40) .

4.3 Monitorowanie EKG metodą Holtera

Do monitorowania EKG metodą Holtera wykorzystano system Schiller's Medilog® Darwin 2 (Schiller, Szwajcaria), o częstotliwości próbkowania EKG wynoszącej 1000Hz. Wykonywano 24-godzinne, trójkanałowe zapisy, które w pierwszym etapie były analizowane automatycznie przez system. W drugim etapie dokonywano wizualnej weryfikacji i ewentualnie ręcznej korekty poszczególnych pobudzeń. W pracy wykorzystano zapisy trwające od 18 do 24 godzin, uwzględniające godziny nocne. Analizowane nagrania eksportowano do plików tekstowych, które uwzględniały czas trwania kolejnych cykli pracy serca (odstępów RR) oraz rodzaj pobudzenia, a także służyły dalszym obliczeniom.

4.4 Analiza zmienności rytmu serca

Zgodnie z zasadami matematyki prawdziwe jest następujące równanie opisujące zależność wariancji (V) i odchylenia standardowego (SD):

$$V = SD^2$$

By ujednolicić przedstawianie wartości wariancji i odchyłeń standardowych, postanowiono posługiwać się tylko oznaczeniem SD – jako odchylenia standardowego i SD^2 jako wariancji zgodnie z powyższym równaniem.

Do podstawowej oceny HRV wykorzystano metody przedstawione w opracowaniu Towarzystw *Task Force of The European Society of Cardiology* oraz *The North American Society for Pacing and Electrophysiology* z 1996 roku (80). Zgodnie z ich wytycznymi, w obliczeniach uwzględniono wyłącznie normalne pobudzenia pochodzenia zatokowego. Wykorzystano opisane w podrozdziale *Wstęp 1.2.1* parametry NN oraz $SDNN$. Ponieważ $SDNN$ jest zależne od długości analizowanego nagrania (zwiększa się wraz ze wzrastającym czasem trwania nagrania) i niewłaściwym byłoby porównywanie go w zapisach o różnym czasie trwania, jak zaznaczono powyżej, wszystkie zapisy z monitorowania EKG metodą Holtera uwzględnione w tej pracy trwały min 18 godzin i uwzględniały godziny nocne.

4.4.1. Wykresy Poincaré odstępów RR

W pracy posługiwałam się przedstawionymi poniżej deskryptorami wykresu Poincaré dla odstępów RR. Brennan i wsp. zaproponowali następującą matematyczną definicję $SD1$ (25):

- $SD1^2$ – wariancja punktów wzdłuż linii l_1 , opisana następującym równaniem:

$$SD1^2 = V\left(\frac{RR_{i+1} - RR_i}{\sqrt{2}}\right).$$

Guzik i Piskorski zmodyfikowali $SD1^2$ odnosząc ją do linii identyczności (jako linii bezpośrednio fizjologicznie interpretowalnej) zamiast linii l_1 w następujący sposób (24):

$$SD1_I^2 \equiv \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [r^\perp]_i^2,$$

gdzie $r_i^\perp$ jest odległością prostopadłą punktów i na wykresie Poincaré od linii identyczności. Różnica pomiędzy $SD1^2$ a $SD1_I^2$ jest bardzo mała, w dodatku zaciera się przy wykresach Poincaré tworzonych z więcej niż kilkaset odstępów RR. W przypadku 24-godzinnych nagrań EKG metodą Holtera, w których występuje kilkadziesiąt tysięcy do ponad 100 tysięcy jest ona nieistotna w obliczeniach (24) i można przyjąć, że

$$SD1^2 \approx SD1_I^2.$$

Brennan i wsp. wprowadzili następującą matematyczną definicję wariancji rzutu punktów na linię równoległą do linii l_1 $SD2^2$ (25), która zgodna jest z definicją Guzika i Piskorskiego (63):

$$SD2^2 = V \left(\frac{RR_{i+1} + RR_i}{\sqrt{2}} \right).$$

- SDNN – parametr ten może być również przedstawiony na wykresie Poincaré w postaci odchylenia standardowego rzutu punktów na oś x.

Istnieje zależność pomiędzy wyżej wymienionymi parametrami HRV, opisana przez Brennana i wsp. (25):

$$SD1^2 + SD2^2 = 2SDNN^2.$$

Wykorzystując powyższe równanie, Guzik i wsp. (81) zaproponowali wprowadzenie określenia ilościowego składowej krótko- i długoterminowej w odniesieniu do całkowitej zmienności rytmu serca:

- CS – udział krótkoterminowy w całkowitej HRV opisywany równaniem:

$$CS = \frac{SD1^2}{2SDNN^2} [\%],$$

- CL – udział długoterminowy HRV w całkowitej HRV opisywany analogicznym równaniem:

$$CL = \frac{SD2^2}{2SDNN^2} [\%].$$

Jak wynika z przyjętych zależności, udział krótko- i długoterminowy w całkowitej HRV sumują się do 100%:

$$CS + CL = 100\%.$$

4.5 Analiza asymetrii rytmu serca

4.5.1 Analiza wariancji

Do analizy HRA wykorzystywane są przekształcone metody opisanej wyżej domeny czasowej. Uwzględniono deskryptory i ich matematyczne wyjaśnienia zgodnie z założeniami przedstawionymi przez Piskorskiego i Guzika (24) oraz Guzika i wsp. (81). Dokonano rozkładu wariancji na składowe pochodzące ze zwolnień (ang. *decelerations*, d) i przyspieszeń (ang. *accelerations*, a).

Dla przykładu, wariancja punktów wzdłuż linii l_1 ($SD1^2$) posiada następującą własność:

$$SD1^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [r^{\perp}]_i^2 = \frac{1}{n} \left(\sum_{j=1}^{n_d} [r^{\perp d}]_j^2 + \sum_{k=1}^{n_a} [r^{\perp a}]_k^2 \right)$$

i – punkt na wykresie Poincaré,

j – punkt na wykresie Poincaré określający zwolnienie rytmu serca,

k – punkt na wykresie Poincaré określający przyspieszenie rytmu serca,

n – liczba wszystkich punktów na wykresie Poincaré, która przyczynia się do tworzenia $SD1^2$, składająca się z liczby zwolnień (n_d) oraz liczby przyspieszeń (n_a).

Podzielenie tego równania prowadzi do następującego zdefiniowania części wariancji:

$$SD1d^2 = \sum_{i=1}^{n_d} [r_i^{\perp d}]^2, \quad SD1a^2 = \sum_{j=1}^{n_a} [r_j^{\perp a}]^2,$$

Stąd:

$$SD1^2 = SD1d^2 + SD1a^2$$

- $SD1d^2$ - część $SD1^2$ zależna od zwolnień,
- $SD1a^2$ - część $SD1^2$ zależna od przyspieszeń.

Analogicznie dokonać można rozkładu następującej wariancji:

$$SD2^2 = SD2d^2 + SD2a^2$$

- $SD2d^2$ - część $SD2^2$ zależna od zwolnień,
- $SD2a^2$ - część $SD2^2$ zależna od przyspieszeń.

Podobnie w przypadku SDNN:

$$SDNN^2 = SDNNd^2 + SDNNa^2$$

- $SDNNd^2$ - część $SDNN^2$ zależna od zwolnień,
- $SDNNa^2$ - część $SDNN^2$ zależna od przyspieszeń.

Szczegóły powyższych podziałów można znaleźć w pracy Piskorskiego i Guzika (63).

Zgodnie z zaproponowanym przez Piskorskiego i Guzika (63) sposobem normalizacji wskaźników charakteryzujących HRA, w niniejszej pracy wykorzystano poniższe znormalizowane wskaźniki rozkładu zwolnień i przyspieszeń w odniesieniu do oceny ilościowego udziału krótkoterminowej HRV:

$$C1d + C1a = 100\%,$$

- C1d – udział zwolnień w krótkoterminowej HRV:

$$C1d[\%] = \frac{SD1d^2}{SD1^2} \times 100\%,$$

- C1a – udział przyspieszeń w krótkoterminowej HRV:

$$C1a[\%] = \frac{SD1a^2}{SD1^2} \times 100\%.$$

Analogicznego podziału dokonano w przypadku długoterminowej zmienności HRV:

$$C2d + C2a = 100\%,$$

- C2d – udział zwolnień w długoterminowej HRV:

$$C2d[\%] = \frac{SD2d^2}{SD2^2} \times 100\%,$$

- C2a – udział przyspieszeń w długoterminowej HRV:

$$C2a[\%] = \frac{SD2a^2}{SD2^2} \times 100\%.$$

Porównywalnie wykorzystano znormalizowane wskaźniki w odniesieniu do udziału zwolnień i przyspieszeń w całkowitej HRV:

$$Cd + Ca = 100\%,$$

- Cd – udział zwolnień w całkowitej HRV:

$$Cd[\%] = \frac{SDNNd^2}{SDNN^2} \times 100\%,$$

- Ca – udział przyspieszeń w całkowitej HRV:

$$Ca[\%] = \frac{SDNNa^2}{SDNN^2} \times 100\%.$$

Dodatkowo wyróżniono składowe pochodzące ze zwolnień i przyspieszeń w składowej krótkoterminowej i długoterminowej HRV opierając się na założeniach Guzika i wsp. (81) jak opisano poniżej:

$$CSd + CSa = CS,$$

- CS – składowa krótkoterminowa HRV,
- CSd – składowa krótkoterminowa HRV – część wynikająca ze zwolnień:

$$CSd[\%] = \frac{SD1d^2}{2SDNN^2} \times 100\%,$$

- CSa – składowa krótkoterminowa HRV – część wynikająca z przyspieszeń:

$$CSa[\%] = \frac{SD1a^2}{2SDNN^2} \times 100\%.$$

$$CLd + CLa = CL,$$

- CL – składowa długoterminowa HRV,
- CLd – składowa długoterminowa HRV – część wynikająca ze zwolnień:

$$CLd[\%] = \frac{SD2d^2}{2SDNN^2} \times 100\%,$$

- CLa – składowa długoterminowa HRV – część wynikająca z przyspieszeń:

$$CLa[\%] = \frac{SD2a^2}{2SDNN^2} \times 100\%.$$

4.5.2 Analiza liczby zwolnień i przyspieszeń

Porta i wsp. (62) zaproponowali kolejne wskaźniki opisujące HRA, a mianowicie oceniające liczbę przyspieszeń i zwolnień w całkowitej liczbie odstępów RR:

- Nd – udział zwolnień w całkowitej liczbie odstępów RR o zmieniającym się czasie trwania:

$$Nd [\%] = \frac{nd}{nd + na} \times 100\%,$$

nd – bezwzględna liczba zwolnień, na – bezwzględna liczba przyspieszeń,

- Na – udział przyspieszeń w całkowitej liczbie odstępów RR o zmieniającym się czasie trwania:

$$Na [\%] = \frac{na}{nd + na} \times 100\%,$$

nd – bezwzględna liczba zwolnień, na – bezwzględna liczba przyspieszeń.

4.6 Obecność asymetrii rytmu serca

W pracy wykorzystałam następujące założenia Piskorskiego i Guzika definiujące obecność asymetrii rytmu serca:

- krótkoterminowa asymetria rytmu serca (HRA1) jest obecna, gdy C1d >50% (24),
- długoterminowa asymetria rytmu serca (HRA2) jest obecna, gdy C2d <50% (63),
- o zjawisku kompensacji asymetrii rytmu serca można mówić, gdy występują zarówno HRA1, jak i HRA2 (65),
- całkowita asymetria rytmu serca (HRAT) jest obecna, gdy Cd <50% (63).

Dodatkowo przyjąłam następujące założenie Porta i wsp.:

- asymetria rytmu serca związana z liczbą zwolnień i przyspieszeń rytmu serca (HRAN) jest obecna, jeśli Nd <50% (62).

4.7 Struktura asymetrii serca

W pracy oceniłam strukturę HRA u dzieci poprzez analizę jednokierunkowych zmian – monotonicznych serii zwolnień i przyspieszeń, przedstawioną przez Piskorskiego i Guzika (64). Zgodnie z jej przesłankami, szereg odstępów RR przekształcany jest w rozłączne serie zwolnień i przyspieszeń o długości *i* jak opisano wcześniej.

- DR_i – monotoniczna seria zwolnień o długości i ,
- AR_i – monotoniczna seria przyspieszeń o długości i .

4.8 Dane przetasowane

W kolejnym etapie badania powtórnie oceniłam zgromadzone EKG metodą Holtera, poddając tasowaniu kolejność odstępów RR. W ten sposób oryginalna kolejność tych odstępów wynikająca z pracy węzła zatokowego i fizjologicznych modyfikacji zostaje całkowicie zniszczona. Uzyskuje się nowy zbiór danych z identyczną średnią i wariancją całkowitą, ale bez naturalnej kolejności odstępów RR. W nowym zbiorze kolejność odstępów RR jest całkowicie przypadkowa. Dzięki temu zabiegowi można zweryfikować, czy algorytmy matematyczne wykorzystywane do oceny HRA nie generują w sposób sztuczny nierównego rozkładu i struktury losowych odstępów RR o cechach asymetrycznych.

4.9 Analiza statystyczna

Rozkład danych w badanej grupie dla znacznej większości parametrów nie był normalny, co oceniono testem Shapiro-Wilka. W związku z tym, w badaniu posługiwano się testami nieparametrycznymi dla niegaussowskiego rozkładu danych, a wyniki przedstawiono najczęściej w postaci mediany, 25. i 75. percentyla (ang. *percentile*, prc). Porównania wartości parametrów HRV oraz HRA wraz z jej strukturą pomiędzy chłopcami i dziewczętami dokonano za pomocą testu Manna-Whitney'a. Obecność krótkoterminowej, długoterminowej, całkowitej HRA jak i HRA zależnej od liczby zwolnień i przyspieszeń sprawdzono testem dwumianowym i testem Fishera. Do porównania między sobą parametrów HRA w danych oryginalnych i przetasowanych zastosowano nieparametryczny test Wilcoxa dla zmiennych sparowanych. Za wyniki istotne statystycznie przyjęto te, w których wartość $p < 0.05$. Wszystkie analizy statystyczne zostały dokonane przy pomocy Prism 5.02 (GraphPad, USA) i R (The R Foundation for Statistical Computing, www.r-project.org, Wiedeń, Austria).

5 Wyniki

5.1 Grupa badana

Do badania włączonych zostało 96 zdrowych dzieci, w tym 50 dziewczynek (52.1%) i 46 chłopców (47.9%). Mediana wieku dziewcząt wynosiła 15 lat (25-75prc: 13-16 lat), natomiast chłopców 13 lat (25-75prc.: 9.8-15 lat), różnica wieku pomiędzy obiema grupami była istotna statystycznie ($p = 0.025$). *Tab. 5.1* przedstawia rozkład wiekowy w całej badanej grupie. Najwięcej dzieci było w grupie najstarszej – 13-18 lat, zarówno wśród dziewcząt jak i chłopców.

Tab. 5.1 Rozkład wieku i płci badanych dzieci zdrowych zgodnie z zaproponowanym wcześniej podziałem (podrozdział Materiał i Metody 4.2)

	3-6 lat	7-12 lat	13-18 lat
Dziewczęta	3	8	39
Chłopcy	4	17	25
Suma	7	25	64

5.2 Parametry oceny zmienności rytmu zatokowego

Poniższe tabele przedstawiają parametry oceny HRV na podstawie wykresu Poincaré odstępów RR w całej badanej grupie dzieci (*Tab. 5.2*), a także z podziałem wg płci (*Tab. 5.3*).

Tab. 5.2. Liczba pobudzeń, średnia czynność serca i wartości parametrów HRV w całej grupie badanych (n=96).

