

I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII , GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

# Nieliniowa analiza zmienności rytmu serca u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci i wieku

---

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

**Autor: Marta Żarczyńska-Buchowiecka**

**Promotor: dr hab. Marcin Gruchała, prof. nadzw. GUMed**



GDAŃSK 2015

## **Podziękowania**

*Pragnę podziękować mojemu promotorowi, prof. Marcinowi Gruchale, za wszelkie wsparcie i wykazaną życzliwość podczas pisania tej pracy.*

*Dziękuję prof. Danucie Makowiec za pomoc w wykonywaniu obliczeń, udostępnienie rycin oraz stworzenie przyjaznej atmosfery podczas naszej wieloletniej współpracy.*

*Dziękuję dr Piotrowi Wiśniewskiemu za nieocenioną pomoc w wykonywaniu obliczeń statystycznych.*

*Składam również podziękowania dr Rafałowi Gałgście za cenne uwagi dotyczące rozprawy, a także dr Joannie Wdowczyk i prof. Andrzejowi Rynkiewiczowi za inspirację do przeprowadzanych badań.*

*Wielkie podziękowania należą się mojemu mężowi, Tomaszowi, za wykazaną cierpliwość i wsparcie, moim rodzicom, teściowej, babci Eli, Agnieszce i Paulowi za wszelką pomoc oraz moim dzieciom Laurze i Borysowi, za wyrozumiałość i pogodny uśmiech w chwilach zwątpienia.*

## Wykaz skrótów

**AUN** (*autonomic nervous system*) – autonomiczny układ nerwowy

**DFT** (*discrete Fourier transform*) – dyskretna transformacja Fouriera

**DFA** (*detrended fluctuation analysis*) – beztrendowa analiza fluktuacyjna

**DNA** (*deoxyribonucleic acid*) – kwas deoksyrybonukleinowy

$\Delta_{\text{int}}$  (*delta integrated*) – różnica pomiędzy wartościami maksymalnymi widma multifraktałnego sygnału oryginalnego i wysumowanego

**EKG** - elektrokardiogram

**fBm** (*fractional Brownian motion*) – ułamkowy ruch Browna

**FFT** (*fast Fourier transform*) – szybka transformacja Fouriera

**h** – lokalny wykładnik Hursta

**H** – globalny wykładnik Hursta

**HF** (*high frequency*) – wysoka częstotliwość

$h_{\text{max}}$  – lokalny wykładnik Hursta odpowiadający maksimum widma multifraktałnego

$h_{\text{left}}$  – lokalny wykładnik Hursta odpowiadający zdarzeniom ekstremalnym

**HRV** (*heart rate variability*) – zmienność rytmu zatokowego serca

**Hz** (Herc) – jednostka częstotliwości;  $1\text{Hz}=1/\text{s}$

$I_f$  (*funny*) – prąd jonowy związany głównie z kanałami sodowymi

$I_k$  – prąd jonowy związany z kanałami dla potasu

**int** (*integrated*) – zsumowany

**LF** (*low frequency*) – niska częstotliwość

**me** – mediana

**MDFA** (*multifractal detrended fluctuation analysis*) – multifraktałna beztrendowa analiza fluktuacyjna

**NN** (*normal to normal*) – odstępy pomiędzy kolejnymi załamkami R rytmu zatokowego

**NREM** (*non rapid eye movement*) – faza snu bez szybkich ruchów gałek ocznych

**NTS** (*nucleus tractus solitarii*) – jądro pasma samotnego

**ns** – nieistotnie statystycznie

$\omega_{1/2}$  – połówkowa szerokość widma

**pNN<sub>50</sub>** (*percentage of adjacent pairs of NN intervals differing >50 ms*) – odsetek odstępów NN różniących się od sąsiadujących o więcej niż 50 ms

**PSD** (*power spectral density*) – gęstość widma mocy

**RAA** (*renin–angiotensyn–aldosterone*) – renina–angiotensyna–aldosteron

**q** – wartości, przy których wyznaczane są funkcje rozdziału

**REM** (*rapid eye movement*) – faza snu z szybkimi ruchami gałek ocznych

**RMSSD** (*root mean square of successive differences*) – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN

**RR** – odstępy pomiędzy kolejnymi załamkami R

**R/S** (*rescaled range analysis*) – analiza przeskalowanego zasięgu

**RSA** (*respiratory sinus arrhythmia*) – zatokowa niemiaryowość oddechowa

**SAN** (*sinoatrial node*) – węzeł zatokowo-przedsionkowy

**SD** (*standard deviation*) – odchylenie standardowe

**SDNN** (*standard deviation of all NN intervals*) – odchylenie standardowe od średniej wartości odstępów NN

**SWS** (*slow wave sleep*) – faza snu wolnofalowego

**TP** (*total power*) – całkowita moc widma

**ULF** (*ultra low frequency*) – ultra niska częstotliwość

**VLF** (*very low frequency*) – bardzo niska częstotliwość

**WTMM** (*wavelet transform modulus maxima*) – maksima transformaty falkowej sygnału

## Spis treści

<b>1. Wstęp .....</b>	<b>7</b>
1.1 Automatyzm serca.....	8
1.2 Aspekty fizjologiczne i patofizjologiczne zjawiska zmienności rytmu zatokowego .....	10
1.3 Wybrane metody analizy zmienności rytmu zatokowego .....	16
1.3.1 Klasyczne .....	16
1.3.2 Nieliniowe.....	19
<b>2. Cele pracy .....</b>	<b>30</b>
<b>3. Materiał i metodyka badań.....</b>	<b>31</b>
3.1 Grupa badana .....	31
3.2 Kryteria włączenia .....	31
3.3 Kryteria wyłączenia .....	31
3.4 Przebieg badania .....	32
3.4.1 Dokumentacja .....	32
3.4.2 Elektrokardiogram.....	33
3.4.3 Echokardiogram .....	33
3.4.4 24-godzinna rejestracja sygnału elektrokardiograficznego.....	33
3.4.5 Edycja ciągów odstępów NN .....	34
3.5 Metody analizy statystycznej .....	34
3.6 Parametry klasycznej analizy zmienności rytmu zatokowego .....	35
3.7 Multifraktalna analiza zmienności rytmu zatokowego .....	36
<b>4. Wyniki.....</b>	<b>37</b>
4.1 Charakterystyka demograficzna .....	37
4.2 Analiza czasowa.....	39
4.3 Analiza częstotliwościowa .....	43
4.4 Analiza nieliniowa.....	49
4.4.1 Multifraktalna beztrendowa analiza fluktuacyjna (MDFA) .....	49
4.4.2 Analiza wartości bezwzględnych maksimumów transformaty falkowej sygnału (WTMM) .....	56
<b>5. Dyskusja.....</b>	<b>63</b>

<b>6. Wnioski</b> .....	<b>73</b>
<b>7. Streszczenie</b> .....	<b>74</b>
<b>8. Spis rycin</b> .....	<b>80</b>
<b>9. Spis tabel</b> .....	<b>85</b>
<b>10. Aneks</b> .....	<b>87</b>
10.1 Zestaw funkcji rozdziału uzyskanych metodą MDFA dla poszczególnych grup wiekowych kobiet i mężczyzn .....	87
10.2 Zestaw funkcji $\tau(q)$ oraz korespondujące widma multifraktalne uzyskane metodą MDFA dla poszczególnych grup wiekowych kobiet i mężczyzn .....	90
10.3 Zestaw funkcji rozdziału uzyskanych metodą WTMM dla poszczególnych grup wiekowych kobiet i mężczyzn .....	93
10.4 Zestaw funkcji $\tau(q)$ oraz korespondujące widma multifraktalne uzyskane metodą WTMM dla poszczególnych grup wiekowych kobiet i mężczyzn .....	96
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>99</b>

## 1. Wstęp

Badania nad zachowaniem wrażliwych na warunki początkowe układów dynamicznych z dziedziny fizyki, ekonomii czy biologii prowadzą do wniosków, że organizm ludzki wydaje się odwzorowywać najwyższy stopień złożoności. Działające w nim mechanizmy regulacyjne, oparte m.in. na układzie pętli zwrotnych, mają na celu utrzymanie aktywnie zmieniającej się równowagi organizmu zwanej **homeostazą**. Pojęcie to wprowadzone w latach 30. XX wieku zakłada, że żywe organizmy będące układami otwartymi, na które wpływ mają zmieniające się czynniki wewnętrzne i zewnętrzne, dążą do uzyskania stanu równowagi poprzez redukcję zmienności parametrów fizjologicznych oraz stałość regulujących ją czynników<sup>1</sup>. Jednak już sam autor tego terminu, Cannon, poddawał w wątpliwość pełną trafność pojęcia *homeostasis* sugerującego niezmiennosc i stagnację. Parametry opisujące funkcje fizjologiczne organizmów żywych podlegają przecież ciągłym zmianom i obecnie wydaje się, że określeniem trafniej odzwierciedlającym mechanizmy regulacyjne jest **homeodynamika**.

W warunkach zdrowia mamy więc do czynienia z układem, który nie tylko nie niweluje oscylacji parametrów fizjologicznych, ale wręcz warunkuje ich występowanie, jednakże w bezpiecznych dla tego układu granicach<sup>2</sup>. Fluktuacje kolejnych odstępów RR rytmu zatokowego, zwanych dalej odstępami NN (*normal to normal*) określane są mianem zmienności rytmu serca (HRV – *heart rate variability*), a ściślej mówiąc zmienności rytmu zatokowego. Konwencjonalne podejście do z pozoru chaotycznego, nierównego bicia serca, kierowało przez długi czas obszar zainteresowań na szukanie uśrednionych własności statystycznych sygnału, traktując fluktuacje jako rodzaj niepożądanego szumu pozbawionego informacji na temat procesów leżących u jego podłoża. Nowe podejście do analizy sygnału elektrokardiograficznego oparte na nowoczesnej fizyce statystycznej pozwoliło na odnalezienie w owym szumie zależności typowych dla dynamiki nieliniowej układów złożonych. Uwzględnienie takiej analizy w rozważaniach na temat złożonych fizjologicznych mechanizmów regulacyjnych pozwoliło na rozwój nieliniowych metod analizy w kontekście zjawiska HRV.

## 1.1 Automatyzm serca

Termin HRV odnosi się do rytmu zatokowego generowanego w węźle zatokowo-przedsionkowym (SAN - *sinoatrial node*). Kryteria elektrokardiograficzne definiują rytm zatokowy jako rytm miarowy, o częstotliwości 60-100/min, w którym każdy zespół QRS poprzedzony jest załamkiem P dodatnim w odprowadzeniach I, II, aVF, ujemnym w aVR w 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramie<sup>3</sup>.

Węzeł zatokowo-przedsionkowy, zwany naturalnym rozrusznikiem serca, stanowi pierwszorzędowy ośrodek automatyzmu w obrębie tkanek pobudliwych serca. Dzięki najwyższej częstotliwości generowanych impulsów elektrycznych, narzuca on własny rytm ośrodkom niższego rzędu układu bodźco-przewodzącego. Opisany w 1907 r. przez Keitha i Flacka SAN, nazwę swą zawdzięcza położeniu na granicy pierwotnej zatoki żyłnej i właściwego przedsionka prawego<sup>4</sup>. Zwykle jego centralna część, zajmująca powierzchnię ok. 0,1 mm<sup>2</sup>, odpowiada za inicjację rozchodzącego się odśrodkowo frontu depolaryzacji<sup>5</sup>. W obszarze tym zidentyfikowano tzw. „komórki P”, które prawdopodobnie są właściwymi komórkami rozrusznikowymi<sup>6</sup>. Istnienie tzw. modelu gradientowego wyjaśniającego propagację impulsów przewodzonych z centralnie położonych właściwych komórek rozrusznikowych, poprzez formy pośrednie, aż do właściwych komórek roboczych mięśniówki przedsionków, zdają się potwierdzać morfologiczne badania immunohistochemiczne izolatów komórkowych uzyskanych z SAN<sup>7</sup>. Wiodącą część węzła zatokowego w ujęciu elektrofizjologicznym udało się zidentyfikować na podstawie szybkości narastania spoczynkowej depolaryzacji oraz amplitudy i czasu trwania potencjału czynnościowego. W komórkach rozrusznikowych narastanie potencjału czynnościowego jest powolne, a jego amplituda znacznie mniejsza niż amplituda potencjałów czynnościowych komórek roboczych przedsionków<sup>2</sup>. Maksymalny potencjał spoczynkowy komórek SAN cechuje się stosunkowo małą elektroujemnością, a krzywa przedstawiająca powolną spoczynkową depolaryzację komórki rozrusznikowej jest stroma<sup>2,7</sup>. Wraz z oddalaniem się od centrum węzła zatokowo-przedsionkowego w kierunku mięśnia grzebienia granicznego dochodzi do stopniowego wzrostu amplitudy i elektroujemności maksymalnego potencjału spoczynkowego oraz wypłaszczenia uprzednio stromo narastającej, powolnej spoczynkowej depolaryzacji<sup>7</sup>. Wiodąca część węzła zatokowo-przedsionkowego ulega przesunięciom w zależności od chwilowych potrzeb organizmu za pośrednictwem modulacji autonomicznej<sup>7,8</sup>.



Sugeruje się, że w węźle zatokowym istnieje pewien stopień hierarchii w nadawaniu rytmu wodącego, zależny od częstości wysyłanej impulsacji z określonej części SAN<sup>8</sup>. Pobudzenie układu współczulnego prowadzi do przesunięcia miejsca generowania impulsów ku gorze i następczego przyśpieszenia rytmu serca<sup>9</sup>. Ponieważ czas trwania potencjału czynnościowego jest najdłuższy w centrum SAN i maleje obwodowo, repolaryzacja w obrębie węzła zachodzi w przeciwnym kierunku<sup>10</sup>. Mechanizm taki wydaje się być regułą mającą zastosowanie także do innych części serca np. włókna Purkiniego vs mięsień roboczy komór<sup>7</sup>. Celem takiej organizacji tkanek pobudliwych i przewodzących w sercu jest zapobieganie powstawaniu patologii związanych ze zjawiskiem *reentry*<sup>10</sup>.

Mechanizmem zabezpieczającym przed hiperpolaryzacyjnym wpływem komórek roboczych mięśniówki przedsionka otaczających węzeł zatokowy, jest zwiększenie oporności elektrycznej pomiędzy tymi strukturami<sup>2,11</sup>. Realizowane jest to poprzez zmniejszenie liczby połączeń typu *gap junctions* tworzonych przez kanały zwane koneksonami<sup>8</sup>. Odpowiadają one za niskooporowe sprzężenie elektryczne komórek serca, gromadząc się szczególnie gęsto w obrębie wstawek zawierających miejsca ścisłego przylegania kardiomiocytów typu *nexus*<sup>2</sup>. Ich redukcja zaznaczona jest zwłaszcza w centralnej części węzła zatokowo-predsionkowego, o czym pośrednio świadczą niskie prędkości przewodzenia impulsów w SAN, w porównaniu do mięśniówki przedsionka: 0,04 m/s vs 1 m/s<sup>7,11</sup>.

Najważniejszą cechą czynnościową odróżniającą komórki węzła zatokowo-predsionkowego od komórek roboczych mięśnia sercowego, jest **brak stałego potencjału spoczynkowego**<sup>2</sup>. Zaobserwować tu można narastanie powolnej spoczynkowej depolaryzacji tuż po zakończeniu poprzedzającej repolaryzacji, przy wartości nie przekraczającej -65 mV<sup>12</sup>. Wartość ta jest z kolei punktem wyjścia dla narastającej stopniowo powolnej spoczynkowej depolaryzacji, aż do osiągnięcia wartości progowej wynoszącej -40 mV, kiedy to dochodzi do uruchomienia mechanizmów jonowych prowadzących do wygenerowania potencjału czynnościowego<sup>2,12</sup>. W czynności rozrusznikowej SAN uczestniczą 4 główne typy kanałów błonowych determinujących rodzaj prądów jonowych. W czasie potencjału czynnościowego dochodzi do aktywacji szybkiego i wolnego prądu potasowego, który bierze udział w repolaryzacji komórki i determinuje wartość maksymalnego potencjału ujemnego<sup>8</sup>. Repolaryzacja powoduje aktywację dokomórkowego, wolnego prądu  $I_f$ , za który odpowiadają głównie jony  $Na^+$ . Prąd jonowy  $I_f$  nie jest typowy, ponieważ do jego aktywacji nie prowadzi typowy bodziec depolaryzacyjny lecz hiperpolaryzacyjny<sup>13</sup>. Zwany jest on

również prądem rozrusznikowym, ponieważ determinuje nachylenie krzywej powolnej, spontanicznej depolaryzacji, która z kolei warunkuje czas trwania kolejnych odstępów RR rytmu zatokowego<sup>13</sup>. Zjawisko zanikania prądu  $I_K$  oraz pojawienie się prądu  $I_f$  ma dwojakie następstwa: dochodzi do przemieszczenia równowagi na korzyść prądu dokomórkowego oraz przesunięcia potencjału w kierunku dodatnim<sup>2</sup>. Skutkuje to częściową aktywacją kanałów wapniowych T, a następnie L<sup>13</sup>. Dochodzi do zmiany elektroujemności komórki i przyspieszenia depolaryzacji, która po przekroczeniu wartości progowej -40 mV doprowadza do pełnej aktywacji kanałów wapniowych typu L i wystąpienia potencjału czynnościowego<sup>2</sup>.

Mechanizmy spontanicznego automatyzmu warunkują do pewnego stopnia autonomię serca. Celem dostosowania rzutu serca do zmieniających się potrzeb organizmu pozostaje ono pod wpływem szeregu czynników modulujących o charakterze neuronalnym, humoralnym i odruchowym.

## **1.2 Aspekty fizjologiczne i patofizjologiczne zjawiska zmienności rytmu zatokowego**

Badania eksperymentalne wskazują na zasadniczą rolę układu autonomicznego (AUN – autonomiczny układ nerwowy) w regulacji zjawiska zmienności rytmu zatokowego<sup>14,15,16</sup>. Pozazwojowe włókna współczulne i przywspółczulne dochodzące do serca tworzą spłot sercowy, w którym oba rodzaje pozazwojowych włókien AUN przeplatają się ze sobą. Przedzwojowe aksony części współczulnej i przywspółczulnej, podobnie jak aksony pozazwojowe przywspółczulne, mają charakter cholinergiczny, podczas gdy włókna pozazwojowe współczulne uwalniają noradrenalinę<sup>4</sup>. Jak bardzo AUN wpływa na zjawisko HRV zaobserwować można analizując holterowski sygnał elektrokardiograficzny zarejestrowany u pacjentów po transplantacji tego narządu<sup>17</sup>. Z powodu odnerwienia autonomicznego stwierdza się wówczas „sztywny” rytm charakteryzujący się niskimi wskaźnikami zmienności z tendencją do tachykardii zatokowej.

Autonomiczna komponenta współczulna i przywspółczulna cechuje się nierównomierną dystrybucją zakończeń synaptycznych w sercu. Zakończenia przywspółczulne są szczególnie liczne w obrębie węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego<sup>2</sup>. Zaznacza się jednak asymetria w rozdziale włókien nerwu błędnego prowadzących do spłotu sercowego, z przewagą unerwienia komórek węzła zatokowo-przedsionkowego przez nerw prawy, a mięśni przedsionków i węzła przedsionkowo-komorowego przez nerw lewy<sup>2,4</sup>

Stosunkowo skąpe unerwienie przywspółczulne odnóg pęczka Hisa pochodzi z włókien zazwojowych prawego nerwu błędnego<sup>2</sup>.

W przeciwieństwie do nielicznych receptorów muskarynowych w obrębie mięśniówki komórkowej, receptory  $\beta$  są licznie reprezentowane w całym mięśniu roboczym serca, z tym że w przedsionkach przeważają receptory  $\beta_1$ , podczas gdy w komorach szczególnie liczną grupę stanowią receptory  $\beta_2$ <sup>18</sup>. W SAN również stwierdzono dużą liczbę receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, zwłaszcza  $\beta_1$ <sup>19</sup>. Zarówno noradrenalina, działając na presynaptyczny receptor adrenergiczny typu  $\alpha_2$ , jak i acetylocholina za pośrednictwem autoreceptora presynaptycznego  $M_2$ , hamują swoje uwalnianie na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego<sup>2,18</sup>. Wzajemny presynaptyczny antagonizm współczulno-przywspółczulny uzupełniany jest regulacyjnymi mechanizmami wewnątrzkomórkowymi, które dają dodatkową przewagę molekularną układowi przywspółczulnemu<sup>18</sup>. Wynika z tego, że w zdrowym sercu uprzywilejowana wydaje się być część przywspółczulna AUN warunkująca ekonomiczniejszą pracę serca<sup>2</sup>. Na poziomie komórkowym acetylocholina wpływa na wzmożone przewodnictwo jonów potasu w docelowej komórce<sup>20</sup>, a w komórkach rozrusznikowych hamuje aktywowany hyperpolaryzacją prąd  $I_f$ <sup>21</sup>. W sytuacji stresu włókna układu sympatycznego zapewniają mobilizację organizmu i zwiększenie rzutu serca. Fizjologicznym efektem końcowym jest przyśpieszenie powolnej spontanicznej depolaryzacji w węźle zatokowym i przyśpieszenie akcji serca (dodatni efekt chronotropowy), natomiast zwiększenie napływu  $Ca^{2+}$  do sarkoplazmy warunkuje zwiększenie siły skurczu w obrębie mięśnia roboczego (dodatni efekt inotropowy) oraz skraca czas przewodzenia w węźle przedsionkowo-komorowym (dodatni efekt dromotropowy)<sup>2</sup>. Przeciwnie działamy drażniąc włókna układu przywspółczulnego, ale efekty te będą słabiej wyrażone w zakresie zależnych od stymulacji receptorów znajdujących się w mięśniu roboczym komórek z powodu ich skąpej reprezentacji w tym miejscu<sup>18</sup>.

Dominująca podczas spoczynku część przywspółczulna cechuje się mniejszą bezwładnością w działaniu, co wynika z odmiennej biochemicznej i histologicznej organizacji obu gałęzi AUN, obecności lub braku wtórnych przekaźników w łańcuchu reakcji na bodziec oraz różnej dynamiki w obrocie neurotransmiterami<sup>2</sup>. Wymienione aspekty istotnie przekładają się na parametry elektrofizjologiczne i obserwowane eksperymentalnie różne wartości opóźnień w antagonistycznych częściach AUN<sup>16,22</sup>. Uważa się w związku z tym, że zjawisko HRV wynika przede wszystkim ze zmian związanych z aktywnością nerwu błędnego,

ponieważ wpływ części sympatycznej wydaje się mieć zbyt dużą bezwładność, by móc powodować szybkie zmiany w rytmie serca z uderzenia na uderzenie<sup>23</sup>.

Aktywność AUN jest składową zróżnicowanych wzorców zachowania organizmu, zwłaszcza tych o silnym zabarwieniu emocjonalnym<sup>2</sup>. Ważną rolę odrywa w nich więc integracja ośrodkowa bodźców, również tych z układu sercowo-naczyniowego, z informacjami pochodzącymi z różnych pięter układu nerwowego, w tym z silnie związanego z AUN układu limbicznego. Podczas stresowej reakcji emocjonalno-obronnej działanie układu współczulnego uogólnia się wskutek pobudzenia rdzenia nadnerczy przez przedwojowe współczulne włókna cholinergiczne<sup>2</sup>. Jak ważne znaczenie w zjawisku HRV ma ośrodkowa kontrola można zaobserwować u pacjentów ze stwierdzoną śmiercią pnia mózgu, u których rejestruje się jedynie śladową zmienność rytmu zatokowego<sup>24</sup>. Różnice w wynikach badań świadczących pośrednio o aktywności AUN u pacjentów w ciężkim stanie, przed i po śmierci pnia mózgu, przemawiać mogą m.in. za strategiczną rolę **jądra pasma samotnego nerwu błędnego** (NTS – *nucleus tractus solitarii*) umiejscowionego w pniu mózgu. Stanowi ono ważne ogniwo licznych odruchów w układzie sercowo-naczyniowym<sup>25</sup>. Zbiegają się bowiem tutaj m.in. włókna aferentne z baroreceptorów tętnicznych, chemoreceptorów, mechanoreceptorów sercowo-płucnych, z podwzgórza oraz wyższych struktur korowych i podkorowych mózgowia<sup>2,26</sup>.

Szczególnie ważną grupę w regulacji odruchowej układu sercowo-naczyniowego wydają się stanowić umiejscowione w zatokach szyjnych i łuku aorty mechanoreceptory wrażliwe na zmiany ciśnienia tętniczego, zwane **baroreceptorami**. Odruch z baroreceptorów stanowi neurogeny mechanizm regulacji ciśnienia tętniczego zapobiegający ich nadmiernym posturalnym spadkom w górnych obszarach ciała, przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym. Przybranie pozycji pionowej wywołuje odbarczenie baroreceptorów i odruchowe odhamowanie tonicznej aktywności współczulnej, doprowadzając do zwiększenia oporu obwodowego i pojemności minutowej serca<sup>27</sup>. Zwiększenie ciśnienia tętniczego pobudza natomiast baroreceptory tętnicze i zmniejsza na drodze odruchowej toniczną aktywność współczulną, a także pobudza aktywność przywspółczulną skierowaną do serca<sup>2</sup>.

Opisane mechanizmy modulujące rytm zatokowy wpływają na występowanie oscylacji w rytmie serca o zróżnicowanej częstotliwości. W literaturze najczęściej uwagi poświęca się zmianom rytmu zatokowego o wysokiej częstotliwości (HF – *high frequency*)

odpowiadającym częstości oddychania (RSA – *respiratory sinus arrhythmia*) oraz fluktuacjom rejestrowanym z okresem około 10 sekund (LF – *low frequency*) o złożonym pochodzeniu. Wydaje się, że czynnikiem wpływającym na zjawisko HRV w zakresie wysokich częstotliwości (0,15-0,4 Hz) jest część przywspółczulna AUN<sup>28,29,30</sup> oraz indywidualny wzorzec oddechowy<sup>30,31</sup>. O głównej roli układu przywspółczulnego świadczą wyniki badań z zastosowaniem blokady lub stymulacji poszczególnych gałęzi AUN<sup>16,32,33,34</sup>. Blokada receptorów muskarynowych atropiną znosi w znacznym stopniu zmienność w zakresie wysokich częstotliwości, natomiast dane co do wpływu leków  $\beta$ -adrenolitycznych na kształtowanie RSA nie są jednoznaczne. Wynika to prawdopodobnie ze stosowania w badaniach leków o różnych właściwościach farmakodynamicznych<sup>35</sup>. Część współczulna AUN wydaje się nie odgrywać istotnej roli w powstawaniu RSA. Z badań elektrofizjologicznych wynika, że znaczny stopień bezwładności układu współczulnego skutkuje zbyt dużym opóźnieniem transmisji sygnału w części współczulnej splotów sercowych, by mógł on nadążyć za rytmem oddechowym<sup>16,36,37</sup>. Za czysto mechaniczną komponentą składowej HF przemawiają obserwacje pacjentów ze stwierdzoną śmiercią pnia mózgu. W tej grupie chorych rejestruje się jedynie wąski „pik” odpowiadający właśnie częstotliwości RSA<sup>24</sup>. Druga grupa najlepiej jak dotąd poznanych oscylacji o niskiej częstotliwości odpowiadających falom Meyera w zjawisku zmienności ciśnienia tętniczego, cechuje się dość dużym osobniczym rozrzutem wartości, ale generalnie pozostaje w zakresie częstotliwości 0,03 do 0,15 Hz<sup>35</sup>. Dane co do tej składowej widma mocy są niejednoznaczne. Może być ona wyrazem aktywności układu współczulnego<sup>14,29</sup> lub raczej bardziej prawdopodobnie połączonej aktywności współczulno-przywspółczulnej<sup>28,30,38</sup>, zmian aktywności baroreceptorów na oscylacje ciśnienia tętniczego<sup>35,39,40,41</sup>, a ich niska częstotliwość związana jest ze składową współczulną pętli odruchowej<sup>36</sup>. Amplituda oscylacji w tym zakresie częstotliwości wzrasta w sytuacji, gdy dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego i odbarczenia baroreceptorów, np. w trakcie próby pionizacji<sup>41</sup>. Mechanizm ten jest silniej wyrażony u pacjentów młodych, zanikając w grupie osób starszych, co wykazano w badaniach nad mechanizmami omdleń wazowagalnych<sup>14</sup>. Uważa się, że składowa LF widma mocy jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka ogólnej umieralności, spośród przebadanych klasycznych parametrów HRV<sup>42</sup>. Mniej wiadomo na temat fizjologicznego podłoża oscylacji o bardzo niskiej częstotliwości (VLF – *very low frequency*) w zakresie 0,004-0,04 Hz. Wraz ze składową LF dobrze separuje ona pacjentów po zawale serca od zdrowych ochotników<sup>43</sup>. O ile dane u pacjentów po zawale

mięśnia sercowego<sup>44</sup> i z niewydolnością serca<sup>45</sup> wskazują, że blokada układu RAA (renina—angiotensyna—aldosteron) powoduje wzrost składowej VLF w analizie częstotliwościowej, o tyle u osób zdrowych wyniki badań są niejednoznaczne<sup>28,46,47</sup>. Być może rozbieżność ta związana jest z dużym udziałem poszczególnych składowych RAA w patofizjologii tych schorzeń. Nie wyklucza się również związku oscylacji o tej częstotliwości z działaniem układu termoregulacji, choć dowody potwierdzające taką możliwość nie są bezpośrednie i jednoznaczne<sup>28,46</sup>. Jeszcze mniej wiadomo na temat składowej występującej w nagraniach długich o ultra wysokiej częstotliwości (ULF – *ultra low frequency*). Wykazano natomiast, że ta składowa widma mocy najlepiej rozróżnia pacjentów po zawale serca od zdrowej grupy kontrolnej.<sup>43</sup> Współczynnik LF/HF uważa się za odzwierciedlenie równowagi współczulno-przywspółczulnej<sup>14</sup>, a wysoka wartość wskaźnika może wskazywać na dominację układu współczulnego<sup>43,48</sup>.

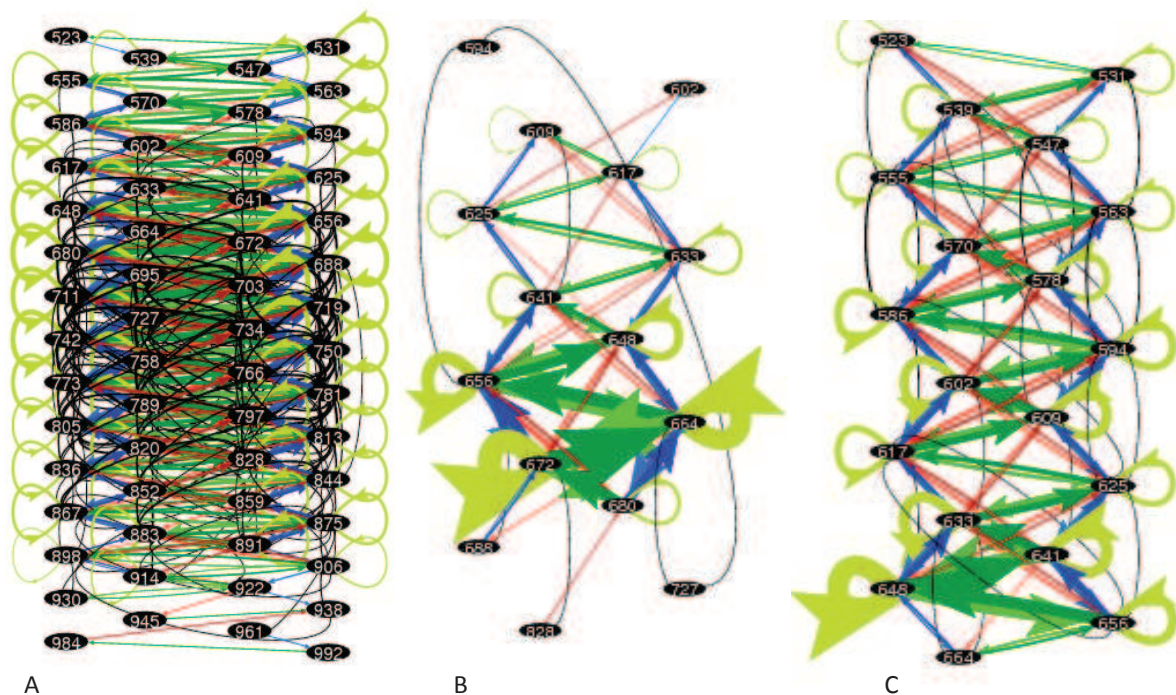
Opisane fluktuacje odstępów NN, pojawiające się w różnych zakresach częstotliwości, są najbardziej nasilone u osób zdrowych i młodych<sup>43,49,50,51</sup> oraz u sportowców<sup>52</sup>. Analiza klasyczna wykazała postępujące z wiekiem zmiany parametrów HRV<sup>53,54,55,56</sup>. Dane związane ze starzeniem, uzyskane na podstawie analizy nieliniowej, są niejednoznaczne<sup>56,57,58,59</sup>, podobnie jak zależność od płci w zakresie parametrów analizy klasycznej i nieliniowej<sup>54,55,56,57,60,61</sup>.

Wpływ na profil dobowej zmienności rytmu serca mają okresy **snu i czuwania**<sup>62,63</sup>. Szczególnie wysoką aktywność przywspółczulną u młodych, zdrowych osób, wyrażającą się wzmocnieniem składowej HF w analizie częstotliwościowej, stwierdzono w fazie wolnofalowego snu (SWS – *slow wave sleep*) obejmującego 3 i 4 fazę snu NREM (*non rapid eye movement*)<sup>64,65</sup>, podczas gdy w fazie REM (*rapid eye movement*) aktywność układu przywspółczulnego wydaje się być zredukowana, przy jednoczesnym wzmocnieniu aktywności układu współczulnego<sup>66</sup>. Uwagę zwraca niestabilność aktywności układu autonomicznego w fazie REM<sup>2,66</sup>. We śnie NREM dochodzi więc do zwolnienia akcji serca, obniżenia ciśnienia tętniczego i pojemności minutowej serca, a w REM obecne są wahania tych parametrów<sup>2</sup>. W trakcie czuwania zaobserwowano niższą niż w fazie NREM aktywność układu przywspółczulnego, ale wyższą niż w fazie REM z odwrotnym trendem w odniesieniu do części współczulnej układu autonomicznego<sup>66</sup>.