	Mediana	25 – 75 prc
HR [skurcze/min]	81.22	74.75 – 88.20
SDNN [ms]	160.26	126.85 – 189.30
SD1 [ms]	44.48	28.85 – 57.74
SD2 [ms]	222.37	174.26 – 262.03
CS [%]	3.75	2.65 – 6.15

prc – percentyl, HR – czynność serca, SDNN – odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR pochodzenia zatokowego; SD1 – odchylenie standardowe punktów wykresu Poincaré wzdłuż linii identyczności; SD2 – odchylenie standardowe punktów na linię równoległą do linii identyczności wykresu Poincaré; CS – udział krótkoterminowej zmienności w HRV.

Tab. 5.3. Liczba pobudzeń, średnia czynność serca i wartości parametrów HRV w całej grupie badanych.

	Dziewczęta, n = 50		Chłopcy, n = 46		p
	Mediana	25 – 75 prc	Mediana	25 – 75 prc	
HR [uderzeń/min]	81.78	76.71 – 87.68	78.64	74.52 – 88.39	0.4456
SDNN [ms]	160.26	128.75 – 189.95	158.35	125.63 – 189.16	0.8950
SD1 [ms]	43.70	27.68 – 56.80	48.01	32.35 – 59.09	0.4073
SD2 [ms]	223.11	177.56 – 262.00	214.30	173.18 – 262.06	0.8834
CS [%]	3.63	2.27 – 6.00	4.10	2.97 – 6.54	0.2713

prc – percentyl; HR – czynność serca; SDNN – odchylenie standardowe wszystkich odstępów RR pochodzenia zatokowego; SD1 – odchylenie standardowe punktów wykresu Poincaré wzdłuż linii identyczności; SD2 – odchylenie standardowe punktów na linię równoległą do linii identyczności wykresu Poincaré; CS – udział krótkoterminowej zmienności w HRV. Istotność statystyczną p obliczono na podstawie testu Manna-Whitneya.

W żadnym z przedstawionych powyżej parametrów nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dziewczętami i chłopcami.

5.3 Parametry asymetrii rytmu serca

Parametry HRA w grupie badanych dzieci przedstawione są w Tab. 5.4, zaś ich porównanie u dziewcząt i chłopców przedstawia Tab. 5.5.

Tab. 5.4. Wartości parametrów HRA w całej grupie badanych (n=96).

	Mediana	25 – 75 prc
SD1d [ms]	34.25	21.33 – 43.97
SD1a [ms]	29.21	19.80 – 37.88
SD2d [ms]	153.07	117.68 – 177.64
SD2a [ms]	158.35	126.79 – 191.71
SDNNd [ms]	111.49	88.63 – 129.36
SDNNa [ms]	114.96	91.77 – 137.54
C1d [%]	56.03	52.81 – 57.85
C2d [%]	47.51	46.00 – 49.02
Cd [%]	47.87	46.60 – 49.17
CSd [%]	2.11	1.40 – 3.55
CSa [%]	1.66	1.17 – 2.80

CLd [%]	45.83	42.97 – 47.56
CLa [%]	50.16	49.01 – 51.12
Nd [%]	42.10	39.20 – 44.80

prc – percentyl; SD1d – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SD1a – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; SD2d – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SD1a – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; SDNNd – pierwiastek kwadratowy części wariancji całkowitej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SDNNa – pierwiastek kwadratowy części całkowitej wariancji pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; C1d – udział zwolnień w krótkoterminowej HRV; C2d – udział zwolnień w długoterminowej HRV; Cd – udział zwolnień w całkowitej HRV; CSd – składowa krótkoterminowa HRV wynikająca ze zwolnień; CSa – składowa krótkoterminowa HRV wynikająca z przyspieszeń; CLd – składowa długoterminowa HRV wynikająca ze zwolnień; CLa – składowa długoterminowa HRV wynikająca z przyspieszeń; Nd – udział zwolnień w całkowitej liczbie odstępów RR o zmieniającym się czasie trwania.

Tab. 5.5. Wartości parametrów HRA w grupie badanych z podziałem wg płci.

	Dziewczęta, n = 50		Chłopcy, n = 46		p
	Mediana	25 – 75 prc.	Mediana	25 – 75 prc.	
SD1d [ms]	32.04	20.01 – 43.40	36.13	24.69 – 44.64	0.3367
SD1a [ms]	28.83	19.13 – 37.49	30.09	21.19 – 40.08	0.4998
SD2d [ms]	153.59	117.65 – 177.79	148.72	117.71 – 177.48	0.9707
SD2a [ms]	160.02	127.44 – 193.25	156.22	124.79 – 191.50	0.8201
SDNNd [ms]	112.27	90.15 – 128.58	109.89	86.43 – 129.72	0.9591
SDNNa [ms]	114.98	92.71 – 137.61	113.61	91.32 – 137.47	0.8316
C1d [%]	55.25	51.31 – 57.33	57.02	53.27 – 58.31	0.0258*
C2d [%]	47.73	46.36 – 49.30	47.11	45.58 – 48.77	0.2234
Cd [%]	48.02	47.08 – 49.37	47.47	46.31 – 48.94	0.2377
CSd [%]	2.04	1.18 – 3.30	2.34	1.60 – 3.71	0.2179
CSa [%]	1.61	1.12 – 2.70	1.72	1.29 – 2.83	0.3868
CLd [%]	46.15	43.63 – 47.96	45.42	42.70 – 47.12	0.2745
CLa [%]	50.02	49.02 – 50.90	50.53	48.91 – 51.29	0.4241
Nd [%]	41.70	38.80 – 43.80	42.70	39.70 – 45.20	0.3479

SD1d – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SD1a – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; SD2d – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SD1a – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; SDNNd – pierwiastek kwadratowy części wariancji

całkowitej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; *SDNNA* – pierwiastek kwadratowy części całkowitej wariancji pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; *C1d* – udział zwolnień w krótkoterminowej HRV; *C2d* – udział zwolnień w długoterminowej HRV; *Cd* – udział zwolnień w całkowitej HRV; *CSd* – składowa krótkoterminowa HRV wynikająca ze zwolnień; *CSa* – składowa krótkoterminowa HRV wynikająca z przyspieszeń; *CLd* – składowa długoterminowa HRV wynikająca ze zwolnień; *CLa* – składowa długoterminowa HRV wynikająca z przyspieszeń; *Nd* – udział zwolnień w całkowitej liczbie odstępów RR o zmieniającym się czasie trwania. Istotność statystyczną *p* obliczono na podstawie testu Manna-Whitneya, $p < 0.05$, zaznaczono symbolem *.

W przedstawionych powyżej parametrach HRA uzyskano istotne różnice pomiędzy dziewczętami i chłopcami tylko w *C1d* – u chłopców *C1d* jest istotnie większe niż u dziewcząt, co może odpowiadać większej ekspresji krótkoterminowej HRA u tej płci.

5.4 Ocena częstości występowania asymetrii rytmu serca u dzieci

Oceniono częstość występowania HRA w badanej grupie dzieci, zgodnie z podanymi wcześniej założeniami. Wyniki przedstawiono w *Tab. 5.6*, a następnie porównano otrzymane wartości u obu płci (*Tab. 5.7*).

Tab. 5.6. Częstość występowania zjawiska asymetrii rytmu serca w badanej grupie dzieci zdrowych (n=96).

	N	Częstość	p
HRA1 tj. C1d>50%	90	93.70%	< 0.0001
HRA2, tj. C2d<50%	85	88.50%	< 0.0001
HRAkomp, tj. C1d>50% i C2d<50%	85	88.50%	< 0.0001
HRAT, tj. Cd<50%	85	88.50%	< 0.0001
HRAN, tj. Nd<50%	95	99.00%	< 0.0001

*HRA1 – krótkoterminowa asymetria rytmu serca; HRA2 – długoterminowa asymetria rytmu serca; HRAkomp – zjawisko kompensacji asymetrii rytmu serca; HRAT – całkowita asymetria rytmu serca; HRAN – asymetria rytmu serca związana z liczbą zwolnień i przyspieszeń rytmu serca. Istotność statystyczną *p* (mówiącą o różnicy wartości od 50%) obliczono na podstawie testu dwumianowego.*

Zarejestrowano obecność HRA u wysokiego odsetka badanych dzieci (>88%) Dotyczyło to zarówno asymetrii krótko-, długoterminowej, całkowitej, zależnej od udziału zwolnień w liczbie odstępów RR, jak i występowania zjawiska kompensacji HRA. Najczęściej obserwowano występowanie asymetrii krótkoterminowej (u 93.7% badanych). Na podstawie tabeli można wyciągnąć wniosek, że u wszystkich dzieci, u których stwierdzono obecność asymetrii krótkoterminowej, zarejestrowano również obecność zjawiska kompensacji HRA.

Tab. 5.7. Porównanie częstości występowania zjawiska asymetrii rytmu serca wśród dziewcząt i chłopców.

	Dziewczęta, n =50 (procent całości)	Chłopcy, n = 46 (procent całości)	p
HRA1	45 (90.00)	45 (97.80)	0.1154
HRA2	44 (88.00)	41 (89.10)	0.8628
HRAkomp	44 (88.00)	41 (89.10)	0.8628
HRAT	44 (88.00)	41 (89.10)	0.8628
HRAN	49 (98.00)	46 (89.10)	0.3375

HRA1 – krótkoterminowa asymetria rytmu serca; HRA2 – długoterminowa asymetria rytmu serca; HRAkomp – zjawisko kompensacji asymetrii rytmu serca; HRAT – całkowita asymetria rytmu serca; HRAN – asymetria rytmu serca związana z liczbą zwolnień i przyspieszeń rytmu serca. Istotność statystyczną p (mówiącą o różnicy wartości od 50%) obliczono na podstawie testu Fishera.

Nie odnotowano istotnych różnic w występowaniu HRA krótko-, długoterminowej, całkowitej, zależnej od udziału zwolnień w liczbie odstępów RR oraz kompensacji HRA pomiędzy dziewczętami a chłopcami.

5.5 Struktura asymetrii rytmu serca u dzieci

Porównanie udziałów poszczególnych serii przyspieszeń i zwolnień w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych N przedstawiają poniższe tabele: Tab. 5.8, 5.9 – w całej grupie badanej, Tab. 5.10, 5.11, 5.12 – z podziałem na dziewczęta i chłopców.

Tab. 5.8 Udział zwolnień i przyspieszeń tworzących serie monotoniczne o różnej długości w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych.

Typ	Rozkład normalny	Mediana [%]	Średnia [%]	25 – 75 prc [%]	p
AR1	0.4769	14.69	14.78	12.89 – 13.38	<0.0001*
DR1	0.1033	14.07	14.17	12.32 – 15.72	
AR2	0.2025	16.11	15.74	13.75 – 17.50	0.0846
DR2	0.7129	15.49	15.47	13.53 – 17.71	
AR3	0.0003*	6.05	6.36	4.68 – 7.69	0.1079
DR3	0.0097*	6.24	6.44	4.86 – 7.86	
AR4	0.4765	2.45	2.50	1.73 – 3.19	<0.0001*
DR4	0.0001*	1.76	1.76	1.30 – 2.10	
AR5	0.0239*	1.15	1.29	0.87 – 1.81	<0.0001*
DR5	0.0026*	0.55	0.62	0.37 – 0.81	

AR6	0.0003*	0.53	0.64	0.35 – 0.96	<0.0001*
DR6	0.0044*	0.19	0.22	0.11 – 0.32	
AR7	<0.0001*	0.26	0.30	0.15 – 0.40	<0.0001*
DR7	0.0001*	0.06	0.07	0.03 – 0.10	
AR8	<0.0001*	9.36×10^{-2}	11.7×10^{-2}	$4.83 - 1.59 \times 10^{-2}$	<0.0001*
DR8	<0.0001*	1.88×10^{-2}	2.76×10^{-2}	$7.34 - 4.14 \times 10^{-2}$	
AR9	<0.0001*	3.55×10^{-2}	4.87×10^{-2}	$1.46 - 6.92 \times 10^{-2}$	<0.0001*
DR9	<0.0001*	0.79×10^{-2}	1.15×10^{-2}	$0.00 - 1.76 \times 10^{-2}$	
AR10	<0.0001*	1.04×10^{-2}	1.67×10^{-2}	$0.00 - 2.12 \times 10^{-2}$	<0.0001*
DR10	<0.0001*	0.00	0.40×10^{-2}	$0.00 - 0.81 \times 10^{-2}$	
AR11	<0.0001*	0.00	3.89×10^{-3}	$0.00 - 9.69 \times 10^{-3}$	0.0141*
DR11	<0.0001*	0.00	1.66×10^{-3}	0.00 – 0.00	
AR12	<0.0001*	0.00	1.04×10^{-3}	0.00 – 0.00	0.0674
DR12	<0.0001*	0.00	0.35×10^{-3}	0.00 – 0.00	

prc – percentyl, *ARi* monotoniczna seria przyspieszeń o długości *i*, *DRi* – monotoniczna seria zwolnień o długości *i*. Normalność rozkładu oceniono testem Shapiro-Wilka. Poziom istotności *p* różnicy procentowej poszczególnych serii o długości *i* dla zwolnień i przyspieszeń został określony na podstawie testu Wilcoxona, $p < 0.05$, zaznaczono symbolem *.

Tab. 5.9. Mediana najdłuższych serii odpowiednio przyspieszeń i zwolnień w grupie badanej.

Typ	Mediana	25 – 75 prc	p
AR max	10	9 – 11	<0.0001*
DR max	9	8 – 10	

prc – percentyl, *AR max* monotoniczna seria przyspieszeń o maksymalnej długości, *DR max* – monotoniczna seria zwolnień o maksymalnej długości. Istotność statystyczną *p* obliczono na podstawie testu Manna-Whitneya, $p < 0.05$ zaznaczono symbolem *.

Pomimo iż w całej pracy dla uproszczenia porównań posługuję się medianami, w ocenie udziału procentowego serii zwolnień i przyspieszeń uwzględniłam średnie (Tab. 5.8, 5.10, 5.11), konkretnie w celu ukazania różnic pomiędzy najdłuższymi seriami o wartości od $i=10$ do $i=12$, których rozkład spełnia kryteria rozkładu normalnego. Na podstawie Tab. 5.8 ukazuję strukturę HRA u dzieci, w której dominują najkrótsze monotoniczne serie zwolnień i przyspieszeń o długości $i=1$ i $i=2$. Serie przyspieszeń są liczniejsze dla wszystkich serii za wyjątkiem serii o długości $i=2$, $i=3$ oraz $i=12$, gdzie nie obserwowano różnic pomiędzy liczbą przyspieszeń i zwolnień. Najdłuższe monotoniczne serie to serie

przyspieszeń, a mediana najdłuższych monotonicznych serii przyspieszeń jest większa od mediany najdłuższych monotonicznych serii zwolnień (Tab. 5.8, 5.9).

Tab. 5.10. Udział zwolnień i przyspieszeń tworzących serie monotoniczne o różnej długości w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych z podziałem na dziewczęta i chłopców.

Typ	Dziewczęta, n = 50		Chłopcy, n = 46		p
	Mediana [%]	25 – 75 prc [%]	Mediana [%]	25 – 75 prc [%]	
AR1	15.74	13.22 – 16.54	14.18	12.15 – 16.34	0.2207
DR1	14.52	12.78 – 15.89	13.24	12.16 – 15.16	0.0604
AR2	15.94	14.08 – 17.76	16.18	13.56 – 17.43	0.9532
DR2	14.75	13.48 – 18.19	15.93	13.61 – 17.67	0.5234
AR3	5.79	4.66 – 7.37	6.33	4.92 – 8.36	0.2713
DR3	6.00	4.63 – 7.00	6.34	5.01 – 7.92	0.2681
AR4	2.35	1.55 – 3.02	2.70	2.17 – 3.37	0.0400*
DR4	1.62	1.23 – 2.00	1.89	1.47 – 2.25	0.0861
AR5	0.99	0.78 – 1.53	1.25	0.98 – 1.85	0.0538
DR5	0.54	0.33 – 0.81	0.57	0.38 – 0.88	0.3294
AR6	0.47	0.33 – 0.77	0.58	0.43 – 1.03	0.0656
DR6	0.18	0.10 – 0.30	0.19	0.11 – 0.35	0.4906
AR7	0.20	0.11 – 0.38	0.27	0.17 – 0.42	0.0701
DR7	5.60×10^{-2}	$3.12 - 9.59 \times 10^{-2}$	5.67×10^{-2}	$2.97 - 1.11 \times 10^{-2}$	0.5747
AR8	6.98×10^{-2}	$4.09 - 1.37 \times 10^{-2}$	10.7×10^{-2}	$5.56 - 17.7 \times 10^{-2}$	0.0515
DR8	1.74×10^{-2}	$0.76 - 3.88 \times 10^{-2}$	2.18×10^{-2}	$0.73 - 4.18 \times 10^{-2}$	0.6642
AR9	2.94×10^{-2}	$0.944 - 5.93 \times 10^{-2}$	4.02×10^{-2}	$2.05 - 8.48 \times 10^{-2}$	0.0821
DR9	0.81×10^{-2}	$0.00 - 1.60 \times 10^{-2}$	0.78×10^{-2}	$0.00 - 1.88 \times 10^{-2}$	0.9513
AR10	$1.36 \times 10^{-2\#}$	$0.00 - 2.10 \times 10^{-2}$	$2.01 \times 10^{-2\#}$	$0.00 - 2.23 \times 10^{-2}$	0.2867
DR10	$0.38 \times 10^{-2\#}$	0.00 – 0.00	$0.43 \times 10^{-2\#}$	$0.00 - 0.94 \times 10^{-2}$	0.3274
AR11	$1.75 \times 10^{-3\#}$	0.00 – 0.00	$6.21 \times 10^{-3\#}$	$0.00 - 11.2 \times 10^{-2}$	0.0031*
DR11	$1.99 \times 10^{-3\#}$	0.00 – 0.00	$1.30 \times 10^{-3\#}$	0.00 – 0.00	0.2952
AR12	$0.45 \times 10^{-3\#}$	0.00 – 0.00	$1.69 \times 10^{-3\#}$	0.00 – 0.00	0.0954
DR12	$0.46 \times 10^{-3\#}$	0.00 – 0.00	$0.24 \times 10^{-3\#}$	0.00 – 0.00	0.6094

prc - percentyl, ARi monotoniczna seria przyspieszeń o długości i, DRi – monotoniczna seria zwolnień o długości i. Dla i=10 do i=12 uwzględniono średnie zamiast mediany (obecność rozkładu normalnego potwierdzono testem Shapiro-Wilka), co zaznaczono symbolem #. Istotność statystyczną p obliczono na podstawie testu Manna-Whitneya, $p < 0.05$ zaznaczono symbolem *.

Tab. 5.11. Porównanie udziału zwolnień i przyspieszeń tworzących serie monotoniczne o różnej długości w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych z podziałem na dziewczęta i chłopcy.

Typ	Dziewczęta, n = 50		p	Chłopcy, n = 46		p
	Mediana [%]	25 – 75 prc. [%]		Mediana [%]	25 – 75 prc. [%]	
AR1	15.74	13.22 – 16.54	0.0074*	14.18	12.15 – 16.34	0.0004*
DR1	14.52	12.78 – 15.89		13.24	12.16 – 15.16	
AR2	15.94	14.08 – 17.76	0.0197*	16.18	13.56 – 17.43	0.7974
DR2	14.75	13.48 – 18.19		15.93	13.61 – 17.67	
AR3	5.79	4.66 – 7.37	0.1975	6.33	4.92 – 8.36	0.3282
DR3	6.00	4.63 – 7.00		6.34	5.01 – 7.92	
AR4	2.35	1.55 – 3.02	0.0003*	2.70	2.17 – 3.37	<0.0001*
DR4	1.62	1.23 – 2.00		1.89	1.47 – 2.25	
AR5	0.99	0.78 – 1.53	<0.0001*	1.25	0.98 – 1.85	<0.0001*
DR5	0.54	0.33 – 0.81		0.57	0.38 – 0.88	
AR6	0.47	0.33 – 0.77	<0.0001*	0.58	0.43 – 1.03	<0.0001*
DR6	0.18	0.10 – 0.30		0.19	0.11 – 0.35	
AR7	0.20	0.11 – 0.38	<0.0001*	0.27	0.17 – 0.42	<0.0001*
DR7	5.60×10^{-2}	$3.12 - 9.59 \times 10^{-2}$		5.67×10^{-2}	$2.97 - 1.11 \times 10^{-2}$	
AR8	6.98×10^{-2}	$4.09 - 1.37 \times 10^{-2}$	<0.0001*	10.7×10^{-2}	$5.56 - 17.7 \times 10^{-2}$	<0.0001*
DR8	1.74×10^{-2}	$0.76 - 3.88 \times 10^{-2}$		2.18×10^{-2}	$0.73 - 4.18 \times 10^{-2}$	
AR9	2.94×10^{-2}	$0.944 - 5.93 \times 10^{-2}$	<0.0001*	4.02×10^{-2}	$2.05 - 8.48 \times 10^{-2}$	<0.0001*
DR9	0.81×10^{-2}	$0.00 - 1.60 \times 10^{-2}$		0.78×10^{-2}	$0.00 - 1.88 \times 10^{-2}$	
AR10	$1.36 \times 10^{-2}\#$	$0.00 - 2.10 \times 10^{-2}$	0.0004*	$2.01 \times 10^{-2}\#$	$0.00 - 2.23 \times 10^{-2}$	<0.0001*
DR10	$0.38 \times 10^{-2}\#$	$0.00 - 0.00$		$0.43 \times 10^{-2}\#$	$0.00 - 0.94 \times 10^{-2}$	
AR11	$1.75 \times 10^{-3}\#$	$0.00 - 0.00$	0.9219	$6.21 \times 10^{-3}\#$	$0.00 - 1.12 \times 10^{-2}$	0.0014*
DR11	$1.99 \times 10^{-3}\#$	$0.00 - 0.00$		$1.30 \times 10^{-3}\#$	$0.00 - 0.00$	
AR12	$0.45 \times 10^{-3}\#$	$0.00 - 0.00$	0.8750	$1.69 \times 10^{-3}\#$	$0.00 - 0.00$	0.0313*

DR12	0.46 x10 ⁻³ #	0.00 – 0.00	0.24 x10 ⁻³ #	0.00 – 0.00
-------------	--------------------------	-------------	-----------------------------	-------------

*ARi monotoniczna seria przyspieszeń o długości i, DRi – monotoniczna seria zwolnień o długości i. Dla i=10 do i=12 uwzględniono średnie zamiast mediany (obecność rozkładu normalnego potwierdzono testem Shapiro-Wilka), co zaznaczono symbolem #. Istotność statystyczną p obliczono na podstawie testu Wilcoxona, p<0.05 zaznaczono symbolem *.*

Tab. 5.12. Mediana najdłuższych serii odpowiednio przyspieszeń i zwolnień w grupie badanej z podziałem na dziewczęta i chłopców.

Typ	Dziewczęta, n = 50		Chłopcy, n = 46		p
	Mediana [%]	25 – 75 prc. [%]	Mediana [%]	25 – 75 prc. [%]	
AR max	10	9 – 10	10.5	10 – 11	0.0013*
DR max	9	8 – 10	9	8 – 10	0.7723

*ARmax monotoniczna seria przyspieszeń o maksymalnej długości, DRmax – monotoniczna seria zwolnień o maksymalnej długości. Istotność statystyczną p obliczono na podstawie testu Manna-Whitneya, p<0.05 zaznaczono symbolem *.*

Struktura HRA różni się nieco pomiędzy obiema płciami. Jak pokazują uzyskane dane (Tab. 5.10), dominacja najkrótszych serii (o długości $i=1$ oraz $i=2$) występuje zarówno wśród dziewcząt jak i chłopców. Wśród serii $i=1$ przeważają serie przyspieszeń u obu płci (Tab. 5.11). Tylko u dziewcząt wśród serii $i=2$ również dominują serie przyspieszeń, u chłopców nie obserwowano istotnych różnic. Serie przyspieszeń dominują dla wszystkich długości i , za wyjątkiem $i=2$, $i=3$ u chłopców oraz $i=3$, $i=11$, $i=12$ u dziewcząt, w których to seriach nie obserwowano różnic pomiędzy liczbą przyspieszeń i zwolnień. Porównując bezpośrednio serie przyspieszeń i zwolnień pomiędzy chłopcami i dziewczętami (Tab. 5.10), zarejestrowano istotne różnice dotyczące wyłącznie niektórych serii przyspieszeń – u chłopców występuje istotnie więcej niż u dziewcząt monotonicznych serii przyspieszeń o następujących długościach i : AR4, AR11 i ponadto najdłuższe serie przyspieszeń u chłopców są dłuższe niż u dziewcząt (Tab. 5.12).

5.6 Dane przetasowane

Przetasowanie danych do losowej kolejności odstępów RR ujawniło istotne różnice pomiędzy wartościami oryginalnymi i przetasowanymi dla wszystkich badanych parametrów HRA w całej analizowanej grupie dzieci (Tab. 5.13).

Tab. 5.13. Wartości parametrów HRA w grupie badanych, porównanie danych oryginalnych i przetasowanych. Dane oryginalne identyczne jak w Tab. 5.5.

	Mediana danych oryginalnych	25 – 75 prc.	Mediana danych przetasowanych	25 – 75 prc.	p
SD1d [ms]	34.25	20.01 – 43.40	113.76	89.66 – 133.69	<0.0001*
SD1a [ms]	29.21	19.13 – 37.49	113.92	89.61 – 133.90	<0.0001*
SD2d [ms]	153.07	117.65 – 177.79	113.67	89.81 – 134.26	<0.0001*
SD2a [ms]	158.35	127.44 – 193.25	113.54	89.94 – 134.20	<0.0001*
SDNNd [ms]	111.49	90.15 – 128.58	113.71	89.70 – 134.08	<0.0001*
SDNNa [ms]	114.96	92.71 – 137.61	113.79	89.77 – 134.08	<0.0001*
C1d [%]	56.03	51.31 – 57.33	49.97	49.92 – 50.04	<0.0001*
C2d [%]	47.51	46.36 – 49.30	50.01	49.89 – 50.13	<0.0001*
Cd [%]	47.87	47.08 – 49.37	49.99	49.95 – 50.04	<0.0001*
CS [%]	3.75	2.65 – 6.15	50.00	49.88 – 50.13	<0.0001*
CSd [%]	56.03	51.31 – 57.33	25.00	24.91 – 25.05	<0.0001*
CSa [%]	43.98	42.67 – 48.69	25.00	24.93 – 25.08	<0.0001*
CLd [%]	47.51	46.36 – 49.30	25.02	24.92 – 25.09	<0.0001*
CLa [%]	52.49	50.71 – 53.64	25.00	24.90 – 25.08	<0.0001*
Nd [%]	42.10	38.80 – 43.80	48.52	48.00 – 49.00	<0.0001*

SD1d – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SD1a – pierwiastek kwadratowy części wariancji krótkoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; SD2d – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SD1a – pierwiastek kwadratowy części wariancji długoterminowej pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; SDNNd – pierwiastek kwadratowy części wariancji całkowitej pochodzącej ze zwolnień rytmu serca; SDNNa – pierwiastek kwadratowy części całkowitej wariancji pochodzącej z przyspieszeń rytmu serca; C1d – udział zwolnień w krótkoterminowej HRV; C2d – udział zwolnień w długoterminowej HRV; Cd – udział zwolnień w całkowitej HRV; CS – udział krótkoterminowej zmienności w HRV; CSd – składowa krótkoterminowa HRV wynikająca ze zwolnień; CSa – składowa krótkoterminowa HRV wynikająca z przyspieszeń; CLd – składowa długoterminowa HRV wynikająca ze zwolnień; CLa – składowa długoterminowa HRV wynikająca z przyspieszeń; Nd – udział zwolnień w całkowitej liczbie odstępów RR o zmieniającym się czasie trwania; prc. – percentyl. Do porównania zmiennych zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona dla zmiennych sparowanych, $p < 0.05$ – oznaczono symbolem *.

Przetasowanie danych zniszczyło asymetryczne właściwości HRV, o czym świadczy zniesienie wszystkich różnic między parametrami HRA związanymi ze zwolnieniami i przyspieszeniami rytmu serca, tj. SD1d vs. SD1a, C1d dla krótkoterminowej HRV; SD2d vs. SD2a, C2d dla długoterminowej HRV; SDNNd vs.

SDNNa i Cd dla całkowitej HRV. Mediana udziału zmienności krótkoterminowej w całkowitej HRV (CS) w oryginalnych danych wynosi ok. 4% zarówno u dziewcząt jak i chłopców, natomiast w danych przetasowanych jej wartość wzrasta aż do ok. 50%, wyrównując się z medianą udziału zmienności długoterminowej (na podstawie równania $CS + CL = 100\%$). W danych oryginalnych wartość CSd jest większa od CSa, zaś CLd jest mniejsza od CLa; w danych przetasowanych wartości te są niemal identyczne, zbliżając się do 25%. Również analiza liczby zwolnień rytmu serca na podstawie parametru Nd wykazuje znaczne zbliżenie do 50% w danych przetasowanych, co redukuje jej asymetryczne własności po przetasowaniu.

Jak pokazują poniższe tabele (Tab. 5.14, 5.15), mediany liczb poszczególnych monotonicznych serii przyspieszeń i zwolnień dla danych oryginalnych i przetasowanych są istotnie różne dla wszystkich AR za wyjątkiem AR3 i dla wszystkich DR za wyjątkiem DR4. Mediana najdłuższych serii przyspieszeń danych oryginalnych różni się od mediany najdłuższych serii przyspieszeń danych przetasowanych, podobnie mediana najdłuższych serii zwolnień danych oryginalnych różni się od mediany najdłuższych serii zwolnień danych przetasowanych, natomiast mediana AR max i DR max dla danych przetasowanych są identyczne (Tab. 5.15).

Struktura HRA danych przetasowanych jest różna od tej w danych oryginalnych. W strukturze danych przetasowanych dominują najkrótsze serie – AR1 i DR1, a każde kolejne serie o coraz wyższej wartości są coraz mniej liczne. Zwraca uwagę, że ogólnie jest znacznie więcej serii krótkich w strukturze danych przetasowanych w porównaniu z danymi oryginalnymi. W danych przetasowanych nie ma serii dłuższych niż 8 kolejnych odstępów RR, zaś serie takie występują w danych oryginalnych.

Tab. 5.14. Udział liczbowy poszczególnych serii zwolnień i przyspieszeń w całkowitej liczbie pobudeń zatokowych – porównanie danych oryginalnych i przetasowanych.