Dynamiczna równowaga w mechanizmach regulacyjnych, także w AUN, może ulegać przesunięciom w stanach patologicznych i wraz z postępującym wiekiem. Dane z literatury



wskazują, że dominacja układu współczulnego ma wpływ na gorsze rokowanie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, co znajduje odzwierciedlenie w zmienności rytmu zatokowego<sup>67</sup>. Wiele parametrów HRV ulega bowiem redukcji u pacjentów po zawale serca<sup>43,68,69</sup>, z niewydolnością serca<sup>49,70,71</sup>, neuropatią cukrzycową<sup>69</sup>, niewydolnością nerek<sup>72</sup>, niewyrównaną nadczynnością tarczycy<sup>73</sup>, czy hiperkortyzolemią towarzyszącą m.in. wysokiemu poziomowi stresu<sup>74</sup>. Usztywnienie rytmu zatokowego wiąże się również z większym ryzykiem nagłej śmierci sercowej<sup>75</sup>. Niejednoznaczne dane co do pacjentów z **nadciśnieniem tętniczym**<sup>76,77,78</sup> wynikają prawdopodobnie z niejednorodnych grup pacjentów włączanych do badań, częstokroć obciążonych dodatkowymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą. Wydaje się, że zaburzenia równowagi między dwiema gałęziami AUN nasilają się wraz z ciężkością nadciśnienia tętniczego<sup>76</sup> oraz korelują z powikłaniami narządowymi np. przerostem mięśnia sercowego<sup>79</sup>. Mimo, że u osób w wieku



Ryc.1.2.1 Diagramy obrazujące różnej długości zmiany w rytmie serca kodowane kolorem w postaci przyśpieszeń i zwolnień przedstawione w formie sieci złożonej. A. Zdrowy B. Po 4 miesiącach od przeszczepu serca C. Po 6 miesiącach od przeszczepu serca. Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec z Wydziału Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego.

średnim obserwowano zależność parametrów zmienności rytmu zatokowego od obecności nadciśnienia tętniczego, takiej zależności nie obserwowano u osób starszych, u których wiek wydaje się być czynnikiem silniej wpływającym za redukcję parametrów HRV<sup>78</sup>.

Skrajną grupę reprezentującą serce odnerwione stanowią chorzy po **przeszczepie serca**. Widma mocy uzyskane w tej grupie wykazują jedynie niewielkie fluktuacje w zakresie LF i HF<sup>16</sup>. Rozpad współzależności w regulacji odstępów NN doskonale obrazują skąpe grafy zależności sieciowych stojące w opozycji do sieci złożonych zależności u osób zdrowych (ryc. 1.2.1)<sup>80</sup>.

### 1.3 Wybrane metody analizy zmienności rytmu serca

#### 1.3.1 Klasyczne

Tradycyjne metody oceny zmienności rytmu zatokowego opierają się na analizie szeregów NN w domenie czasu i częstotliwości. W zależności od tego, czy do obliczeń w czasowej analizie HRV posłużymy się narzędziami analizy statystycznej, czy też wzorami geometrycznymi mówimy odpowiednio o statystycznej i geometrycznej analizie zmienności rytmu zatokowego. Poszczególne parametry mogą być wyliczane na podstawie 24-godzinnych nagrań lub ich fragmentów odpowiadających pewnym aktywnościom np. okresowi snu lub czuwania<sup>48</sup>. Wraz ze zwiększaniem długości nagrania, rośnie wariancja analizowanego odcinka EKG oraz zmieniają się parametry analizy czasowej. Najbardziej wrażliwy na długość nagrania, a zarazem najpopularniejszy w opracowaniach parametr SDNN (*standard deviation of NN interval*) obliczany z całego nagrania holterowskiego, określa zmienność rytmu zatokowego za pomocą odchylenia standardowego analizowanych odstępów NN, którego wartość warunkowana jest właśnie wielkością wariancji. W związku z tym przy porównywaniu wyników badań dotyczących HRV zaleca się pomiar serii o tym samym czasie trwania<sup>48</sup>.

Powyższe metody cechują się stosunkowo niewielką złożonością obliczeniową, jednak poszczególne komponenty analizy mogą mieć podobne własności statystyczne, mimo różnego źródła pochodzenia. Wynika to z braku rozróżnienia obliczanych charakterystyk ze względu na leżący u ich podłoża mechanizm fizjologiczny<sup>49</sup>. Wykorzystane w pracy parametry analizy czasowej przedstawiono w tabeli 1.3.1.1.

Konieczność poszukiwania innej formy reprezentacji sygnału elektrokardiograficznego sprawiła, iż w latach sześćdziesiątych XX w. zaczęła rozwijać się analiza spektralna, w której dziedzinę czasu zastąpiono dziedziną częstotliwości<sup>48</sup>. Przy pomocy tej metody analizowana jest gęstość widma mocy (PSD – *power spectral density*), która opisuje, jaki jest rozkład częstotliwościowy badanego szeregu czasowego.



Parametr	Charakterystyka parametru
<b>Parametry statystyczne analizy czasowej</b>	
Obliczane na podstawie bezpośredniego pomiaru odstępów NN	
<b>SDNN</b> ( <i>standard deviation of all NN intervals</i> ) [ms].	Odchylenie standardowe wszystkich odstępów NN rytmu zatokowego obliczane jako pierwiastek kwadratowy z wariancji
Obliczane na podstawie różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN	
<b>rMSSD</b> ( <i>root mean square of successive differences</i> ) [ms].	Pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN
<b>pNN50</b> ( <i>percentage of adjacent pairs of NN intervals differing &gt;50 ms</i> ) [%].	Procentowy udział par interwałów NN różniących się od siebie o co najmniej 50 ms podczas całego nagrania

Tab.1.3.1.1 Parametry czasowe klasycznej analizy zmienności rytmu serca wykorzystane w rozprawie, wg<sup>48</sup>

Umożliwia to wgląd w niektóre właściwości sygnału elektrokardiograficznego, takie jak periodyczność. Estymacja spektrum dla danego sygnału elektrokardiograficznego oraz obliczanie pola pod otrzymaną krzywą pozwala na ocenę, jaka część całkowitej energii sygnału jest zawarta w określonych przedziałach częstotliwości.

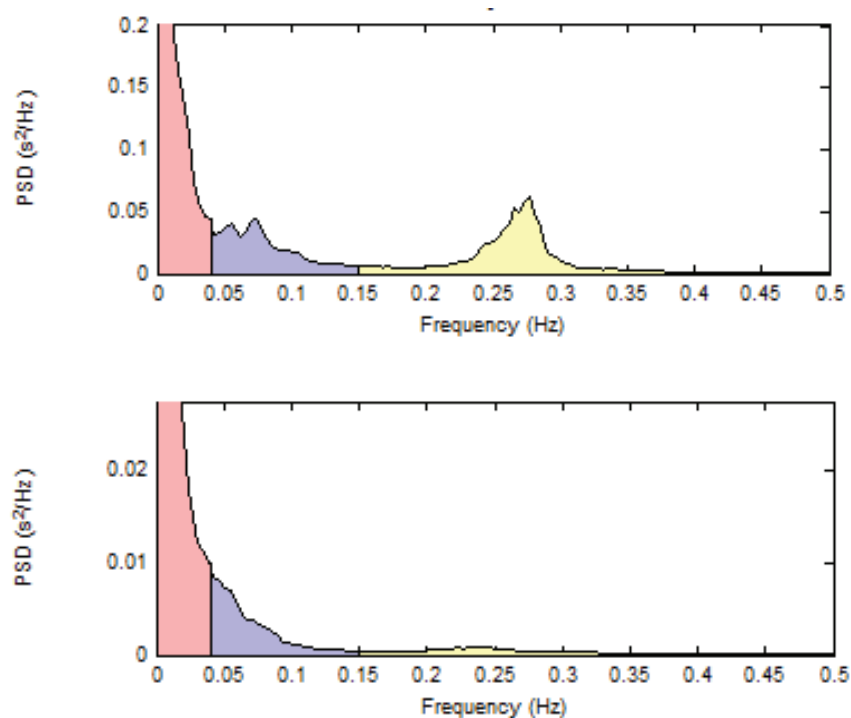
Zmienna	Opis	Częstotliwość
<b>Analiza 5-minutowych odcinków elektrokardiograficznych</b>		
<b>TP</b> [ms <sup>2</sup> ]	Całkowita moc widma	<0,4 Hz
<b>VLF</b> [ms <sup>2</sup> ]	Moc widma w paśmie bardzo niskich częstotliwości	≤0,04 Hz
<b>LF</b> [ms <sup>2</sup> ]	Moc widma w paśmie niskich częstotliwości	0,04-0,15 Hz
<b>HF</b> [ms <sup>2</sup> ]	Moc widma w paśmie wysokich częstotliwości	0,15-0,4 Hz
<b>LF/HF</b> [-]	Współczynnik LF[ms <sup>2</sup> ]/HF[ms <sup>2</sup> ]	brak

Tab. 1.3.1.2 Parametry częstotliwościowe analizy klasycznej wykorzystane w rozprawie, wg<sup>48</sup>

Wraz z rozwojem badań doświadczalnych wyłączających farmakologicznie poszczególne składowe układu autonomicznego okazało się, że poszczególne części spektrum w zakresie określonej częstotliwości wydają się mieć uzasadnienie w zjawiskach fizjologicznych<sup>28,30,51</sup>. Wykorzystane w rozprawie parametry analizy częstotliwościowej zawarto w tabeli 1.3.1.2. Jednym z najczęściej stosowanych algorytmów matematycznych umożliwiających przedstawienie rozkładu mocy widma w funkcji częstotliwości jest, obok metody autoregresji, szybka transformacja Fouriera (FFT – *fast Fourier transform*). Jest ona zoptymalizowanym wariantem transformacji Fouriera dla sygnałów dyskretnych (DFT –

*discrete Fourier transform*), jakim jest cyfrowa forma zapisu analogowego ze swej natury sygnału elektrokardiograficznego. Przykładowe widmo zmienności rytmu zatokowego przedstawiono na ryc. 1.3.1.1.

Opisane sposoby analizy czasowej i częstotliwościowej, mimo różnic metodologicznych przeprowadzanych obliczeń, wciąż opisują te same zjawiska i nie należy ich traktować jako zupełnie niezwiązanych ze sobą metod. Wykazano bowiem, że poszczególne parametry obliczane za ich pomocą korelują ze sobą. W 24-godzinnych nagraniach stwierdzono korelację SDNN z TP oraz szereg korelacji pomiędzy HF, a parametrami analizy czasowej np. RMSSD czy pNN50<sup>48</sup>. Mimo rozpowszechnienia w publikacjach naukowych i akceptacji tej formy wglądu w zjawisko HRV przez klinicystów, nie są to metody optymalne do badania sygnału niestacjonarnego, jakim jest rytm serca.



Ryc. 1.3.1.1 Przykładowe widma gęstości mocy u dwóch zdrowych mężczyzn: 22-latek (A) oraz 70-latek (B). Widoczne pasmo HF (żółte), LF (niebieskie) oraz VLF (różowe) uzyskane z 5-minutowych odcinków nagrania holterowskiego. Zasoby własne, widma wygenerowano przy użyciu programu Kubios HRV Pro 2.2

### 1.3.2 Nieliniowe

Choć w fizyce zwykle mamy do czynienia z układami nieliniowymi, powszechnie wykorzystuje się liniowe modele matematyczne, ponieważ są one numerycznie stabilniejsze i bardziej przewidywalne. Takie redukcjonistyczne podejście skutkuje jednak znacznym uproszczeniem modelowanych zjawisk. Kolejne odstępy NN rytmu zatokowego, podobnie jak większość innych sygnałów biologicznych, nie reprezentują bowiem liniowego procesu o rozkładzie gaussowskim<sup>81</sup>. O **nieliniowości** rytmu serca świadczy asymetria względem czasu, w przeciwieństwie do symetrycznego procesu liniowego<sup>82</sup>. Niemożliwe jest bowiem odwrócenie względem strzałki czasu serii odstępów NN bez utraty ich właściwości. Cecha ta jest jednym z najsilniejszych wskaźników nieliniowości badanego procesu<sup>83</sup>. Wraz z rozwojem fizycznych i matematycznych metod analizy, a także udoskonaleniem technik komputerowych możliwy stał się rozwój nieliniowych metod analizy. Badając złożone układy biologiczne wysunięto hipotezę, że charakterystyczną dla nich dynamiczną równowagę, opartą m.in. na pętlach ujemnego sprzężenia zwrotnego<sup>2</sup>, można modelować za pomocą nieliniowych równań różniczkowych, typowych dla teorii chaosu. Chaos w naukach ścisłych oznacza pewien rodzaj nieporządku, w którym pełna przypadkowość jest jedynie pozorna. Okazuje się bowiem, że w wielu zjawiskach przyrodniczych czy ekonomicznych możliwe do przewidzenia elementy deterministyczne współistnieją z przypadkowymi, stochastycznymi. Takie na pozór przypadkowe zjawiska noszące znamiona determinizmu określane są mianem **chaosu deterministycznego**.

Zachowanie chaotyczne w zjawiskach przyrodniczych zaobserwował Lorenz już w latach sześćdziesiątych XX wieku w pracach dotyczących meteorologii<sup>84</sup>. Na podstawie późniejszych badań stwierdzono, że również w organizmach żywych parametry takie jak rytm serca<sup>85</sup>, ciśnienie tętnicze<sup>86</sup>, czy liczebność granulocytów we krwi<sup>87</sup>, charakteryzują się dynamiką, która mogłaby spełnić warunki dla uznania ich za procesy chaotyczne. Nadal istnieje niezgodność wśród badaczy, czy nazywanie rytmów biologicznych chaotycznymi w znaczeniu *stricte* matematycznym jest w pełni uzasadnione<sup>88,89,90</sup>. Natomiast z dotychczasowych doniesień wynika, że złożoną dynamikę rytmu zatokowego serca można odwzorować nieliniowym modelem multifraktalnym, wywodzącym się właśnie z teorii chaosu<sup>90,91</sup>.

Zainteresowanie rytmem serca w kontekście zachowania dynamicznego rozpoczęło się od publikacji Glass'a *et al.* w 1981 roku<sup>92</sup>. Opisał on jeden z najszerzej komentowanych eksperymentów, w odniesieniu do układu biologicznego w historii dynamiki nieliniowej<sup>84</sup>. Zaobserwował mianowicie, że impuls w postaci potrząśnięcia agregatami komórkowymi embrionu kurczęcia powodował ich spontaniczne pulsowanie o częstotliwości 1Hz (1/s). Po wprowadzeniu mikroelektrody szklanej do jednej z komórek agregat kurczył się z zadaną częstością. Stwierdzili więc, że opisywane wcześniej przez matematyków i fizyków dynamiczne zachowanie, może być obecne również w sytuacji periodycznego zaburzenia oscylatora biologicznego<sup>92</sup>. Przez analogię, można by określić tkankę miokardium jako oscylator biologiczny, a za periodyczne zaburzenie rozrusznik serca, którym u zdrowych osób jest węzeł zatokowy. Obserwował on charakterystyczne dla procesów nieliniowych bifurkacje, w których okres regularnych oscylacji w badanym sygnale podwajał się zarówno w badaniach eksperymentalnych na komórkach serca zarodków kurcząt, jak i obliczeniach teoretycznych<sup>84</sup>. Badania te stały się punktem wyjścia do poszukiwania nieliniowych metod analizy, w tym fraktalnych, umożliwiających opis zjawisk zachodzących w sercu.

Struktury zwane **fraktalami** uważa się za geometryczną reprezentację zachowania chaotycznego. Pojęcie fraktala zaproponował francuski matematyk Benoit Mandelbrot w latach siedemdziesiątych XX wieku bazując na pracach m.in. H. Poincare i G. Julii z końca XIX i początków XX wieku<sup>93</sup>. Obserwując właściwości fraktali celem nadania im odpowiedniej nazwy posłużył się on czasownikiem *frangere*, co po łacinie oznacza „łamać”<sup>93</sup>. Fraktal cechuje się samopodobieństwem będącym symetrią względem skali<sup>84</sup>. Nawet w wielokrotnym powiększeniu ukazuje on **subtelne**, niekończące się detale będące wiernym pomniejszeniem całości<sup>93,94</sup>. Pojęciem ściśle związanym z fraktalami i samopodobieństwem jest **wymiar fraktalny**. Jego wartość należy do zbioru liczb rzeczywistych, zwykle niecałkowitych<sup>95</sup>. Stąd fraktal określany jest jako obiekt samopodobny o wymiarze ułamkowym<sup>93</sup>. Stoi to w sprzeczności z klasycznym pojęciem wymiaru, w którym np. linia prosta ma wymiar 1, płaszczyzna wymiar 2, itd. Z punktu widzenia geometrii fraktalnej krzywa Kocha (ryc. 1.3.2.1) nie będzie jednowymiarowa. Ponieważ krzywa Kocha ma nieskończoną długość, wypełnia przestrzeń, a więc jest czymś więcej niż linią, jednak czymś mniej niż płaszczyzną, a jej wymiar fraktalny nie jest liczbą całkowitą i wynosi 1,2618<sup>84</sup>. Wartość ta zależy będzie od konstrukcji fraktala: im bardziej wymiar fraktalny zbliżony jest do górnej granicy przedziału odpowiadającej przestrzeni, w której jest umieszczony, tym

bardziej **chropowata** jest jego powierzchnia i tym dokładniej wypełniona jest przestrzeń otaczająca strukturę fraktalną<sup>95</sup>.



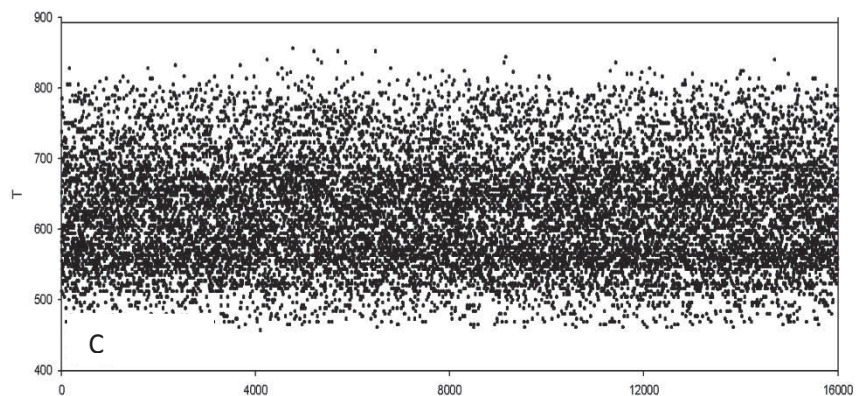
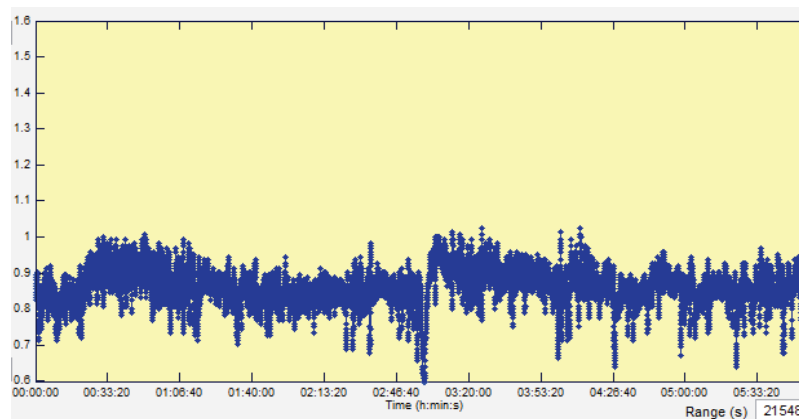
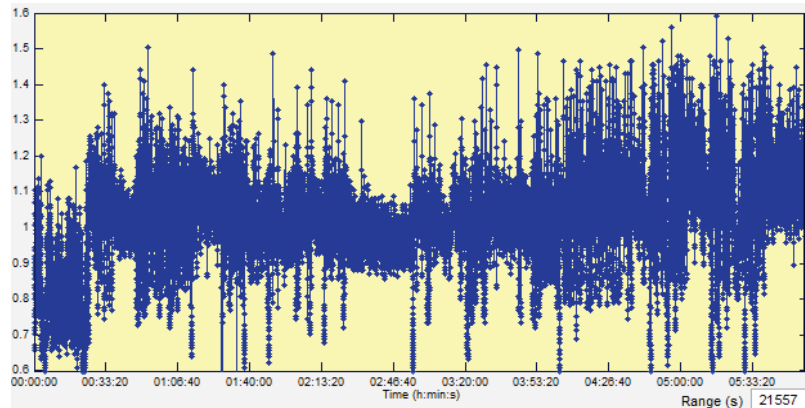
Ryc. 1.3.2.1 Przykłady obiektów fraktalnych wygenerowanych w programie *on-line*<sup>96</sup>. A.Krzywa Kocha B.Liść paproci C. Budda D. Trójkąt Sierpińskiego

Geometria fraktalna różni się znacznie od klasycznego ujęcia. Nazywa się ją często **geometrią przyrody**, ponieważ umożliwia ona opis wielu elementów biosfery: od struktury chmur czy łańcuchów górskich po trajektorie cząstek wykonujących ruchy Browna<sup>94</sup>. Klasyczne podejście geometryczne modeluje świat rzeczywisty w znacznie uproszczony sposób. Obiekty występujące w przyrodzie nie są przecież idealnymi figurami w znaczeniu euklidesowym: góry nie są stożkami, a błyskawice nie rozchodzą się po liniach prostych<sup>85</sup>. Również w organizmie człowieka sieci naczyń krwionośnych, układu przewodzącego serca, czy dzielącego się drzewa oskrzelowego nie można wiernie odtworzyć czy dokładnie obliczyć posługując się odcinkami prostej<sup>2</sup>. Mandelbrot obserwując łańcuchy górskie czy kształt linii brzegowych stwierdził, iż struktury **fraktalopodobne** odnaleźć można także w środowisku naturalnym<sup>94</sup>. Cechują się one również samopodobieństwem, jednakże własność ta w odniesieniu do skali nie jest nieskończona<sup>97</sup>. Ponieważ obiekty fraktalopodobne spotykane w środowisku naturalnym nie spełniają tego warunku, nie mogą być uznane za doskonałe w sensie matematycznym. Wykazują one jednak pewne cechy charakterystyczne dla struktur fraktalnych, dzięki czemu możliwe jest ich modelowanie za pomocą matematycznych narzędzi analizy fraktalnej. Zagadnienie to odnosi się jednak nie tylko do elementów anatomicznych, ale także do **procesów** o właściwościach skalujących. Takie zjawiska fraktalne generują nieregularne fluktuacje w różnych skalach czasu, analogiczne do geometrycznych obiektów fraktalnych<sup>97</sup>.

Analizę z użyciem parametrów fraktalnych do badania własności rytmu zatokowego dotychczas stosowano m.in. do oceny ryzyka nagłej śmierci sercowej<sup>98</sup>, u chorych z chorobą wieńcową<sup>99,100</sup>, niewydolnością serca<sup>50,92,101</sup>, u pacjentów po przeszczepie serca<sup>102</sup>, a także w badaniach farmakologicznych, m.in. grupy  $\beta$ -blokerów<sup>103</sup>. Przeprowadzono również taką

analizę w grupie ludzi zdrowych, m.in. w seriach nocnych, jednakże nie podjęto dotychczas badań na dużych grupach pacjentów, a populację najliczniej reprezentowali w nich ochotnicy głównie w średnim wieku<sup>50,86,92,100,104,105,106</sup>.

W przeciwieństwie do innych struktur nieregularnych, sygnał o właściwościach fraktalnych charakteryzuje się obecnością wzajemnych zależności, tzw. **korelacji**<sup>97</sup>. Oznacza to, że odstęp NN w danej chwili zależy jest od poprzedzających go odstępów, a zależność tą można przedstawić w różnych skalach czasu<sup>107</sup>.

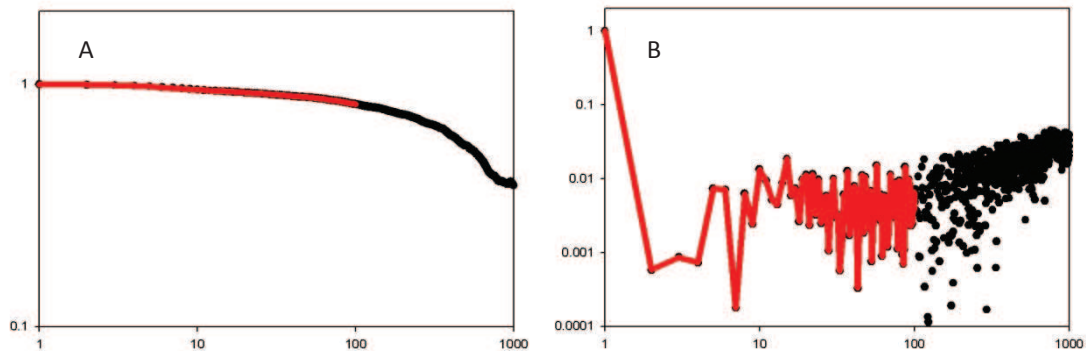


Ryc. 1.3.2.2 Odstępy NN rytmu zatokowego zdrowego mężczyzny w wieku 22 lat (A) oraz w wieku 86 lat (B) w okresie spoczynku nocnego oraz przykład potasowanej serii NN u zdrowego mężczyzny (C). Zasoby własne



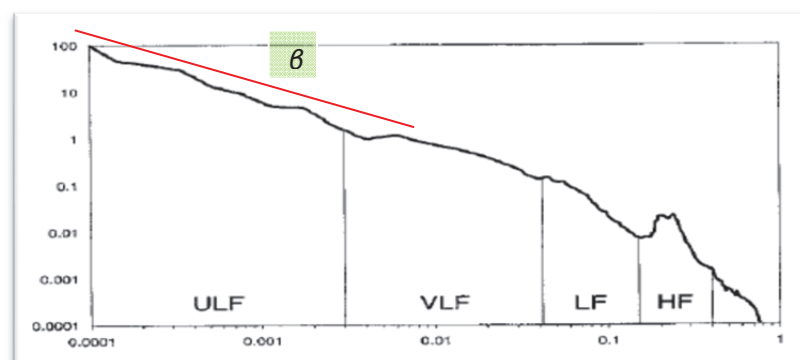
Przykładowy sygnał uzyskany metodą elektrokardiografii holterowskiej zdrowego mężczyzny w drugiej i ósmej dekadzie życia oraz sygnał potasowany, w którym zniszczone zostały zależności pomiędzy kolejnymi odstępami NN, przedstawia rycina 1.3.2.2.

Dowodem na obecność powiązań między poszczególnymi odstępami NN rytmu zatokowego jest różnica w przebiegu funkcji autokorelacji dla serii NN i tej samej serii potasowanej (ryc. 1.3.2.3).



Ryc. 1.3.2.3 Wykres log-log funkcji autokorelacji przedstawiający zależności w serii NN rytmu zatokowego (A) oraz brak tych zależności w tej samej serii potasowanej, dla której funkcja autokorelacji szybko maleje do zera (B). Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec z Wydziału Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego

Obecność współzależności w seriach czasowych można odnaleźć w widmie fourierowskim w zakresie częstotliwości  $<0,1 \text{ Hz}^{108}$  co wskazuje na szczególną rolę tychże skal w opisie dynamiki rytmu serca. Szum ma własności skalujące jeśli jego spektrum w zakresie częstotliwości  $f$  przyjmuje postać  $1/f^\beta$ <sup>94</sup>. W widmie reprezentującym odstępów NN funkcja skalująca przyjmuje postać liniową ze współczynnikiem liniowości  $\beta$ . Kiedy  $\beta$  zbliża się do wartości 1, jak to ma miejsca u osób zdrowych<sup>108</sup> (ryc. 1.3.2.4), zależność taką zapisać można wówczas w postaci  $1/f$  (tzw. różowy szum).



Ryc. 1.3.2.4 Przykładowe spektrum widma mocy  $[\text{ms}^2]$  serii odstępów NN obejmujące zakres ULF, VLF, LF i HF [Hz] przedstawia zależność typu  $1/f$ . Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec z Wydziału Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego

Przedstawione metody nie w pełni obrazują zależności ukryte w złożonych sygnałach biologicznych, takich jak rytm serca. Tutaj bowiem możemy mieć do czynienia z obecnością różnych własności skalowania w obrębie różnych części sygnału, które w pełni charakteryzuje dopiero szerokie spektrum widma multifraktalnego<sup>104</sup>. W układach charakteryzujących się **długozasięgowymi korelacjami** szczególne zainteresowanie wzbudzają metody obliczające wykładnik Hursta  $H$ <sup>94</sup> oraz wykładnik  $\alpha_{DFA}$ .<sup>86</sup> Hurst badając dynamikę wylewów Nilu<sup>109</sup> stwierdził, że nie jest ona zupełnie losowym procesem, a zawiera element persystentności, co świadczy o obecności pamięci w analizowanym procesie. Wprowadzona na podstawie tych obserwacji tzw. metoda analizy przeskalowanego zasięgu (R/S – *rescaled range analysis*) wykorzystywana była później przede wszystkim w ekonomii m.in. do oceny ryzyka inwestowania w papiery wartościowe<sup>110</sup>. Wyznaczany na jej podstawie **wykładnik skalujący Hursta  $H$**  z czasem znalazł zastosowanie również w analizie szeregów czasowych rytmu zatokowego. Inną prężnie rozwijającą się metodą analizy w latach dziewięćdziesiątych XX wieku była zmodyfikowana analiza średniej kwadratowej tzw. analiza odtrendowionych fluktuacji (DFA – *detrended fluctuation analysis*)<sup>86</sup>. W metodzie tej określa się zależność pomiędzy fluktuacjami w serii  $F(n)$  od wielkości „pudełek”  $n$  określających ilość odstępów NN, na które podzielona została seria, czyli skalę. Zależność tę opisuje właśnie **wykładnik skalujący  $\alpha_{DFA}$**  określający nachylenie linii na wykresie log-log. Dzięki charakterystycznym współzależnościom w sygnale lub ich braku,  $H$  i  $\alpha_{DFA}$  pozwalają rozróżnić czy badany szereg NN przedstawia proces losowy czy nielosowy. O istnieniu długozasięgowych korelacji pozytywnych możemy wnioskować pośrednio, gdy mamy do czynienia z **persystentnym** szeregiem NN charakteryzowanym przez współczynniki w następujący sposób:  $0,5 < H < 1$ <sup>92</sup>;  $0,5 < \alpha_{DFA} \leq 1$ <sup>86</sup>. W przypadku, gdy mamy do czynienia z korelacjami negatywnymi, zwanymi antykorelacjami<sup>110</sup> obecnymi w **antypersystentnym** szeregu, wówczas  $0 < \alpha_{DFA} < 0,5$ <sup>111</sup> i  $0 < H < 0,5$ <sup>94</sup>. Sygnał bez długozasięgowych korelacji charakteryzują wykładniki  $H$  i  $\alpha_{DFA}$  przyjmujące wartość  $0,5$ <sup>82,94</sup>. Taki przypadek odpowiada uzyskanemu z wymieszania odstępów NN nieskorelowanemu białemu szumowi<sup>86</sup>. Przy  $\alpha_{DFA}$  przekraczającym 1 nadal mamy do czynienia z korelacjami, ale nie o charakterze zależności potęgowej, a przy  $\alpha_{DFA} = 1,5$  mówimy o procesach z pamięcią, w których autokorelacje są silnie persystentne, np. szum Browna będący wysumowanym białym szumem<sup>86</sup>. Typowa dla serii zdrowych ochotników charakterystyka korelacji wydaje się być rodzajem kompromisu pomiędzy zupełnie nieprzewidywalnym białym szumem oraz silnie persystentnym szumem Browna<sup>112</sup>.



Zdarza się, że w serii dochodzi do tzw. zjawiska „*crossingover*”<sup>86</sup> powodującego zmianę wartości  $\alpha_{DFA}$  w zależności od rozmiaru pudełka. Wówczas, w różnych skalach czasu, możemy obserwować różne wartości  $\alpha_{DFA}$ . Zaobserwowano, że zjawisko to może towarzyszyć periodycznym zaburzeniom oddechu, wpływającym na zmienność rytmu zatokowego w skali czasu charakterystycznej dla tego zjawiska, np. oddech Cheyena-Stokesa występujący m.in. u pacjentów z niewydolnością serca.

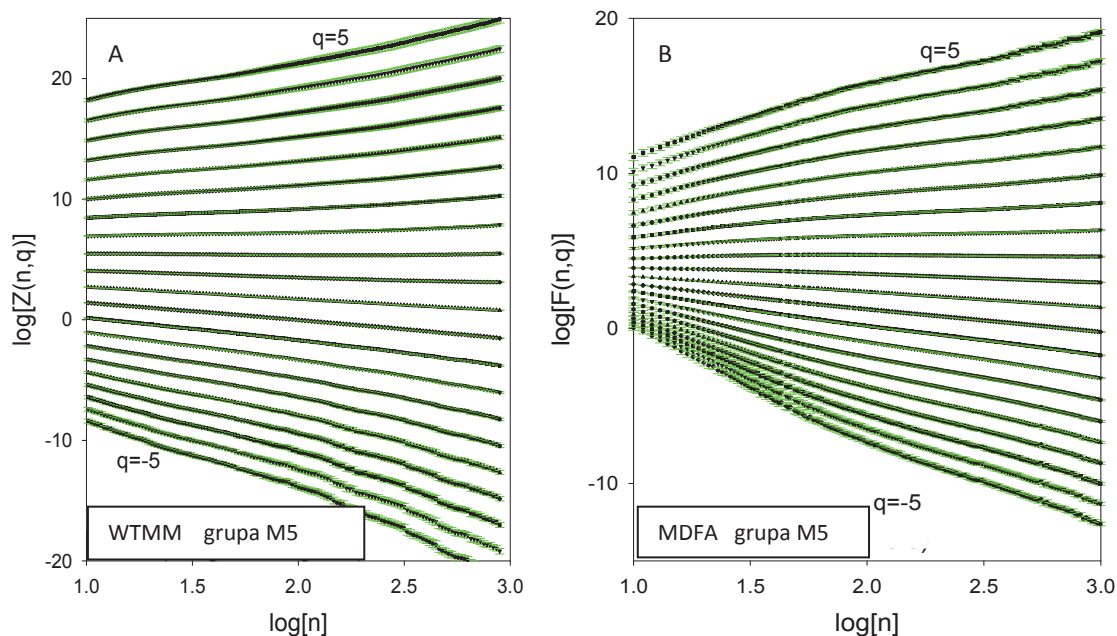
Okazało się, że do analizy sygnału monofrakalnego można z powodzeniem zastosować metody nieliniowe opisane powyżej. W wielu układach biologicznych mamy jednak do czynienia z zachowaniem, które nie może być scharakteryzowane tylko jednym wykładnikiem skalującym<sup>119</sup>. W związku z tym opracowano zmodyfikowane metody przystosowane do analizy bardziej złożonych sygnałów, tzw. multifrakalnych: analizę wartości bezwzględnych maksimów transformaty Falkowej sygnału (WTMM – *wavelet transform moduluj maxima*)<sup>120</sup> i multifrakalną beztrendową analizę fluktuacyjną (MDFA – *multifractal detrended fluctuation analysis*)<sup>106</sup>. Metoda WTMM po raz pierwszy została wykorzystana do analizy niekodujących sekwencji DNA ujawniając długozasięgowe korelacje między nukleotydami<sup>112</sup>. Metoda MDFA stanowi rozwinięcie opisanej powyżej metody DFA do badania własności multifrakalnych szeregów czasowych. Dotychczas były one z powodzeniem stosowane do opisu własności frakalnych serii NN rytmu zatokowego<sup>92,106</sup>. Badania te były jednak stosunkowo nieliczne i prowadzone na małych grupach zdrowych ochotników. Bazując na transformacie falkowej (WTMM) lub własnościach statystycznych serii (MDFA) metody te umożliwiają określenie struktury osobliwości (singularności) sygnału poprzez estymację widma multifrakalnego, radząc sobie przy tym stosunkowo dobrze z problemem niestacjonarności. W przypadku badania serii o własnościach multifrakalnych pozwala to na uwidocznienie całego spektrum osobliwości ukrytych w pozornie przypadkowym rytmie serca, a nie tylko pojedynczego wymiaru frakalnego.