Typ	Mediana danych oryginalnych [%]	25 – 75 percentyl [%]	Mediana danych przetasowanych [%]	25 – 75 percentyl [%]	p
AR1	14.69	12.89 – 13.38	21.80	21.60 – 22.08	<0.0001*
DR1	14.07	12.32 – 15.72	22.02	21.70 – 22.43	<0.0001*
AR2	16.11	13.75 – 17.50	17.34	17.05 – 17.68	<0.0001*
DR2	15.49	13.53 – 17.71	17.93	17.73 – 18.12	<0.0001*
AR3	6.05	4.68 – 7.69	6.63	6.34 – 6.92	0.1008

DR3	6.24	4.86 – 7.86	6.89	6.68 – 7.16	<0.0001*
AR4	2.45	1.73 – 3.19	1.63	1.48 – 1.80	<0.0001*
DR4	1.76	1.30 – 2.10	1.75	1.64 – 1.89	0.8528
AR5	1.15	0.87 – 1.81	0.30	0.27 – 0.34	<0.0001*
DR5	0.55	0.37 – 0.81	0.32	0.27 – 0.37	<0.0001*
AR6	0.53	0.35 – 0.96	0.04	0.03 – 0.05	<0.0001*
DR6	0.19	0.11 – 0.32	0.04	0.03 – 0.06	<0.0001*
AR7	0.26	0.15 – 0.40	6.10×10^{-3}	0.00 – 7.59×10^{-3}	<0.0001*
DR7	0.06	0.03 – 0.10	6.15×10^{-3}	0.000 – 12.3×10^{-3}	<0.0001*
AR8	9.36×10^{-2}	$4.83 - 1.59 \times 10^{-2}$	0.00	0.00 – 0.00	<0.0001*
DR8	1.88×10^{-2}	$7.34 - 4.14 \times 10^{-2}$	0.00	0.00 – 0.00	<0.0001*

Dane oryginalne identyczne jak w Tab. 5.8. ARi monotoniczna seria przyspieszeń o długości i, DRi – monotoniczna seria zwolnień o długości i. Poziom istotności p różnicy liczb poszczególnych serii o długości i dla zwolnień i przyspieszeń został określony na podstawie testu Wilcozona, $p < 0.05$ został oznaczony symbolem *.

Tab. 5.15. Mediana najdłuższych serii odpowiednio przyspieszeń i zwolnień w grupie badanej, porównanie danych oryginalnych i przetasowanych.

	Mediana danych oryginalnych	Mediana danych przetasowanych	p
AR max	10	7	<0.0001*
DR max	9	7	<0.0001*

AR max monotoniczna seria przyspieszeń o maksymalnej długości, DR max – monotoniczna seria zwolnień o maksymalnej długości. Poziom istotności p różnicy liczb poszczególnych serii o długości i dla zwolnień i przyspieszeń został określony na podstawie testu Wilcozona., $p < 0.05$ został oznaczony symbolem *.

6 Dyskusja

6.1 Parametry asymetrii rytmu serca u dzieci

U osób dorosłych zjawisko HRA polega na tym, że w krótkoterminowej HRV udział zwolnień jest istotnie większy od udziału przyspieszeń. Liczba przyspieszeń i ich udział są istotnie większe w długoterminowej i całkowitej HRV (67,82). Większy wkład zwolnień w zmienność krótkoterminową kompensowany jest przez większy udział przyspieszeń w zmienności długoterminowej (65). W niniejszej pracy kontynuuję poznawanie zjawiska HRA, badając je u dzieci.

W badanej grupie dzieci określono następujące parametry HRA związane z wariancją: SD1d, SD1a, SD2d, SD2a, SDNNd i SDNNa. Należy pamiętać, że wariancja ma dużą zmienność osobniczą. U osoby z wysoką wartością SDNN, wskazującą na dużą HRV, także inne parametry wariancji pochodzące ze zwolnień i przyspieszeń będą wysokie, a odwrotna sytuacja będzie miała miejsce u osoby z niską wartością SDNN. Stąd wynika potrzeba normalizacji wyżej wymienionych parametrów. Guzik i Piskorski (63) dokonali jej wprowadzając następujące parametry opisujące udziały zwolnień: C1d, C2d, Cd; Porta (62) dodatkowo opracował Nd. Wszystkie te parametry wyrażane są w procentach i pozwalają na usunięcie zmienności międzyosobniczej. W ten sposób porównanie różnic między parametrami wynikającymi ze zwolnień i przyspieszeń, jak również parametrów krótko- i długoterminowej HRA jest prostsze i bardziej klarowne. Dodatkowo wprowadzenie tych parametrów umożliwia łatwe określenie punktów odcięcia dla występowania danego rodzaju HRA, określając je jako powyżej lub poniżej 50%.

W niniejszej pracy wykazałam wyższe wartości SD1d niż SD1a w całej badanej grupie dzieci (odpowiada to wartości $C1d > 50\%$), co sugeruje, iż zwolnienia mają większy wpływ na krótkoterminową HRV nie tylko u dorosłych, ale także u dzieci. Analizując długoterminową i całkowitą HRV, zaobserwowałam wyższe wartości SD2a niż SD2d (co odpowiada $C2d < 50\%$) i podobnie wyższe wartości SDNNa niż SDNNd (tj. $Cd < 50\%$) u badanych dzieci. Tak jak w publikowanych badaniach dorosłych, także u dzieci zaobserwowałam zatem, że przyspieszenia mają większy wpływ na długoterminową i całkowitą HRV w porównaniu ze zwolnieniami. Uzyskane dane przemawiają za istnieniem HRA u dzieci, w zakresie zarówno krótkoterminowej, długoterminowej jak i całkowitej HRV. Ponadto zaobserwowałam obecność zjawiska

kompensacji HRA u dzieci, polegającego na zrównoważeniu bardziej dynamicznych zwolnień przez mniej dynamiczne, ale liczniejsze przyspieszenia. Porównując obie płci, nie wykazałam istotnych statystycznie różnic w ekspresji HRA pomiędzy chłopcami a dziewczętami.

Tasowanie kolejności odstępów RR w badaniu Piskorskiego i wsp. spowodowało zniknięcie cech HRA u badanych dorosłych (83). Także w moim badaniu proces ten spowodował zanik asymetrycznej struktury rytmu serca u dzieci – parametry HRA odstępów RR o losowej kolejności wykluczyły obecność asymetrii zmienności odstępów RR w przetasowanych danych. Po przetasowaniu, nie obserwowano różnicy pomiędzy udziałami przyspieszeń i zwolnień we wszystkich odstępach RR dla wszystkich badanych typów asymetrii (SD1d vs. SD1a, SD2d vs. SD2a, SDNNd vs. SDNNa).

W przebadanej przeze mnie grupie dzieci stwierdziłam, że w monitorowaniu EKG metodą Holtera udział zwolnień (Nd) w całkowitej liczbie odstępów RR jest mniejszy od udziału przyspieszeń (Na). Wiele badań opisywało niższą liczbę zwolnień w porównaniu do przyspieszeń u dorosłych (23,82,83), jednak w dostępnej literaturze brak jest opublikowanych danych dotyczących tych parametrów u dzieci. Również w tym wskaźniku nie rejestrowałam istotnych różnic między chłopcami a dziewczętami.

6.2 Asymetryczne zjawiska fizjologiczne

6.2.1 Odruch z baroreceptorów

HRA nie jest jedynym asymetrycznym zjawiskiem w układzie krążenia, takie właściwości wykazano np. w odniesieniu do odruchu z baroreceptorów (84,85). Baroreceptory obecne w ścianie tętnic szyjnych i aorty są zakończeniami nerwów czuciowych, które odbierają zmiany ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*, BP) i rozciągnięcie ściany naczyń (86). Włóknami aferentnymi przenoszony jest impuls do jądra pasma samotnego w ośrodkowym układzie nerwowych, włóknami eferentnymi zaś do serca i naczyń modulując napięcie ANS. I tak pobudzenie baroreceptorów, przez wzrost BP, powoduje rozszerzenie tętniczek i zwolnienie HR. Niejednakowość przebiegu przeciwnych zmian HR – spadku i wzrostu HR indukowanych odpowiednio wzrostem i spadkiem BP za pomocą fenylefryny i azotynu izoamylu, zaobserwował Pickering i wsp. już w 1972 roku (87). W kolejnych badaniach opisywano wzorce skracania i wydłużania się odstępów RR podczas przeciwnych zmian BP (wzrostu i spadku) pomiędzy tymi samymi wartościami BP – skracanie się odstępów RR podczas redukcji BP było mniej

wyrażone od wydłużania się odstępów RR podczas wzrastania BP (84). Zgodnych obserwacji dokonywano zarówno badając spontaniczne odruchy z baroreceptorów, jak i indukowane lekami wpływającymi na BP (84,85).

W badaniach u dzieci obserwowano dojrzewanie odruchu z baroreceptorów do około 10-11. roku życia, kiedy to osiągał on maksimum swojej aktywności, od tego wieku aktywność odruchu z baroreceptorów stopniowo malała (86). Obserwacje te wiązano z okresem przypadającym na maksymalny rozwój części ośrodkowego układu nerwowego kontrolujących jego autonomiczną funkcję – przede wszystkim istoty wyspy, zakrętu obręczy, jądra ogoniastego, ciała migdałowatego, podwzgórza, śródmózgowia (55,86). U dorosłych z wiekiem odruch z baroreceptorów ulega redukcji, co jest związane prawdopodobnie z narastającą sztywnością i grubością ścian tętnic, która zmniejsza intensywność bodźca odbieranego przez baroreceptory, czy też słabszą reaktywnością węzła zatokowego na impulsację z ANS. (88).

6.2.2 *Asymetria zmienności ciśnienia tętniczego*

Poznawszy asymetryczne właściwości HRV i odruchu z baroreceptorów, zakładano również występowanie cech asymetrii w zakresie BP. Guzik i wsp. analizowali istnienie asymetrycznych cech skurczowego BP na podstawie wzrostów i spadków BP (89). U 227 zdrowych dorosłych ochotników wykonywano ciągłe pomiary BP z tętnicy palca ręki przez 30 minut. Uzyskane dane przedstawiono w postaci wykresów Poincaré. Analogicznie do analizy HRV, także w ocenie zmienności BP (ang. *blood pressure variability*, BPV) oceniano udział wzrostów i spadków BP w krótkoterminowej BPV, jako przekształconych i znormalizowanych parametrów asymetrii krótkoterminowej BPV. Dodatkowo oceniano udział liczbowy wzrostów i spadków BP, analogicznie do wskaźnika Na i Nd w przypadku HRV (89).

W wyniku tego badania Guzik i wsp. wykazali obecność krótkoterminowej asymetrii BPV (jako wkład wzrostów BP wynoszący ponad 50% w krótkoterminowej BPV) aż u 82% badanych. Także udział liczbowy wzrostów i spadków BP wykazywał asymetryczne cechy (udział liczbowy spadków przewyższał udział wzrostów) u 75% badanych. Zatem mimo, że liczbowo wzrostów BP było mniej, to ich wkład w krótkoterminową BPV okazał się większy. Wykazano silnie wyrażoną obecność asymetrii BPV u obu płci – nie obserwowano różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami. W badaniu tym dodatkowo na podstawie zapisów EKG u tych samych ochotników oceniano parametry asymetrii HRV i, co ciekawe, stwierdzono całkowitą niezależność

występowania asymetrii BPV i HRV. Proces przetasowania oryginalnych danych całkowicie niszczył zaobserwowane asymetryczne własności BPV.

6.2.3 Turbulencja rytmu serca

Turbulencja rytmu serca (ang. *heart rate turbulence*, HRT) jest kolejnym fizjologicznym zjawiskiem, w którym można dostrzec asymetryczne zachowanie się rytmu serca. Mianem HRT określa się reakcję węzła zatokowego następującą po przedwczesnym pobudzeniu komorowym (90), która składa się z wczesnej fazy przyspieszenia, po której następują zwolnienie częstości pracy serca (91). W czasie przedwczesnego skurczu komorowego dochodzi do przejściowego spadku BP, któremu towarzyszy odbarczenie baroreceptorów i spadek napięcia nerwu błędnego. To przyspiesza częstość depolaryzacji węzła zatokowego (90). Wkrótce dochodzi do normalizacji, a często chwilowego wzrostu ciśnienia do wartości sprzed skurczu komorowego, co zwiększa stymulację baroreceptorów. W odpowiedzi pojawia się wzrost napięcia nerwu błędnego i zwolnienie HR. Zmiany te obejmują ok. 15 odstępów RR po dodatkowym pobudzeniu komorowym (91). Pierwsze 2-3 odstępy RR stanowią fazę przyspieszenia, pozostałe natomiast zwolnienia. Krótszy czas trwania fazy przyspieszenia i dłuższy fazy zwalniania stanowią kolejny przykład asymetrycznych właściwości rytmu serca (92). Dwa podstawowe parametry służą do opisu HRT: początek turbulencji (ang. *turbulence onset*, TO) określający początkowe przyspieszenie oraz nachylenie (ang. *turbulence slope*, TS), określające następujące zwolnienie HR (91). HRT znajduje się pod kontrolą m.in. ANS i uważana jest za odzwierciedlenie odruchu z baroreceptorów – przedwczesne pobudzenie komorowe wywołuje przemijające zmiany BP (93).

Mając powyższe na uwadze, spodziewać się można zmian HRT zależnych od dojrzałości ANS. Istotnie, w badaniach nad HRT u dzieci zaobserwowano, że TS wzrastał wraz z wiekiem badanych dzieci (badana grupa w wieku od 1. miesiąca życia do 19. roku życia), a różnice w poszczególnych grupach były istotne statystycznie (94). Nie obserwowano zaś istotnych różnic w wartościach TO (94). Z kolei w badaniach nad HRT u dorosłych wykazywano zmniejszenie się TS i zwiększanie się TO z wiekiem (95,96). Interpretując wspólnie powyższe obserwacje, ponownie wyłania się obraz dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego i reakcji autonomicznych do pewnego wieku, a następnie starzenia się ANS.

6.2.4 Asymetria czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego

HR jest najsilniej determinowane przez aktywność bodźcotwórczą węzła zatokowego. Czas trwania odstępu RR jest jednak wypadkową nie tylko aktywności węzła zatokowego, ale także czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i rozprzestrzeniania się fali pobudzenia przez pęczek Hisa i włókna Purkiniego do mięśniówki komór (97,98). W badaniu Guzika i wsp. analizowano pięćdziesiąt 1-minutowych zapisów wewnątrzsercowych pochodzących z 10 badań elektrofizjologicznych (99). Oceniano odstępy AA (tj. pomiędzy potencjałami uzyskanymi z prawego przedsionka, co odpowiadało załamkowi P krzywej EKG, ang. *atrium-atrium*), odstępy HH (czas pomiędzy potencjałami uzyskiwanymi z pęczka Hisa, ang. *His-His*) oraz odstępy VV (uwzględniające czas upływający między kolejnymi potencjałami pochodzącymi z prawej komory, odpowiadające początkowi zespołu QRS krzywej EKG, ang. *ventricle-ventricle*). Ponadto analizowano odstępy AH (ang. *atrium-His*) odpowiadające przewodzeniu impulsu w jednym cyklu z przedsionków do pęczka Hisa (odpowiada czasowi przewodzenia przedsionkowo-komorowego) oraz odstępy HV (ang. *His-ventricle*) odpowiadające czasowi przewodzenia impulsu od pęczka Hisa do komór (odpowiada czasowi przewodzenia impulsu w układzie pęczek Hisa–włókna Purkiniego (99)).

W badaniu tym w ocenie asymetrycznych własności w/w czasów przewodzenia, Guzik i wsp. zaobserwowali obecność krótkoterminowej asymetrii odstępow VV, AH i HV. Asymetria ta polegała na większym udziale wydłużeń tych czasów w porównaniu do ich skróceń, istotnie różniącym się od 50%. Dla odstępu VV nie było to zaskakujące, gdyż odstęp ten odpowiada odstępowi RR, którego asymetrię już poznano, dowiedziono jednak istnienie asymetrii już w tak krótkich nagraniach jak te trwające 1 minutę. W tych nagraniach nie obserwowano asymetrii długoterminowej i całkowitej, co może sugerować, że mogły być zbyt krótkie by ją ujawnić (99). Innowacyjnym było stwierdzenie obecności asymetrii krótkoterminowej HRV dla czasów przewodzenia przedsionkowo-komorowego i w układzie His–Purkinje. Wydłużenia odstępow AH i HV miały większy wkład w krótkoterminową zmienność tych czasów w porównaniu do skróceń. Obserwacje te sugerują że asymetria ciągów czasowych układu krążenia jest skomplikowanym procesem, a HRA może być częściowo tłumaczona asymetrycznymi własnościami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (99).