Podstawą teoretyczną do analizy osobliwości sygnału jest tzw. formalizm multifrakalny pozwalający na badanie statystycznego podobieństwa w serii NN zwanego **skalowaniem**. Obecne w sygnale fluktuacje od wartości oczekiwanej, czyli średniej w rachunku prawdopodobieństwa, mogą zostać wyznaczone poprzez badanie średniej różnicy wartości punktów w różnych skalach czasu  $n=2,3,4...$ . Rozważając dowolny  $q$ -ty moment tej wartości średniej z określonym krokiem  $\Delta q$  mamy możliwość rozdziału fluktuacji na te pochodzące od dużych zmian w sygnale ( $q>0$ ) i małych zmian ( $q<0$ ) (ryc. 1.3.2.5). Własności

skalujące funkcji rozdziału  $F(n,q)$  dla MDFA i  $Z(n,q)$  dla WTMM rozdzielającej wpływy otoczenia związanego z dużymi lub małymi fluktuacjami:

$$F(n,q), Z(n,q) \propto n^{\tau(q)}$$

determinuje wykładnik skalujący  $\tau(q)$ , analogiczny np. do wykładnika  $\alpha$  w metodzie DFA. Dla każdego  $q$  w sygnale o własnościach skalujących zależność pomiędzy  $F(n,q)$ ,  $Z(n,q)$  i  $n$  powinna charakteryzować się zależnością liniową na wykresie log-log<sup>92</sup>. Znajdując taką własność skalowania o charakterze potęgowym w danym sygnale dla danego  $q$  możemy stwierdzić, że dany sygnał ma strukturę fraktalną. Co więcej, jeśli wykładnik skalujący  $\tau(q)$  nie jest liniowy dla danego  $q$  (ryc. 1.3.2.6 A) wówczas proces, który opisuje uważa się za multifraktalny<sup>113</sup>. W przypadku zależności liniowej funkcji  $q, \tau(q)$  widmo staje się punktowe lub w przypadku sygnałów biologicznych zbliżone do punktowego. Mówimy wówczas o procesie monofraktalnym<sup>92</sup>.

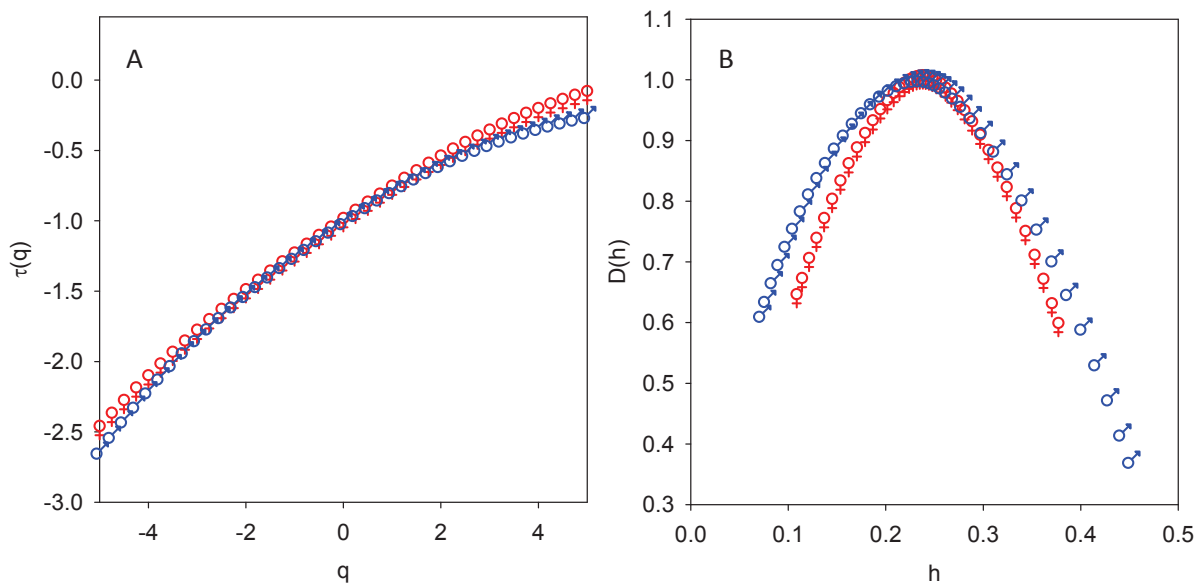


Ryc. 1.3.2.5 Przykładowy wykres w skali log-log u 50-letnich zdrowych mężczyzn wyznaczony metodą WTMM (A) i MDFA (B) w zakresie odpowiadającym LF, VLF i ULF. Przedstawiono zależność liniową funkcji rozdziału  $F(n,q)$  od  $n$  dla każdego  $q$ . Widoczne wartości obliczonych punktów (kolor czarny) oraz wartości błędów obliczanych wg reguły  $SD/\sqrt{n}$  (kolor zielony). Dane własne

Widmo multifraktalne otrzymuje się z funkcji  $q, \tau(q)$  poprzez **transformację Legendre**<sup>114</sup>:

$$q, \tau(q) \rightarrow h, D(h): h = \frac{\Delta \tau}{\Delta q}, D(h) = hq - \tau(q)$$

Przyjmuje ono postać funkcji  $h, D(h)$  (ryc. 1.3.2.6 B), gdzie  $h$  oznacza osobliwość sygnału (singularność), a  $D(h)$  odpowiada prawdopodobieństwu wystąpienia takich samych osobliwości  $h^{115}$ . W sygnale multifraktalnym mamy do czynienia z różnymi wartościami  $h$ , których miejsce w widmie zależy m.in. od tego, jakie jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia w badanej serii NN. W przypadku sygnału monofraktalnego widmo przyjmuje postać punktu, ponieważ osobliwości badane w sygnale nie zmieniają się w czasie, a więc  $h$  jest równoważny z globalnym współczynnikiem Hursta  $H$ . Włączenie w algorytm badania dodatkowo sygnału wysumowanego umożliwia identyfikację, czy badany sygnał jest szumem multifraktalnym, czy zwykłym monofraktem. Matematyczne serie monofraktalne charakteryzują się punktowym widmem z maksimum odpowiadającym globalnemu wykładnikowi Hursta  $(H,1)$ , podczas gdy odpowiadające im serie wysumowane są przesunięte w prawo o wartość 1  $(1+H,1)^{115}$ . Na podstawie testowania serii o znanych własnościach fraktalnych wiadomo, że zakres częstotliwości, w których obie metody dobrze estymują widma fraktalne odpowiada VLF w fourierowskim widmie mocy<sup>64</sup>.



Ryc. 1.3.2.6 Przykładowa funkcja  $q, \tau(q)$  w grupie 40-letnich kobiet i mężczyzn (A) oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w zakresie odpowiadającym VLF uzyskane metodą MDFA. Dane własne

Opisując multifraktalne widmo bada się następujące charakterystyki (ryc. 1.3.2.4):

- $H$  – globalny wykładnik Hursta dla serii określający samopodobieństwo w sygnale; szacowany na podstawie zależności od wartości funkcji rozdziału w punkcie 2 ( $q=2$ ):

$$H = \frac{\tau(2) + 1}{2}$$

- $h_{max}$  – współczynnik regresji liniowej funkcji rozdziału odpowiadający momentowi  $q=0$ , w którym widmo mocy osiąga maksymalną wartość; parametr ten określa najbardziej prawdopodobną wartość osobliwości  $h$  w spektrum multifraktalnym:

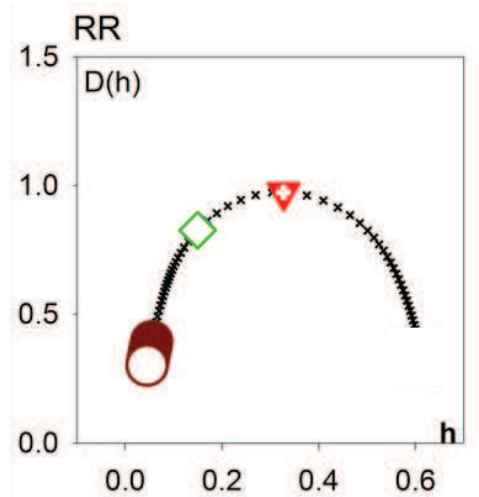
$$h_{max} = h(0) = \left. \frac{d\tau}{dq} \right|_{q=0}$$

- $h_{left}$  – współczynnik regresji liniowej funkcji rozdziału określający rzadkie zdarzenia szacowane przez  $h(5)$  ( $q \rightarrow \infty$ )
- $\omega_{\frac{1}{2}}$  – szerokość połówkowa widma odpowiadający bezwzględnej wartości różnicy pomiędzy  $h_{max}$  oraz  $h$  w momencie  $q=2$ :

$$\omega_{\frac{1}{2}} = |h(0) - h(2)|$$

- $\Delta_{int}$  – odległość pomiędzy maksymalnymi wartościami widma oryginalnego i wysumowanego

$$\Delta_{int} = h_{max}^{int} - h_{max}$$



Ryc. 1.3.2.7 Przykład widma multifraktalnego:  $\diamond$  – globalny wykładnik Hursta ( $H$ ),  $\blacktriangledown$  – najbardziej prawdopodobna wartość  $h$  w punkcie maksimum spektrum ( $h_{max}$ ),  $\circ$  – singularność odpowiadająca zdarzeniom rzadkim ( $h_{left}$ ). Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec, Wydział Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki, Uniwersytet Gdański

Uważa się, że pewne czynniki, takie jak choroba układu sercowo-naczyniowego<sup>50,92</sup>, czy postępujący wiek<sup>41,116</sup> mogą wpływać na stopień organizacji struktury fraktalnej danego procesu fizjologicznego. Mógłby on wówczas utracić multiplikatywne własności niezależne od skali i zostać zdominowany przez charakterystykę pewnej określonej skali czy częstotliwości stając się organizmem o zachowaniu periodycznym, o możliwym do przewidzenia wzorcu zachowania<sup>107</sup>. Alternatywną hipotezą mogłoby być założenie, że pewne fundamentalne prawa leżące u podłoża fizjologii rytmu zatokowego nie zmieniają się wraz z wiekiem, nawet w przypadku towarzyszących zmian w zakresie parametrów klasycznej analizy HRV<sup>60,105</sup>.

## **2. Cele pracy**

1. Wykazanie różnic poszczególnych parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci i wieku.
2. Potwierdzenie multifrakalnych właściwości rytmu zatokowego w osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego.
3. Wykazanie różnic poszczególnych parametrów analizy multifrakalnej u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci i wieku.

### **3. Materiał i metodyka badań**

#### **3.1 Grupa badana**

Do badania włączono łącznie 140 ochotników, 70 kobiet i 70 mężczyzn w wieku 18-89 lat. Ochotnicy przydzieleni zostali do odpowiednich grup wiekowych: 18-29 lat, 30-39 lat, 40-49 lat, 50-59 lat, 60-69 lat, 70-79 lat, 80-89 lat z podziałem na płeć. W każdej grupie wiekowej znalazło się 10 osób, poza grupą 80-letnich mężczyzn. Włączono do niej 7 osób z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia przez pozostałych 80-letnich ochotników płci męskiej. W przedziale wiekowym 18-29 lat włączono dodatkowo 3 ochotników, tak że liczebność tej grupy wyniosła ostatecznie 13 mężczyzn, a łączna liczba ochotników płci męskiej i żeńskiej była taka sama. Wśród kobiet rozkład ochotników w grupach pozostał równomierny.

#### **3.2 Kryteria włączenia**

Do badania włączone zostały osoby spełniające poniższe kryteria:

- Zatokowy rytm serca
- Wiek 18-89 lat
- Wyrażenie świadomej zgody uczestnictwa w badaniu

#### **3.3 Kryteria wyłączenia**

Ochotnicy spełniający którykolwiek z poniższych kryteriów nie byli włączani do badania:

- udar mózgu w wywiadzie,
- choroba niedokrwienna serca,
- niewydolność serca,
- istotna hemodynamicznie wada zastawkowa serca,
- nadciśnienie tętnicze kontrolowane wielolekowo ( $\geq$  dwa leki hipotensyjne) lub obecność nieprawidłowości w badaniach dodatkowych wskazujące na obecność powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (przerost mięśnia lewej komory, powiększenie jamy lewego przedsionka),
- nadciśnienie płucne
- obecność objawowej miażdżycy, bądź jej cech w badaniu przedmiotowym,

- migotanie przedsionków w wywiadzie lub napady arytmii w trakcie rejestracji holterowskiej o czasie trwania >30 sekund,
- liczna ekstrasystolia komorowa w dobowym zapisie holterowskim: >500 u ochotników powyżej 60 rż., >100 w wieku 30-59 lat lub <50 u najmłodszych ochotników,
- liczna ekstrasystolia nadkomorowa w dobowym zapisie holterowskim: >1000 u ochotników powyżej 60 rż. lub >100 u młodszych ochotników,
- choroba węzła zatokowego,
- blok przedsionkowo-komorowy, z wyjątkiem bloku przedsionkowo-komorowego I-go stopnia do 60 rż. i periodyki Wenckebacha do 30 rż. w godzinach nocnych,
- zaburzenia przewodzenia śródkomorowego pod postacią bloku lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa lub bloku jednej z wiązek lewej odnogi pęczka Hisa,
- cukrzyca,
- inne choroby wpływające istotnie na zjawisko zmienności rytmu zatokowego,
- przyjmowanie leków wpływających w istotny sposób na węzeł zatokowy,
- obecność >5% artefaktów w analizowanych fragmentach nocnych nagrań holterowskich,
- nikotynizm >5 papierosów dziennie,
- BMI>35 kg/m<sup>2</sup>
- ciąża

### **3.4 Przebieg badania**

#### **3.4.1 Dokumentacja**

Przed włączeniem do badania każdy ochotnik wyraził świadomą zgodę, której treść została zaakceptowana przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Z każdym z ochotników przeprowadzany był następnie wywiad oraz badanie przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem występowania objawów chorób układu sercowo-naczyniowego. Dane następnie archiwizowano w programie Microsoft Excel.



### **3.4.2 Elektrokardiogram**

Celem potwierdzenia rytmu zatokowego oraz wykluczenia nieprawidłowości wskazujących na schorzenia układu sercowo-naczyniowego wykonywano rejestrację 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu.

### **3.4.3 Echokardiogram**

Ochotnicy poddawani byli następnie badaniu echokardiograficznemu, w którym oceniano występowanie ewentualnych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, zaburzeń kurczliwości mięśnia lewej komory, wady zastawkowej lub innych nieprawidłowości implikujących obecność chorób układu sercowo-naczyniowego. Rejestrację przeprowadzano z wykorzystaniem aparatów Hewlett-Packard Sonos 5500 lub General-Electric Vivid 9.

### **3.4.4 24-godzinna rejestracja sygnału elektrokardiograficznego**

W kolejnym etapie przeprowadzano 24-godzinną rejestrację sygnału elektrokardiograficznego za pomocą rejestratorów cyfrowych Digicorder 483 firmy Delmar oraz Lifecard firmy Delmar Reynolds. Sygnał elektrokardiograficzny rejestrowany był z częstotliwością próbkowania co najmniej 128 Hz. Wstępną analizę sygnału przeprowadzano automatycznie za pomocą oprogramowania Delmar Accuplus 363 oraz Delmar Reynolds Impresario 2.8. Następnie zapis elektrokardiograficzny weryfikowany był przez lekarza doświadczonego w opisie zapisów holterowskich w trybie wymagającym kwalifikacji poszczególnych pobudzeń jako zatokowych bądź pozazatokowych, co znacznie wpłynęło na jakość i wiarygodność analizy. Na podstawie najniższej akcji serca dokonywano następnie identyfikacji okresu snu. Segmenty te poddawane były ponownie analizie wzrokowej przez lekarza w trybie ciągłego skanowania zapisu EKG celem wyeliminowania pozostałych ewentualnych artefaktów i ostatecznego zweryfikowania czystości zapisu. Analizowano jedynie nagrania cechujące się wysokim odsetkiem rytmu zatokowego przekraczającym 95% w analizowanych seriach nocnych.

### 3.4.5 Edycja ciągów odstępów NN

Serie NN były następnie ujednoczane pod względem częstości próbkowania do rozdzielczości odpowiadającej 7,8125 ms, którą do dalszych obliczeń przybliżono do wartości 8 ms. Ponieważ metody analizy nieliniowej są wrażliwe na zakłócenia wywołane brakiem ciągłości zapisu kolejnych NN, brakujące dane w postaci artefaktów, bądź ekotopowych pobudzeń nadkomorowych i komorowych interpolowano przy użyciu median (*me*) z odstępów NN otaczających zastępowany fragment wg poniższego wzoru:

... *N N N N me me ... me me N N N ...*

Czyste segmenty zapisów nocnych zawierały ostatecznie 20 000 kolejnych odstępów NN, co odpowiadało 5-6 godzinnej rejestracji w zależności od czasu trwania poszczególnych ewolucji rytmu zatokowego u danego ochotnika. Tak przygotowane serie posłużyły do dalszej analizy.

### 3.5 Metody analizy statystycznej

Przed przystąpieniem do właściwej analizy przeprowadzono walidację i czyszczenie danych. Następnie dokonano wizualizacji i eksploracji uzyskanych wyników poprzez przygotowanie wykresów rozrzutu każdej ze zmiennych względem płci i wieku oraz wykreślono linie trendu z użyciem lokalnego wygładzania wielomianami niskiego stopnia (*locally weighted scatterplot smoothing, LOWESS*). Obliczono oraz wykreślono wartości średnie w kolejnych dekadach wieku badanych z podziałem na płeć. Średnie te porównywano pomiędzy kobietami i mężczyznami przy użyciu analizy wariancji. Celem dalszego zbadania zależności pomiędzy wiekiem i płcią pacjentów a badanymi zmiennymi przeprowadzono analizę regresji liniowej z użyciem modelu, który poza efektami głównymi badał także interakcje. Z powodu niezgodności rozkładu większości badanych zmiennych z rozkładem normalnym, do oceny błędów standardowych użyto estymatora Hubera-White'a, zwanego potocznie „kanapkowym”.

Podczas eksploracji danych zauważono, że dynamika zmian większości parametrów badanych narzędziami analizy czasowej i częstotliwościowej ulega wyraźnej zmianie w grupie wiekowej 50-60 lat. Z tego powodu przeprowadzono analizę regresji z użyciem funkcji

sklejanych (*spline regression*) z węzłem przypadającym na 50 rz. Wartość tę wybrano arbitralnie.

Za istotne statystycznie przyjęto wartości  $p < 0,05$ .

Wszystkie analizy przeprowadzono za pomocą komputera osobistego oraz specjalistycznego oprogramowania do analiz statystycznych Stata 13.1 firmy StataCorp LP (USA).

### 3.6 Parametry klasycznej analizy zmienności rytmu zatokowego

Serie NN były następnie poddane analizie w dziedzinie czasu i częstotliwości przy użyciu programu Kubios HRV Pro 2.2. Do oceny statystycznych właściwości parametrów czasowych zmienności rytmu zatokowego posłużono się następującymi parametrami:

- wartość średnia kolejnych NN (mRR)[ms],
- odchylenie standardowe czasu trwania wszystkich odstępów NN (SDNN)[ms],
- pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN (RMSSD) [ms],
- odsetek par kolejnych odstępów NN różniących się o ponad 50 ms w całym nagraniu (pNN50) [ms].

Celem odseparowania poszczególnych składowych widma mocy o danej częstotliwości zastosowano metodę szybkiej transformaty Fouriera (FFT). Do estymacji widma mocy posłużono się periodogramem Welcha z 50% nakładaniem segmentów o czasie trwania 256 sekund (tzw. *overlapping*). Ostateczne spektrum otrzymano dla sumy uśrednionych spektrów tych segmentów. Z pola pod otrzymaną krzywą wyodrębniono następnie pasma gęstości widma mocy odpowiadające :

- wysokiej częstotliwości (HF) [ $ms^2$ ],
  - niskiej częstotliwości (LF) [ $ms^2$ ],
  - bardzo niskiej częstotliwości (VLF) [ $ms^2$ ],
- oraz
- moc całkowitą widma (TP) [ $ms^2$ ],
  - wskaźnik LF/HF.

Moc widma w zakresie ultra niskich częstotliwości (ULV  $< 0,003$  Hz) nie była brana pod uwagę w obliczeniach. Powodem tego były krótkie serie NN poddawane analizie, w których sygnał o takiej częstotliwości nie występuje.

### 3.7 Multifraktalna analiza zmienności rytmu zatokowego

Dla każdej serii wyznaczono funkcję rozdziału dla  $q \in \langle -5,5 \rangle$  z krokiem  $\Delta q=0,01$  oraz funkcję  $\tau(q)$ . Widma multifraktalne uzyskano z uśrednionych funkcji rozdziału za pomocą transformaty Legendre. Własności skalujące kolejnych serii NN zostały wyznaczone w zakresie odpowiadającym VLF widma fourierowskiego. Do obliczeń posłużono się metodą podążania za maksimumami transformacji Falkowej (WTMM) oraz multifraktalną beztrendową analizą fluktuacji (MDFA). Do wyznaczenia funkcji rozdziału metodą WTMM posłużono się programem multifractal.c (Y. Askenazy), a dla metody MDFA zmodyfikowanym programem dfa.c (J. Mietus, C-K Peng, G. Moody). Wykresy funkcji  $\tau(q)$  i widma multifraktalne uzyskano przy użyciu programu Essence wersja 2014.

W protokole ilościowej oceny widma multifraktalnego znalazły się następujące estymatory:

- globalny wykładnik Hursta ( $H$ ),
- maksimum widma ( $h_{max}$ ),
- zdarzenia ekstremalne ( $h_{left}$ ),
- szerokość połówkowa widma ( $\omega_{1/2}$ ),
- odległość pomiędzy maksymalnymi wartościami widma oryginalnego i wysumowanego ( $\Delta_{int}$ ).

Obliczenia parametrów multifraktalnych przeprowadzono we współpracy z prof. Danutą Makowiec z Wydziału Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego.

## 4. Wyniki

### 4.1 Charakterystyka demograficzna

Poniżej podano charakterystykę badanych grup z podziałem na płeć (tab. 4.1.1) oraz na poszczególne grupy wiekowe dekadami, oddzielnie dla kobiet (tab. 4.1.2) i mężczyzn (tab. 4.1.3).

	Kobiety	Mężczyźni
Liczebność	70	70
Wiek (lata)	54,7±20,8	50,3±20,0
Wzrost (cm)	164,0±6,6	176,5±8,6
Waga (kg)	65,3±9,9	81,6±13,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,3±3,5	26,1±3,1
SBP (mmHg)	122,9±12,4	126,0±11
DBP (mmHg)	76,4±8,3	78,9±7,6

Tab. 4.1.1 Charakterystyka badanej grupy. W tabeli zestawiono wartość średnią w grupie kobiet i mężczyzn ± odchylenie standardowe (SD – *standard deviation*)

	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
Liczebność	10	10	10	10	10	10	10
Wiek (lata)	23,1 ±2,7	34,9 ±2,8	44,5 ±3,0	53,9 ±3,5	64,7 ±3,0	76,1 ±2,6	84,3 ±2,8
Wzrost (cm)	171,3 ±7,1	167,0 ±6,9	163,4 ±4,8	162,7 ±4,0	161,9 ±5,2	163,6 ±5,2	158,2 ±4,8
Waga (kg)	63,4 ±12,6	67,4 ±5,2	66,6 ±9,2	67,1 ±11,3	67,9 ±11,4	67,1 ±9,0	57,6 ±6,9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,6 ±3,2	24,2 ±2,6	25,0 ±3,8	25,3 ±3,4	25,9 ±4,0	25,1 ±3,2	23,0 ±2,5
SBP (mmHg)	107,6 ±11,8	115,2 ±13,7	124,1 ±7,8	129,0 ±7,8	124,9 ±10,4	130,9 ±7,2	129,2 ±8,8
DBP (mmHg)	70,8 ±7,7	72,3 ±7,8	78,0 ±6,8	79,6 ±5,2	78,0 ±10,4	76,8 ±8,9	79,3 ±7,3

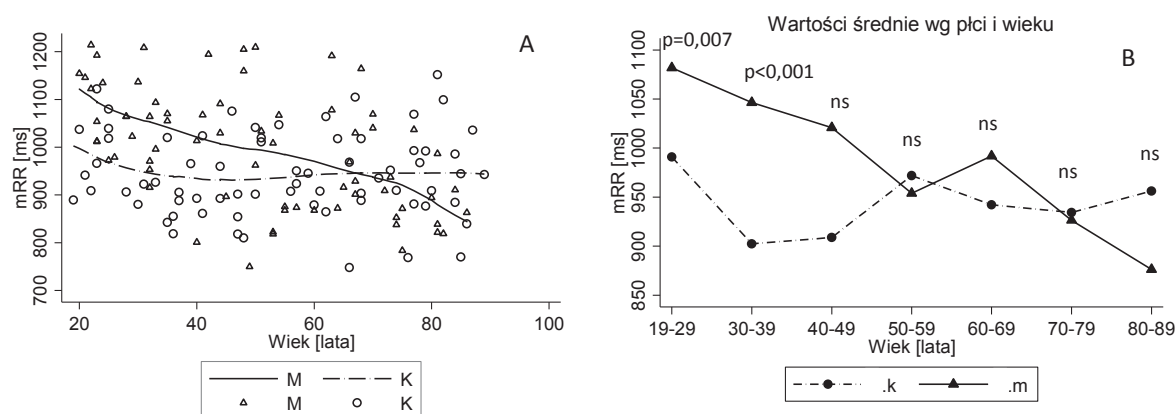
Tab. 4.1.2 Charakterystyka kobiet badanej grupy z podziałem na kategorie wiekowe: K2: 20-latk, K3: 30-latk...itd. W tabeli zestawiono wartość średnią parametrów ± SD

	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>	<b>M8</b>
<b>Liczebność</b>	14	10	10	10	10	10	6
<b>Wiek [lata]</b>	24,1 ±2,8	32,5 ±1,6	44,1 ±3,4	53,1 ±2,3	65,0 ±2,3	73,3 ±2,3	82,1 ±2,1
<b>Wzrost [cm]</b>	183,7 ±7,5	178,9 ±9,0	177,7 ±4,6	177,8 ±9,5	174,2 ±4,3	169,7 ±5,3	167,1 7,2
<b>Waga [kg]</b>	85,6 ±11,1	85,1 ±12,4	84,4 ±9,5	97,4 ±13,9	81,4 ±10,4	69,3 ±11,5	71,0 ±17,0
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,3 ±3,7	26,6 ±3,0	26,5 ±2,0	27,4 ±2,6	26,9 ±2,5	24,4 ±2,5	25,3 ±4,9
<b>SBP [mmHg]</b>	111,5 ±10,5	126,3 ±10,5	129,8 ±8,3	131,9 ±4,8	129,1 ±4,6	134,0 ±5,7	125,0 ±9,0
<b>DBP [mmHg]</b>	74,1 ±7,3	77,8 ±8,3	81,3 ±6,4	81,2 ±7,2	82,3 ±5,1	82,0 ±6,5	74,8 ±8,8

Tab. 4.1.3 Charakterystyka mężczyzn badanej grupy z podziałem na kategorie wiekowe: M2: 20-latki, M3: 30-latki...itd. W tabeli zestawiono wartość średnią parametrów ± SD

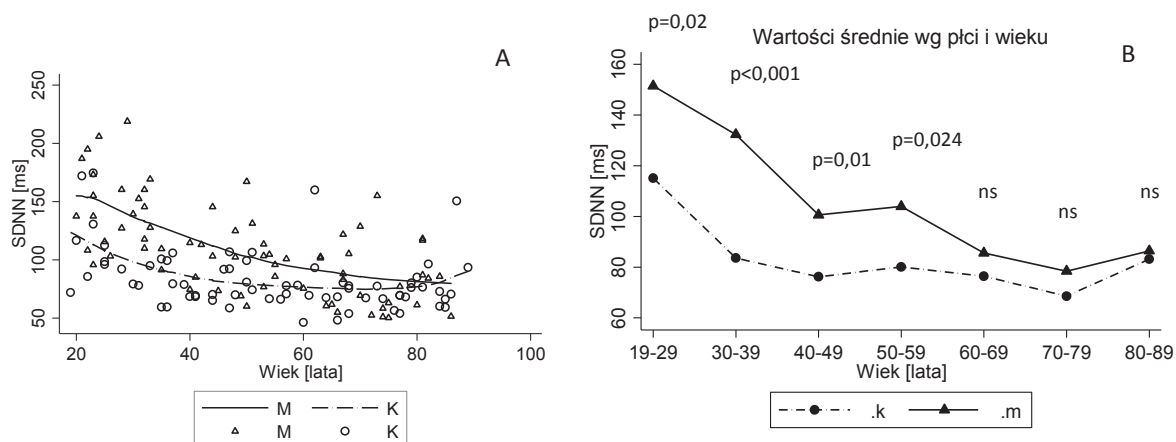
## 4.2 Analiza czasowa

Obserwowano istotne różnice wartości **średnich odstępów NN (mRR)** (ryc. 4.2.1) pomiędzy kobietami i mężczyznami w grupie wiekowej 19-49 lat z wyższymi wartościami tego parametru w grupie mężczyzn. Różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej w grupie starszych ochotników. W modelu regresji liniowej wartości mRR malały wraz z wiekiem u mężczyzn ( $p < 0,001$ ), a u kobiet nie zależały od wieku. Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 23% zmienności mRR.



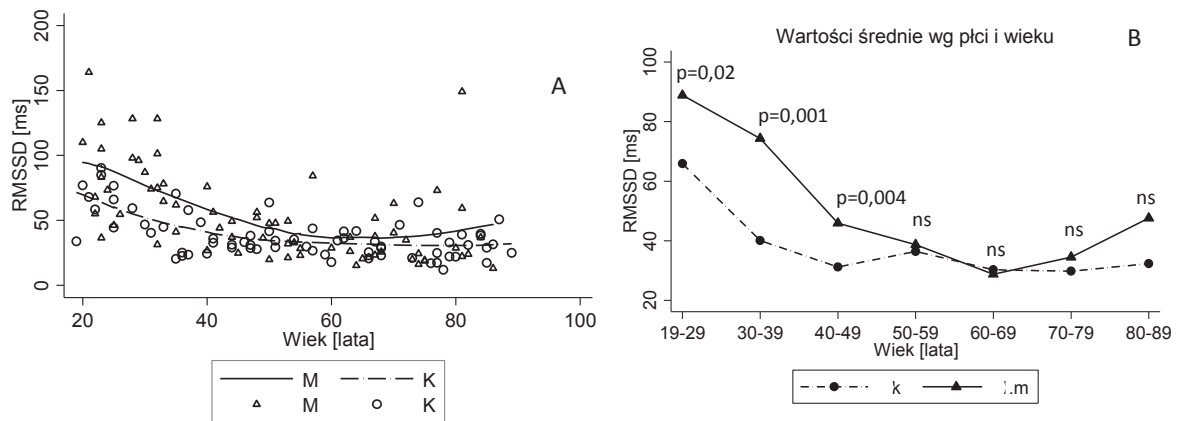
Ryc. 4.2.1 Wykres rozrzutu i linie trendu średniego odstępów RR w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

We wszystkich grupach wiekowych wartości **SDNN** (ryc. 4.2.2) były wyższe u mężczyzn, a istotne różnice obserwowano w zakresie 19-59 lat. W modelu regresji liniowej w grupie kobiet jak i mężczyzn obserwowano spadek wartości SDNN z wiekiem ( $p=0,01$ ,  $p < 0,001$  odpowiednio). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 40% zmienności SDNN.



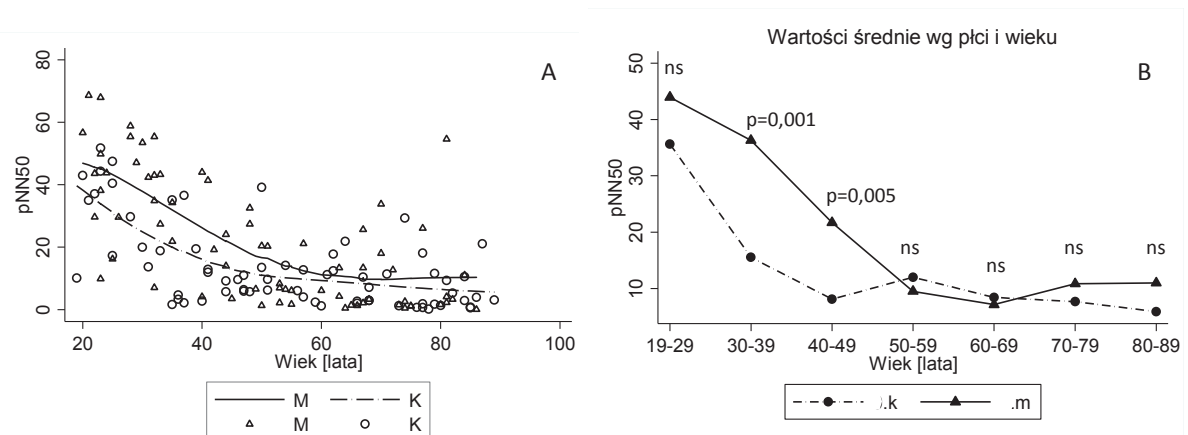
Ryc. 4.2.2 Wykres rozrzutu i linie trendu parametru SDNN w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Wartości parametru **RMSSD** (ryc. 4.2.3) były generalnie większe u mężczyzn niż u kobiet, ale różnice między płciami zanikały w 5. dekadzie. W modelu regresji liniowej zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn obserwowano obniżenie wartości parametru RMSSD z wiekiem ( $p < 0,001$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 35% zmienności RMSSD.



Ryc. 4.2.3 Wykres rozrzutu i linii trendu parametr RMSSD w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

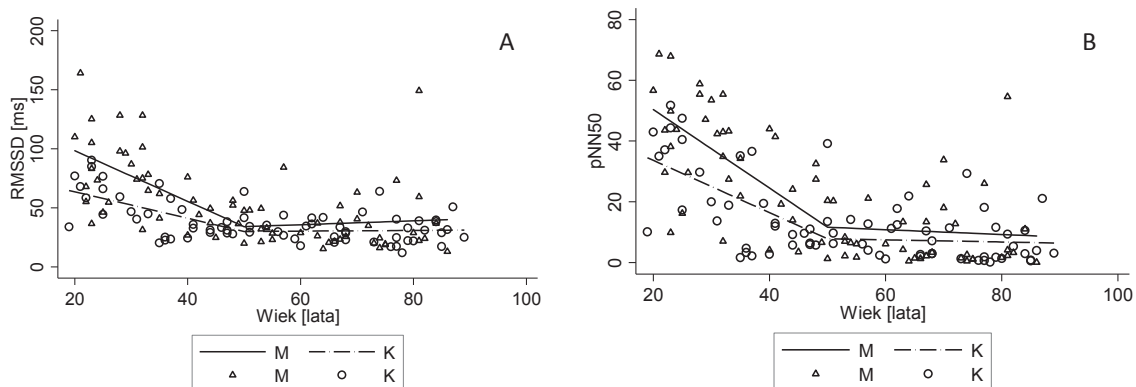
W przypadku parametru **pNN50** (ryc. 4.2.4) różnice między kobietami i mężczyznami były najbardziej widoczne w przedziale 19-49 lat, ale w najmłodszej grupie wiekowej nie były one istotne statystycznie ( $p=0,19$ ). W modelu regresji liniowej zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn obserwowano obniżenie wartości parametru pNN50 z wiekiem ( $p < 0,001$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 44% zmienności pNN50.