6.3 Metody oceny asymetrii rytmu serca w literaturze

HRA stała się w ostatnich latach przedmiotem matematycznych analiz dokonywanych przez badaczy na różne sposoby. Niniejsza praca bazuje na ocenie asymetrii z wykorzystaniem wykresów Poincaré metodą zaproponowaną przez Guzika i Piskorskiego (81,83). W badaniach nad HRA naukowcy posługują się kilkoma wskaźnikami HRA wykorzystującymi wykresy Poincaré, głównie C1d (niekiedy określany mianem wskaźnika Guzika, ang. *Guzik's Index*, GI) (63) oraz Nd (tzw. wskaźnik Porty, ang. *Porta's Index*, PI) (62).

Opisywanie asymetrycznych właściwości HRV za pomocą C1d ogranicza ocenę HRA do zmienności krótkoterminowej – nie uwzględnia oceny asymetrii zmienności długoterminowej i całkowitej, mimo to C1d jest wykorzystywany w pracach opisujących HRA. O ile C1d skupia się na odległości punktów na wykresie Poincaré od linii identyczności, o tyle Nd przedstawia liczbę punktów powyżej linii identyczności w stosunku do wszystkich pozostałych punktów. $Nd < 50\%$ wskazuje, że liczba zwolnień jest niższa od liczby przyspieszeń. W przeciwieństwie do C1d, Nd skupia się tylko na liczbie jednokierunkowych zmian, nie uwzględnia wielkości różnic pomiędzy nimi (100).

6.4 Znaczenie asymetrii rytmu serca

Występowanie i zmiany ilościowe HRA badano zarówno u osób zdrowych, jak i w wybranych jednostkach chorobowych. Dotychczas opisane prace dotyczące HRA opisują to zjawisko niemal wyłącznie u dorosłych.

6.4.1 Asymetria rytmu serca u zdrowych

HRA oceniano w warunkach fizjologicznych w różnych sytuacjach klinicznych wpływających na ANS: m.in. podczas aktywności fizycznej, pasywnej pionizacji oraz aktywnej zmiany pozycji ciała z leżącej do stojącej (62,100–103). Aktywna zmiana pozycji ciała z leżącej do stojącej to manewr zwiększający napięcie części współczulnej ANS (100). W badaniu Chladekovej i wsp. u 28 zdrowych ochotników w wieku od 17 do 23 lat obserwowano istotnie wyższe wartości C1d po aktywnej pionizacji ($C1d = 82\%$) w porównaniu do wartości w czasie leżenia ($C1d = 75\%$) (100). Z kolei Porta i wsp. poddali 17 zdrowych osób w wieku 21-54 lata pionizacji biernej podczas próby ortostatycznej, w której kąt nachylenia stołu wybierano losowo, od 15° do 90° (62). C1d u osób poddanych badaniu wynosił 66.52%, wzrastał przy pionizacji, ale dopiero od kąta

nachylenia stołu wynoszącego 75° i 90° (62). W obu wyżej przedstawionych badaniach dodatkowo porównano dane uzyskane przed interwencjami z danymi sztucznie wytworzonymi na potrzeby tych badań. Porównując dane sztucznie skonstruowane z danymi oryginalnymi, HRA rejestrowano tylko w danych oryginalnych.

Frank i wsp. prowadzili badania nad HRA u osób dorosłych uprawiających jogę przez 10 tygodni (101). W eksperymencie wykorzystano dane 25 zdrowych osób w wieku od 19 do 25 lat. U 14 osób trenujących jogę zaobserwowano istotny wzrost C1d z 48.0 do 51.2% (mediana), natomiast u osób nietrenujących jogi C1d wynosiło początkowo 47.8, po czasie zaś 48.8% (brak istotności statystycznej). Co ciekawe, u osób nietrenujących wartość C1d była niższa od 50%, co wykluczałoby obecność HRA u tych osób, natomiast C1d osiągnęło wartość >50% u osób trenujących jogę.

Wang i wsp. ocenili HRA u 16 zdrowych osób w wieku śr. 20.1 lat, których poddali interwencji chodzenia na bieżni z prędkością 5km/h (102). EKG rejestrowano przed badaniem i w trakcie chodzenia na bieżni. W badaniu tym Wang i wsp. oceniali HRA odmiennymi algorytmami – uwzględniono $\sqrt{C1d}$, a więc pochodną C1d i nie stwierdzano istotnych różnic przed i w trakcie interwencji, podczas gdy Nd uległ redukcji w czasie chodzenia (102). Jest to jedyne dotychczas przeprowadzone badanie, które wykazuje niską czułość indeksu odnoszącego się wielkości wychylenia punktów na wykresie Poincaré po manewrze zmieniającym równowagę współczulno-przywspółczulną, jednak należy podkreślić, że w tym wypadku zastosowano nigdzie wcześniej niewykorzystywany wskaźnik $\sqrt{C1d}$, o odmiennej matematycznej interpretacji.

Badanie Visnovcovej i wsp. dotyczyło 70 zdrowych osób w wieku śr. 39 lat, które były poddawane testom umysłowym – Stroopa i arytmetycznym, wywołującym reakcję stresową organizmu (104). W badaniu tym wykazano istotne różnice w C1d: początkowo jego wartość wynosiła śr. 52.04%, podczas testu Stroopa obniżyła się do 49.69%, w czasie odpoczynku ponownie wzrosła do 53.14%, w czasie testu arytmetycznego spadła do 49.92%, by wzrosnąć w czasie kolejnego odpoczynku do 51.89%. Każda kolejna wartość była istotnie różna od poprzedzającej (104). Visnovcova i wsp. wykazali zmiany w HRA w odpowiedzi na czynnik stresowy polegające na obniżeniu HRA w odpowiedzi na stres. Próby wyjaśnienia tego zjawiska obejmowały obniżenie aktywności części przywspółczulnej ANS, spekulowano również, że reakcja stresowa wpływa na odruch z baroreceptorów, to z kolei wtórnie na zaburzenia HRA. Mentalny stres wpływa na

ośrodkowy układ nerwowy na szereg różnych sposobów – wpływając na stężenia neuroprzekazników w różnych obszarach mózgu – korowych, podkorowych i obwodowych – tak złożona reakcja w równie złożony sposób kontroluje aktywność autonomiczną serca i naczyń. Stąd interpretacja obniżenia HRA w odpowiedzi na stres może być skomplikowana i uwzględniać różne regiony ośrodkowego układu nerwowego (104). Co ciekawe, porównywano także m.in. Nd w tym badaniu i zaobserwowano istotne różnice Nd tylko w teście arytmetycznym.

Klintworth i wsp. przeprowadzili eksperyment obejmujący 18 zdrowych osób w wieku śr. 27.4 lat, którym polecono kontrolowanie rytmu oddychania zgodnie z następującymi wzorcami: wdech-wydech w stosunku 1:2 (fizjologiczny), wdech-wydech w stosunku 1:1 oraz wdech-wydech w stosunku 2:1 (103). Zaobserwowano istotny wzrost C1d pomiędzy stosunkiem 1:2 a 1:1, a także 1:2 a 2:1. Podobny wzrost zaobserwowano również w ocenianym w tym badaniu Nd. Ciekawe było to, że w badaniu tym wykazano słabe zależności pomiędzy parametrami HRA a HRV, stosunek wdechu do wydechu istotnie wpływał na parametry HRA ale nie HRV (103).

6.4.2 Asymetria rytmu serca u płodów

HRA analizowano także u płodów (62,105). Jedno z badań obejmowało grupę 68 ciężarnych pomiędzy 16. a 41. tygodniem prawidłowo przebiegającej ciąży pojedynczej, u których wykonywano EKG płodu – Karmakar i wsp. porównywali wskaźniki HRA u płodów przed 32. i po 35. tygodniu ciąży (105). Nie zaobserwowano istotnych różnic wartości C1d u starszych płodów (C1d = 57.37%) w porównaniu do młodszych płodów (C1d = 55.05%, $p = 0.508$), jednak obserwowano stosunkowo mniejszą liczbę zwolnień w porównaniu do przyspieszeń u płodów starszych na podstawie obniżenia Nd (z 46.71% do 42.79%). Zaobserwowano zatem większą liczbę przyspieszeń, ale nie obserwowano na wykresie Poincaré wzrostu odległości punktów od linii identyczności. Interpretowano te obserwacje jako wynikające z większej dojrzałości części współczulnej ośrodkowego układu nerwowego po 35 tygodniu ciąży (105).

Badanie Porty i wsp. obejmowało 22 zdrowe płody pomiędzy 16 a 40 tygodniem ciąży (podzielono je na 3 grupy: 16-24, 25-32 i 33-40 tydzień ciąży) (62). Wartości C1d > 50% obserwowano u 95% płodów wszystkich grup wiekowych, z czasem trwania ciąży nie rejestrowano istotnych różnic w jego wartościach. Inaczej zachowywał się Nd, którego wartość także była mniejsza niż 50% u 95% badanych płodów, jednak z czasem trwania ciąży istotnie malała, co zgodne jest z obserwacjami z poprzedniego badania i

sugeruje zwiększenie liczby przyspieszeń z czasem trwania ciąży. Oba te badania potwierdzają obecność zjawiska HRA u płodów.

6.4.3 Asymetria rytmu serca w niewydolności serca

HRA oceniano w niektórych patologicznych sytuacjach klinicznych, w tym u osób z niewydolnością serca (106). Platasa i wsp. porównali grupę 46 pacjentów w wieku 37-78 lat, z niewydolnością serca w klasie NYHA II i III i z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą ok. 30%, z grupą 35 zdrowych ochotników w wieku 35-59 lat (106). U obu tych grup obserwowano $C1d > 50\%$, co zgodne jest z założeniami HRA. Nie rejestrowano istotnych różnic w $C1d$ pomiędzy osobami zdrowymi, a chorymi ($C1d = 55.30\%$ vs. 54.27% , $p=0.47$), co wskazuje, że HRA jest zachowana u osób z niewydolnością serca (106).

W innym badaniu Yan i wsp. uwzględnili dane od 29 chorych z niewydolnością serca w klasie NYHA I-III w wieku śr. 55.3 lat, porównywali je z danymi pochodzącymi od 54 zdrowych osób w wieku śr. 61.4 lat (107). Jest to jedno z badań wykorzystujące zmodyfikowany parametr $\sqrt{C1d}$ oraz Nd. Pomiędzy obiema grupami nie rejestrowano istotnych różnic wartości $\sqrt{C1d}$ ani Nd (107). W tym samym badaniu (ponownie z oceną $\sqrt{C1d}$ zamiast $C1d$), dodatkowo analizowano wybranych 28 chorych w wieku śr. 59.7 lat, z niewydolnością serca w klasie NYHA II-III, których porównano z 29 zdrowym ochotnikami w podobnym wieku (śr. 59.0 lat) (107). Również przeciwnie do spodziewanego rezultatu, nie wykazano istotnych różnic między zdrowymi a chorymi w wartości $\sqrt{C1d}$. Wykazano natomiast istotnie wyższy Nd, który uległ odwróceniu ($<50\%$ u zdrowych, vs. $>50\%$ u chorych) (107).

Guzik i wsp. ocenili HRA u pacjentów z niewydolnością serca i objawowym zwężeniem lewego ujścia tętniczego, podzielonych na grupy w zależności od klasy niewydolności serca NYHA (68). Grupa 349 pacjentów w wieku śr. 61.8 lat została podzielona na 4 kolejne podgrupy zgodnie z klasą NYHA. Obserwowano istotną statystycznie redukcję HRA wśród chorych ze stenozą aortalną, tym większą im wyższa klasa NYHA: (52.3% w klasie I, 50.4% w klasie II, 50.1% w klasie III i 47.4% w klasie IV; $p = 0.0052$). Sumarycznie obserwowano zwiększanie się ryzyka braku HRA o 60% z każdą wyższą klasą NYHA (68). Dowiedziono zatem, że ekspresja HRA jest gorsza u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca.

Sprzeczne dane wynikające z badań nad HRA w niewydolności serca mogą wynikać z jednej strony z niewłaściwego przedstawiania wskaźnika asymetrii $C1d$ za pomocą prawdopodobnie błędnie wykorzystanego $\sqrt{C1d}$. Z drugiej strony, mogą one wynikać z uwzględnienia dodatkowych właściwości matematycznych punktów na wykresie Poincaré, co nie ma prostego wytłumaczenia fizjologicznego.

6.4.4 Asymetria rytmu serca w zaburzeniach rytmu serca

Guzik i wsp. oceniali występowanie HRA w grupie tych samych pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) i po przywróceniu rytmu zatokowego (108). Grupa ta liczyła 8 chorych w wieku 39-65 lat, u których przerwano migotanie przedsionków kardiowersją elektryczną. Wykorzystano parametr $C1d$ i stwierdzono jego wartość wynoszącą $51,2 \pm 1,0\%$ w badaniu w czasie migotania przedsionków, w porównaniu z wartością $74,6 \pm 13,1\%$ po uzyskaniu rytmu zatokowego, różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0.0078$). Tasowanie danych całkowicie zniósło zjawisko HRA u pacjentów utrwalonym AF. Wobec powyższego Guzik i wsp. wysnuli wnioski, że u chorych z utrwalonym AF stwierdza się obecność HRA, która może wynikać z asymetrii przewodzenia przedsionkowo-komorowego, jest ona jednak słabiej wyrażona niż w przypadku rytmu zatokowego u tych samych osób (108). Ta obserwacja sugeruje, że w czasie AF kolejność odstępów RR nie jest całkowicie przypadkowa i może pozostawać pod kontrolą ANS.

Yan i wsp. analizowali osoby z pojedynczą ekstrasystolią komorową (107). W badaniu uczestniczyło 272 pacjentów w wieku średnio 60 lat, w ciągu 2 lat po zawale serca, z arytmia pod postacią min 6 dodatkowych pobudzeń komorowych w ciągu godziny. Ich wskaźniki HRA porównywano z grupą 54 zdrowych osób w wieku śr. 61.4 lat. Ponownie jest to badanie trudne do interpretacji, ponieważ oceniano $\sqrt{C1d}$, w którym nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami $\sqrt{C1d}$ i Nd u osób zdrowych w porównaniu z chorymi z arytmia (107).

6.4.5 Asymetria rytmu serca w innych stanach klinicznych

HRA badano nie tylko w chorobach serca. Oceniano ją także u chorych na cukrzycę typu 1 (67). Guzik i wsp. porównywali mierniki HRA w badaniu obejmującym grupę 15 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 od min 25 lat, w wieku śr. 54 lat, z 15 dobranymi pod względem wieku (śr. 55 lat) zdrowymi ochotnikami. Obserwowano

niższe wskaźniki C1d u chorych na cukrzycę (wartości 50.0% i 49.1%, na podstawie odpowiednio 10-minutowych i 24-godzinnych zapisów EKG), w porównaniu z osobami zdrowymi (51.1% i 53.1%, na podstawie odpowiednio 10-minutowych i 24-godzinnych zapisów EKG) (67). Tylko różnica między C1d u chorych na cukrzycę w porównaniu do zdrowych na podstawie 24-godzinnych zapisów EKG była istotna. Zauważone obniżenie HRA u osób z cukrzycą typu 1 wiązano częściowo z dysfunkcją ANS, jednak u tych chorych nie dokonano oceny pod kątem neuropatii autonomicznej (67). Na podstawie badania stwierdzono, że krótkoterminowa HRA jest zredukowana u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Karmakar i wsp. badali HRA u chorych z ciężką depresją i współistniejącą cukrzycą typu 2 (109). Analizowano grupę 70 osób w wieku śr. 69 lat: 22 z nich chorowało na cukrzycę, u 48 jej nie stwierdzono; ponadto z tych 70 osób 23 cierpiało na depresję, której nie potwierdzono u 47 osób (109). U wszystkich osób z depresją (zarówno z cukrzycą jak i bez niej) stwierdzano wartości C1d bliższe 50%, co oznacza redukcję HRA: C1d wynosiło odpowiednio 49.54% u osób z depresją (niezależnie od stwierdzenia cukrzycy), natomiast 52.36% u osób bez depresji ($p=0.004$), co sugeruje brak asymetrycznych własności HRV u chorych z depresją. Obniżenie HRA interpretowano jako związane z częściowo nieprawidłowym funkcjonowaniem ANS u pacjentów z ciężką depresją. Chociaż Karmakar i wsp. obserwowali niższe wartości C1d u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy (niezależnie od występowania depresji) to różnice te nie były istotne statystycznie. Co ciekawe, nie wykazywano istotnych statystycznie różnic pomiędzy C1d u osób z depresją i bez niej w grupie chorych na cukrzycę. Mogło to wynikać z upośledzenia funkcji ANS u osób z cukrzycą, co niejako przysłaniało wpływ depresji na ANS. Co ciekawe, Nd był bliski 50% u wszystkich badanych grup i wykazano jego mniejszą czułość w porównaniu do C1d (109).

6.5 Znaczenie kliniczne asymetrii rytmu serca u dzieci

Istnieją nieliczne prace dotyczące HRA u dzieci. Żadna z tych prac nie analizuje tego zjawiska w warunkach fizjologicznych.

HRA oceniano w depresji także u nastolatków. Tonhajzerova i wsp. przeprowadzili badanie obejmujące grupę 20 dziewcząt cierpiących na depresję w wieku średnio 16.6 lat, które porównywano z taką samą liczbą zdrowych dziewcząt w wieku

średnio 16.5 lat (77). W badaniu tym wykazano zredukowane wartości C1d w grupie chorych dziewcząt (C1d=49.93%, co przeczy występowaniu HRA w zakresie krótkoterminowej HRV) w porównaniu ze zdrowymi (C1d=54.27%), a różnice były istotne. Podobnych informacji dostarczył wskaźnik Nd. W badaniu tym polecono badanym również aktywną zmianę pozycji ciała z leżącej do stojącej (77). Nie zaobserwowano różnicy w wartościach C1d i Nd w odpowiedzi na ten manewr pomiędzy chorymi a zdrowymi dziewczętami (C1d=50.87% u dziewcząt z depresją, vs. 52.18% w grupie zdrowych dziewcząt). Obniżone wskaźniki C1d u dziewcząt z depresją tłumaczono potencjalnie mniejszą zmiennością oddechową rytmu zatokowego, mniejszą wrażliwością baroreceptorów, czy zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym dot. neuroprzekazników, zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i stanu zapalnego. Brano również pod uwagę zmiany stylu życia takie jak zmniejszona aktywność fizyczna (77). Do badania jak wspomniano włączono wyłącznie dziewczęta, ponieważ jak wykazali wcześniej Voss i wsp. większy wpływ depresji na upośledzenie funkcji autonomicznej układu krążenia występuje u osób płci żeńskiej (110). Jest to również zgodne z obserwacjami z uprzednio opisywanego badania Karmakara i wsp. dot. HRA w depresji i cukrzycy (109).

Tonhajzerova i wsp. analizowali HRA u chłopców z rozpoznanym i nieleczonym dotychczas ADHD (78). W badaniu tym uwzględniono 20 chłopców w wieku 8-12 lat (śr. 10.0 lat), których porównano z grupą kontrolną 20 zdrowych chłopców w podobnym wieku (śr. 10.5 lat). Stwierdzono zredukowane wartości C1d w grupie chłopców z ADHD w porównaniu ze zdrowymi i różnice te były istotne (niestety w badaniu nie podano bezpośrednich wartości C1d, które mogłyby zostać wykorzystane do porównań w niniejszej pracy). Opisano również, że wartości C1d w grupie ADHD bliższe były 50%, co sugeruje mniejszą HRA (78). Ponadto po aktywnej pionizacji ciała zaobserwowano bardziej zredukowane wskaźniki HRA u chłopców z ADHD w porównaniu do zdrowych. Sugerowano, że chłopcy z ADHD mają mniejszą zmienność oddechową rytmu zatokowego, a przede wszystkim stwierdzano u nich nieprawidłowo rozwinięte elementy kory przedczołowej, co autorzy łączyli z dysfunkcją ANS i obniżonymi wskaźnikami HRA. (78).

Oba przedstawione badania dotyczyły dzieci – pierwsze dziewcząt w wieku nastoletnim, drugie chłopców w wieku szkolnym. W obu wykazywano istnienie HRA u badanych zdrowych dzieci, a jej redukcję u dzieci odpowiednio z depresją i zespołem ADHD. Badane grupy były niewielkie, badania dotyczyły osobno obu płci, a dzieci do

nich włączone były w wąskim przedziale wiekowym, co więcej brak w nich dokładnych opisów HRA poza wskaźnikami C1d czy Nd. Uwzględniają zatem tylko asymetrię krótkoterminową, pomijając długoterminową i całkowitą HRA. Dodatkowo nie dostarczają żadnych informacji o strukturze HRA. Nie mogą one więc służyć porównaniom, nie opisują dość wyczerpująco HRA u dzieci, a jedynie zakładają jej istnienie na podstawie badań nad dorosłymi. Stąd potrzeba pracy uwzględniającej większą liczbę dzieci, większy przekrój wiekowy, uwzględniającej obie płci i pozwalającej lepiej zrozumieć zjawisko HRA i jego rozwój u dzieci.

6.6 Struktura asymetrii rytmu serca

Dotychczas struktura HRA opisywana była niemal wyłącznie u osób dorosłych. Po raz pierwszy strukturę HRA opisali Piskorski i Guzik w 2011 roku (64). W badaniu obejmującym 87 zdrowych ochotników w wieku śr. 35 lat, oceniano 24-godzinne zapisy EKG i obliczano liczbę monotonicznych serii jednokierunkowych w całym zapisie. Wykazano wówczas istotnie większą liczbę serii przyspieszeń dla wszystkich monotonicznych serii zmian jednokierunkowych, za wyjątkiem serii o długości 3 i 4, kiedy to różnice nie były istotne statystycznie (dla serii długości 3 przeważały zwolnienia). Średnie najdłuższe serie tworzone były przez odpowiednio: 15 kolejnych przyspieszeń i 12 kolejnych zwolnień. Najdłuższe zaobserwowane serie w tym badaniu wynosiły 24 odstępy RR dla przyspieszeń (AR24) i 19 odstępów RR dla zwolnień (DR19). W celu weryfikacji, czy uzyskane dane odzwierciedlają prawdziwie asymetryczną strukturę HRV, dokonano przetasowania danych dla uzyskania przypadkowej kolejności odstępów RR (111). Dla tak przetasowanych danych nie zaobserwowano istotnych różnic w liczbie monotonicznych serii przyspieszeń i zwolnień każdej długości. Najdłuższe serie jednokierunkowych zmian były znacznie krótsze w przypadku danych przetasowanych w porównaniu z oryginalnymi – po 9 odstępów RR dla przyspieszeń i zwolnień. Stwierdzono mniej serii krótszych, a więcej serii dłuższych w danych oryginalnych w porównaniu z przetasowanymi. Piskorski i Guzik stwierdzili, że w warunkach fizjologicznych udział monotonicznych serii przyspieszeń i zwolnień nie jest jednakowy, że rozkład serii przyspieszeń i zwolnień różni się pomiędzy danymi oryginalnymi i przetasowanymi oraz że istnieje fizjologiczna przewaga dłuższych monotonicznych serii nad krótszymi (111).

Moja praca przedstawia obraz struktury HRA u zdrowych dzieci zbliżony do powyżej opisanego u zdrowych dorosłych, wyłaniają się z niego jednak dyskretne różnice. Tak jak u dorosłych, u dzieci dla większości długości *i* dominują serie przyspieszeń, ale inaczej niż u dorosłych – u dzieci zauważyłam brak istotnych różnic dla długości serii krótszych: 2 i 3 (vs. 3 i 4 u dorosłych), jak również serii najdłuższych o długości 12. Mediany najdłuższych serii u dzieci były krótsze niż u dorosłych, odpowiednio: 10 kolejnych przyspieszeń i 9 kolejnych zwolnień (vs. średnio 15 i 12 u dorosłych). Przetasowanie danych tak u dzieci, jak i u dorosłych zniszczyło oryginalną strukturę HRA. Choć nie badano u dorosłych różnic pomiędzy obiema płciami, u dzieci zauważyłam różnice płciowe dot. monotonicznych serii przyspieszeń o długości 4 i 11 oraz długości najdłuższych serii przyspieszeń.

6.6.1 Ocena struktury asymetrii rytmu serca w stanach klinicznych

Guzik i wsp. badali strukturę HRA u pacjentów po zawale serca (112). W badaniu nad 1455 pacjentami po przebytym zawale serca z uniesieniem odcinka ST dowiedziono, że pacjenci wysokiego ryzyka zgonu w 2-letnim okresie obserwacji po zawale, mieli liczniejsze serie pojedynczych zwolnień DR1, zaś mniej liczne serie zwolnień o długości DR2 – DR10 w porównaniu z osobami z grupy niskiego ryzyka. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zaobserwowano zwłaszcza niską liczbę serii zwolnień o długości 4 (DR4). W pracy tej niestety brak danych dotyczących monotonicznych serii przyspieszeń.

W innym badaniu Guzik i wsp. uwzględnili 944 osoby w wieku śr. 58 lat mające wskazania do próby wysiłkowej (uczestnicy badania Finnish Cardiovascular Study), u których oceniono trwające 1 minutę zapisy EKG wykonane przed zaplanowanym wysiłkiem fizycznym (72). Podobnie jak w poprzednio opisywanym badaniu, zaobserwowano istotnie większą liczbę monotonicznych zmian o długości 1, tj. AR1 i DR1 w grupie osób, które w ponad 50-miesięcznej obserwacji miały wyższą śmiertelność (72). Wydaje się zatem, że liczniejsze krótsze serie monotonicznych zmian jednokierunkowych mogą odzwierciedlać patologię ośrodkowego układu nerwowego i stanowić czynnik złej prognozy.

Zagadnienie struktury HRA badano u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (ang. *obstructive sleep apnoea*, OSA) (70,74). W grupie 78 pacjentów z podejrzeniem OSA wybrano 300-minutowe fragmenty EKG z badania polisomnograficznego (70). Pacjenci ze zdiagnozowanym ciężkim OSA mieli istotnie

niższą liczbę monotonicznych serii o długości 1 – zarówno DR1 jak i AR1 w porównaniu do pacjentów z umiarkowanym OSA, natomiast wyższą liczbę dłuższych serii monotonicznych (AR5 – AR10 i DR5 – DR8) w porównaniu do pacjentów z łagodnym OSA lub bez OSA. Najdłuższe serie przyspieszeń były istotnie dłuższe w grupie chorych z ciężkim OSA w porównaniu do chorych z łagodnym lub bez OSA (70). Uzyskane wyniki różnią się od wyników Guzika i wsp. uzyskanych w badaniu nad pacjentami po zawale serca (70,71). Jednakże w interpretacji obu tych badań należy wziąć pod uwagę dodatkowy aspekt. Chorzy z OSA w trakcie snu doświadczają epizodów spłylenia oddechu lub bezdechu trwających co najmniej 10 sekund, po nich zaś występuje krótkotrwałe przyspieszenie i zgłębienie oddechów; im cięższa postać OSA tym większa liczba spłyceń oddechu i bezdechów. W trakcie takich epizodów występuje obniżenie częstości rytmu serca - może wystąpić bradykardia, pauzy w czasie spłylenia oddechu lub bezdechu, po nim zaś częstość rytmu serca szybko wzrasta, kiedy wzrasta częstość i głębokość oddechów. Wobec tego można przypuszczać, że większa liczba tych epizodów warunkuje wyższą liczbę kolejnych zwolnień i przyspieszeń rytmu serca i stąd zarówno zwolnienia jak i przyspieszenia występowały w dłuższych seriach u pacjentów z ciężkim OSA. Co więcej, oba te badania różniły się długością zapisu (300 min w czasie snu w przypadku badania dot. OSA i 24-godzinne monitorowanie EKG w przypadku badania dot. chorych po zawale serca).

Jiang i wsp. przeprowadzili badanie nad 231 pacjentami z OSA, w którym oceniali 6-godzinne EKG (74). Także w tym badaniu wykazano zależność struktury HRA od ciężkości OSA. Zaobserwowano istotnie wyższą liczbę długich serii przyspieszeń i zwolnień (o długości $i > 6$) u chorych z ciężką postacią choroby. Leczenie dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych zmniejszało liczbę dłuższych serii monotonicznych u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią OSA. Badanie to po raz pierwszy pokazało wpływ zaplanowanej interwencji na strukturę HRA (74). W przeciwieństwie do długich serii monotonicznych, częstość serii krótszych ($i < 6$) nie różniła się u pacjentów z OSA w porównaniu do zdrowych.

Badanie Konga i wsp. dotyczyło pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) (75). Oceniano monotoniczne serie zwolnień (nie oceniano przyspieszeń) o długości 2, 4 i 8 (DR2, DR4 i DR8) u 151 pacjentów z COPD i porównywano uzyskane wyniki z 45 zdrowymi osobami. Dostrzeżono, że pacjenci z COPD mieli mniej liczne wszystkie badane serie (DR2, DR4 i DR8) w porównaniu ze zdrowymi. Dodatkowo zauważono, że zredukowana liczba

powyższych serii zwolnień była związana z wyższym ryzykiem arytmii (przedwczesne pobudzenia nadkomorowe i komorowe, częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) (75). Badanie to ukazuje potencjalną wartość prognostyczną narzędzia jakim jest ocena struktury HRA u pacjentów z COPD.

6.6.2 Ocena struktury asymetrii rytmu serca u dzieci

Dotychczas opublikowano tylko jedno badanie uwzględniające strukturę HRA w u dzieci (76). Billois i wsp. oceniali ściśle określoną grupę dzieci, a mianowicie 32 wcześniaków i zakładali wykorzystanie analizy struktury przyspieszeń i zwolnień rytmu serca jako wskaźnika rozwoju późnej posocznicy u tych wcześniaków. Badanie obejmowało grupy: 16 wcześniaków z infekcją i ryzykiem rozwoju posocznicy i 16 wcześniaków bez infekcji, urodzonych przed 33. tygodniem ciąży, które badano po 72 godzinach życia. Zaobserwowano, że mniej liczne serie DR1 i liczniejsze serie DR3 i DR4 występowały u wcześniaków z posocznicą. Billois i wsp stwierdzili, że większą wartość prognostyczną miały serie zwolnień niż przyspieszeń (76). W interpretacji tego badania należy również wziąć pod uwagę fakt, że u wcześniaków z infekcją i ryzykiem rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej mogą występować zmiany wzorca oddychania – pojawiają się bezdechy, którym często towarzyszy bradykardia. Można zatem doszukiwać się tutaj podobieństw z grupą chorych z OSA – zarówno u wcześniaków z infekcją jak i pacjentów z OSA obserwowano mniej liczne serie DR1 w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych (70,76). Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą jest to jedyne badanie dotyczące grupy wiekowej innej niż dorosła.