Ryc. 4.2.4 Wykres rozrzutu i linii trendu parametr pNN50 w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)



**Podsumowując** zaobserwowano istotne obniżenie wszystkich parametrów analizy czasowej wraz z wiekiem, poza mRR w grupie kobiet. Różnice między kobietami a mężczyznami widoczne były do 4-tej dekady życia w przypadku mRR, zbliżając się do poziomu istotności statystycznej w 5-tej dekadzie ( $p=0,053$ ). Parametry RMSSD, PNN50 były istotnie różne dla obu płci do 5-tej dekady, z wyjątkiem najmłodszej grupy wiekowej dla pNN50. SDNN istotnie różnił się między kobietami i mężczyznami do 6-tej dekady. Wszystkie parametry charakteryzowały się największym spadkiem do 50 rż. W starszych grupach wiekowych dynamika opisywanych zmian była mniejsza (ryc. 4.2.5). Jedynie parametr mRR obniżał się w sposób jednostajny u mężczyzn z wiekiem, a u kobiet nie zależał od wieku. Współczynnik determinacji w modelu regresji liniowej wyjaśniał zmienność badanych parametrów w stopniu niskim (mRR) lub umiarkowanym (SDNN, RMSSD, pNN50).



Ryc. 4.2.5 Przykładowe ryciny przedstawiające dynamikę zmian parametrów analizy czasowej: RMSSD (A) oraz pNN50 (B) uzyskane za pomocą funkcji sklepanej (*spline*)

W tabelach poniżej zestawiono wartości średnie obliczonych parametrów analizy czasowej wraz z odchyleniem standardowym. Tabela 4.2.1 podaje wyniki uzyskane w grupie kobiet w poszczególnych dekadach wiekowych. Analogiczne wyniki dla grupy mężczyzn zestawiono w tabeli 4.2.2. Podsumowanie zmian parametrów analizy czasowej zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian zawarto w tabeli 4.2.3.

	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
<b>mNN</b>	990,9	902,4	908,9	971,9	942,1	934,4	956,2
<b>[ms]</b>	±80,0	±59,9	±86,6	±58,0	±103,3	±82,0	±116,4
<b>SDNN</b>	115,1	83,6	76,2	80,1	76,4	68,6	83,2
<b>[ms]</b>	±34,8	±16,4	±15,3	±14,0	±31,1	±8,4	±26,9
<b>RMSSD</b>	65,9	40,1	31,2	36,4	30,2	29,8	32,3
<b>[ms]</b>	±17,6	±16,9	±4,1	±12,2	±8,1	±16,2	±9,9
<b>pNN50</b>	35,6	15,6	8,1	12,0	8,4	7,7	5,9
<b>[%]</b>	±13,2	±13,0	±3,3	±11,0	±7,0	±9,8	±6,3

Tab. 4.2.1 Zestawienie parametrów analizy czasowej w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią ± SD

	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
<b>mNN</b>	1081,8	1046,4	1020,8	953,9	991,9	926,4	876,2
<b>[ms]</b>	±78,8	±89,3	±159,2	±126,1	±118,6	±101,6	±59,9
<b>SDNN</b>	151,5	132,3	100,6	104,0	85,6	78,5	86,4
<b>[ms]</b>	±40,0	±25,2	±25,0	±29,6	±22,3	±37,7	±25,1
<b>RMSSD</b>	88,9	74,3	45,9	38,7	28,8	34,5	47,6
<b>[ms]</b>	±36,1	±27,9	±15,5	±19,6	±10,7	±20,9	±47,1
<b>pNN50</b>	43,9	36,3	21,7	9,5	7,2	10,8	11,0
<b>[%]</b>	±17,8	±14,7	±3,3	±8,0	±8,0	±12,6	±19,5

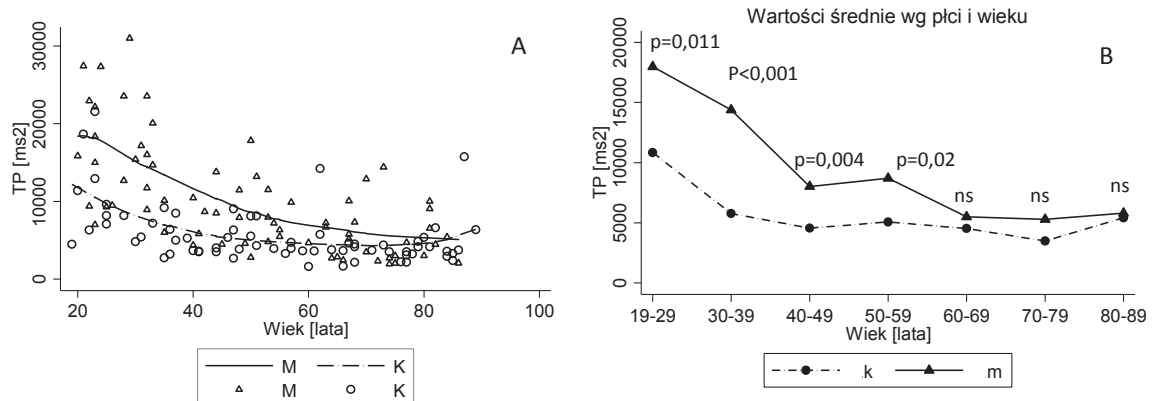
Tab. 4.2.2 Zestawienie parametrów analizy czasowej w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów ± SD

	K	M
<b>mNN [ms]</b>	ns	↓ (p<0,001)
<b>SDNN [ms]</b>	↓ (p=0,011)	↓ (p<0,001)
<b>RMSSD [ms]</b>	↓ (p<0,001)	↓ (p<0,001)
<b>pNN50 [%]</b>	↓ (p<0,001)	↓ (p<0,001)

Tab. 4.2.3 Podsumowanie zmian parametrów analizy czasowej zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian (↓ - obniżenie wartości) u kobiet (K) i mężczyzn (M)

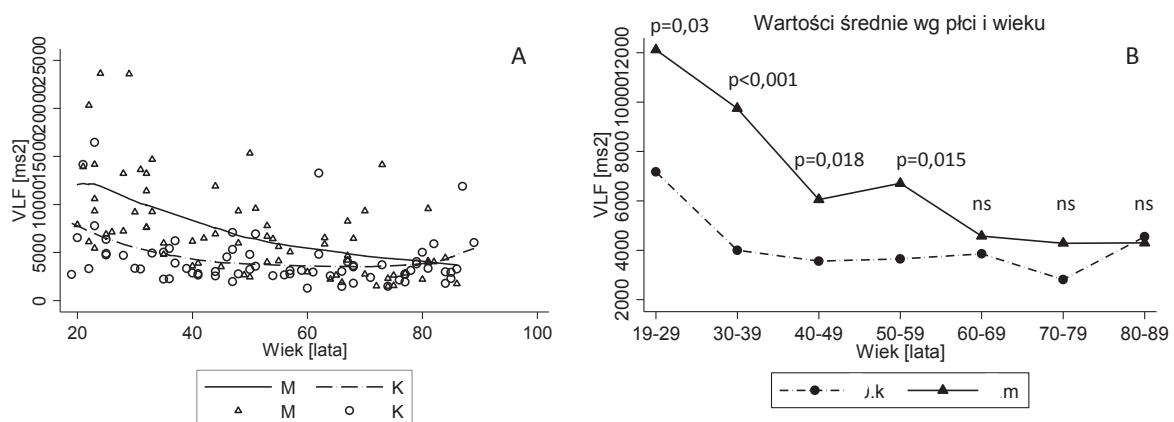
### 4.3 Analiza częstotliwościowa

U mężczyzn obserwowano wyższe wartości **TP** (ryc. 4.3.1) Różnice te zmniejszały się wraz z wiekiem tracąc istotność statystyczną w grupie 60-latków i w starszych grupach. W modelu regresji liniowej wartości TP malały wraz z wiekiem. Efekt ten był istotny statystycznie dla mężczyzn ( $p < 0,001$ ) i kobiet do 50 rż. ( $p = 0,003$ ) (ryc. 4.3.5). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 46% zmienności TP .



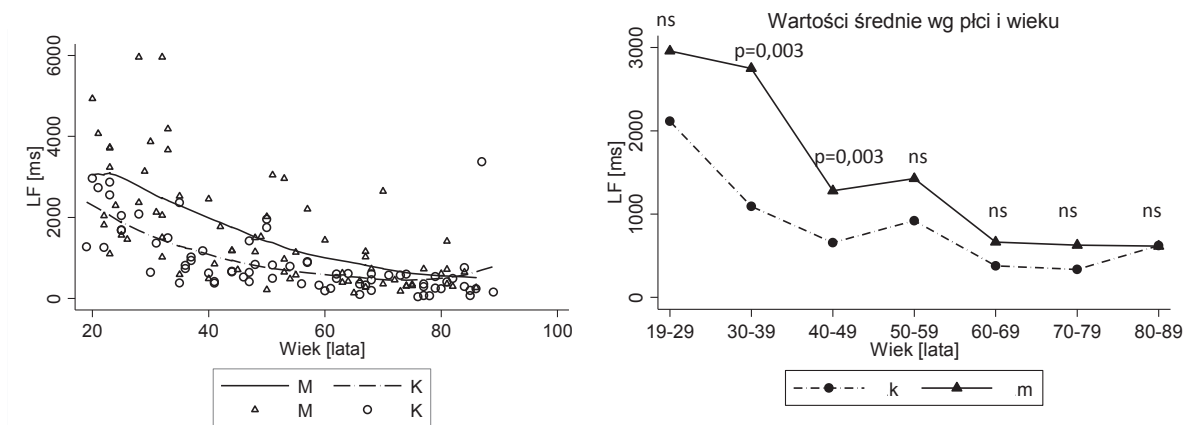
Ryc. 4.3.1 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru TP w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

U mężczyzn obserwowano wyższe wartości **VLF** (ryc. 4.3.2) poza grupą 80-latków. Tutaj wartość ta była nieistotnie wyższa u kobiet ( $p = 0,85$ ). Różnice między kobietami i mężczyznami obserwowano do 5-tej dekady włącznie. W modelu regresji liniowej wartości VLF malały wraz z wiekiem, przy czym u kobiet osiągnęły istotność statystyczną jedynie w młodszych grupach ( $p = 0,03$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 35% zmienności VLF.



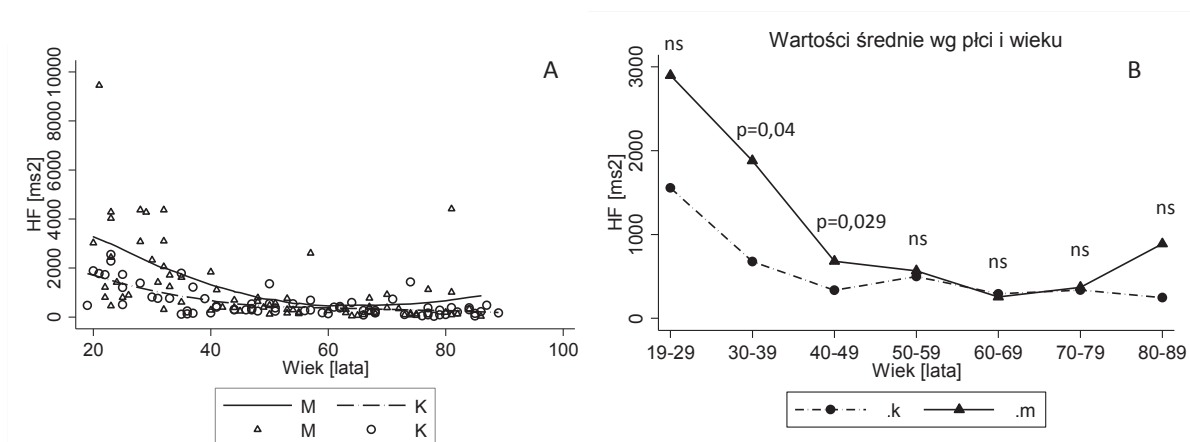
Ryc. 4.3.2 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru VLF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Wyższe wartości **LF** (ryc. 4.3.3) obserwowano u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych poza grupą 80-latków, w której wartość ta była nieco większa u kobiet, ale różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,98$ ). Istotne różnice między kobietami i mężczyznami obserwowano u 30-latków i 40-latków. W grupie 20-latków i 60-latków były one na granicy istotności statystycznej ( $p=0,054$ ,  $p=0,05$  odpowiednio). W modelu regresji liniowej wartości LF malały wraz z wiekiem u kobiet i mężczyzn ( $p<0,001$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 47% zmienności LF.



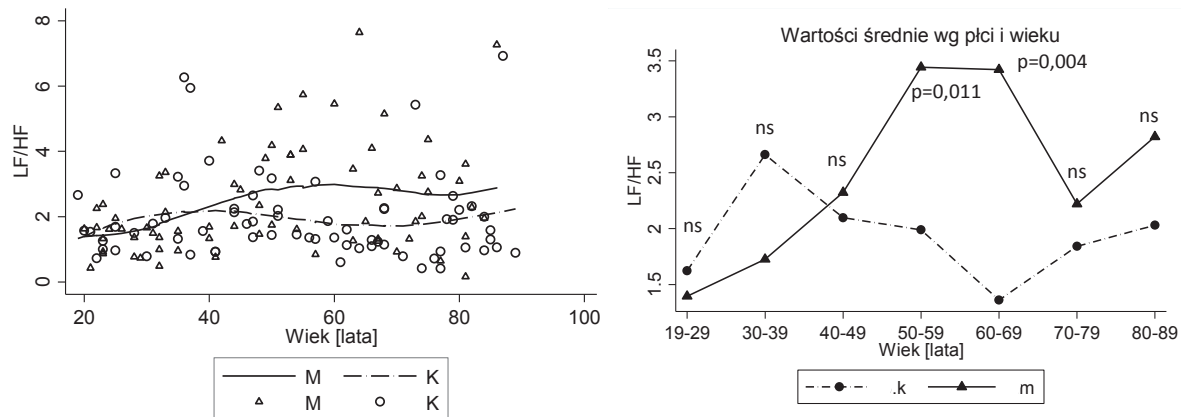
Ryc. 4.3.3 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru LF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Istotne różnice parametru **HF** (ryc. 4.3.4) u obu płci obserwowano w grupie 20-, 30-, i 40-latków, przy czym u mężczyzn wartości HF były wyższe w tych grupach wiekowych. W modelu regresji liniowej wartości HF malały wraz z wiekiem u mężczyzn i kobiet ( $p<0,001$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 32% zmienności HF.



Ryc. 4.3.4 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru HF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

W przypadku parametru **LF/HF** (ryc. 4.3.5) różnice między kobietami i mężczyznami osiągnięto tylko w grupie 50- i 60-latków. W modelu regresji liniowej wartości LF/HF rosły z wiekiem w grupie mężczyzn ( $p=0,004$ ). U kobiet nie obserwowano istotnych statystycznie zmian z wiekiem. Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 9% zmienności LF/HF.

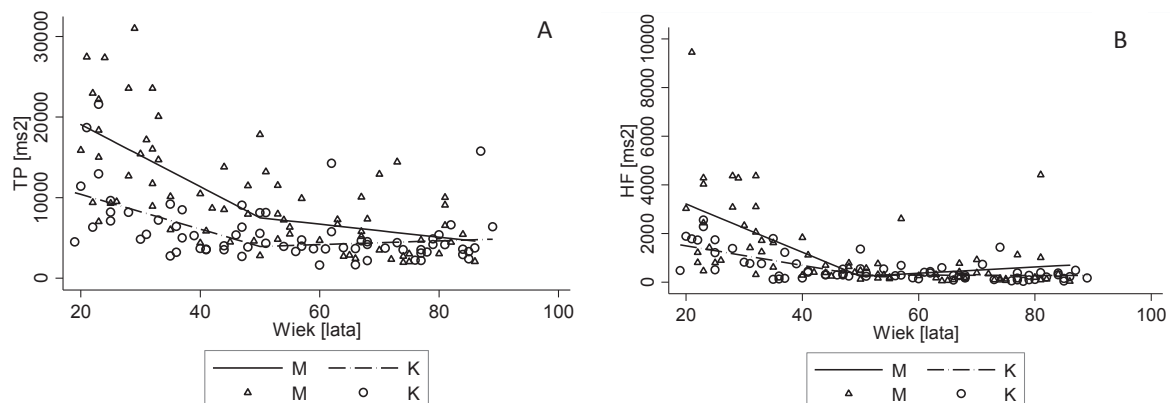


Ryc. 4.3.5 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru LF/HF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

**Podsumowując** zaobserwowano obniżenie wszystkich parametrów analizy częstotliwościowej wraz z wiekiem, poza VLF u starszych kobiet. Wskaźnik LF/HF rósł z wiekiem w grupie mężczyzn, u kobiet natomiast nie obserwowano istotnych zmian. W przypadku LF i HF zmiany zachodzące z wiekiem cechowały się bardzo dużą istotnością statystyczną ( $p<0,001$ ). Generalnie wartości TP, VLF, LF i HF były wyższe u mężczyzn, poza grupą 80-latków, gdzie VLF i LF były wyższe u kobiet, ale różnica ta nie była istotna. Istotną różnicę związaną z płcią dla parametru LF/HF obserwowano jedynie w 5. i 6. dekadzie. Różnice między kobietami a mężczyznami były największe w grupie poniżej 50 rż. Za pomocą funkcji sklepanej przedstawiono zmianę dynamiki obniżenia wraz z wiekiem parametrów analizy częstotliwościowej. Jak widać na rycinie 4.2.5 dynamika tych zmian była mniejsza w starszych grupach wiekowych. Współczynnik determinacji w modelu regresji liniowej wyjaśniał zmienność badanych parametrów w stopniu niskim (LF/HF) lub umiarkowanym (TP, VLF, LF, HF).

W tabelach poniżej zastawiono wartości średnie parametrów analizy częstotliwościowej wraz z odchyleniem standardowym. Tabela 4.3.1 podaje wyniki uzyskane w grupie kobiet w poszczególnych dekadach wiekowych. Analogiczne wyniki dla grupy

mężczyzn zestawiono w tabeli 4.3.2. Podsumowanie zmian parametrów analizy czasowej zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian zawarto w tabeli 4.3.3.



Ryc. 4.3.6 Przykładowe ryciny przedstawiające dynamikę zmian parametrów analizy spektralnej: TP (A) oraz HF (B) uzyskane za pomocą funkcji sklepanej (*spline*)

	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
<b>TP</b> [ms <sup>2</sup> ]	10 843,2 ±5497,6	5770,4 ±2084,5	4555,5 ±1888,6	5070,3 ±1846,8	4528,5 ±3469,6	3488,0 ±866,9	5418,4 ±3899,6
<b>VLF</b> [ms <sup>2</sup> ]	7172,5 ±4573,7	4000,1 ±1351,8	3562,9 ±1591,0	3651,6 ±1399,1	3857,1 ±3306	2816,2 ±857,3	4549,8 ±2964,3
<b>LF</b> [ms <sup>2</sup> ]	2115,1 ±640,3	1093,2 ±557,0	657,2 ±303,8	920,7 ±573,1	378,9 ±185,7	334,8 ±227,1	621,9 ±986,5
<b>HF</b> [ms <sup>2</sup> ]	1555,6 ±679,5	677,1 ±542,0	335,4 ±105,0	498,4 ±365,0	292,5 ±149,2	337,0 ±439,3	246,7 ±139,6
<b>LF/HF</b>	1,6 ±0,8	2,7 ±2,0	2,1 ±0,9	2,0 ±0,7	1,4 ±0,5	1,8 ±1,6	2,0 ±1,8

Tab. 4.3.1 Zestawienie parametrów analizy częstotliwościowej w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią parametrów ± SD

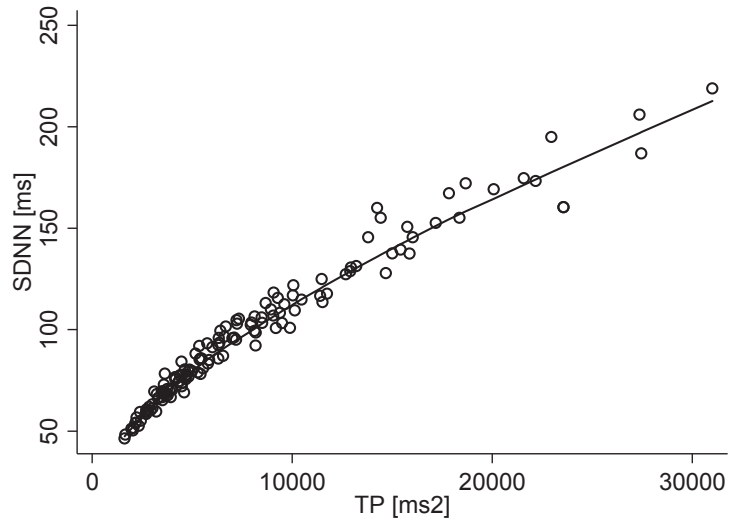
	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
TP [ms <sup>2</sup> ]	17 970,2 ±7865,8	14 376,1 ±5304,4	8016,2 ±3235,1	8704,3 ±4494,9	5494,0 ±2445,0	5284,3 ±4839,1	5803,6 ±2965,1
VLF [ms <sup>2</sup> ]	12 114,1 ±6353,5	9746,7 ±3377,7	6054,4 ±2880,9	6711,2 ±3649,5	4574,1 ±2157,3	4287,9 ±4426,2	4299,7 ±2547,0
LF [ms <sup>2</sup> ]	2958,5 ±1414,1	2750,0 ±1653,2	1280,4 ±568,3	1426,5 ±1049,4	664,2 ±420,3	627,1 ±772,5	615,0 ±395,0
HF [ms <sup>2</sup> ]	2897,6 ±2388,5	1879,4 ±1188,0	681,4 ±484,9	566,6 ±748,2	255,7 ±215,8	369,3 ±391,3	888,9 ±1589,5
LF/HF	1,4 ±0,6	1,7 ±0,9	2,3 ±1,1	3,4 ±1,6	3,4 ±2,2	2,2 ±1,2	2,8 ±2,3

Tab. 4.3.2 Zestawienie parametrów analizy częstotliwościowej w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów ± SD

	K		M
TP [ms <sup>2</sup> ]	↓ (p=0,005)		↓ (p<0,001)
VLF [ms <sup>2</sup> ]	<50rż ↓(p=0,031)	≥50rż ns	↓ (p<0,001)
LF [ms <sup>2</sup> ]	↓ (p<0,001)		↓ (p<0,001)
HF [ms <sup>2</sup> ]	↓ (p<0,001)		↓ (p<0,001)
LF/HF	ns		↑ (p=0,004)

Tab. 4.3.3 Podsumowanie zmian parametrów analizy częstotliwościowej zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian (↓ - obniżenie wartości) u kobiet (K) i mężczyzn (M)

Stwierdzono bardzo silną korelację pomiędzy poszczególnymi parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej: TP vs SDNN, HF vs RMSSD, HF vs pNN50. Najsilniejszą korelację, niemal doskonałą, obserwowano dla parametrów TP i SDNN. Współczynnik tej korelacji wyniósł R=0,99 przy p<0,001.



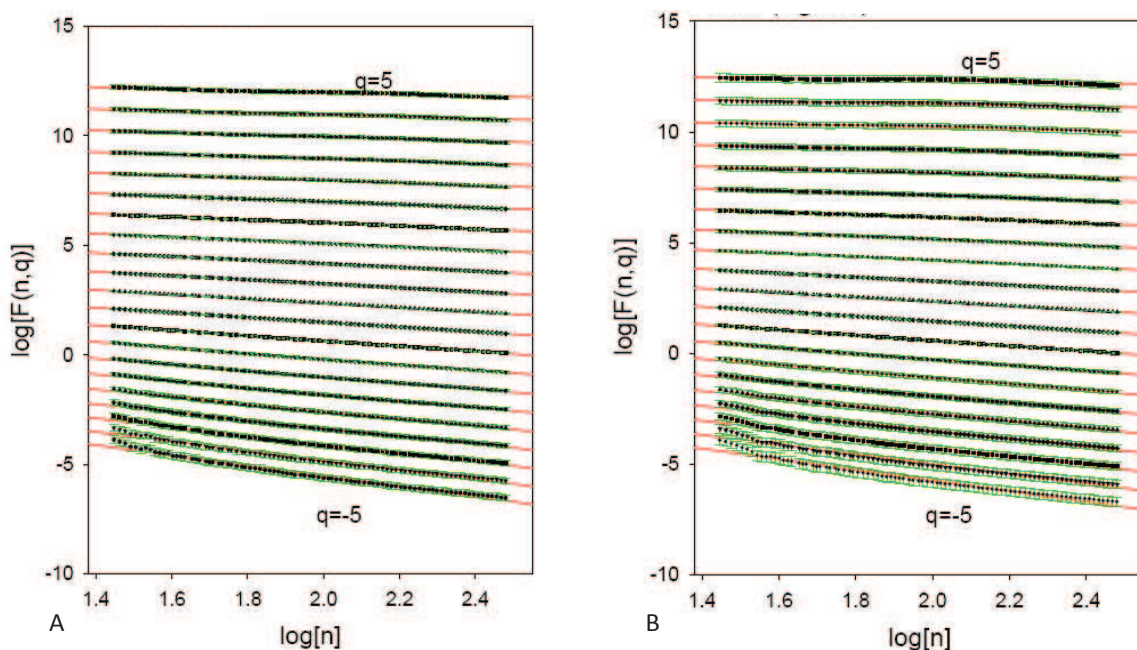
Ryc. 4.3.7 Wykres rozrzutu oraz linia trendu zależności pomiędzy parametrem analizy częstotliwościowej (TP) i czasowej (SDNN)



## 4.4 Analiza nieliniowa

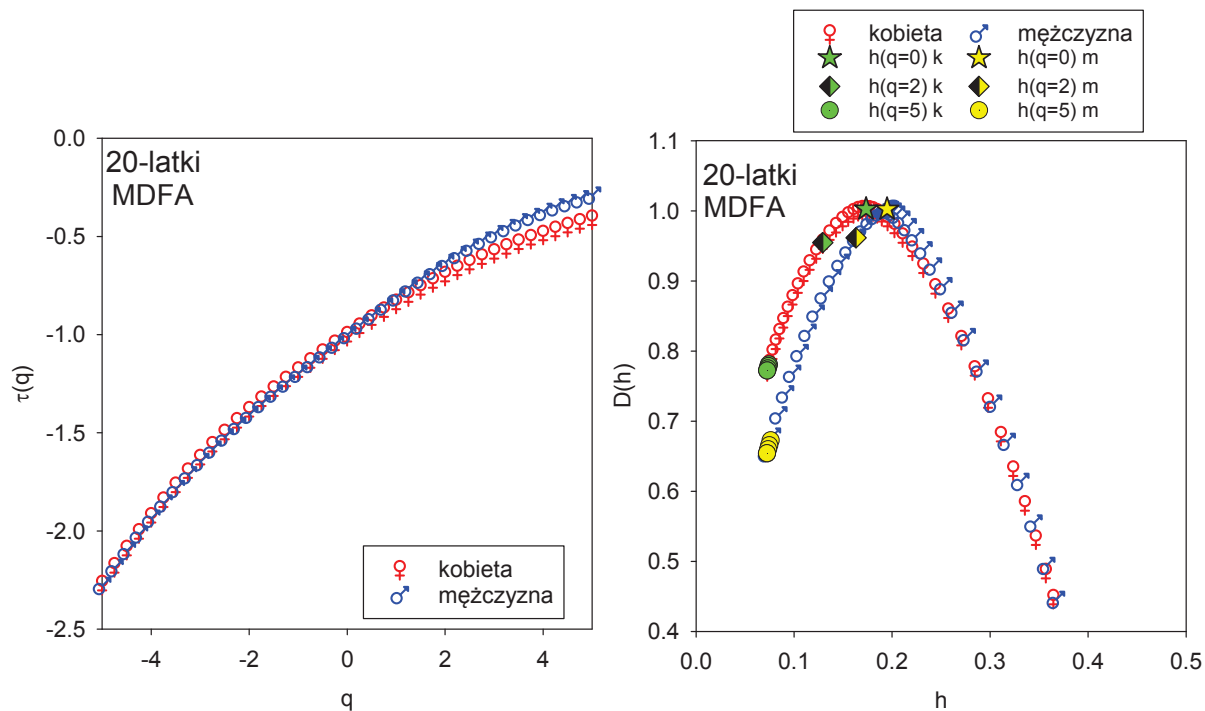
### 4.4.1 Multifraktalna beztrendowa analiza fluktuacyjna (MDFA)

Własności skalujące sygnału zostały potwierdzone we wszystkich grupach wiekowych zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn na podstawie wysokich liniowych współczynników dopasowania uśrednionych funkcji rozdziału (ryc. 4.4.1.1). Bardzo wysokie współczynniki współliniowości wynoszące 0,99 stwierdzono dla wszystkich momentów  $q \in < -2,2 >$ . Dla pozostałych  $q$  współczynnik ten był nieco niższy osiągając najniższą wartość 0,85 dla ekstremalnych wartości  $q$  spoza powyższego przedziału.

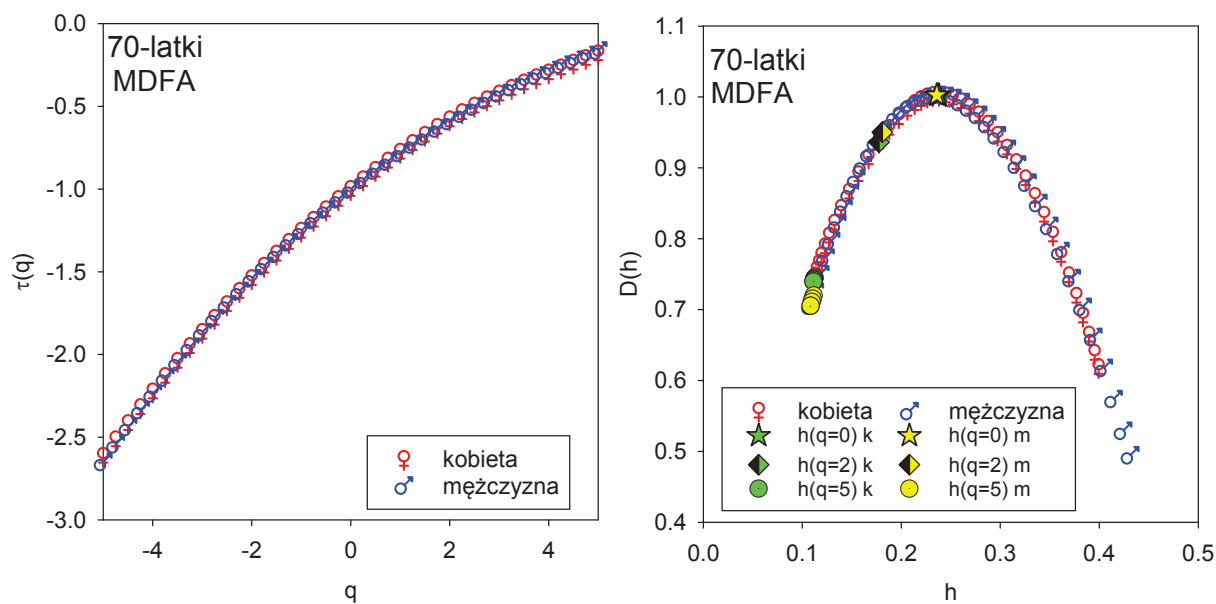


Ryc. 4.4.1.1 Przykładowy test liniowości w obszarze VLF dla funkcji rozdziału  $F(n,q)$  w grupie 20-letnich kobiet (A) i mężczyzn (B) z wysokimi współczynnikami współliniowości dla poszczególnych  $q$  wynoszącymi 0,85-0,99. Na czerwonych liniach regresji naniesiono obliczoną wartość w danym punkcie (kolor czarny) oraz wartości błędów (kolor zielony) obliczanych wg reguły  $SD/\sqrt{n}$ .

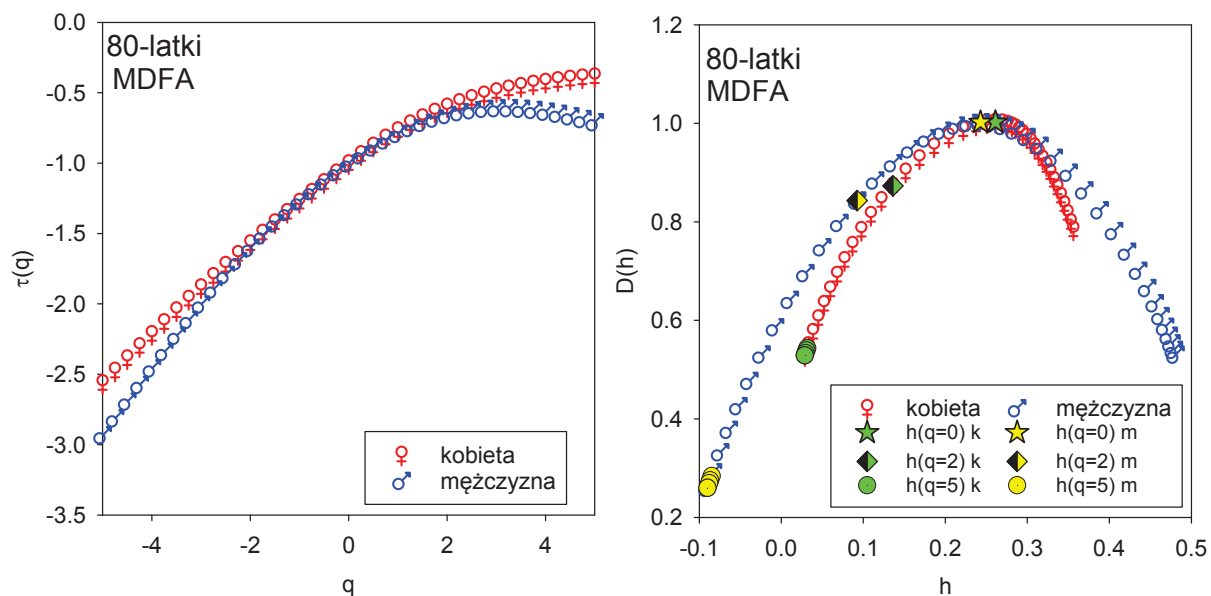
Dla każdej grupy wiekowej wyznaczono następnie funkcję  $\tau(q)$  z rozróżnieniem na płeć męską i żeńską oraz korespondujące widmo multifraktalne za pomocą transformacji Legendre. Poniżej przedstawiono przykładowe wykresy uzyskane w grupie najmłodszych i najstarszych ochotników (ryc. 4.4.12, 4.4.1.3 oraz 4.4.1.4). Na rycinie 4.4.1.5 przedstawiono wykres dla sygnału wysumowanego, na którym widać typowe przesunięcie wartości lokalnych współczynników Hursta  $h$  w kierunku wyższych wartości.