6.7 Ograniczenia badania

Pierwszym ograniczeniem badania jest nieduża grupa badana. Wynikało to ze ściśle określonych kryteriów włączenia do badania i kryteriów wykluczających (podrozdział *Materiał i metody* 4.2). W ten sposób z początkowej liczby 1600 do badania włączone zostało 96 dzieci (6%). Jakkolwiek na tle innych badań nie jest to niska całkowita liczebność grupy badanej. Parametry HRV i HRA oceniano w innych pracach np. w grupach dzieci o liczności wynoszącej 104 (41), 100 (56), czy też liczącej tylko 61 dzieci (18).

Zarejestrowałam istotne statystycznie różnice wieku pomiędzy dziewczętami a chłopcami. W kwestii rozkładu wieku w grupie badanej, tylko 7 dzieci znalazło się w

grupie najmłodszej, poniżej 3 roku życia, natomiast aż 64 dzieci w grupie najstarszej, po 15. roku życia. Jednakże wiele badań nad HRV u dzieci uwzględnia podział badanych wg wieku i płci, a do stworzonych grup zalicza <20 dzieci (18,41,47,56,57). Dotychczas nie ma prac które odnosiłyby się do HRA w grupie podobnej wiekowo.

6.8 Nowatorstwo pracy

Moja praca jest pierwszą, w której kompleksowo oceniono różne cechy HRA u zdrowych dzieci we względnie szerokim zakresie wieku. Jest pierwszą, w której zaobserwowano istnienie zjawiska HRA u obu płci, w zakresie krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej HRV i stwierdzono obecność kompensacji HRA, dotychczasowe badania skupiały się wokół dorosłych. Jest też pierwszą, która porównuje parametry HRA u zdrowych chłopców i dziewcząt. Po raz pierwszy opisałam w szerokim zakresie strukturę HRA u dzieci zdrowych i zaobserwowałam dominację przyspieszeń dla większości monotonicznych serii jednokierunkowych. U dzieci przeważają monotoniczne serie jednokierunkowe o najkrótszych długościach. Zarejestrowałam także różnice płciowe dotyczące niektórych serii przyspieszeń.

7 Podsumowanie

W mojej pracy analizowałam asymetryczne właściwości HRV u dzieci zdrowych na podstawie 24-godzinnych zapisów EKG. Zaobserwowałam obecność HRA u dzieci do 18. roku życia – zarówno krótko-, długoterminowej, jak i całkowitej, na podstawie analizy cech wariancji odstępów RR. Istotne różnice płciowe występują tylko w przypadku ekspresji krótkoterminowej HRA, która jest większa u chłopców, nie wykazałam natomiast różnic płciowych w częstości występowania wszystkich rodzajów HRA. Zaobserwowałam silnie wyrażoną obecność zjawiska kompensacji HRA wśród dziewcząt i chłopców. W badaniu struktury rytmu serca na podstawie analizy serii przyspieszeń i zwolnień wykazałam określony wzór struktury monotonicznych serii – u dzieci dla większości długości *i* dominują serie przyspieszeń. Ponadto dominują serie najkrótsze zarówno zwolnień jak i przyspieszeń, a mediany najdłuższych serii u dzieci były krótsze niż u dorosłych. Zarejestrowałam różnice płciowe w strukturze rytmu serca dotyczące wyłącznie niektórych serii przyspieszeń. Po przetasowaniu kolejności odstępów RR nie stwierdziłam obecności asymetrycznych cech analizowanych wskaźników HRV ani struktury rytmu serca. Udokumentowałam, że zaobserwowana przeze mnie HRA u dzieci nie jest zjawiskiem losowym.

Dotychczas nie wyjaśniono pochodzenia zjawiska jakim jest HRA. Spekuluje się wywodzenie się HRA m.in. z interakcji układu współczulnego i przywspółczulnego ANS, wpływu oddychania, zmian w napięciu naczyniowym, czy wreszcie kombinacji wszystkich tych mechanizmów (4–14). Z pewnością interpretacja struktury HRA jest złożona, wielowymiarowa i powinna uwzględniać różne cechy tego zjawiska.

8 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy 24-godzinnych EKG zarejestrowanych metodą Holtera wnioskuję że:

1. Zjawisko asymetrii rytmu serca jest obecne u zdrowych dzieci w zakresie krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej zmienności rytmu serca.
2. Wykazałam silnie wyrażoną obecność zjawiska kompensacji asymetrii rytmu serca w zakresie krótkoterminowej i długoterminowej zmienności rytmu serca u zdrowych dzieci.
3. Nie wykazałam istotnych różnic płciowych częstości występowania wszystkich rodzajów asymetrii rytmu serca i zjawiska kompensacji asymetrii rytmu serca między dziewczętami a chłopcami.
4. Analiza struktury asymetrii rytmu serca u zdrowych dzieci ujawniła dominację monotonicznych serii zwolnień i przyspieszeń o najkrótszych długościach oraz liczniejsze występowanie przyspieszeń w większości serii monotonicznych.
5. Porównanie struktury asymetrii rytmu serca u obu płci ukazało niewielkie różnice między chłopcami a dziewczętami, które dotyczyły tylko niektórych serii przyspieszeń oraz długości najdłuższych serii przyspieszeń.

9 Spis rycin

Ryc. 1.1 Fragment rytmu zatokowego z zaznaczonymi strzałką załamkami P i R pobudzeń zatokowych oraz zaznaczonym odstępem RR.	11
Ryc. 1.2 Przykładowy wykres Poincaré odstępów RR z 30-minutowego, spoczynkowego EKG z zaznaczoną linią identyczności i przykładowym punktem P_i	12
Ryc. 1.3 Przykładowe wykresy Poincaré odstępów RR z zaznaczonym centroidem, linią identyczności (I_d), linią przechodzącą przez centroid równoległą do linii identyczności (I_1), linią przechodzącą przez centroid prostopadłą do linii identyczności (I_2), odległością punktów od I_1 (d_1) i odległością punktów od I_2 (d_2).	13
Ryc. 1.4 Wykres Poincaré z rzutami punktów na 3 linie i histogramami tych punktów	14
Ryc. 1.5 Przykładowe wykresy Poincaré odstępów RR z 30-minutowego, spoczynkowego EKG.	15
Ryc. 1.6 Wykresy punktowe przedstawiające zależność HRV od wieku u chłopców i dziewcząt z wygładzeniem mediany.	16
Ryc. 1.7 Górny panel przedstawia fragment zapisu EKG rytmu zatokowego. Środkowy panel przedstawia w powiększeniu trzy pierwsze pobudzenia i uwzględnia odstępy RR. Dolny panel przedstawia ten sam fragment zapisu z odstępami RR.	19
Ryc. 4.1 Schemat przedstawiający proces doboru i kwalifikacji dzieci do grupy badanej, na podstawie badania Bobkowskiego i wsp. (40)	24

10 Spis tabel

Tab. 1.1 Tabela przedstawiająca częstość rytmu serca w populacji pediatrycznej w zależności od wieku.....	10
Tab. 1.2 Konwersja odstępów RR pochodzących z zapisu z Ryc. 1.8 do monotonicznych serii przyspieszeń i zwolnień.	19
Tab. 5.1 Rozkład wieku i płci badanych dzieci zdrowych zgodnie z zaproponowanym wcześniej podziałem (podrozdział Materiał i Metody 4.2).....	32
Tab. 5.2. Liczba pobudzeń, średnia czynność serca i wartości parametrów HRV w całej grupie badanych.	32
Tab. 5.3. Liczba pobudzeń, średnia czynność serca i wartości parametrów HRV w całej grupie badanych.	33
Tab. 5.4. Wartości parametrów HRA w całej grupie badanych.....	33
Tab. 5.5. Wartości parametrów HRA w grupie badanych z podziałem wg płci.	34
Tab. 5.6. Częstość występowania zjawiska asymetrii rytmu serca w badanej grupie dzieci zdrowych.	35
Tab. 5.7. Porównanie częstości występowania zjawiska asymetrii rytmu serca wśród dziewcząt i chłopców.	36
Tab. 5.8 Udział zwolnień i przyspieszeń tworzących serie monotoniczne o różnej długości w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych.....	36
Tab. 5.9. Mediana najdłuższych serii przyspieszeń i zwolnień w grupie badanej.	37
Tab. 5.10. Udział zwolnień i przyspieszeń tworzących serie monotoniczne o różnej długości w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych z podziałem na dziewczęta i chłopców.	38
Tab. 5.11. Porównanie udziału zwolnień i przyspieszeń tworzących serie monotoniczne o różnej długości w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych z podziałem na dziewczęta i chłopców...	39
Tab. 5.12. Mediana najdłuższych serii przyspieszeń i zwolnień w grupie badanej z podziałem na dziewczęta i chłopców.	40
Tab. 5.13. Wartości parametrów HRA w grupie badanych, porównanie danych oryginalnych i przetasowanych.	41
Tab. 5.14. Udział liczbowy poszczególnych serii zwolnień i przyspieszeń w całkowitej liczbie pobudzeń zatokowych – porównanie danych oryginalnych i przetasowanych.	42
Tab. 5.15. Mediana najdłuższych serii przyspieszeń i zwolnień w grupie badanej, porównanie danych oryginalnych i przetasowanych	43

11 Bibliografia

1. Fernandes RA, Vaz Ronque ER, Venturini D, Barbosa DS, Silva DP, Cogo CT, i in. Resting heart rate: its correlations and potential for screening metabolic dysfunctions in adolescents. *BMC Pediatr.* 2013;13:48.
2. Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and Regulation of the Heart Automaticity. *Physiol Rev.* 2008;88:919–982.
3. Choudhury M, Boyett MR, Morris GM. Biology of the Sinus Node and its Disease. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2015;4:28–34.
4. Fatisson J, Oswald V, Lalonde F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. *Heart Int.* 2016;11:e32–40.
5. Muslin AJ. Chapter 37 - The Pathophysiology of Heart Failure. W: Hill JA, Olson EN, redaktorzy. *Muscle.* Boston/Waltham: Academic Press; 2012:523–535.
6. Parmley WW. Pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985;56:7A-11A.
7. Thompson M, Thompson L, Reid-Chung A. Chapter 8 - Combining LORETA Z-Score Neurofeedback with Heart Rate Variability Training. W: Thatcher RW, Lubar JF. *Z Score Neurofeedback.* San Diego: Academic Press; 2015:159–188.
8. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. The Electrophysiology of Hypo- and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10:e004667.
9. Severi S, Cavalcanti S, Mancini E, Santoro A. Effect of electrolyte and pH changes on the sinus node pacemaking in humans. *J Electrocardiol.* 2002;35:115–124.
10. Aziz Q, Finlay M, Montaigne D, Ojake L, Li Y, Anderson N, i in. ATP-sensitive potassium channels in the sinoatrial node contribute to heart rate control and adaptation to hypoxia. *J Biol Chem.* 2018;293:8912–8921.
11. Bogusławski W, Solarz-Bogusławska J. Heart rate variability. *Med Rodz.* 2017;4: 265-272.
12. Sun Z-Q, Ojamaa K, Nakamura TY, Artman M, Klein I, Coetzee WA. Thyroid Hormone Increases Pacemaker Activity in Rat Neonatal Atrial Myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:811–824.
13. von Olshausen K, Bischoff S, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Beyer J, i in. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol.* 1989;63:930–933.
14. Dai R, Dheen TS, Tay S. Induction of cytokine expression in rat post-ischemic sinoatrial node (SAN). *Cell Tissue Res.* 2002;310:59–66.
15. Daymont C, Bonafide CP, Brady PW. Heart Rates in Hospitalized Children by Age and Body Temperature. *Pediatrics.* 2015;135:e1173–1181.
16. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, i in. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 2011;377:1011–1018.
17. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014;5:1040.
18. Finley JP, Nugent ST. Heart rate variability in infants, children and young adults. *J Auton Nerv Syst.* 1995;51:103–108.
19. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258.
20. Billman GE. Heart Rate Variability – A Historical Perspective. *Front Physiol.* 2011;2:86.
21. Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci Lond Engl*

1979. 1996;91:201–208.
22. Ardissino M, Nicolaou N, Vizcaychipi M. Non-invasive real-time autonomic function characterization during surgery via continuous Poincaré quantification of heart rate variability. *J Clin Monit Comput*. 2019;33:627–635.
 23. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals. *Biomed Tech (Berl)*. 2006;51:272–275.
 24. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas*. 2007;28:287–300.
 25. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48:1342–1347.
 26. Ott E. *Chaos in dynamical systems*. 2nd ed. Cambridge, U.K. ; New York: Cambridge University Press; 2002:478.
 27. 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*. 1992;123:704–710.
 28. Bigger JT, La Rovere MT, Steinman RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM, i in. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1511–1518.
 29. Singh Narendra, Mironov Dmitry, Armstrong Paul W., Ross Allan M., Langer Anatoly. Heart Rate Variability Assessment Early After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1996;93:1388–1395.
 30. Piotrowicz R. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym Część V. Znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca. 2004;8:55-59.
 31. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. | *Hypertension*. 1994;24:556–563.
 32. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, i in. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94:2850–2855.
 33. Rennie K, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol*. 2003;158:135–143.
 34. Hsu C-H, Tsai M-Y, Huang G-S, Lin T-C, Chen K-P, Ho S-T, i in. Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012;50:12–18.
 35. Quintana D, Heathers J. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front Psychol*. 2014;5:805.
 36. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2010;33:1407–1417.
 37. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UKH, Brandes A, Kluge N, i in. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:791–799.
 38. Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JLM, Reis FP, da Cunha Oliveira CC, Sousa ACS. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;63:1–8.
 39. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:288–310.
 40. Bobkowski W, Stefaniak ME, Krauze T, Gendera K, Wykretowicz A, Piskorski J, i in. Measures of Heart Rate Variability in 24-h ECGs Depend on Age but Not Gender of

- Healthy Children. *Front Physiol.* 2017;8:311.
41. Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol.* 2001;81:169–174.
 42. Rękawek J, Miszczak-Knecht M, Mielniczuk WK i J. Zmienność rytmu serca u zdrowych dzieci. *Folia Cardiol.* 2003;10:203–211.
 43. Seppälä S, Laitinen T, Tarvainen MP, Tompuri T, Veijalainen A, Savonen K, i in. Normal values for heart rate variability parameters in children 6-8 years of age: the PANIC Study. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34:290–296.
 44. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:593–601.
 45. Goto M, Nagashima M, Baba R, Nagano Y, Yokota M, Nishibata K, i in. Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children. *J Pediatr. maj* 1997;130:725–729.
 46. Michels N, Clays E, De Buyzere M, Huybrechts I, Marild S, Vanaelst B, i in. Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:1477–1488.
 47. Fukuba Y, Sato H, Sakiyama T, Yamaoka Endo M, Yamada M, Ueoka H, i in. Autonomic nervous activities assessed by heart rate variability in pre- and post-adolescent Japanese. *J Physiol Anthropol.* 2009;28:269–273.
 48. Sharma VK, Subramanian SK, Arunachalam V, Rajendran R. Heart Rate Variability in Adolescents - Normative Data Stratified by Sex and Physical Activity. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015;9:CC08-13.
 49. Jarrin DC, McGrath JJ, Poirier P, Séguin L, Tremblay RE, Montplaisir JY, i in. Short-term heart rate variability in a population-based sample of 10-year-old children. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:41–48.
 50. Galeev AR, Igisheva LN, Kazin EM. [Heart rate variability in healthy six- to sixteen year old children]. *Fiziol Cheloveka.* 2002;28:54–58.
 51. Gąsior JS, Sacha J, Jeleń PJ, Pawłowski M, Werner B, Dąbrowski MJ. Interaction Between Heart Rate Variability and Heart Rate in Pediatric Population. *Front Physiol.* 2015;6:385.
 52. Cysarz D, Linhard M, Edelhäuser F, Längler A, Van Leeuwen P, Henze G, i in. Unexpected course of nonlinear cardiac interbeat interval dynamics during childhood and adolescence. *PloS One.* 2011;6:e19400.
 53. Hartevelt LM, Nederend I, ten Harkel ADJ, Schutte NM, de Rooij SR, Vrijkotte TGM, i in. Maturation of the Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children and Adolescents. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2021;10:e017405.
 54. Clairambault J, Curzi-Dascalova L, Kauffmann F, Médigue C, Leffler C. Heart rate variability in normal sleeping full-term and preterm neonates. *Early Hum Dev.* 1992;28:169–183.
 55. Lenard Z, Studinger P, Mersich B, Kocsis L, Kollai M. Maturation of cardiovagal autonomic function from childhood to young adult age. *Circulation.* 2004;110:2307–2312.
 56. Longin E, Dimitriadis C, Shazi S, Gerstner T, Lenz T, König S. Autonomic nervous system function in infants and adolescents: impact of autonomic tests on heart rate variability. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:311–324.
 57. Massin M, von Bernuth G. Clinical and haemodynamic correlates of heart rate variability in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 1998;157:967–971.
 58. Dahlqvist JA, Karlsson M, Wiklund U, Hörnsten R, Strömvall-Larsson E, Berggren H, i in. Heart rate variability in children with Fontan circulation: lateral tunnel and