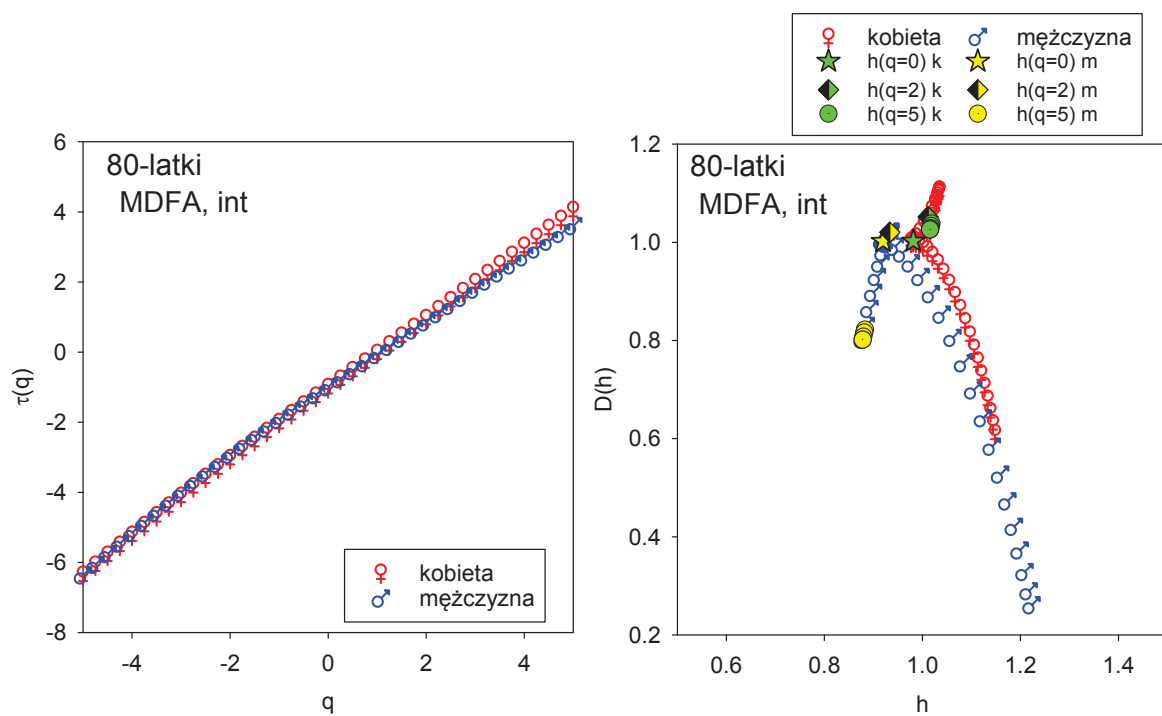
Ryc. 4.4.1.2 Funkcja  $\tau(q)$  w grupie 20-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w obszarze VLF



Ryc. 4.4.1.3 Funkcja  $\tau(q)$  w grupie 70-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w obszarze VLF

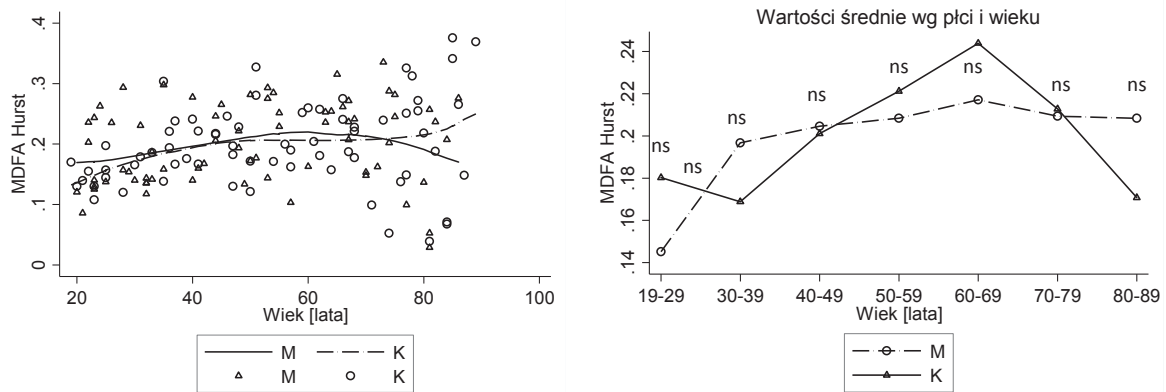


Ryc. 4.4.1.4 Funkcja  $\tau(q)$  w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w obszarze VLF



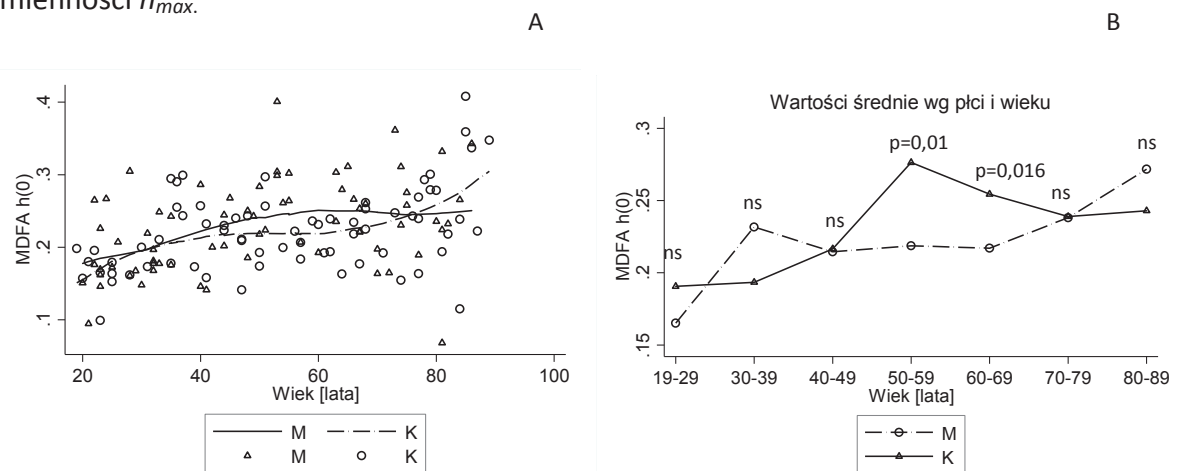
Ryc. 4.4.1.5 Sygnał wysumowany (*int*). Funkcja  $\tau(q)$  w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w obszarze VLF

**Globalny wykładnik Hursta  $H$**  (ryc. 4.4.1.6) nie wykazywał istotnych różnic związanych z płcią w poszczególnych grupach wiekowych. W modelu regresji liniowej zmiany zachodzące wraz z wiekiem nie były istotne statystycznie. Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 5% zmienności globalnego wykładnika Hursta.



Ryc. 4.4.1.6 Wykres rozrzutu i linii trendu globalnego wykładnika Hursta szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

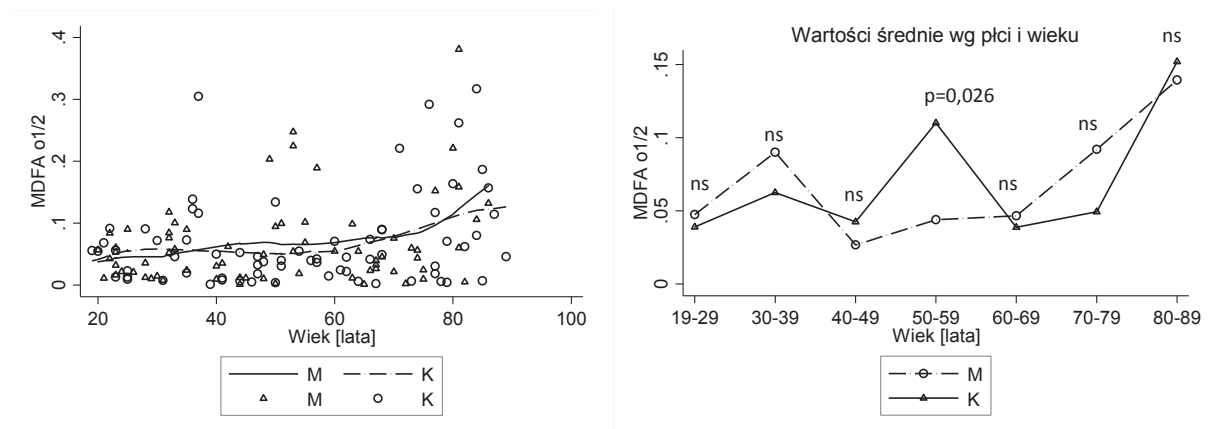
Parametr  $h_{max}$  (ryc. 4.4.1.7) nie wykazywał istotnych zmian związanych z płcią, poza grupą 50-latków i 60-latków. W modelu regresji liniowej obserwowano wzrost  $h_{max}$  wraz z wiekiem u kobiet i mężczyzn ( $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 8% zmienności  $h_{max}$ .



Ryc. 4.4.1.7 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru  $h_{max}$  szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

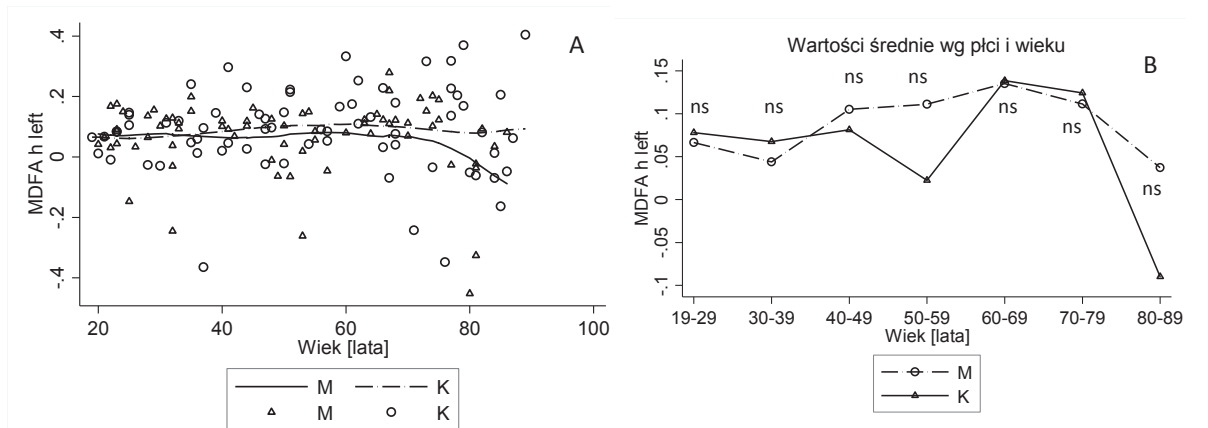
**Półwkowa szerokość widma  $\omega_{1/2}$**  (ryc. 4.4.1.8) w kolejnych dekadach nie różniła się między kobietami i mężczyznami poza grupą 50-latków, w której wartość ta była istotnie statystycznie wyższa u kobiet. W modelu regresji liniowej obserwowano wzrost szerokości

połówkowej widma wraz z wiekiem zarówno u kobiet ( $p=0,03$ ), jak i u mężczyzn ( $p=0,034$ ).  
Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 7% zmienności  $\omega_{1/2}$ .



Ryc. 4.4.1.8 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru  $\omega_{1/2}$  szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

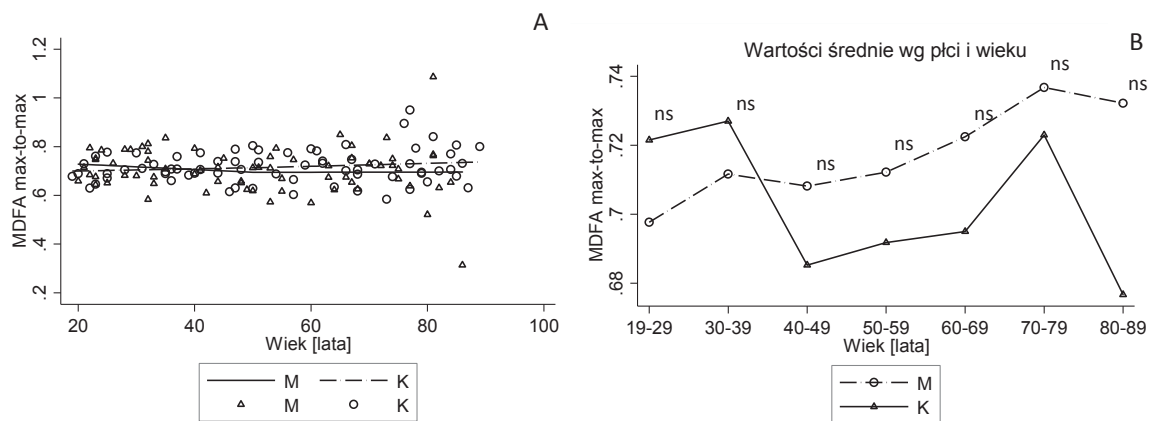
Parametr  $h_{left}$  (ryc. 4.4.1.9) nie wykazywał istotnych statystycznie różnic związanych z płcią ani z wiekiem. Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 1% zmienności  $h_{left}$ .



Ryc. 4.4.1.9 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru  $h_{left}$  szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Różnica między wartością  $h_{max}$  sygnału oryginalnego i wysumowanego  $\Delta_{int}$  (ryc. 4.4.1.10) nie zależała od płci i wieku. Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 2% zmienności  $\Delta_{int}$ .

**Podsumowując** nie zaobserwowano utrzymujących się w kolejnych dekadach istotnych statystycznie zmian badanych parametrów w zależności od płci. Jeżeli zmiany te w ogóle występowały to dotyczyły jednej ( $h_{max}$ ) lub dwóch ( $\omega_{1/2}$ ) dekad. W modelu regresji liniowej zmiany globalnego wykładnika Hursta oraz parametrów  $h_{left}$  i  $\Delta_{int}$  wraz z postępującym wiekiem nie były istotne statystycznie.



Ryc. 4.4.1.10 Wykres rozrzutu i linie trendu parametru  $\Delta_{int}$  szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Jedynie parametr  $\omega_{1/2}$  i  $h_{max}$  rósł z wiekiem zarówno u kobiet ( $p=0,03$ ,  $p=0,001$  odpowiednio) jak i u mężczyzn ( $p=0,034$ ,  $p=0,002$  odpowiednio). W przeciwieństwie do parametrów analizy klasycznej nie obserwowano jednej dekady, w której dynamika tych zmian zmieniałaby się i utrzymywała kierunek zmian w kolejnych dekadach. Współczynnik determinacji w modelu regresji liniowej wyjaśniał w niskim stopniu zmienność badanych parametrów.

W tabelach poniżej zestawiono wartości średnie parametrów uzyskanych metodą MDFA wraz z odchyleniem standardowym. Tabela 4.4.1.1 podaje wyniki uzyskane w grupie kobiet w poszczególnych dekadach wiekowych. Analogiczne wyniki dla grupy mężczyzn zestawiono w tabeli 4.4.1.2. Podsumowanie zmian parametrów analizy MDFA zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian zawarto w tabeli 4.4.2.3.

	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
H	0,145 ±0,026	0,197 ±0,047	0,205 ±0,036	0,208 ±0,065	0,217 ±0,039	0,209 ±0,093	0,208 ±0,127
$h_{max}$	0,165 ±0,028	0,232 ±0,051	0,215 ±0,037	0,219 ±0,039	0,217 ±0,032	0,238 ±0,052	0,272 ±0,090
$\omega_{1/2}$	0,047 ±0,031	0,090 ±0,090	0,027 ±0,019	0,044 ±0,037	0,047 ±0,031	0,092 ±0,102	0,139 ±0,098
$h_{left}$	0,066 ±0,059	0,044 ±0,162	0,105 ±0,099	0,111 ±0,082	0,135 ±0,114	0,111 ±0,244	0,037 ±0,164
$\Delta_{int}$	0,698 ±0,047	0,712 ±0,034	0,708 ±0,056	0,712 ±0,071	0,722 ±0,061	0,737 ±0,114	0,732 ±0,070

Tab. 4.4.1.1 Zestawienie parametrów obliczonych metodą MDFA w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią parametrów ± SD

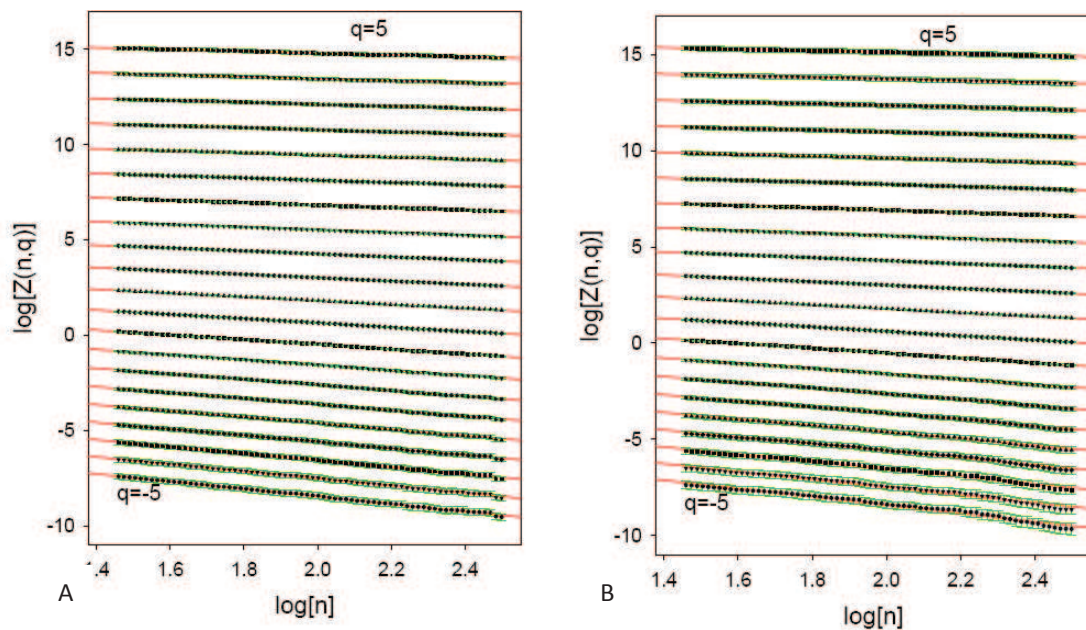
	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
H	0,180 ±0,064	0,169 ±0,056	0,201 ±0,051	0,221 ±0,068	0,244 ±0,040	0,213 ±0,079	0,171 ±0,100
$h_{max}$	0,191 ±0,057	0,193 ±0,033	0,217 ±0,050	0,276 ±0,057	0,254 ±0,038	0,239 ±0,060	0,243 ±0,091
$\omega_{1/2}$	0,039 ±0,027	0,062 ±0,038	0,042 ±0,060	0,110 ±0,084	0,039 ±0,027	0,049 ±0,046	0,152 ±0,122
$h_{left}$	0,078 ±0,083	0,068 ±0,126	0,081 ±0,068	0,023 ±0,123	0,139 ±0,063	0,124 ±0,073	-0,090 0,213
$\Delta_{int}$	0,722 ±0,055	0,727 ±0,081	0,685 ±0,057	0,692 ±0,071	0,695 ±0,087	0,723 ±0,055	0,677 ±0,239

Tab. 4.4.1.2 Zestawienie parametrów obliczonych metodą MDFA w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów ± SD



#### 4.4.2 Analiza wartości bezwzględnych maksimum transformaty falkowej sygnału (WTMM)

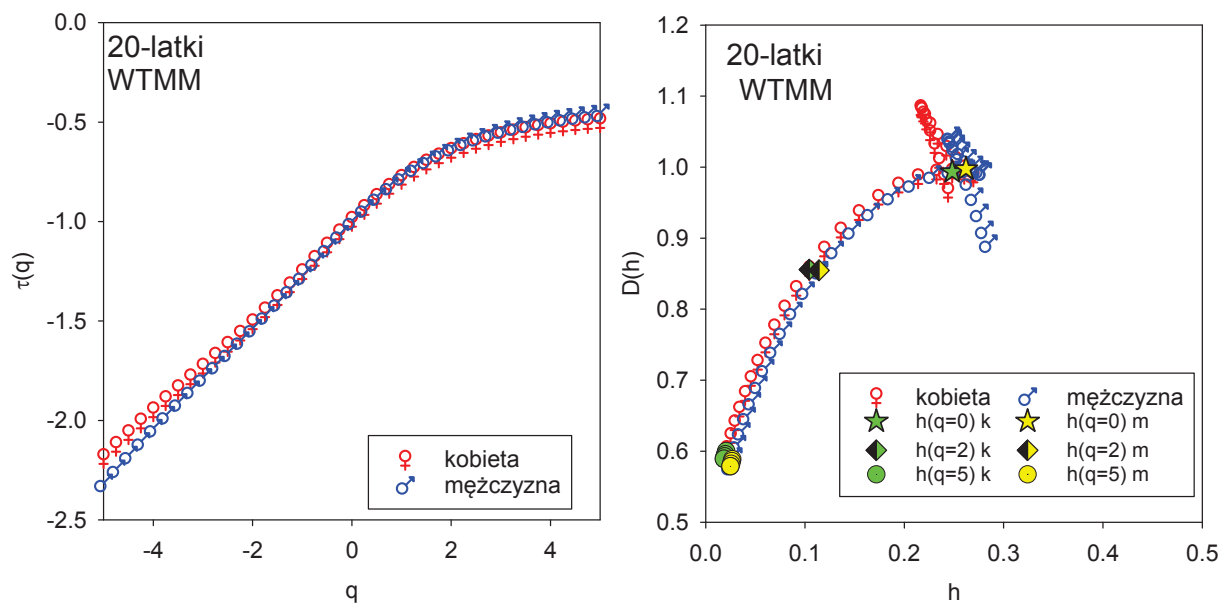
Własności skalujące sygnału zostały potwierdzone we wszystkich grupach wiekowych, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, na podstawie wysokich liniowych współczynników liniowego dopasowania uśrednionych funkcji rozdziału. Nawet w przypadku  $q = -5$  współczynnik liniowego dopasowania wynosił 0,99 (ryc. 4.4.2.1).



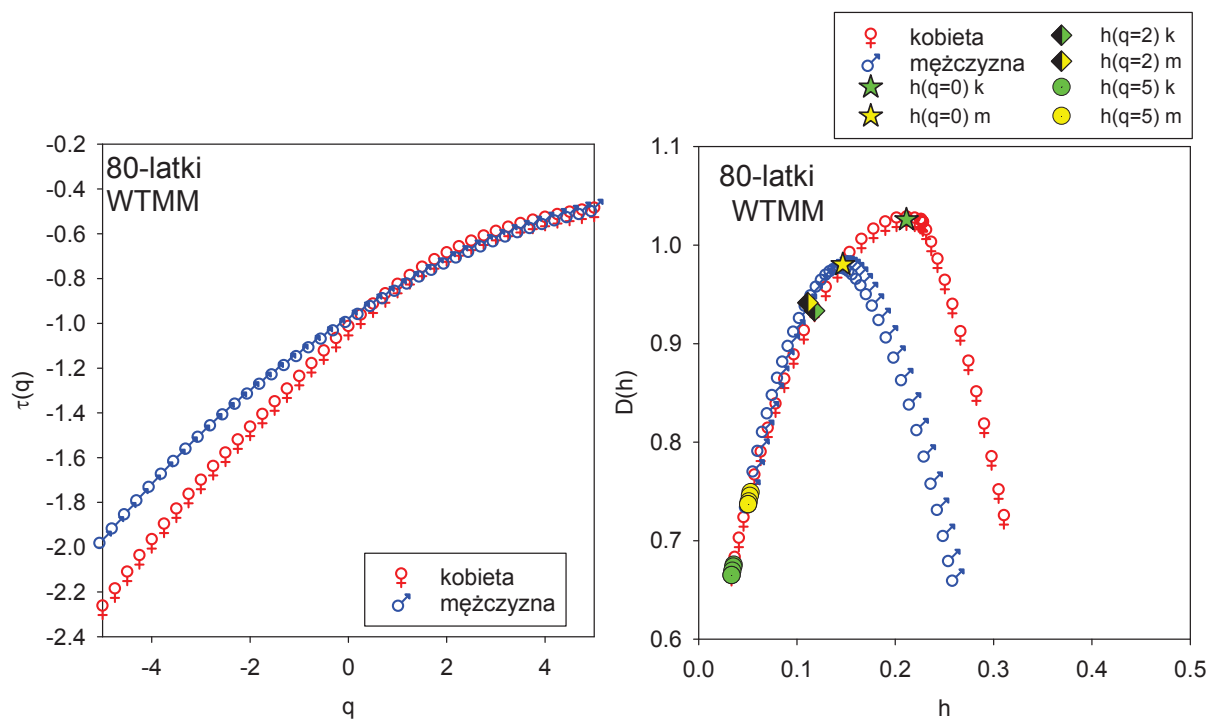
Ryc. 4.4.2.1 Przykładowy test liniowości w obszarze VLF dla funkcji rozdziału  $Z(n,q)$  w grupie 20-letnich kobiet (A) i mężczyzn (B) z wysokim współczynnikiem  $r^2=0,99$ . Na czerwonych liniach regresji naniesiono obliczoną wartość w danym punkcie (kolor czarny) oraz wartości błędów (kolor zielony) obliczanych wg reguły  $SD/\sqrt{n}$

Dla każdej grupy wiekowej wyznaczono następnie funkcję  $\tau(q)$  z rozróżnieniem na płeć męską i żeńską oraz korespondujące widmo multifraktalne za pomocą transformacji Legendre. Poniżej przedstawiono przykładowe wykresy uzyskane w grupie najmłodszych i najstarszych ochotników (ryc. 4.4.2.2 i 4.4.2.3). Na rycinie 4.4.2.4 przedstawiono wykres dla sygnału wysumowanego, prezentujący typowe dla sygnału wysumowanego przesunięcie wartości lokalnych współczynników Hursta  $h$  w kierunku wyższych wartości.

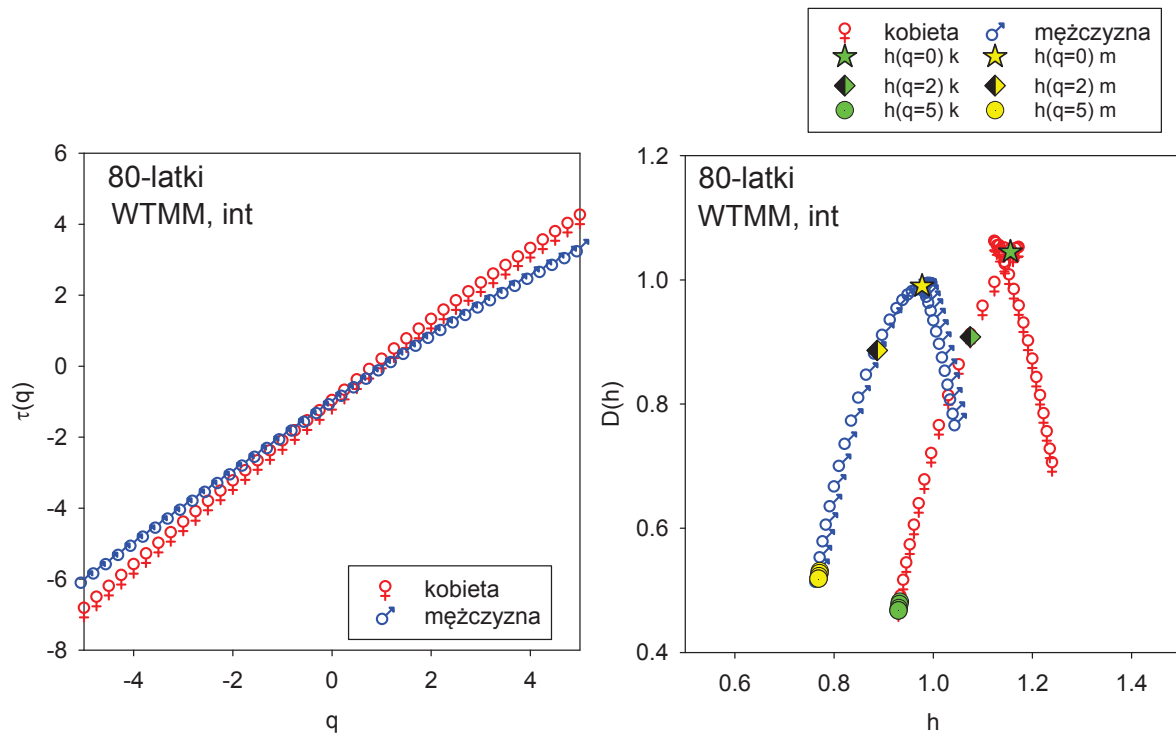




Ryc. 4.4.2.2 Funkcja  $\tau(q)$  w grupie 20-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w zakresie odpowiadającym VLF

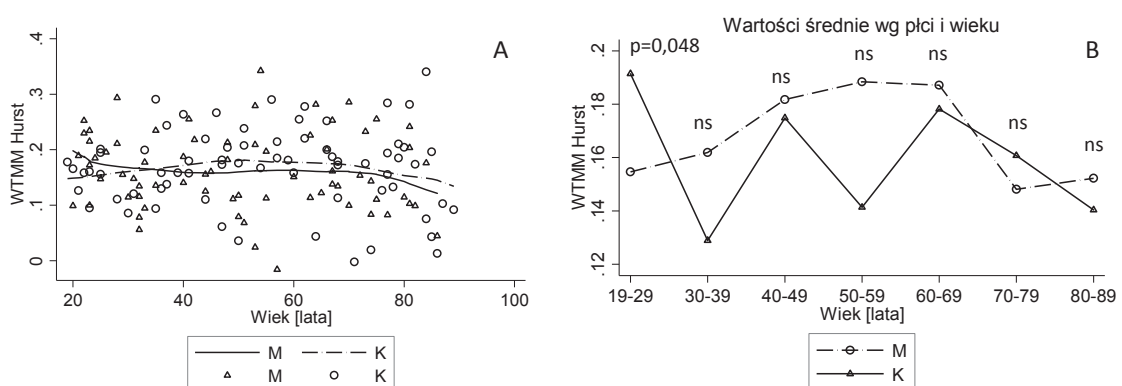


Ryc. 4.4.2.3 Funkcja  $\tau(q)$  w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w zakresie odpowiadającym VLF



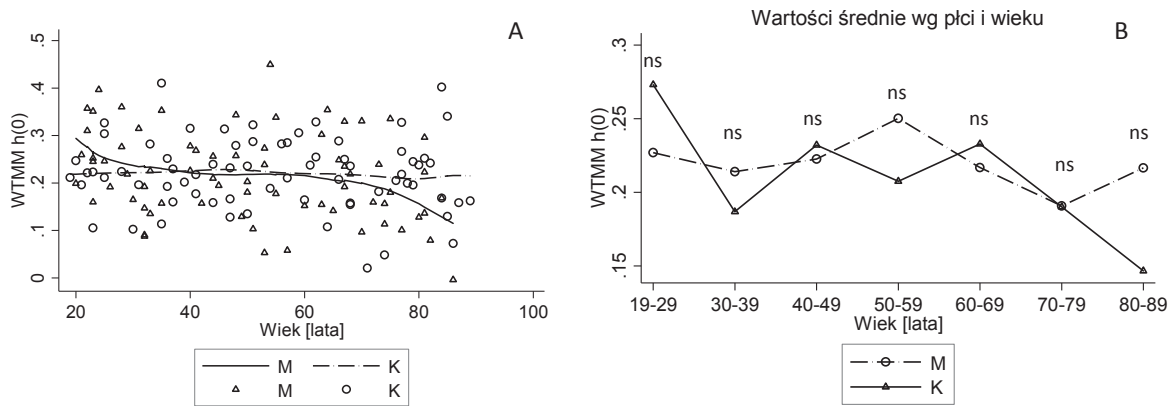
Ryc. 4.4.2.4 Sygnał wysumowany (*int*). Funkcja  $\tau(q)$  w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne  $h, D(h)$  w zakresie odpowiadającym VLF

**Globalny wykładnik Hursta  $H$**  (ryc. 4.4.2.5) nie wykazywał różnic związanych z płcią w poszczególnych grupach wiekowych poza grupą 20-latków. W modelu regresji liniowej zmiany zachodzące wraz z wiekiem nie były istotne statystycznie. Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 1% zmienności parametru  $H$ .



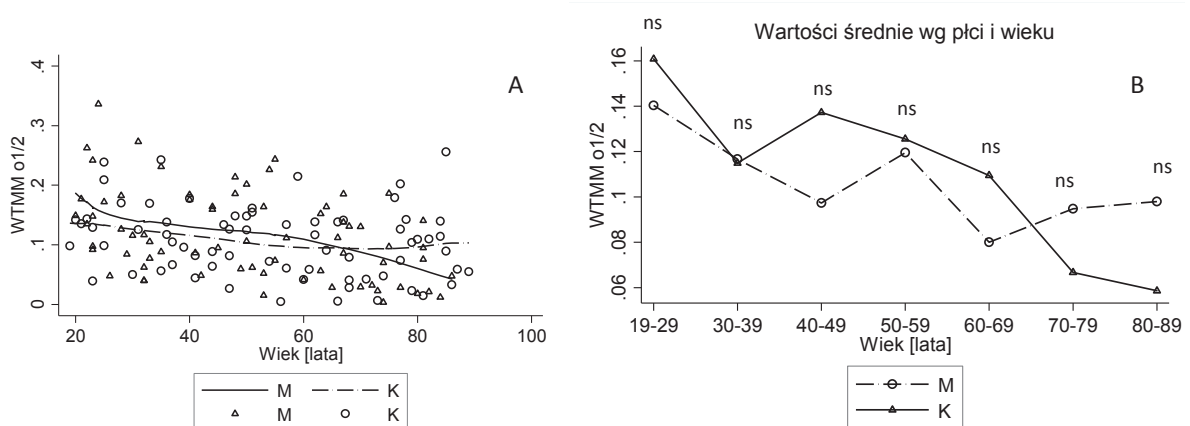
Ryc. 4.4.2.5 Wykres rozrzutu i linie trendu globalnego wykładnika Hursta szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Parametr  $h_{max}$  (ryc. 4.4.2.6) nie wykazywał zmian związanych z płcią. W grupie mężczyzn, w modelu regresji liniowej obserwowano z wiekiem istotne statystycznie obniżenie wartości  $h_{max}$  ( $p=0,015$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 5% zmienności parametru  $h_{max}$ .



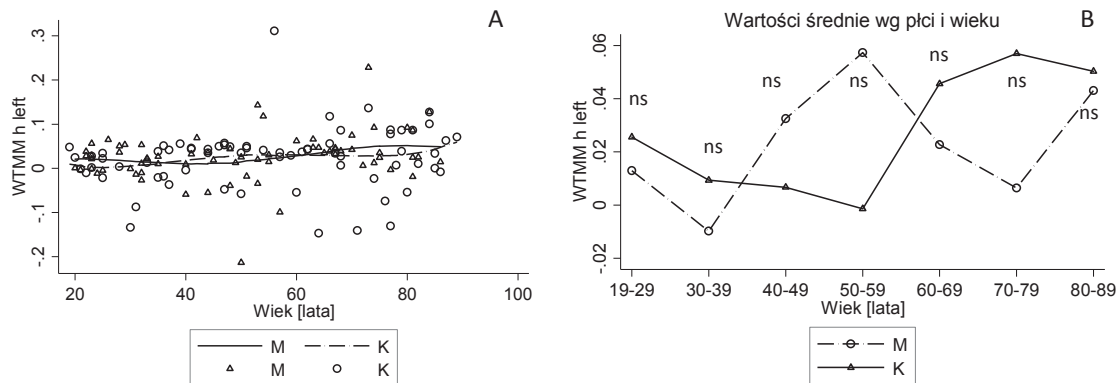
Ryc. 4.4.2.6 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru  $h_{max}$  szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Wartość **połówkowej szerokości widma**  $\omega_{1/2}$  (ryc. 4.4.2.7) w kolejnych dekadach nie różniła się istotnie między kobietami i mężczyznami. W modelu regresji liniowej obserwowano redukcję wartości  $\omega_{1/2}$  u mężczyzn ( $p<0,001$ ). W grupie kobiet obserwowano podobną tendencję, ale zmiana ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p=0,068$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 12% zmienności parametru  $\omega_{1/2}$ .



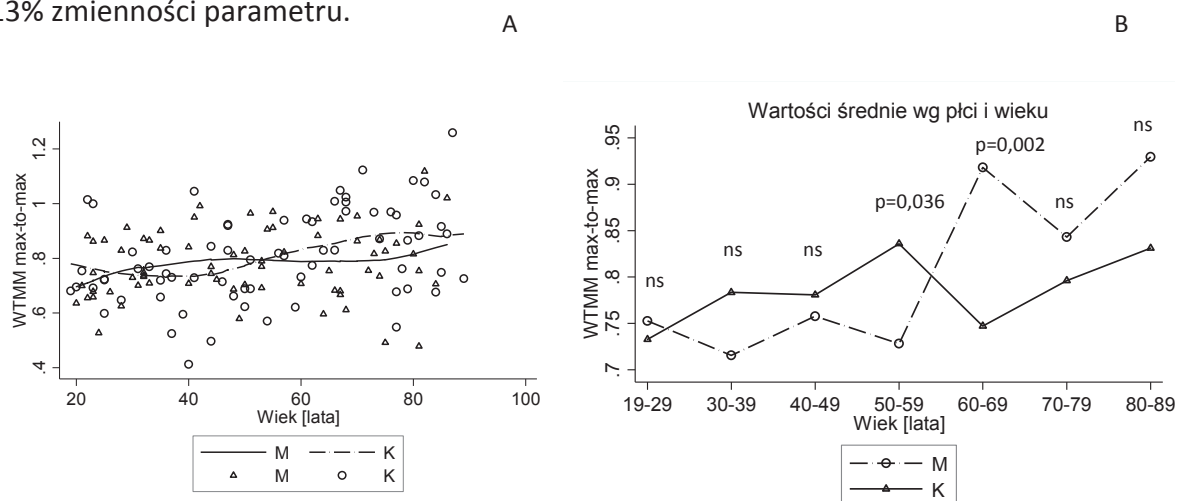
Ryc. 4.4.2.7 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru  $\omega_{1/2}$  szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Parametr  $h_{left}$  (ryc. 4.4.2.8) nie wykazywał istotnych różnic między kobietami i mężczyznami w poszczególnych grupach wiekowych. W modelu regresji liniowej obserwowano wzrost tego parametru w grupie mężczyzn ( $p=0,011$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 3% zmienności parametru  $h_{left}$ .



Ryc. 4.4.2.8 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru  $h_{left}$  szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

Różnica między wartością  $h_{max}$  sygnału oryginalnego i wysumowanego,  $\Delta_{int}$  (ryc. 4.4.2.9), nie różniła się istotnie między kobietami i mężczyznami w poszczególnych dekadach, poza grupą 50-latków i 60-latków. W modelu regresji liniowej obserwowano wzrost parametru  $\Delta_{int}$  z wiekiem w grupie kobiet ( $p=0,001$ ). Wiek i płeć wyjaśniały łącznie 13% zmienności parametru.



Ryc. 4.4.2.9 Wykres rozrzutu i linii trendu parametru  $\Delta_{int}$  szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B)

**Podsumowując** nie obserwowano utrzymujących się dekadami istotnych statystycznie zmian badanych parametrów w zależności od płci. Jeżeli zmiany te w ogóle występowały, to dotyczyły jednej ( $H$ ) lub dwóch ( $\Delta_{int}$ ) dekad. W modelu regresji liniowej nie obserwowano zmian wraz z postępującym wiekiem globalnego wykładnika Hursta u obu płci, parametrów  $h_{left}$ ,  $h_{max}$  i  $\omega_{1/2}$  u kobiet oraz parametru  $\Delta_{int}$  u mężczyzn. Wartości  $h_{max}$  i  $\omega_{1/2}$  malały ( $p=0,015$ ,  $p<0,001$  odpowiednio), a parametr  $h_{left}$  rósł u mężczyzn ( $p=0,011$ ), podczas gdy  $\Delta_{int}$  rósł u kobiet ( $p=0,001$ ) wraz z postępującym wiekiem. W przeciwieństwie do parametrów analizy klasycznej nie obserwowano jednej dekady, w której dynamika tych zmian zmieniała się kierunkowo. Współczynnik determinacji w modelu regresji liniowej wyjaśniał w niskim stopniu zmienność badanych parametrów.

W tabelach poniżej zestawiono wartości średnie parametrów uzyskanych metodą WTMM wraz z odchyleniem standardowym. Tabela 4.4.2.1 podaje wyniki uzyskane w grupie kobiet w poszczególnych dekadach wiekowych. Analogiczne wyniki dla grupy mężczyzn zestawiono w tabeli 4.4.2.2. Podsumowanie zmian parametrów analizy MDFA i WTMM zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian zawarto w tabeli 4.4.2.3.

Parametr	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
$H$	0,155 ±0,035	0,162 ±0,065	0,182 ±0,063	0,188 ±0,069	0,187 ±0,067	0,148 ±0,086	0,152 ±0,106
$h_{max}$	0,227 ±0,060	0,214 ±0,089	0,223 ±0,066	0,250 ±0,062	0,217 ±0,066	0,191 ±0,093	0,217 ±0,100
$\omega_{1/2}$	0,140 ±0,057	0,117 ±0,058	0,097 ±0,048	0,120 ±0,063	0,080 ±0,049	0,095 ±0,067	0,098 ±0,068
$h_{left}$	0,013 ±0,022	-0,010 ±0,063	0,033 ±0,033	0,057 ±0,101	0,023 ±0,071	0,006 ±0,096	0,043 ±0,056
$\Delta_{int}$	0,753 ±0,141	0,716 ±0,097	0,758 ±0,197	0,728 ±0,119	0,918 ±0,109	0,843 ±0,173	0,929 ±0,185

Tab. 4.4.2.1 Zestawienie parametrów obliczonych metodą WTMM w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią parametrów  $\pm$  SD

Parametr	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
H	0,191 ±0,055	0,129 ±0,051	0,175 ±0,045	0,141 ±0,114	0,178 ±0,058	0,161 ±0,078	0,140 ±0,069
$h_{\max}$	0,273 ±0,072	0,187 ±0,088	0,232 ±0,063	0,207 ±0,125	0,233 ±0,076	0,190 ±0,092	0,147 ±0,097
$\omega_{1/2}$	0,161 ±0,077	0,115 ±0,078	0,137 ±0,059	0,126 ±0,079	0,109 ±0,054	0,067 ±0,060	0,059 ±0,048
$h_{\text{left}}$	0,026 ±0,026	0,009 ±0,023	0,007 ±0,044	-0,001 ±0,102	0,046 ±0,011	0,057 ±0,072	0,050 ±0,052
$\Delta_{\text{int}}$	0,733 ±0,118	0,783 ±0,076	0,781 ±0,124	0,836 ±0,100	0,747 ±0,131	0,796 ±0,131	0,831 ±0,213

Tab. 4.4.2.2 Zestawienie parametrów obliczonych metodą WTMM w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów  $\pm$  SD

	MDFA		WTMM	
	K	M	K	M
H	ns	ns	ns	ns
$h_{\max}$	↑ (p=0,001)	↑ (p=0,002)	ns	↓ (p=0,015)
$\omega_{1/2}$	↑ (p=0,03)	↑ (p=0,034)	ns	↓ (p<0,001)
$h_{\text{left}}$	ns	ns	ns	↑ (p=0,011)
$\Delta_{\text{int}}$	ns	ns	↑ (p=0,001)	ns

Tab. 4.4.2.3 Zestawienie zmian zachodzących z wiekiem w zakresie poszczególnych parametrów wyznaczanych metodą MDFA i WTMM w grupie kobiet (K) i mężczyzn (M)

## 5. Dyskusja

Rozwój metod wykorzystujących narzędzia analizy fraktalnej w odniesieniu do rytmu serca stał się możliwy, gdy okazało się, że teoretyczne założenia dotyczące obiektów fraktalnych można zastosować do procesów zachodzących w żywych układach biologicznych<sup>92</sup>. Umożliwiło to rozpoczęcie badań, które miały odpowiedzieć na pytanie, czy rytm serca jest takim **procesem fraktalnym** niezależnym od skali. Oznaczałoby to generowanie nieregularnych fluktuacji na przestrzeni multiplikatywnych skal czasowych, do powstawania których miałyby przyczyniać się złożony proces kontroli rytmu zatokowego oparty na pętlach sprzężenia zwrotnego<sup>104</sup>.

W opracowaniu podjęto próbę zastosowania algorytmów wywodzących się z dynamiki nieliniowej celem opisu owych fluktuacji rytmu zatokowego i ich zmian zachodzących z wiekiem i płcią u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Oprócz nowych metod wywodzących się z teorii chaosu wykorzystano tu również dobrze znane, liniowe metody analizy HRV, właściwe do badania sygnałów **stacjonarnych**, w których parametry takie jak średnia, odchylenie standardowe, czy funkcja korelacji są niezmiennie w czasie<sup>118</sup>. Własność ta stanowi wyzwanie metodologiczne, ponieważ uniwersalną cechą sygnałów biologicznych jest **niestacjonarność**. Szczególnie zwraca się uwagę na fakt, że używając narzędzi analizy spektralnej należy pamiętać o stosowaniu w miarę możliwości kontrolowanych warunków nagrania holterowskiego. Dla serii krótkich, np. 5-minutowych, zaleca się stosowanie metody kontrolowanego oddechu, gdyż minimalizuje ona wpływ osobniczego wzorca oddechowego na składową HF. Takie zabiegi wpływają korzystnie na powtarzalność uzyskiwanych wyników i zwiększenie wiarygodności analizy porównawczej<sup>30,31</sup>. Z przyczyn metodologicznych nie zawsze jest to jednak możliwe np. w przypadku nagrań długich lub rejestracji w trakcie snu. Można natomiast podjąć próbę zminimalizowania niestacjonarności sygnału poprzez staranną dbałość o jakość zapisu, analizę jedynie sygnałów charakteryzujących się wysokim odsetkiem rytmu zatokowego oraz zastosowanie metod interpolacji. W przypadku analizy nieliniowej niestacjonarność sygnału może wpływać na pozorne występowanie długozasięgowych korelacji. Powodem tego są występujące w sygnale **trendy**, które tradycyjnie wiąże się z wpływami zewnętrznymi, choć zagadnienie to nie jest w pełni wyjaśnione<sup>104</sup>. Z problemem

tym lepiej radzą sobie m.in. wykorzystane w rozprawie metody multifraktalne, które w swoich algorytmach zawierają operacje umożliwiające zniwelowanie wpływu trendów.

Mając na względzie powyższe aspekty badano serie **nocne**, które choć pozostają pod wpływem licznych wewnętrznych czynników modulujących, nie są zanieczyszczone artefaktami związanymi z aktywnością dzienną. Wyjściowy odsetek zanieczyszczeń w sygnale implikuje również stopień dalszej ingerencji w dane celem właściwego przygotowania ich do dalszej analizy. Mając na uwadze fakt, że metody fraktalne badają długozasięgowe korelacje kolejnych odstępów NN, zachowanie oryginalnej ciągłości danych wydaje się tu szczególnie uzasadnione. Decyzję o badaniu serii nocnych podjęto jednak nie tylko z uwagi na aspekty metodologiczne, ale również na podstawie przesłanek neuroanatomicznych i fizjologicznych. Nieliniowe własności rytmu zatokowego wydają się być szczególnie związane z aktywnością wagalną i w związku z tym powinny być najmocniej wyrażone w godzinach nocnych<sup>57,58,63</sup>. W stosunku do aktywności dziennej w nocy rytm serca, podobnie jak wartości ciśnienia tętniczego i liczba oddechów, zwalnia się dostosowując rzut serca do zmniejszonego zapotrzebowania energetycznego tkanek w trakcie spoczynku. Średni odstęp NN wydłuża się wraz z kolejnymi fazami snu NREM, aby znów skrócić się w fazie REM<sup>121</sup>.

Dzięki licznym badaniom wykorzystującym narzędzia analizy częstotliwościowej możliwe stało się wyodrębnienie poszczególnych składowych widma mocy, które reprezentują odmienne wpływy części współczulnej i przywspółczulnej układu autonomicznego<sup>28,29,30</sup>. Zastosowanie tej analizy umożliwiło również lepszy wgląd w fizjologię poszczególnych faz snu. Okazało się, że widma spektralne charakteryzują się różnym rozkładem składowych częstotliwościowych w zależności od segmentu snu: HF przeważa w fazie NREM, podczas gdy LF w fazie REM<sup>65,66</sup>. Okazuje się, że u osób starszych dochodzi z wiekiem zarówno do obniżenia sprawności układu przywspółczulnego, jak i zmiany równowagi współczulno-przywspółczulnej, co wpływa na zmianę struktury snu oraz całego cyklu dobowego<sup>122,123,116</sup>. Wydaje się, że również zdolność adaptacji do zmieniających się warunków środowiska z wiekiem maleje w zakresie systemów kontrolujących układ sercowo-naczyniowy. Świadczyć o tym mogą stwierdzone w literaturze różnice parametrów HRV mierzone w dzień i w nocy<sup>62,63</sup> oraz podczas poszczególnych faz snu<sup>122</sup>, które maleją u osób starszych w porównaniu do młodych ochotników<sup>124</sup>. W badaniach wykorzystujących analizę spektralną zmiany zachodzące w cyklu dobowym<sup>63,125</sup> oraz w różnych grupach wiekowych<sup>50,56,122</sup> dotyczą przede wszystkim HF, co mogłoby wskazywać na główną rolę



zmian w obrębie układu przywspółczulnego w generowaniu zmian zjawiska HRV w różnych grupach wiekowych w trakcie snu. Spadek oscylacji w zakresie HF odnosi się głównie do fazy SWS snu NREM i koreluje z wiekiem badanych<sup>126</sup>. Wiadomo również, że z wiekiem dochodzi do wydłużenia płytszej fazy 1 i 2 snu NREM głównie kosztem snu wolnofalowego, przy czym zmiany te są największe do 50 r.ż.<sup>127</sup>. Może być to związane z dwufazowym spadkiem wydzielania hormonu wzrostu z towarzyszącym zwolnieniem dynamiki tego spadku właśnie w średnim wieku, a także ze wzrostem poziomu kortyzolu<sup>128,129,130</sup>. Poza wpływami hormonalnymi, mechanizmem odpowiedzialnym za zmiany architektury snu z wiekiem jest prawdopodobnie zmniejszenie aktywności układu przywspółczulnego<sup>122</sup>. W analizie fraktalnej w trakcie snu obserwuje się silne antykorelacje, silniejsze niż w ciągu dnia<sup>104</sup>, przy czym organizacja sygnału zmienia się w zależności od fazy snu, zbliżając się najbardziej do tej dziennej w fazie REM snu<sup>121</sup>. Wskazuje to, że okres snu jest bardziej dynamiczny i złożony w cyklu dobowym niż wcześniej przypuszczano<sup>104</sup>.

Dysponując odpowiednio **długim ciągiem odstępów NN**, które z przyczyn opisanych powyżej uzyskiwano w opracowaniu z okresu snu, można wykorzystać metody nieliniowej analizy multifraktalnej do opisu fluktuacji odpowiadającym zakresowi VLF widma fourierowskiego. Wykazanie osobliwości sygnału elektrokardiograficznego w różnych skalach czasu wymaga więc przygotowania odpowiednio długiego zbioru kolejnych odstępów NN o jak najlepszej czystości zapisu. W związku z tym brakujące dane w postaci artefaktów, bądź ekotopowych pobudzeń nadkomorowych i komorowych interpolowano przy użyciu median (*me*) z odstępów NN otaczających zastępowany fragment. Wiadomo bowiem, że taka forma edycji danych najmniej wpływa na niestabilność uzyskiwanych wyników przy użyciu nieliniowych metod analizy<sup>117</sup>. O wyborze VLF do badania własności multifraktalnych zdecydowano na podstawie testowania serii o znanych własnościach fraktalnych zawartych w poprzednich opracowaniach<sup>63,124,131,132</sup>. Za **testowe serie monofraktalne** przyjęto serie symulujące procesy o znanym widmie monofraktalnym: tzw. ułamkowe ruchy Browna ( $fBm_H$ ). Testy multifraktalności wykonane zostały w oparciu o model multifraktala matematycznego, tzw. kaskady dwumianowej. Testowanie metod WTMM i MDFA pozwoliło na wysunięcie wniosku, że obie metody nadają się do estymacji widma multifraktalnego, natomiast na podstawie serii monofraktalnych ustalono, że estymacja widma jest najdokładniejsza w zakresie odpowiadającym VLF standardowej analizy spektralnej. Jakość estymatora widma możemy określić badając maksymalny punkt widma. Dla  $fBm_H$

powinniśmy uzyskać widmo składające się z 1 punktu  $h$  oraz przestrzeni  $D(h)$ . Okazuje się jednak, że estymacja widma metodami MDFA i WTMM nie jest optymalna dla każdego przedziału częstotliwości. MDFA niemal idealnie sprawdza się dla ULF, źle natomiast zachowuje się dla małych skal odpowiadających LF, dając dużą rozbieżność między tym co obliczamy w małej i dużej skali. Stosując tą metodę w zakresie HF błędy stają się tak duże, że wiarygodne obliczenia są niemożliwe do przeprowadzenia. W przypadku WTMM duże rozbieżności dotyczą zakresu ULF, co ogranicza zastosowanie tej metody do oceny własności fraktalnych w najniższych częstotliwościach. Częstotliwością fourierowską, w której obie metody stosunkowo dobrze estymują widma mocy jest natomiast VLF<sup>124</sup>. Warto wspomnieć, że to właśnie w zakresie częstotliwości odpowiadającej VLF Goldberger *et al.*, obserwowali zjawisko zdwojenia okresu w sekwencji odstępów NN u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem nagłej śmierci sercowej<sup>133</sup>. Opisane przez niego bifurkacje odzwierciedlają model zakłóconego układu o dynamice nieliniowej analogiczny do zaprezentowanego wcześniej na modelach tkankowych<sup>92</sup>, o czym pisano obszerniej we wstępie niniejszej rozprawy.

Takie **nieliniowe** modele analizy stoją w opozycji do liniowości, która odnosi się do matematycznych własności: homogeniczności i addytywności<sup>118</sup>. Oznacza to korespondujący efekt na wyjściu i wejściu do układu oraz brak interakcji w tymże systemie. Ponieważ jak wiemy sekwencje odstępów NN podlegają złożonym mechanizmom regulacyjnym i nie spełniają powyższych warunków, sygnał ten uważa się za niestacjonarny, a układ jaki reprezentują za nieliniowy. Zastosowanie w takich warunkach klasycznych metod analizy ma więc wiele ograniczeń. Ponadto z uwagi na poziom złożoności zjawisk kontrolujących rytm zatokowy analiza klasyczna wydaje się gubić część informacji ze względu na uproszczony algorytm oceny HRV, choć jak widać choćby na podstawie wyników własnego opracowania, pozwala na wysunięcie pewnych wniosków na temat zmian zachodzących w autonomicznym układzie nerwowym w zależności od płci i wieku.

Jeżeli założymy, że proces starzenia wiąże się ze stopniową utratą funkcji poszczególnych układów, to w przypadku układu krążenia zmianom tym podlegać będzie nie tylko serce i naczynia, ale również cały system regulacyjny. Jak wynika z poczynionych w rozprawie obserwacji oraz danych z literatury, starzenie może być związane z obniżeniem funkcji układu autonomicznego i być może również innych układów regulacyjnych wpływających na zjawisko HRV. Parametry analizy czasowej i częstotliwościowej analizowane w rozprawie zmniejszają się wraz z wiekiem, przy czym dynamika tego spadku maleje zwykle

po 50 rż. Co ciekawe właśnie w tym wieku obserwuje się również zmianę architektury snu wywołaną czynnikami humoralnymi i przesunięciem równowagi w działaniu obu gałęzi AUN<sup>122,128,129,130</sup>. W grupie badanych ochotników prawdopodobnie dochodzi również do zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej wraz z postępującym wiekiem, o czym świadczą stosunkowo niższe wartości HF. W ocenie równowagi współczulno-przywspółczulnej trafniejszy wydaje się być wskaźnik LF/HF, który w przypadku badanej grupy przesuwa się na niekorzyść HF u osób starszych, zwłaszcza u mężczyzn. Obliczone w rozprawie parametry analizy czasowej korelowały z odpowiednimi parametrami analizy częstotliwościowej odzwierciedlającymi zjawiska o korespondującym podłożu fizjologicznym, co zgadza się z doniesieniami innych autorów<sup>48</sup>.

Przeprowadzona analiza z użyciem metod multifraktalnych potwierdziła **własności skalujące** rytmu zatokowego komplementarnie z wynikami innych prac o tej tematyce<sup>90,91,97,135</sup>. Zarówno w metodzie WTMM jak i MDFA obserwowano **szersze spektra multifraktalne** we wszystkich grupach wiekowych, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, z szeroką gamą singularności  $h$ . Różniły się one znacznie od widm monofraktalnych uzyskiwanych z sygnałów reprezentowanych w widmie przez pojedynczy wykładnik Hursta  $H$ . Bez względu na grupę wiekową uzyskane w rozprawie widma odbiegały zarówno od punktowych monofraktalnych widm  $fBm$ , jak i wąskich widm monofraktalnych obserwowanych np. u pacjentów z niewydolnością serca<sup>49,91</sup>. Ponadto wartości parametrów  $h_{max}$  i globalnego wykładnika Hursta  $H$  generalnie różniły się od siebie istotnie statystycznie, a brak tej różnicy jest cechą charakterystyczną sygnałów monofraktalnych. Większość **parametrów multifraktalnych** uzyskanych w opracowaniu nie zmieniła się istotnie wraz z wiekiem. Najwięcej zmian obserwowano dla parametrów  $h_{max}$  i  $\omega_{1/2}$ , kierunek tych zmian był jednak odmienny w obu zastosowanych metodach. Obserwowane w opracowaniu obniżenie parametru  $h_{max}$  i  $\omega_{1/2}$  u mężczyzn wraz z wiekiem w metodzie WTMM obserwowano również we wcześniejszych pracach<sup>63</sup>. W opracowaniu stwierdzono także wzrost parametru  $h_{left}$  z wiekiem u mężczyzn w metodzie WTMM, przy czym największa dynamika zmian występowała w najstarszej grupie wiekowej. Należy podkreślić, że z badań nad seriami o znanych własnościach fraktalnych wiadomo, że obie metody mogą przeszacowywać zdarzenia rzadkie  $h_{left}$  oraz wartość połówkowej szerokości widma, w związku z czym nie powinny one służyć jako samodzielne parametry charakteryzujące widmo<sup>63</sup>. Pojawiający się najczęściej w opracowaniach **globalny wykładnik Hursta** szacowany metodą MDFA i WTMM

nie zależał w sposób istotny ani od płci, ani od wieku. Drugi parametr o dużej istotności w ocenie i interpretacji widma multifraktałnych,  $\Delta_{int}$ , poza grupą kobiet w metodzie WTMM, nie zmieniał się istotnie statystycznie z wiekiem. Znaczenie tej zmiennej jest o tyle duże, że stanowiąc różnicę maksymalnych wartości w widmie multifraktałnym sygnału oryginalnego i wysumowanego, umożliwia identyfikację widm monofraktałnych. W przypadku badanych serii wartość  $\Delta_{int}$  różniła się od wartości 1 charakterystycznej dla monofraktałli. W metodzie MDFA różnica ta była istotna statystycznie bez względu na wiek i płeć ( $p < 0,001$ ). W przypadku WTMM w najmłodszych grupach wiekowych różnica ta była duża ( $p < 0,001$ ), zmniejszając się w najstarszych grupach wiekowych i przekraczając wartość  $p < 0,05$  jedynie w grupie 80-letnich kobiet. W grupie mężczyzn parametr  $\Delta_{int}$  różnił się nadal istotnie statystycznie od wartości 1, ale najpewniej nieprzypadkowo to właśnie w tej grupie wiekowej różnica ta charakteryzowała się najniższą istotnością statystyczną ( $p = 0,024$ ). Opiswane zmiany mogą sugerować tendencję do utraty własności multifraktałnych rytmu zatokowego w zaawansowanym wieku. Wskazywałaby na to pośrednio obecność niektórych własności monofraktałnych w widmach najstarszych ochotników. Istotne zmiany pojawiają się bowiem dopiero powyżej 80. roku życia. Fakt, że zmian tych nie wykazała metoda MDFA może świadczyć o jej mniejszej czułości w różnicowaniu własności mono- i multifraktałnych rytmu zatokowego. Potwierdza to również inna charakterystyka widma multifraktałnego: różnica pomiędzy parametrami  $h_{max}$  i  $H$ . WTMM rozróżnia te 2 parametry z dużą istotnością statystyczną ( $p < 0,001$ ), podczas gdy MDFA nie podaje istotnych statystycznie różnic między nimi, przypisując własności monofraktałne rytmowi zatokowemu we wszystkich grupach wiekowych.

Obie metody zastosowanej w opracowaniu analizy multifraktałnej w większości przypadków nie rozróżniały w sposób istotny obu płci. Stwierdzane okazjonalnie różnice były zmienne i dotyczyły zwykle tylko 1 dekady. W przeciwieństwie do parametrów analizy klasycznej nie obserwowano tutaj tendencji do przewagi w wartości zmiennych specyficznych dla wieku, czy zmiany dynamiki spadku zmiennych w specyficznej dekadzie.

Mimo, że większość charakterystyk **spektrów multifraktałnych** w rozprawie nie zmieniała się z wiekiem, widoczna była zmiana kształtu spektrum z wiekiem. Własności widm, zwłaszcza ochotników w 3 pierwszych dekadach życia, odpowiadać mogłyby tzw. procesom Levy'ego. Widma multifraktałne takich procesów są dwupunktowe, skupione wokół wartości  $h_{max}$  i  $h_{left}$ . Mogłyby one odpowiadać sygnałowi monofraktałnemu, w którym

znaczne zmiany fluktuacji występują dużo częściej niż wynikałoby to z założeń rozkładu normalnego. Obserwowane wygaszanie asymetrii widm z wiekiem szczególnie widoczne było w widmach uzyskanych metodą WTMM. Zmiany w symetrii widm obserwował również Diosdado<sup>135</sup> porównując własności multifraktalne rytmu zatokowego u osób zdrowych oraz u pacjentów starszych i obciążonych niewydolnością serca. Wydaje się, że zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań. Ocena tego parametru może być istotnie utrudniona z powodu **numerycznych niestabilności** przeprowadzanych obliczeń, które w praktyce powodują, że kształt widm multifraktalnych niejednokrotnie znacznie odbiega od oczekiwanego kształtu paraboli (ryc. 4.4.2.4). Poprawę jakości estymacji widm można uzyskać minimalizując źródła niestabilności poprzez m.in. analizowanie uśrednionych funkcji rozdziału<sup>131</sup>.

W kontekście **starzenia** opisywane zmiany parametrów analizy klasycznej wraz z postępującym wiekiem mogłyby wskazywać na promowanie części przywspółczulnej układu autonomicznego u osób młodych. Jednakże w przypadku analizy fraktalnej nie obserwowano istotnych statystycznie zmian zachodzących z wiekiem wśród większości badanych parametrów. Brak zmienności parametrów fraktalnych przy obecnych zmianach nasilających się z wiekiem w klasycznych metodach analizy obserwował również Schmitt i Ivanov<sup>59</sup>. Taka pozorna rozbieżność wyników analizy klasycznej i multifraktalnej nie jest zaskakująca, kiedy uświadomimy sobie, co mierzymy każdą z tych metod. W analizie czasowej są to własności statystyczne serii NN, w częstotliwościowej własności widmowe tych serii. Co więcej, poszczególne parametry obu klasycznych analiz korelują ze sobą zarówno w literaturze<sup>48</sup> jak i w niniejszej rozprawie. Wydaje się, że parametry analizy fraktalnej mogą sięgać głębiej, do złożonych mechanizmów kontrolnych o charakterze sprzężonych pętli<sup>91</sup> i to raczej ich rozprężenie, a nie sama utrata statystycznych własności HRV mogłaby wpłynąć na zmianę tych parametrów z wiekiem. Przykładem rozbicia takiej zależności między dwoma układami regulacyjnymi mogłoby być zaburzenie sprzężenia pętli odruchu z baroreceptorów z mechanizmem odpowiedzialnym za niemiarywość oddechową (RSA)<sup>136</sup>. O odmienności tego co bada analiza fraktalna i klasyczna świadczą także wyniki badań w populacji osób obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Peng *et al.* zauważył, że u osób z ciężką chorobą serca rozkład odstępów NN zachowywał te same charakterystyki co dystrybucja w grupie kontrolnej, podczas gdy występujące u zdrowych ochotników

długozasięgowe korelacje zanikały w grupie osób obciążonych chorobą układu sercowo-naczyniowego<sup>81</sup>.

Obserwowana w badanej grupie stabilność większości parametrów multifrakalnych przy zachowanej zmienności parametrów HRV z wiekiem z rozróżnieniem tych zmian na płeć, może więc świadczyć o odmiennej naturze zjawisk opisywanych obiema metodami. Istotą tej różnicy może być uwzględnienie w metodach multifrakalnych występujących w sygnale EKG współzależności między kolejnymi ostępami NN. Wgląd w rodzaj korelacji pozwala na lepsze zrozumienie natury sygnału. Prezentowane w opracowaniu wartości wykładnika Hursta wskazują na obecność **antykorelacji** w sygnale reprezentującym antypersystentny proces. Antykorelacje te są stosunkowo silne i nie ma na nie wpływu ani wiek, ani płeć, co wykazano w obu stosowanych metodach. Ten typ zależności w rytmie serca obserwował również Ivanov<sup>104</sup>. Stwierdził on obecność silnych antykorelacji w zapisach holterowskich zdrowych ochotników i kosmonautów, a w czasie snu antykorelacje te przybierały na sile w stosunku do nagrań dziennych.

Wydaje się, że obserwowane w rozprawie długozasięgowe korelacje pozbawione były zjawiska **crossingover**, o którym pisał Peng przy okazji badań serii holterowskich zdrowych ochotników i pacjentów z niewydolnością serca<sup>85</sup>. Uzyskano bardzo dobre własności **dopasowania liniowego** na wykresach log–log uśrednionych funkcji rozdziału zarówno dla metody WTMM, jak i MDFA we wszystkich grupach wiekowych. Świadczy to nie tylko o strukturze fraktalnej sygnału, ale również czyni fenomen *crossingover* mało prawdopodobnym. W przypadku badania serii nocnych zjawisko to jest szczególnie ważne w kontekście niektórych postaci bezdechu sennego. W związku z tym wśród kryteriów wyłączenia z badania znalazły się najważniejsze czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego<sup>137</sup>.

Pozostaje pytanie jaki proces patofizjologiczny mógłby prowadzić do **dysproporcji w działaniu obu gałęzi układu autonomicznego**. Być może odpowiedź kryje się w odmiennej budowie włókien nerwowych poszczególnych części układu współczulnego i przywspółczulnego wpływającej m.in. na różnice w bezwładności działania obu tych układów. Zarówno włókna współczulne jak i przywspółczulne zabudowane są z grubszych, pokrytych warstwą mieliny włókien nerwowych typu B w swojej części przedzwojowej oraz z wolniej przewodzących włókien bezrdzennych typu C w odcinku zazwojowym<sup>2</sup>. Bezrdzenne włókna układu sympatycznego biorą swój początek już w zwojach przykręgowych, biegnąc

następnie do serca jako włókna wolno przewodzące, podczas gdy we włóknach przywspółczulnych szybko przewodząca część przedzwojowa znacząco przeważa w swojej długości nad zazwojową częścią włókien typu C rozpoczynających się dopiero w zwojach w pobliżu lub w ścianie samego serca<sup>138</sup>. Zawartość mieliny dająca przewagę w szybkości przekazywania impulsów może jednak z czasem narażać włókna bogate w tą substancję na procesy destrukcyjne związane z wiekiem i demencją o różnym podłożu. Ponieważ zmiany te dotyczą szybciej obwodowego układu nerwowego niż funkcji kognitywnych<sup>139</sup> być może w swojej początkowej fazie nie są związane z jawną demencją. Również u osób ze stwardnieniem rozsianym, którego istota polega na niszczeniu osłonek mielinowych nerwów, zauważono, że związana z wiekiem redukcja aktywności wagalnej pojawia się wcześniej u pacjentów z silniej wyrażonymi objawami choroby<sup>140</sup>.

Proces **starzenia** dotyczy różnorodnych aspektów fizjologicznych i odgrywa rolę w patofizjologii licznych schorzeń. Z wiekiem dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego opartej na obumieraniu kardiomiocytów oraz włóknieniu tkanki serca, co ostatecznie wiąże się z większym ryzykiem występowania arytmii<sup>141</sup>. Proces obumierania miocytów może być specyficzny dla płci i wydaje się dotyczyć głównie **mężczyzn**<sup>142</sup>. Proces starzenia dotyczy również struktur związanych ze zjawiskiem HRV, takich jak komórki węzła zatokowego<sup>143</sup>, receptory  $\beta$ -adrenergiczne<sup>143</sup>, czy składowa przywspółczulna układu autonomicznego<sup>50</sup>. Wydaje się, że to właśnie starzenie **układu sercowo-naczyniowego** oraz patologie towarzyszące temu procesowi są szczególnie aktualne z uwagi na aspekty epidemiologiczne i ekonomiczne.