- extracardiac conduit. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:307–315.
59. Kardelen F, Akçurin G, Ertuğ H, Akcurin S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2006;7:45–50.
 60. Akinci A, Celiker A, Baykal E, Teziç T. Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of the time- and frequency-domain methods. *Pediatr Cardiol.* 1993;14:140–146.
 61. de Carvalho TD, Wajnsztein R, de Abreu LC, Marques Vanderlei LC, Godoy MF, Adami F, i in. Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:613–618.
 62. Porta A, Casali KR, Casali AG, Gneccchi-Ruscione T, Tobaldini E, Montano N, i in. Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295:R550–R557.
 63. Piskorski J, Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Med Biol Eng Comput.* 2011;49:1289–1297.
 64. Piskorski J, Guzik P. The structure of heart rate asymmetry: Deceleration and acceleration runs. *Physiol Meas.* 2011;32:1011–1023.
 65. Piskorski J, Guzik P. Compensatory properties of heart rate asymmetry. *J Electrocardiol.* 2012;45:220–224.
 66. Asymetria rytmu serca, krótko- i długoterminowe składowe zmienności rytmu serca u zdrowych osób - Wielkopolska Biblioteka Cyfrowa. Dostępne na: <https://www.wbc.poznan.pl/dlibra/show-content/publication/edition/131393?id=131393>
 67. Guzik P, Piskorski J, Contreras P, Migliaro ER. Asymmetrical properties of heart rate variability in type 1 diabetes. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* 2010;20:255–257.
 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. *Folia Cardiol Excerpta.* 2008;3(Suppl.A):40.
 69. Guzik P, Piskorski J. Asymmetric properties of heart rate microstructure. *J Med Sci.* 2020;89:e436–e436.
 70. 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 Off J Clin Auton Res Soc.* 2013;23:91–100.
 71. Guzik P, Piskorski J, Barthel P, Bauer A, Mller A, Ulm K, Malik M and Schmidt G. Reduced number of heart rate deceleration runs predicts all-cause mortality in post-infarction patients. 36th Int Cong Electrocardiol Abstr Book. 2009;O-13.
 72. Guzik P, Nieminen T, Piskorski J, Kaiser W, Viik J, Nikus K, i in. Increased rate of fast-changing microstructure of heart rate asymmetry predicts mortality in patients undergoing a clinically indicated exercise test. *Cardiol J* 2011;18:593.
 73. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement | Guidelines | JAMA. 2017;317:407-414.
 74. Jiang J, Chen X, Zhang C, Wang G, Fang J, Ma J, i in. Heart rate acceleration runs and deceleration runs in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2017;21:443–451.
 75. Kong Z-B, Wang X-D, Shen S-R, Liu H, Zhou L, Chen B, i in. Risk Prediction for Arrhythmias by Heart Rate Deceleration Runs in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. T. 15, International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Dove Press; 2020:585–593.
 76. Billois R, Porée F, Beuchée A, Carrault G. Interest of RR deceleration for diagnosis of late onset sepsis. *Computing in Cardiology.* 2012:633–636.
 77. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Chladekova L, Farsky I, Visnovcova Z, Calkovska A, i in.

- Heart rate time irreversibility is impaired in adolescent major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39:212–217.
78. Tonhajzerová I, Ondrejka I, Farský I, Višňovcová Z, Mešťaník M, Javorka M, i in. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is associated with altered heart rate asymmetry. *Physiol Res*. 2014;63:S509–S519.
 79. Šapina M, Košmider M, Kramarić K, Garcin M, Adelson PD, Pirić M, i in. Asymmetric detrended fluctuation analysis in neonatal stress. *Physiol Meas*. 2018;39:085006.
 80. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043–1065.
 81. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Partitioning total heart rate variability. *Int J Cardiol*. 2010;144:138–139.
 82. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Gneccchi-Ruscione T, Furlan R, Malliani A. Time Reversibility in Short-Term Heart Period Variability. *Computers in Cardiology*. 2006;77–80.
 83. Piskorski J, Guzik P. Filtering Poincaré plots. *Comput Methods Sci Technol*. 2007;11:39–48.
 84. Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KUO, Kuusela TA, i in. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1999;276:H1691–H1698.
 85. Parlow Joel, Viale Jean-Paul, Annat Guy, Hughson Richard, Quintin Luc. Spontaneous Cardiac Baroreflex in Humans. *Hypertension*. 1995;25:1058–1068.
 86. DiFrancesco MW, Shamsuzzaman A, McConnell KB, Ishman SL, Zhang N, Huang G, i in. Age-related Changes in Baroreflex Sensitivity and Cardiac Autonomic Tone in Children Mirrored by Regional Brain Gray Matter Volume Trajectories. *Pediatr Res*. 2018;83:498–505.
 87. Pickering TG, Gribbin B, Sleight P. Comparison of the reflex heart rate response to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovasc Res*. 1972;6:277–283.
 88. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H284–289.
 89. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Narkiewicz K, Wykretowicz A, Wysocki H. Asymmetric features of short-term blood pressure variability. *Hypertens Res*. 2010;33:1199–1205.
 90. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, i in. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 1999;353:1390–1396.
 91. Zaręba IC i W. Turbulencja rytmu serca - przegląd metod i zastosowanie. *Folia Cardiol*. 2006;1:133–144.
 92. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, i in. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1353–1365.
 93. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolińska H, Zasłanka J, Zaręba W. Turbulencja rytmu zatokowego a parametry zmienności rytmu serca u osób z chorobą wieńcową *Folia Cardiol*. 2002;9:417–423.
 94. Kowalewski M, Alifrier M, Bochen D, Urban M. Heart Rate Turbulence in Children—Age and Heart Rate Relationships. *Pediatr Res*. 2007;62:710–714.
 95. Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B. Heart Rate Turbulence following Ventricular Premature Beats in Healthy Controls. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003;8:127–131.

96. Schwab JO, Eichner G, Shlevkov N, Schrickel J, Yang A, Balta O, i in. Impact of Age and Basic Heart Rate on Heart Rate Turbulence in Healthy Persons. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:198–201.
97. Park K-M, Rhee K-S, Jin E-S, Nam G-B, Choi K-J, Kim Y-H. Effects of slow pathway ablation on fast pathway function in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia: cryo- vs. radiofrequency ablation. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76:1091–1096.
98. Shimizu A, Ueyama T, Yoshiga M, Sawa A, Suzuki S, Sugi N, i in. Spectral analysis of atrial fibrillation cycle lengths: comparison between fast Fourier transform analysis and autocorrelation function analysis using multipurpose physio-informatic analysis software. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2007;71:242–251.
99. Guzik P, Zuchowski B, Blaszyk K, Seniuk W, Wasniewski M, Gwizdala A, i in. Asymmetry of the Variability of Heart Rate and Conduction Time Between Atria and Ventricles. *Circ J.* 2013;77:2904–2911.
100. Chladekova L, Czippelova B, Turianikova Z, Tonhajzerova I, Calkovska A, Baumert M, i in. Multiscale time irreversibility of heart rate and blood pressure variability during orthostasis. *Physiol Meas.* 2012;33:1747–1756.
101. Frank J, Seifert G, Schroeder R, Gruhn B, Stritter W, Jeitler M, i in. Yoga in school sports improves functioning of autonomic nervous system in young adults: A non-randomized controlled pilot study. *PLoS ONE* 2020;15:e0231299.
102. Wang X, Yan C, Shi B, Liu C, Karmakar C, Li P. Does the Temporal Asymmetry of Short-Term Heart Rate Variability Change during Regular Walking? A Pilot Study of Healthy Young Subjects. *Comput Math Methods Med.* 2018:1-9.
103. Klintworth A, Ajtay Z, Paljunite A, Szabados S, Hejjel L. Heart rate asymmetry follows the inspiration/expiration ratio in healthy volunteers. *Physiol Meas.* 2012;33:1717–1731.
104. Visnovcova Z, Mestanik M, Javorka M, Mokra D, Gala M, Jurko A, i in. Complexity and time asymmetry of heart rate variability are altered in acute mental stress. *Physiol Meas.* 2014;35:1319.
105. Karmakar C, Khandoker A, Kimura Y, Palaniswami M. Investigating foetal heart rate asymmetry. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2014;2014:2261–2264.
106. Platiša MM, Radovanović NN, Kalauzi A, Milašinović G, Pavlović SU. Differentiation of Heart Failure Patients by the Ratio of the Scaling Exponents of Cardiac Interbeat Intervals. *Front Physiol.* 2019;10:570.
107. Yan C, Li P, Ji L, Yao L, Karmakar C, Liu C. Area asymmetry of heart rate variability signal. *Biomed Eng OnLine.* 2017;16:112.
108. Guzik P, Cygankiewicz I, Piskorski J, Chudzik M, Wranicz JK. Asymetria rytmu serca jest obecna u chorych z migotaniem przedsionków. *Folia Cardiol.* 2007;2:25.
109. Karmakar CK, Jelinek HF, Warner P, Khandoker AH, Palaniswami M. Effect of gender and diabetes on major depressive disorder using heart rate asymmetry. 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2014;6679–6682.
110. Voss A, Boettger MK, Schulz S, Gross K, Bär K-J. Gender-dependent impact of major depression on autonomic cardiovascular modulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:1131–1138.
111. Piskorski J. Struktura asymetrii rytmu serca (Structure of heart rate asymmetry). Poznań: WBC; 2011. 1–154 s. (ISBN 978-83-7597-109-5).
112. Guzik P, Piskorski J, Barthel P, Bauer A, Müller A, Junk N, i in. Heart rate deceleration runs for postinfarction risk prediction. *J Electrocardiol.* 2012;45:70–76.

Streszczenie

Wstęp. Zjawisko asymetrii rytmu serca (HRA) polega na większym udziale zwolnień rytmu serca niż przyspieszeń w krótkoterminowej zmienności rytmu serca (HRV), natomiast większym udziale przyspieszeń rytmu serca niż zwolnień w długoterminowej i całkowitej HRV. Następujące po sobie zwolnienia i przyspieszenia rytmu serca tworzą monotoniczne serie zmian składające się na strukturę rytmu serca, która również ma cechy asymetryczne. Dotychczas HRA opisano u osób dorosłych.

Cel pracy. Ocena asymetrycznych właściwości krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej HRV u zdrowych dzieci wraz z określeniem różnic płciowych. Analiza struktury rytmu serca u dzieci zdrowych na podstawie analizy monotonicznych serii zwolnień i przyspieszeń i porównanie różnic między dziewczętami a chłopcami.

Badani i metody. U 96 zdrowych dzieci (50 dziewczynek i 46 chłopców w wieku od 3. do 18. roku życia) analizowano 24-godzinne EKG rejestrowane metodą Holtera. Do oceny HRV i HRA wykorzystano wykresy Poincaré, parametry wariancji odstępów RR i pochodzące od nich znormalizowane wskaźniki. Strukturę rytmu serca badano po przekształceniu szeregów odstępów RR w rozłączne serie zwolnień i przyspieszeń. Wszystkie parametry oceniano dla całej badanej grupy oraz rozłącznie dla chłopców i dziewcząt, a następnie porównywano różnice płciowe. Dokonano weryfikacji asymetrycznych właściwości rytmu serca po przetasowaniu kolejności odstępów RR.

Wyniki. Podobnie jak u dorosłych, u dzieci udział zwolnień rytmu serca jest większy w krótkoterminowej HRV, natomiast udział przyspieszeń jest większy w długoterminowej i całkowitej HRV. Istotne różnice płciowe występują tylko w przypadku ekspresji krótkoterminowej HRA, która jest silniej wyrażona u chłopców. Obecność każdego rodzaju HRA zarejestrowano u wysokiego odsetka badanych dzieci, najczęściej obserwowano występowanie krótkoterminowej HRA. W strukturze rytmu serca u dzieci dla większości długości serii monotonicznych dominują serie przyspieszeń. Poza tym w całej strukturze przeważają serie najkrótsze zarówno zwolnień jak i przyspieszeń. Różnice płciowe dotyczą wyłącznie niektórych serii przyspieszeń.

Wnioski. Zjawisko HRA jest obecne u zdrowych dzieci w zakresie krótkoterminowej, długoterminowej i całkowitej HRV. Nie zaobserwowano istotnych różnic płciowych częstości występowania wszystkich rodzajów HRA. Struktura rytmu serca u dzieci ma właściwości asymetryczne, dominują w niej najkrótsze monotoniczne serie. Porównanie struktury HRA u obu płci ukazało niewielkie różnice między chłopcami a dziewczętami.

Abstract

Introduction. In adults, the phenomenon of heart rate asymmetry (HRA) is related to a larger contribution of heart rate decelerations to the short-term heart rate variability (HRV) and their smaller contribution to the long-term and total HRV. Consecutive RR intervals create a heart rate microstructure of deceleration and acceleration runs. This microstructure has asymmetric properties in adults.

Aim. To assess the asymmetric properties of short-term, long-term, and total HRV in healthy children, to analyze the heart rate microstructure in children, based on monotonic runs of heart rate decelerations and accelerations, and to determine differences between both sexes.

Subjects and methods. Twenty-four-hour Holter ECG monitoring recordings of 96 children (50 girls and 46 boys, aged 3–18 years) were studied. Poincaré plots, variance-based parameters, and their normalized derivatives were used to analyze HRV and HRA. Heart rate microstructure was examined based on the distribution of monotonic runs in the RR interval time series. All parameters were assessed for the group of children as a whole, and separately for girls and boys afterwards. A verification of heart rate asymmetric properties was performed based on the shuffling of the order of RR intervals.

Results. Compared with heart rate accelerations, the contribution of decelerations is larger in the short-term but smaller in the long-term and total HRV. These findings are similar to reports on HRA in adults. There are sex differences in the expression of short-term HRA, which is more remarkable in boys. All types of HRA were observed in a high percentage of examined children, and the most common was short-term HRA. In the heart rate microstructure of children, accelerations were dominant in the majority of monotonic run lengths. The shortest monotonic runs for both decelerations and accelerations prevailed in the whole heart rate microstructure. Sex differences were noted only in a few lengths of acceleration runs.

Conclusions. In healthy children, HRA is present both in short-term, long-term, and total HRV. No significant sex differences in the prevalence of each type of HRA were observed. Heart rate microstructure has asymmetric properties in children, with a predominance of shortest monotonic runs. The comparison of microstructure in both sexes revealed small differences between boys and girls.