Obserwowane w opracowaniu względnie **stałe zjawisko multifraktalności** w rytmie serca może być odzwierciedleniem uniwersalnych, niezmiennych dla wieku i płci fizjologicznych mechanizmów regulacyjnych o dynamice nieliniowej. Zniszczenie tej złożoności zjawisk fizjologicznych, leżących jak się wydaje u podłoża niektórych chorób układu sercowo-naczyniowego, może być związane z jednej strony z nadmiernym porządkiem o charakterze periodyczności lub znajdującym się na drugim biegunie, pozbawionym jakichkolwiek korelacji procesem losowym<sup>97</sup>. Choć wykazanie tego typu zmian w sygnale niemożliwe jest poprzez zastosowanie metod klasycznych oceny HRV, modele nieliniowe umożliwiają ich identyfikację i zmianę w różnych sytuacjach patologicznych. Nie istnieją jednak dotychczas normy dla parametrów multifraktalnych, co z pewnością ogranicza możliwość wykorzystania ich w praktyce klinicznej. Wynika to m.in. z małych grup



ochotników poddawanych badaniom z użyciem tych metod w dotychczasowych opracowaniach. Praktyczne zastosowanie parametru takiego jak **wykładnik Hursta** wydaje się o tyle łatwe, że nie zmienia się on w sposób istotny wraz z wiekiem i płcią w grupie ochotników bez chorób układu sercowo-naczyniowego. W odróżnieniu od parametrów analizy klasycznej parametry analizy multifraktalnej nie charakteryzują się aż tak znaczną zmiennością w zależności od płci i wieku. Choć jak dotąd metody oparte na HRV nie zajmują wiodącego miejsca w diagnostyce i ocenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego<sup>144</sup>, wydaje się, że dalsze badania nad dynamiką systemów złożonych w kontekście rytmu serca przyczynić się mogą do lepszego zrozumienia podłoża fizjologicznego badanych zjawisk oraz być może patofizjologii schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Ponadto znajomość prawidłowych parametrów multifraktalnych w przyszłości potencjalnie wpłynąć może na poszerzenie klinicznego zastosowania przedstawionych w rozprawie metod nieliniowych.



## 6. Wnioski

1. Wykazano zmiany wszystkich badanych parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego wraz z wiekiem z wyższymi wartościami tych parametrów w grupie mężczyzn. Dynamika wykazanych zmian zmniejszała się zwykle po 50 rż.
2. Potwierdzono multifraktalne własności rytmu zatokowego w osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn. Metoda WTMM wydaje się być bardziej czuła w detekcji związanych z wiekiem zmian obserwowanych w widmach multifraktalnych oraz w różnicowaniu parametrów oceniających własności mono- i multifraktalne rytmu zatokowego.
3. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian większości parametrów analizy multifraktalnej, w tym globalnego wykładnika Hursta, u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego wraz z wiekiem, ani utrzymujących się dekadami różnic między płciami. Istotne statystycznie zmiany, nawet jeśli dotyczyły tego samego parametru obliczanego metodą MDFA i WTMM, przyjmowały inny kierunek w obu metodach analizy multifraktalnej. Niemniej jednak wykazano tendencję do występowania niektórych własności monofraktalnych w rytmie zatokowym w najstarszej grupie wiekowej kobiet i mężczyzn.

## 7. Streszczenie

**Tytuł:** Nieliniowa analiza zmienności rytmu serca u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci i wieku.

**Wstęp:** Pod wpływem endogennych i środowiskowych czynników modulujących rytm serca zmienia się z uderzenia na uderzenie, a fluktuacje kolejnych odstępów NN (*normal to normal*) określane są mianem zmienności rytmu zatokowego (HRV - *heart rate variability*). W rozprawie podjęto próbę przedstawienia nieliniowej dynamiki rytmu zatokowego za pomocą multifrakalnych metod analizy w zestawieniu z metodami klasycznej analizy HRV.

**Cele:** 1) Wykazanie różnic poszczególnych parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci i wieku; 2) Potwierdzenie multifrakalnych właściwości rytmu zatokowego w osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego; 3) Wykazanie różnic poszczególnych parametrów analizy multifrakalnej u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego w zależności od płci i wieku.

**Materiał i metodyka badań:** Do badania włączono łącznie 140 ochotników nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego: 70 kobiet i 70 mężczyzn w wieku 18-89 lat. Ochotnicy przydzieleni zostali do odpowiednich grup wiekowych: 18-29 lat, 30-39 lat, 40-49 lat, 50-59 lat, 60-69 lat, 70-79 lat, 80-89 lat z podziałem na płeć. Po wyrażeniu świadomej zgody każdy ochotnik badany był podmiotowo i przedmiotowo, poddawany był badaniu elektrokardiograficznemu oraz echokardiograficznemu ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowości związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W kolejnym etapie przeprowadzano 24-godzinną rejestrację sygnału elektrokardiograficznego z częstotliwością próbkowania co najmniej 128 Hz. Z zapisu dobowego wyodrębniono fragment nocny o długości 20 000 odstępów NN, który analizowano następnie narzędziami analizy czasowej, częstotliwościowej i spektralnej. Do analizy czasowej wykorzystano następujące parametry: mRR (wartość średnia kolejnych odstępów NN), SDNN (odchylenie standardowe czasu trwania wszystkich odstępów NN), RMSSD (pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN), pNN50 (odsetek par kolejnych odstępów NN różniących się o ponad 50ms w całym nagraniu). W analizie

częstotliwościowej badano poszczególne pasma widma mocy: HF (wysoka częstotliwość), LF (niska częstotliwość), VLF (bardzo niska częstotliwość), moc całkowitą widma (TP) oraz wskaźnik LF/HF. Do przeprowadzenia analizy nieliniowej posłużono się metodą podążania za maksimumami transformacji falkowej (WTMM) oraz multifraktalną beztrendową analizą fluktuacji (MDFA). W protokole ilościowej oceny widma multifraktalnego znalazły się następujące estymatory: globalny wykładnik Hursta ( $H$ ), maksimum widma ( $h_{max}$ ), zdarzenia ekstremalne ( $h_{left}$ ), szerokość połówkowa widma ( $\omega_{1/2}$ ), odległość pomiędzy maksymalnymi wartościami widma oryginalnego i wysumowanego ( $\Delta_{int}$ ).

**Wyniki:** Obserwowano obniżenie wszystkich parametrów analizy czasowej wraz z wiekiem zarówno u kobiet: SDNN ( $p=0,011$ ) oraz RMSSD, ( $p<0,001$ ), pNN50 ( $p<0,001$ ), jak i u mężczyzn: mRR, SDNN, RMSSD oraz pNN50 ( $p<0,001$ ). Jedynie parametr mRR u kobiet nie wykazywał istotnych statystycznie różnic wraz z wiekiem.

Parametry TP, VLF, LF i HF malały u mężczyzn wraz z wiekiem ( $p<0,001$ ). U kobiet malejącymi parametrami z wiekiem były TP ( $p<0,005$ ), LF i HF ( $p<0,001$ ) oraz VLF w grupie ochotniczek poniżej 50rż ( $p=0,031$ ). U kobiet po 50rż zmiany parametru VLF nie osiągnęły istotności statystycznej, podobnie jak parametr LF/HF w całej grupie kobiet. U mężczyzn z wiekiem obserwowano istotny statystycznie wzrost parametru LF/HF ( $p=0,004$ ). Dynamika zmian większości parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej z wiekiem zmniejszała się po 50rż. poza niezmiennymi się istotnie z wiekiem mRR i LF/HF u kobiet oraz zmieniającym się w sposób jednostajny mRR u mężczyzn. Uwzględniając płeć wartości większości parametrów były wyższe u mężczyzn, a największe różnice między kobietami i mężczyznami obserwowano do 50rż (mRR, RMSSD, pNN50, LF, HF) lub 60 rż (SDNN, TP, VLF). Istotne różnice między kobietami i mężczyznami w zakresie parametru LF/HF obserwowano jedynie w grupie 50-latków ( $p=0,011$ ) i 60-latków ( $p=0,004$ ), przy czym wartości LF/HF były w tych grupach wyższe u mężczyzn. Obserwowano silne korelacje parametrów SDNN vs TP, RMSSD vs HF oraz pNN50 vs HF.

Większość parametrów ( $H$ ,  $h_{left}$ ,  $\Delta_{int}$ ) obliczanych metodą MDFA nie zmieniała się wraz z wiekiem u obu płci. Jedynie parametr  $h_{max}$  rósł w grupie kobiet ( $p=0,001$ ) i mężczyzn ( $p=0,002$ ), podobnie jak  $\omega_{1/2}$  ( $p=0,03$ ,  $p=0,034$  odpowiednio). W metodzie WTMM parametr  $H$  u obu płci oraz  $h_{max}$ ,  $\omega_{1/2}$ ,  $h_{left}$  w grupie kobiet nie zmieniał się wraz z wiekiem. Podobnie  $\Delta_{int}$  nie wykazywał istotnych statystycznie różnic wraz z wiekiem u mężczyzn. Istotny wzrost z

wiekem zaobserwowano dla parametru  $h_{\text{left}}$  u mężczyzn ( $p=0,011$ ) i  $\Delta_{\text{int}}$  u kobiet ( $p=0,001$ ). Istotny spadek wartości z wiekiem dotyczył  $h_{\text{max}}$  ( $p=0,015$ ) oraz  $\omega_{1/2}$  ( $p<0,001$ ) w grupie mężczyzn. Różnica pomiędzy parametrem  $H$  i  $h_{\text{max}}$  w metodzie MDFA nie była istotna statystycznie, podczas gdy w WTMM obserwowano istotną różnicę ( $p<0,001$ ). Parametr  $\Delta_{\text{int}}$  w MDFA był różny od 1 we wszystkich grupach wiekowych ( $p<0,001$ ). W metodzie WTMM  $\Delta_{\text{int}}$  różnił się od 1 istotnie statystycznie we wszystkich grupach wiekowych ( $p<0,001$  we wszystkich grupach wiekowych poza 80-letnimi mężczyznami, gdzie  $p=0,034$ ). Jedynie w grupie 80-letnich kobiet nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ( $p=0,23$ ).

**Wnioski:** **1)** Wykazano zmiany wszystkich badanych parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej u osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego wraz z wiekiem z większymi wartościami tych parametrów w grupie mężczyzn. Dynamika wykazanych zmian zmniejszała się zwykle po 50 rż; **2)** Potwierdzono multifraktalne własności rytmu zatokowego w osób nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn. Metoda WTMM wydaje się być bardziej czuła w detekcji związanych z wiekiem zmian obserwowanych w widmach multifraktalnych oraz w różnicowaniu parametrów oceniających własności mono- i multifraktalne rytmu zatokowego. **3)** Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian większości parametrów analizy multifraktalnej, w tym globalnego wykładnika Hursta wraz z wiekiem, ani utrzymujących się dekadami różnic między płciami. Istotne statystycznie zmiany, nawet jeśli dotyczyły tego samego parametru obliczanego metodą MDFA i WTMM, przyjmowały inny kierunek w obu metodach analizy multifraktalnej. Niemniej jednak wykazano tendencję do występowania niektórych własności monofraktalnych rytmu zatokowego w najstarszej grupie wiekowej kobiet i mężczyzn.

## Summary

**Title:** Nonlinear analysis of heart rate variability in persons with no cardiovascular disease depending on sex and age.

**Introduction:** The intervals between human heartbeats change in response to various intrinsic and external stimuli. These inter-beat fluctuations are described as heart rate variability (HRV). In this study of volunteers with no cardiovascular diseases across age and sex, a multifractal method of analysing HRV was contrasted with the classic time and frequency domain methods.

**Purpose:** **1)** To establish differences of classic HRV parameters depending on sex and age in volunteers with no cardiovascular disease; **2)** To establish differences of multifractal parameters depending on sex and age in volunteers with no cardiovascular diseases; **3)** To confirm multifractal properties in a general sinus heart rhythm analysis framework in volunteers with no cardiovascular diseases.

**Material and methods:** 140 volunteers without past history of cardiovascular disease were enrolled to the study: 70 females and 70 males aged 18-89 years. The investigated group was divided into smaller age groups as follows: 18-29 years, 30-39 years, 40-49 years, 50-59 years, 60-69 years, 70-79 years, and 80-89 years, females and males separately. After signing informed consent, medical history was obtained, followed by physical examination, 12-lead electrocardiography, echocardiography with particular consideration of abnormalities resulting from cardiovascular disease. Subsequently, 24-hour Holter electrocardiography was performed with sampling frequency at least 128 Hz. 20,000 subsequent NN intervals of nocturnal Holter recordings were subject to further analysis. The following parameters were calculated using classic time domain analysis: mRR (mean value of NN intervals), SDNN (standard deviation of NN interval), RMSSD (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals), pNN50 (percentage of pairs of adjacent NN intervals differing more than 50 ms in the entire recording). In time-domain analysis the following frequencies of power spectrum were taken into consideration: HF (high frequency), LF (low frequency), VLF (very low frequency), total power (TP) and LF/HF ratio. The following multifractal parameters were calculated by means of WTMM (wavelet transform modulus maxima) and MDFA (multifractal detrended fluctuation analysis): global

Hurst exponent ( $H$ ), maximum value of multifractal spectrum ( $h_{\max}$ ), extreme events ( $h_{\text{left}}$ ), width of spectrum ( $\omega_{1/2}$ ), distance between the maxima of a signal and its integrated counterpart ( $\Delta_{\text{int}}$ ).

**Results:** All time-domain parameters declined with age in group of women (SDNN,  $p=0,011$ ; RMSSD,  $p<0,001$ ; pNN50,  $p<0,001$ ), as well as in group of men (mRR, SDNN, RMSSD, and pNN50;  $p<0,001$ ). Age-related changes of mRR in females was statistically insignificant. TP, VLF, LF and HF decreased with age in men ( $p<0,001$ ). In women, diminishing parameters with age were TP ( $p<0,005$ ), LF and HF ( $p<0,001$ ) and VLF in group of younger volunteers (<50 years old) with  $p=0,031$ . In older women changes of VLF with age were insignificant, likewise LF/HF ratio in all females. In men LF/HF increased with age ( $p=0,004$ ). Dynamics of changes in most of the classic HRV parameters diminished visibly after 50 years of age. Most parameters were higher in men than in women, especially in younger groups. Differences between males and females were the greatest until 5-th decade (mNN, RMSSD, pNN50, LF, HF) or 6-th decade (SDNN, TP, VLF). Statistically significant differences between men and women in terms of LF/HF were noticeable only in group of 50 years old ( $p=0,011$ ) and 60 years old volunteers ( $p=0,004$ ), with higher values in men. Strong correlations were observed between SDNN vs TP, RMSSD vs HF and pNN50 vs HF.

Most nonlinear parameters from the MDFA method ( $H$ ,  $h_{\text{left}}$ ,  $\Delta_{\text{int}}$ ) was independent of age and sex. Only  $h_{\max}$  increased in women ( $p=0,001$ ) and men ( $p=0,002$ ) with age, as well as  $\omega_{1/2}$  ( $p=0,03$ ,  $p=0,034$  respectively). With the WTMM method global Hurst exponent  $H$  was independent of sex and age,  $h_{\max}$ ,  $\omega_{1/2}$  and  $h_{\text{left}}$  in women did not change significantly with age and nor did  $\Delta_{\text{int}}$  in men. Only  $h_{\text{left}}$  in men ( $p=0,011$ ) and  $\Delta_{\text{int}}$  in woman ( $p=0,001$ ) increased whereas  $h_{\max}$  ( $p=0,015$ ) and  $\omega_{1/2}$  ( $p<0,001$ ) in men decreased significantly. Difference between global Hurst exponent and  $h_{\max}$  in MDFA was not statistically significant. In WTMM such a difference was noticed ( $p<0,001$ ). Parameter  $\Delta_{\text{int}}$  in MDFA was different from 1 in all age groups ( $p<0,001$ ). In WTMM  $\Delta_{\text{int}}$  was also different from 1 in all age groups ( $p<0,001$ ), apart from 80-years old men ( $p=0,034$ ) and 80-years old women, where difference was statistically insignificant ( $p=0,23$ ).

**Conclusions: 1)** All classic time- and frequency-domain analysis parameters changed with age in volunteers without history of cardiovascular disease with age. Generally higher values were observed in men. The prevailing changes in dynamics of diminishing classic HRV

parameters were visible until 50 years of age; **2)** Multifractal properties of sinus rhythm in persons with no past history of cardiovascular disease were confirmed both in group of men and woman. WTMM analysis seems to be more sensitive in terms of age-related change of fractal properties of heart rhythm, as well as in differentiation of parameters defining mono- and multifractal properties of heart rhythm; **3)** Most multifractal parameters, including global Hurst exponent, were independent of age and sex. Age dependent statistically significant changes of the same multifractal parameters had different vector in MDFA i WTMM methods. Nevertheless, a tendency of some monofractal properties occurrence in sinus rhythm was observed in the oldest group of women and men.

## 8. Spis rycin

- Ryc.1.2.1** Diagramy obrazujące różnej długości zmiany w rytmie serca kodowane kolorem w postaci przyśpieszeń i zwolnień przedstawione w formie sieci złożonej. A. Zdrowy B. Po 4 miesiącach od przeszczepu serca C. Ten sam pacjent 6 miesięcy po przeszczepie serca. Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec z Wydziału Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego.....**15**
- Ryc.1.3.1.1** Przykładowe widma gęstości mocy u 2 mężczyzn nieobciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego: 22-latek (A) oraz 70-latek (B). Widoczne pasmo HF (żółte), LF (niebieskie) oraz VLF (różowe) uzyskane z 5-minutowych odcinków nagrania holterowskiego. Zasoby własne, widma wygenerowano przy użyciu programu Kubios HRV Pro 2.2.....**18**
- Ryc.1.3.2.1** Przykłady obiektów fraktalnych wygenerowanych w programie on-line<sup>192</sup>. A. Krzywa Kocha B. Liść paproci C. Budda D. Trójkąt Sierpińskiego.....**21**
- Ryc.1.3.2.2** Odstępy NN rytmu zatokowego zdrowego mężczyzny w wieku 22 lat (A) oraz w wieku 86 lat (B) w okresie spoczynku nocnego. Przykład potasowanej serii NN u zdrowego mężczyzny (C). Zasoby własne.....**22**
- Ryc.1.3.2.3** Wykres log-log funkcji autokorelacji, przedstawiający zależności w serii RR rytmu zatokowego (A) oraz brak tych zależności w tej samej serii potasowanej, dla której funkcja autokorelacji szybko maleje do zera (B). Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec z Wydziału Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego.....**23**
- Ryc.1.3.2.4** Przykładowe spektrum widma mocy [ $\text{ms}^2$ ] serii odstępów NN obejmujące zakres ULF, VLF, LF i HF [Hz] przedstawiające zależność typu  $1/f$ . Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec z Wydziału Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego.....**23**
- Ryc.1.3.2.5** Przykładowy wykres w skali log-log u 50-letnich mężczyzn wyznaczony metodą WTMM (A) i MDFA (B) w zakresie odpowiadającym LF, VLF i ULF. Przedstawiono zależność liniową funkcji rozdziału  $F(n,q)$  od  $n$  dla każdego  $q$ . Widoczne wartości obliczonych punktów (kolor czarny) oraz wartości błędów obliczanych wg reguły  $SD/\sqrt{n}$  (kolor zielony). Dane własne.....**26**



<b>Ryc.1.3.2.6</b> Przykładowa funkcja $q, \tau(q)$ w grupie 40-letnich kobiet i mężczyzn (A) oraz korespondujące widma multifraktalne $h, D(h)$ w zakresie odpowiadającym VLF uzyskane metodą MDFA. Dane własne.....	<b>27</b>
<b>Ryc.1.3.2.7</b> Przykład widma multifraktalnego: $\diamond$ – globalny wykładnik Hursta ( $H$ ), $\nabla$ – najbardziej prawdopodobna wartość $h$ w punkcie maksimum spektrum ( $h_{max}$ ), $\circ$ – singularność odpowiadająca zdarzeniom rzadkim ( $h_{left}$ ). Dzięki uprzejmości prof. D. Makowiec, Wydział Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki, Uniwersytet Gdański.....	<b>28</b>
<b>Ryc.4.2.1</b> Wykres rozrzutu i linie trendu średniego odstępu RR w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>39</b>
<b>Ryc.4.2.2</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru SDNN w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>39</b>
<b>Ryc.4.2.3</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametr RMSSD w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>40</b>
<b>Ryc.4.2.4</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametr pNN50 w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>40</b>
<b>Ryc.4.2.5</b> Przykładowe ryciny przedstawiające dynamikę zmian parametrów analizy czasowej: RMSSD (A) oraz pNN50 (B) uzyskane za pomocą funkcji sklepanej ( <i>spline</i> ).....	<b>41</b>
<b>Ryc.4.3.1</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru TP w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>43</b>
<b>Ryc.4.3.2</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru VLF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>43</b>
<b>Ryc.4.3.3</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru LF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>44</b>

<b>Ryc.4.3.4</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru HF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>44</b>
<b>Ryc.4.3.5</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru LF/HF w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>45</b>
<b>Ryc.4.3.6</b> Przykładowe ryciny przedstawiające dynamikę zmian parametrów analizy spektralnej: TP (A) oraz HF (B) uzyskane za pomocą funkcji sklejanej (spline).....	<b>46</b>
<b>Ryc.4.3.7</b> Wykres rozrzutu oraz linia trendu zależności pomiędzy parametrem analizy częstotliwościowej (TP) i czasowej (SDNN).....	<b>48</b>
<b>Ryc.4.4.1.1</b> Przykładowy test liniowości w obszarze VLF dla funkcji rozdziału $F(n,q)$ w grupie 20-letnich kobiet (A) i mężczyzn (B) z wysokimi współczynnikami współliniowości dla poszczególnych $q$ wynoszącymi 0,85-0,99. Na czerwonych liniach regresji naniesiono obliczoną wartość w danym punkcie (kolor czarny) oraz wartości błędów (kolor zielony) obliczanych wg reguły $SD/\sqrt{n}$ .....	<b>49</b>
<b>Ryc.4.4.1.2</b> Funkcja $\tau(q)$ w grupie 20-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne $h,D(h)$ w obszarze VLF.....	<b>50</b>
<b>Ryc.4.4.1.3</b> Funkcja $\tau(q)$ w grupie 70-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne $h,D(h)$ w obszarze VLF.....	<b>50</b>
<b>Ryc.4.4.1.4</b> Funkcja $\tau(q)$ w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne $h,D(h)$ w obszarze VLF .....	<b>51</b>
<b>Ryc.4.4.1.5</b> Sygnał wysumowany ( <i>int</i> ). Funkcja $\tau(q)$ w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne $h,D(h)$ w obszarze VLF .....	<b>51</b>
<b>Ryc.4.4.1.6</b> Wykres rozrzutu i linie trendu globalnego wykładnika Hursta szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>52</b>

<b>Ryc.4.4.1.7</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $h_{max}$ szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>52</b>
<b>Ryc.4.4.1.8</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $\omega_{1/2}$ szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>53</b>
<b>Ryc.4.4.1.9</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $h_{left}$ szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>53</b>
<b>Ryc.4.4.1.10</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $\Delta_{int}$ szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>54</b>
<b>Ryc.4.4.2.1</b> Przykładowy test liniowości w obszarze VLF dla funkcji rozdziału $Z(n,q)$ w grupie 20-letnich kobiet (A) i mężczyzn (B) z wysokim współczynnikiem współliniowości dla wszystkich wartości $q$ wynoszącym $r^2=0,99$ . Na czerwonych liniach regresji naniesiono obliczoną wartość w danym punkcie (kolor czarny) oraz wartości błędów (kolor zielony) obliczanych wg reguły $SD/\sqrt{n}$ .....	<b>56</b>
<b>Ryc.4.4.2.2</b> Funkcja $\tau(q)$ w grupie 20-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne $h,D(h)$ w zakresie odpowiadającym VLF.....	<b>57</b>
<b>Ryc.4.4.2.3</b> Funkcja $\tau(q)$ w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne $h,D(h)$ w zakresie odpowiadającym VLF .....	<b>57</b>
<b>Ryc.4.4.2.4</b> Sygnał wysumowany ( <i>int</i> ). Funkcja $\tau(q)$ w grupie 80-letnich kobiet i mężczyzn oraz korespondujące widma multifraktalne $h,D(h)$ w zakresie odpowiadającym VLF .....	<b>58</b>
<b>Ryc.4.4.2.5</b> Wykres rozrzutu i linie trendu globalnego wykładnika Hursta szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>58</b>

<b>Ryc.4.4.2.6</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $h_{max}$ szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>59</b>
<b>Ryc.4.4.2.7</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $\omega_{1/2}$ szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>60</b>
<b>Ryc.4.4.2.8</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $h_{left}$ szacowanego metodą MDFA w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>60</b>
<b>Ryc.4.4.2.9</b> Wykres rozrzutu i linie trendu parametru $\Delta_{int}$ szacowanego metodą WTMM w zależności od płci i wieku (A) oraz wartości średnie w poszczególnych grupach wiekowych kobiet i mężczyzn (B).....	<b>60</b>

## 9. Spis tabel

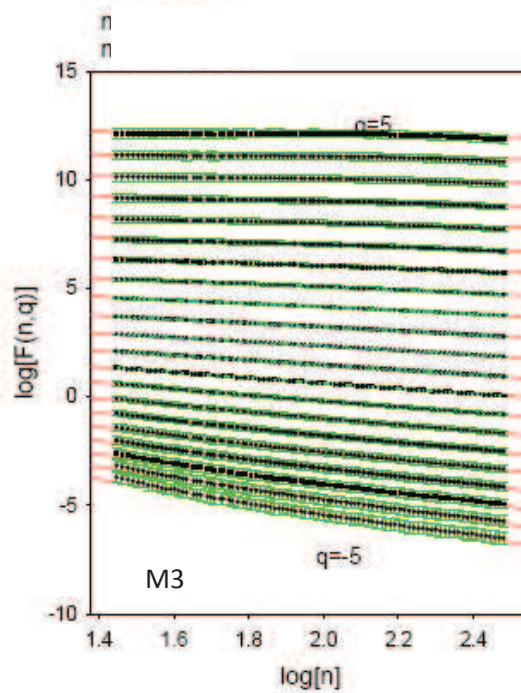
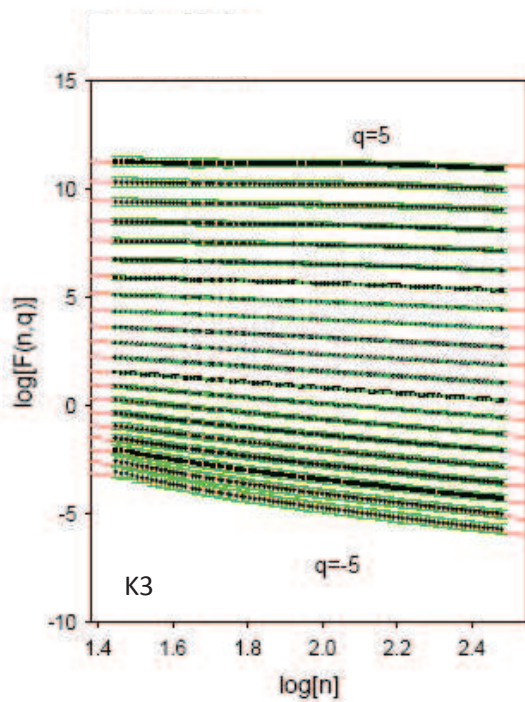
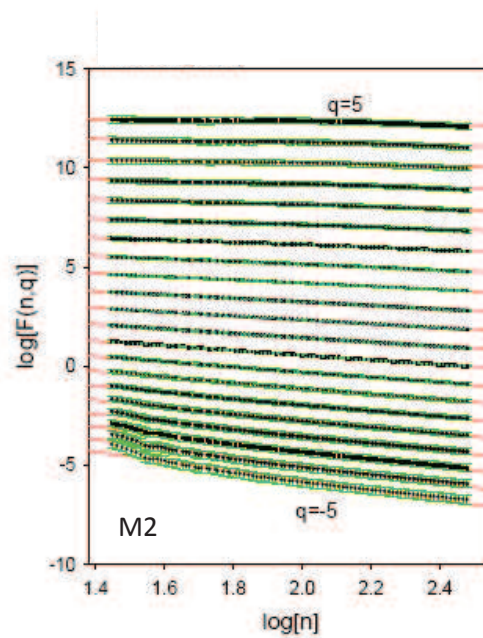
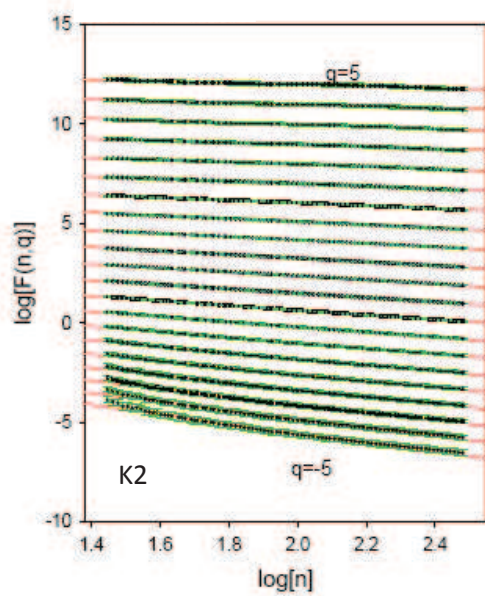
<b>Tab.1.3.1.1</b> Parametry czasowe klasycznej analizy zmienności rytmu serca wykorzystane w rozprawie, opracowano wg <sup>49</sup> .....	<b>17</b>
<b>Tab.1.3.1.2</b> Parametry częstotliwościowe analizy klasycznej wykorzystane w rozprawie, opracowano wg <sup>49</sup> .....	<b>17</b>
<b>Tab.4.1.1</b> Charakterystyka badanej grupy. W tabeli zestawiono wartość średnią w grupie kobiet i mężczyzn $\pm$ odchylenie standardowe (SD – <i>standard deviation</i> ).....	<b>37</b>
<b>Tab.4.1.2</b> Charakterystyka kobiet badanej grupy z podziałem na kategorie wiekowe: K2: 20-latki, K3: 30-latki...itd. W tabeli zestawiono wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>37</b>
<b>Tab.4.1.3</b> Charakterystyka mężczyzn badanej grupy z podziałem na kategorie wiekowe: M2: 20-latki, M3: 30- latki...itd. W tabeli zestawiono wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>38</b>
<b>Tab.4.2.1</b> Zestawienie parametrów analizy czasowej w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią $\pm$ SD.....	<b>42</b>
<b>Tab.4.2.2</b> Zestawienie parametrów analizy czasowej w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>42</b>
<b>Tab.4.2.3</b> Podsumowanie zmian parametrów analizy czasowej zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian ( $\downarrow$ - obniżenie wartości) u kobiet (K) i mężczyzn (M).....	<b>42</b>
<b>Tab.4.3.1</b> Zestawienie parametrów analizy częstotliwościowej w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>46</b>
<b>Tab.4.3.2</b> Zestawienie parametrów analizy częstotliwościowej w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>47</b>
<b>Tab.4.3.3</b> Podsumowanie zmian parametrów analizy częstotliwościowej zachodzących wraz z wiekiem z uwzględnieniem kierunku zmian ( $\downarrow$ - obniżenie wartości) u kobiet (K) i mężczyzn (M).....	<b>47</b>
<b>Tab.4.4.1.1</b> Zestawienie parametrów obliczonych metodą MDFA w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>54</b>
<b>Tab.4.4.1.2</b> Zestawienie parametrów obliczonych metodą MDFA w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>55</b>
<b>Tab.4.4.2.1</b> Zestawienie parametrów obliczonych metodą WTMM w kolejnych grupach wiekowych kobiet. W tabeli podano wartość średnią parametrów $\pm$ SD.....	<b>61</b>

**Tab.4.4.2.2** Zestawienie parametrów obliczonych metodą WTMM w kolejnych grupach wiekowych mężczyzn. W tabeli podano wartość średnią parametrów  $\pm$  SD.....**62**

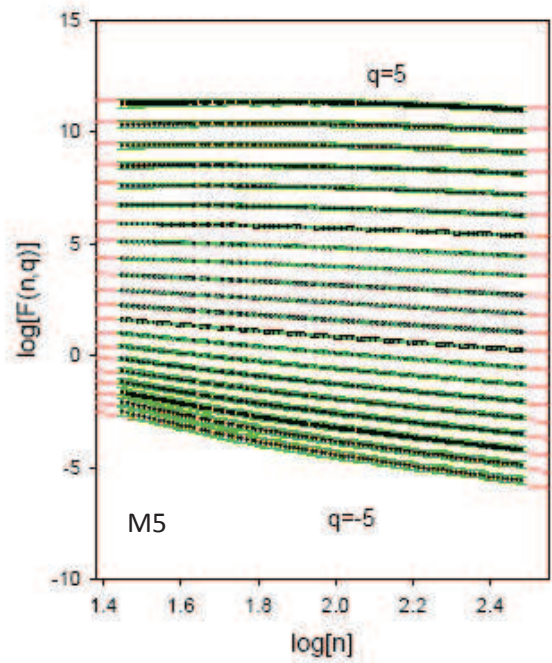
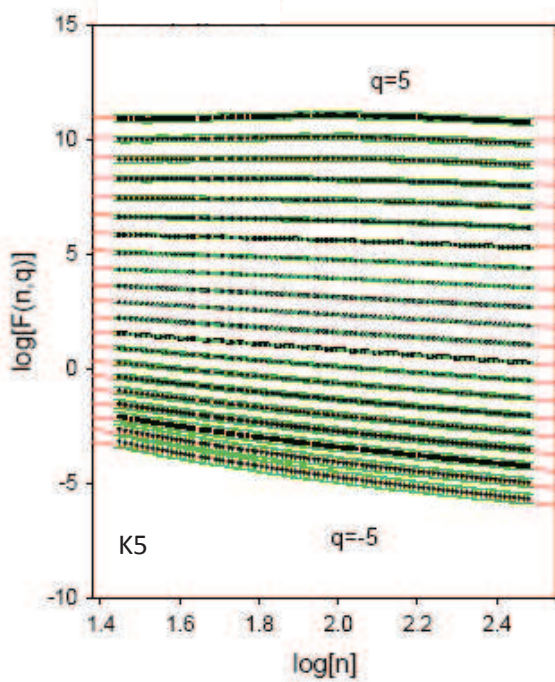
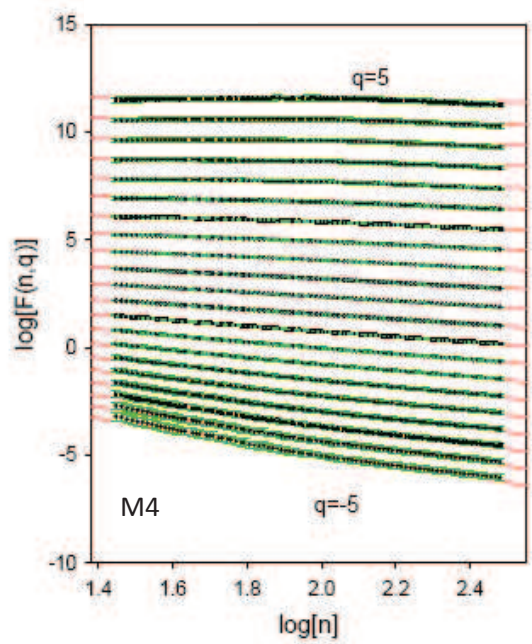
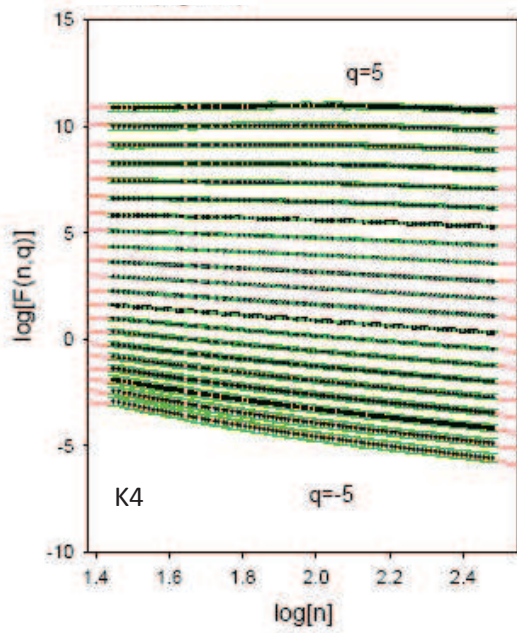
**Tab.4.4.2.3** Zestawienie zmian zachodzących z wiekiem w zakresie poszczególnych parametrów wyznaczanych metodą MDFA i WTMM w grupie kobiet (K) i mężczyzn (M).....**62**

## 10. Aneks

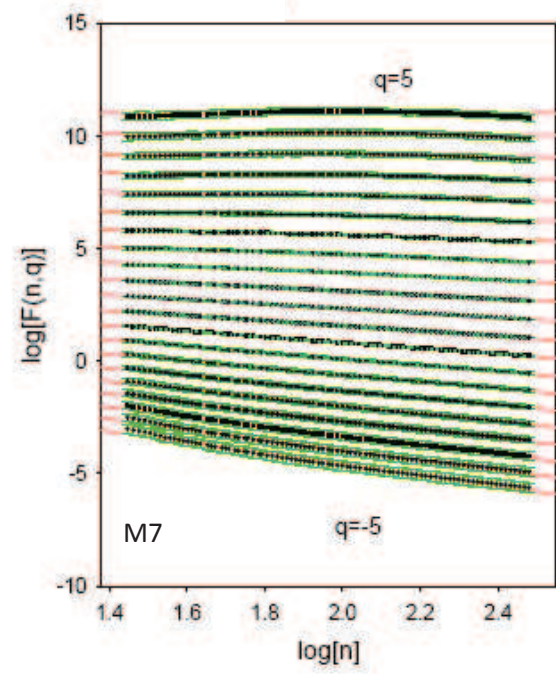
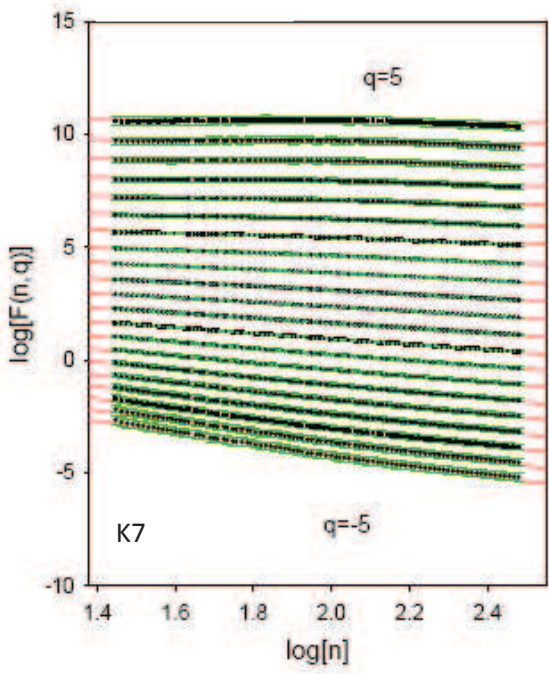
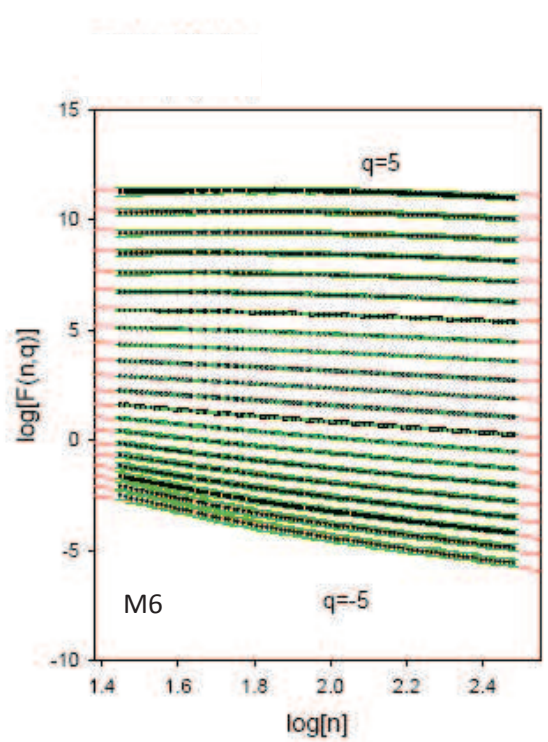
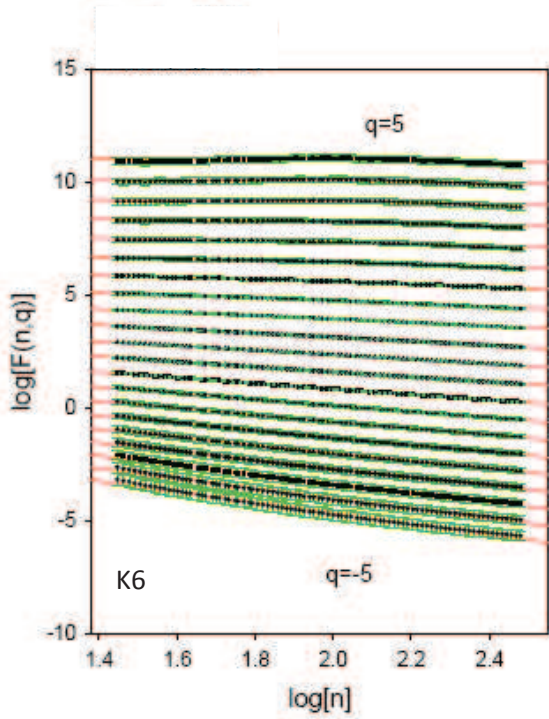
### 10.1 Zestaw funkcji rozdziału uzyskanych metodą MDFA dla poszczególnych grup wiekowych kobiet i mężczyzn

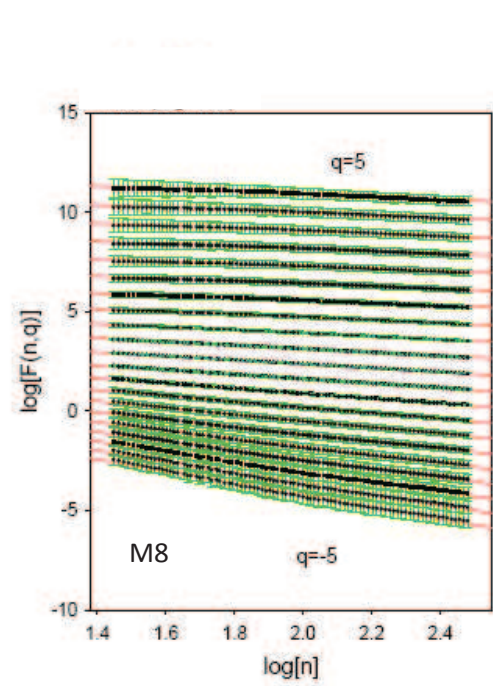
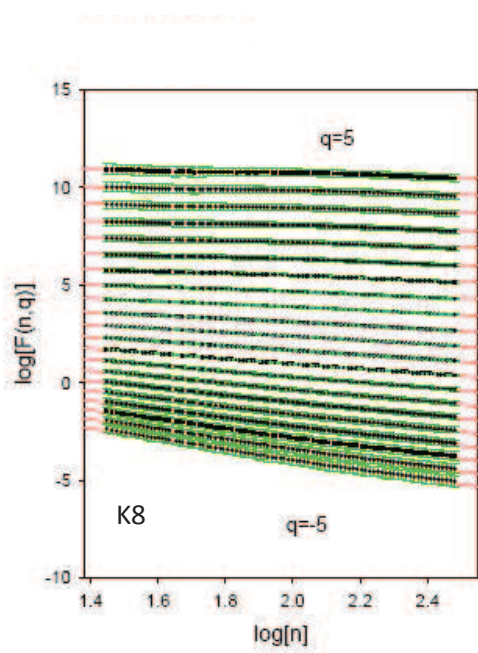




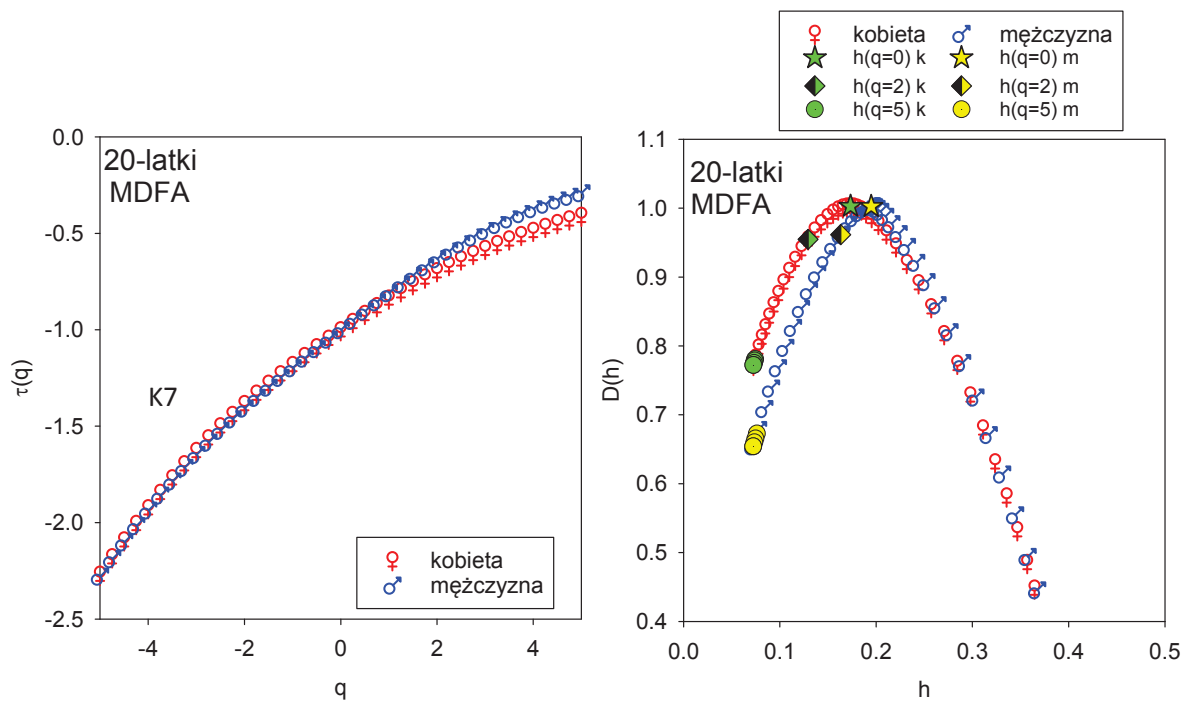


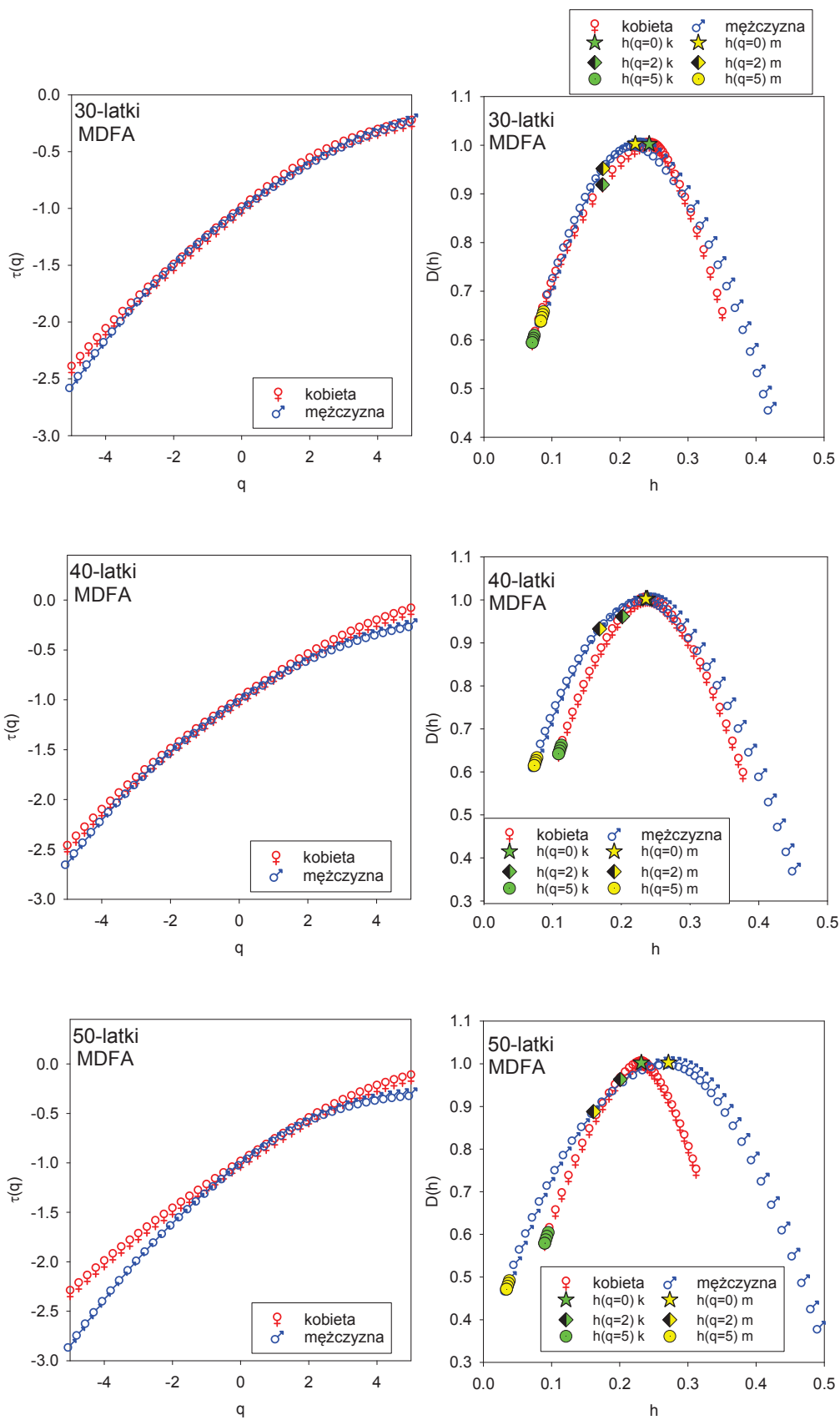


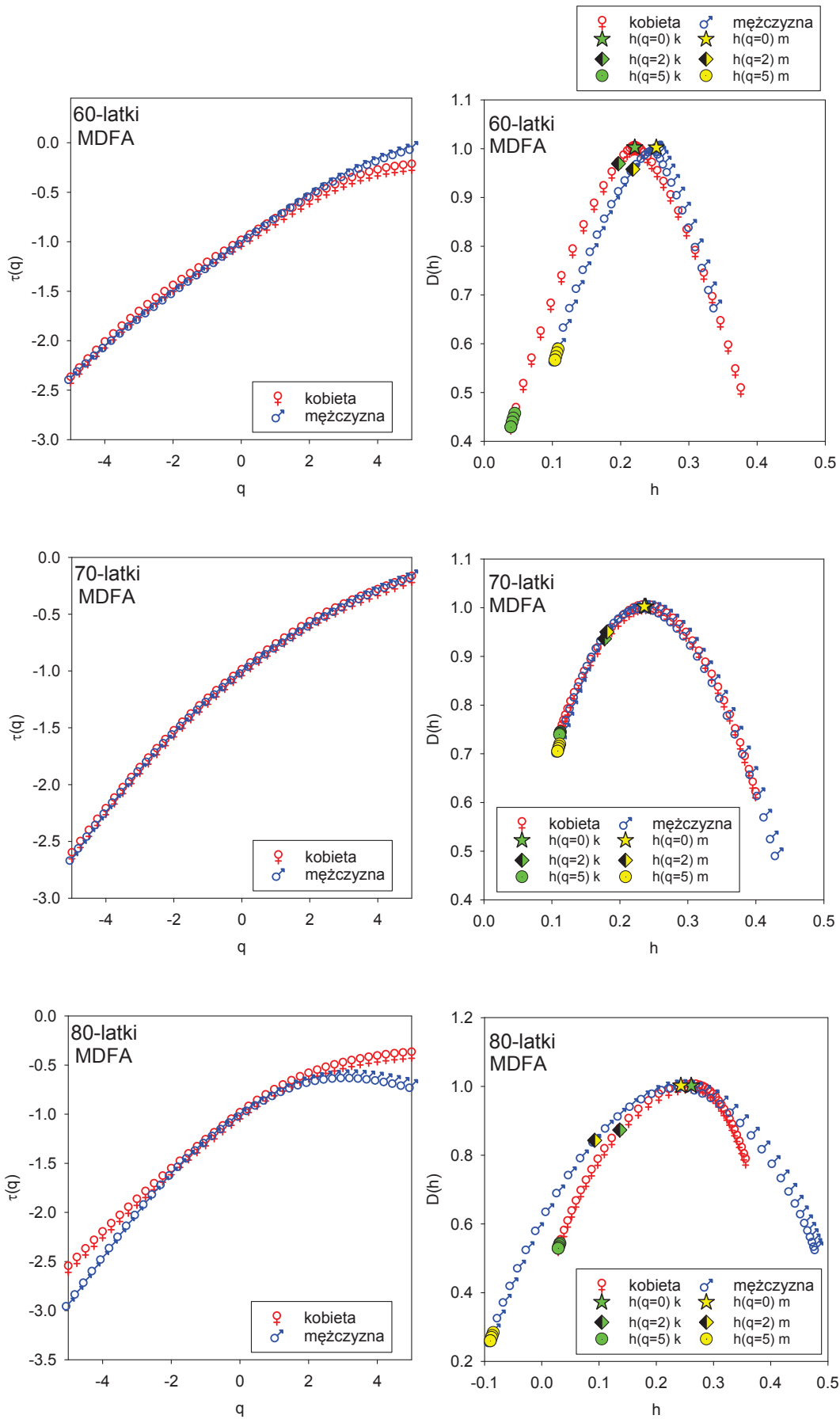




**10.2 Zestaw funkcji  $\tau(q)$  oraz korespondujące widma multifraktalne uzyskane metodą MDFA dla poszczególnych grup wiekowych kobiet i mężczyzn**



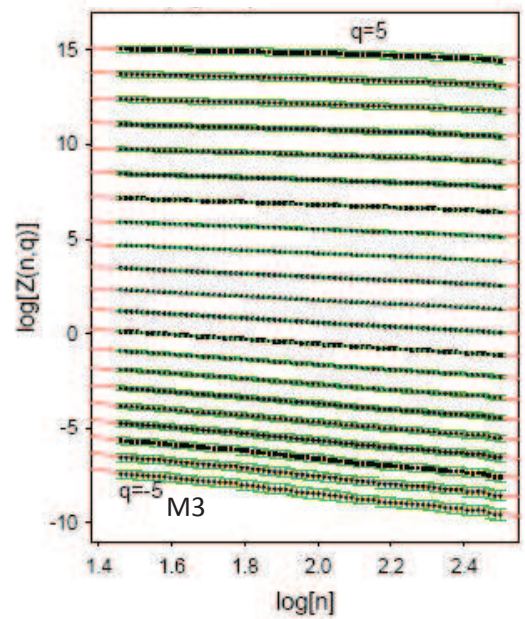
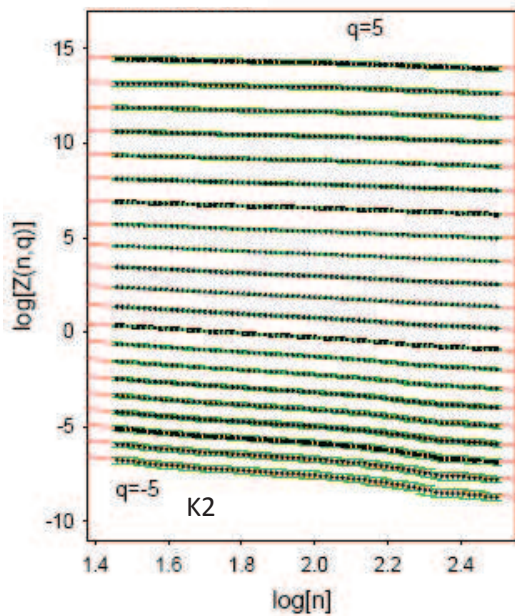
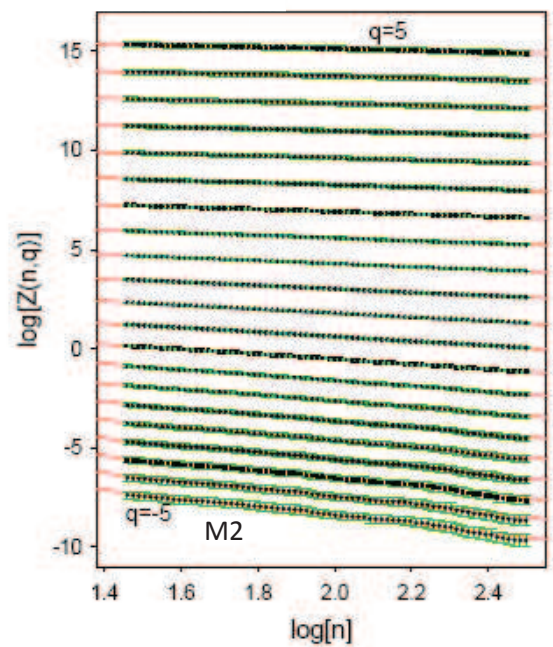
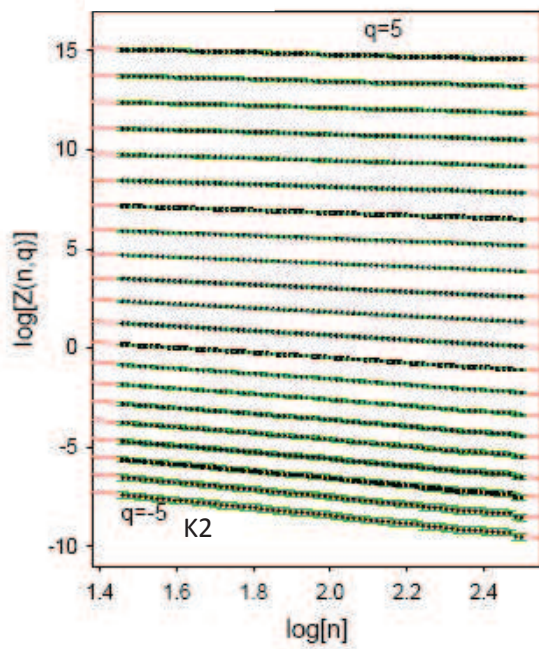


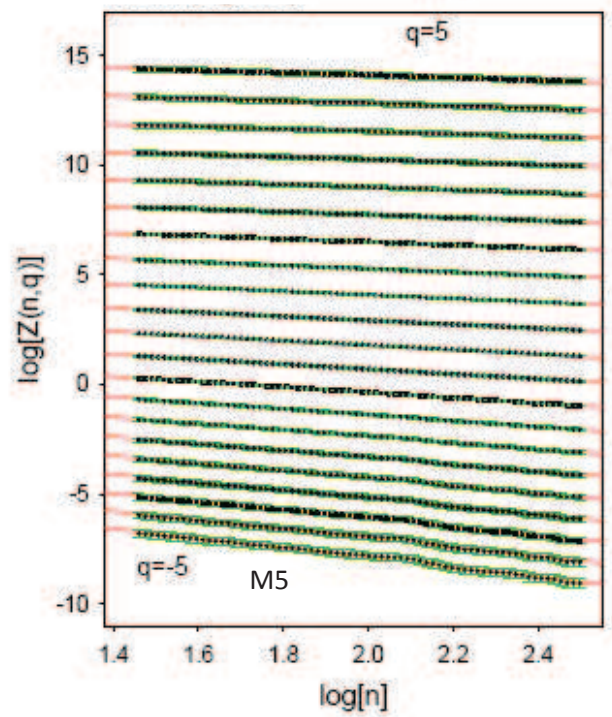
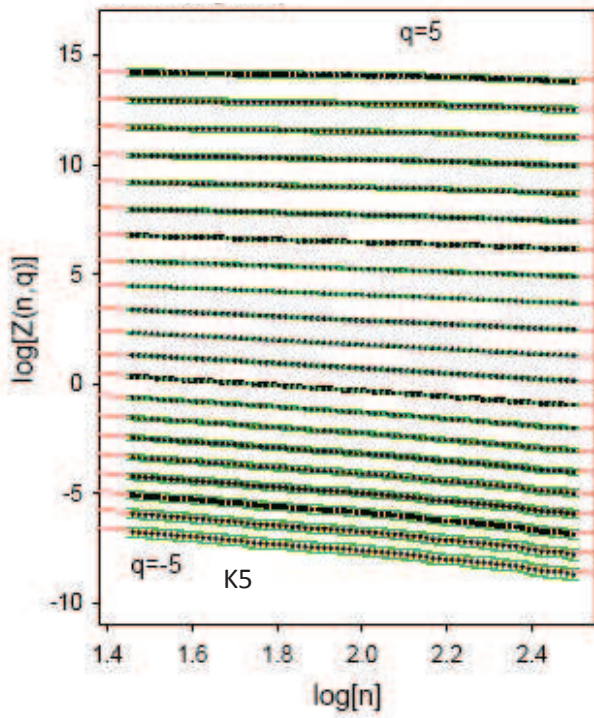
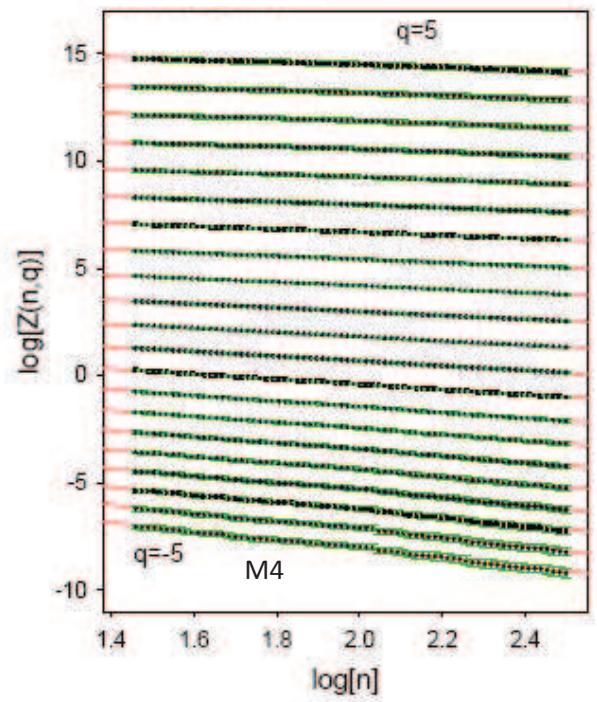
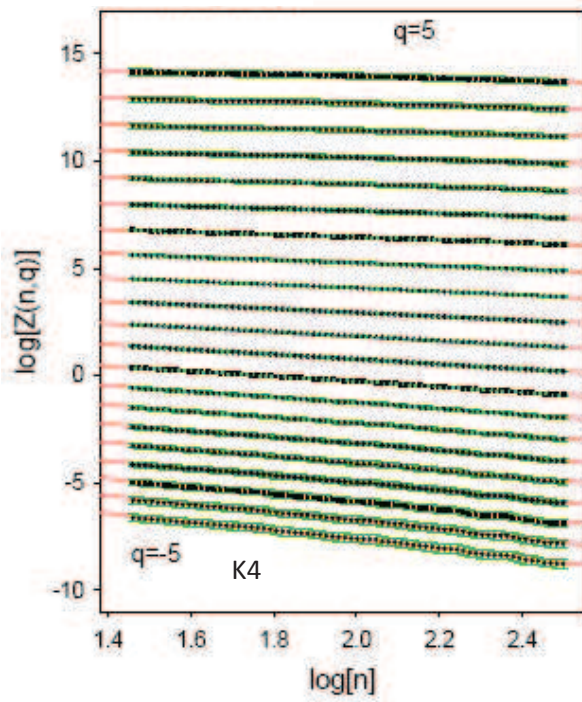




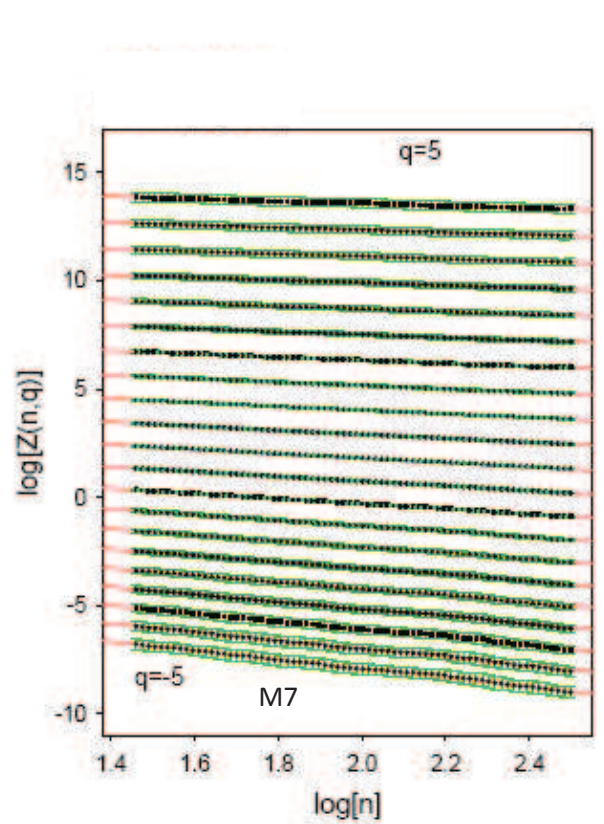
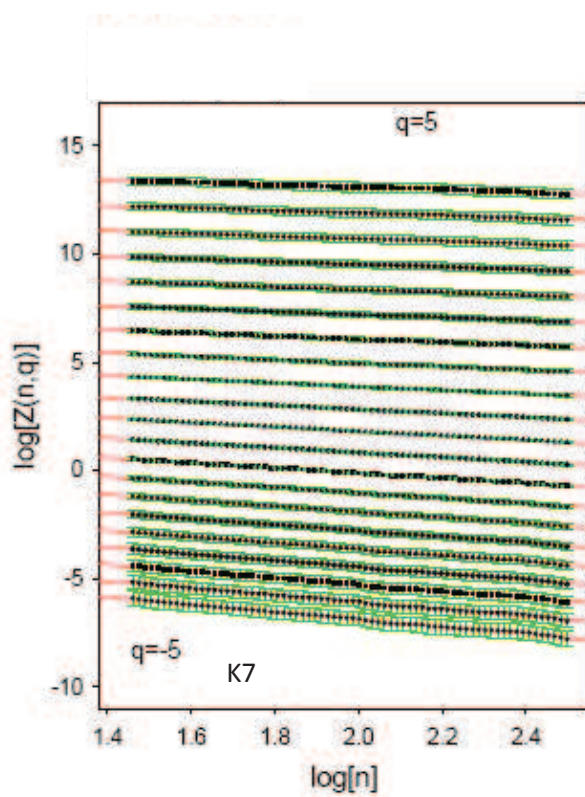
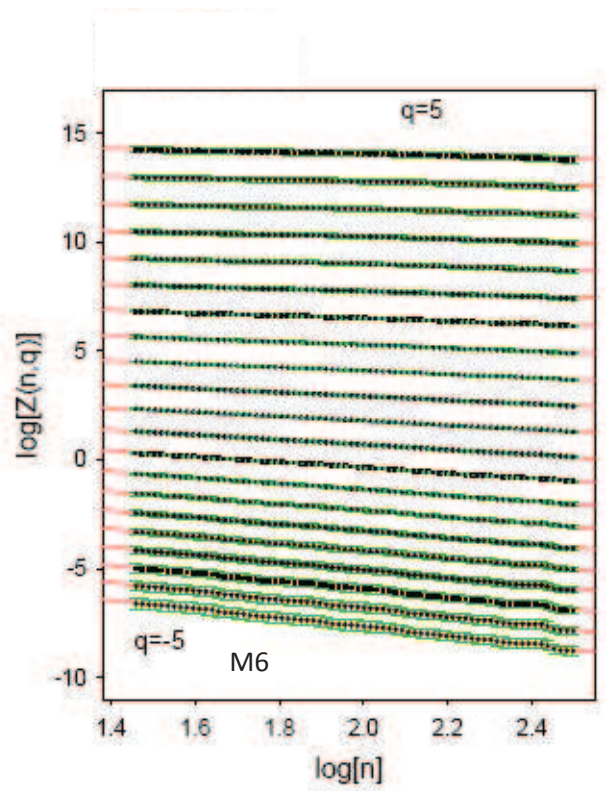
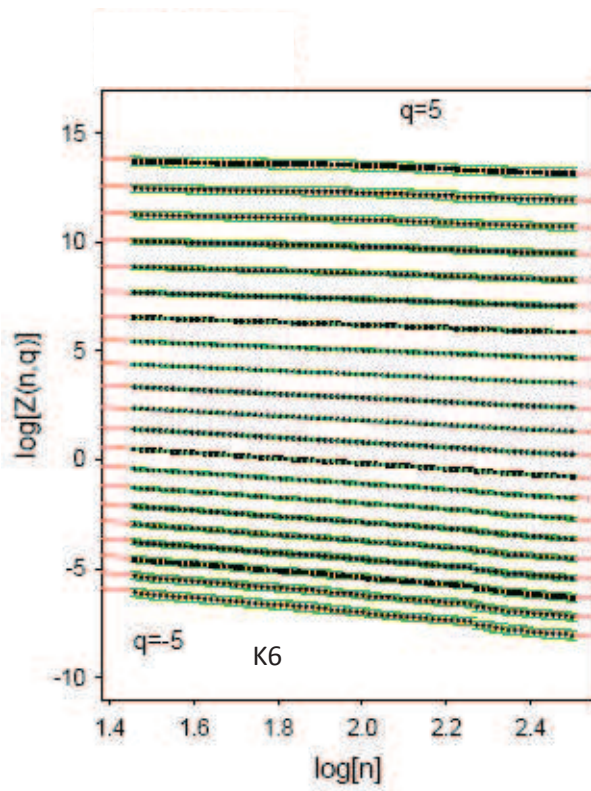
### 10.3 Zestaw funkcji rozdziału uzyskanych metodą WTMM dla poszczególnych grup

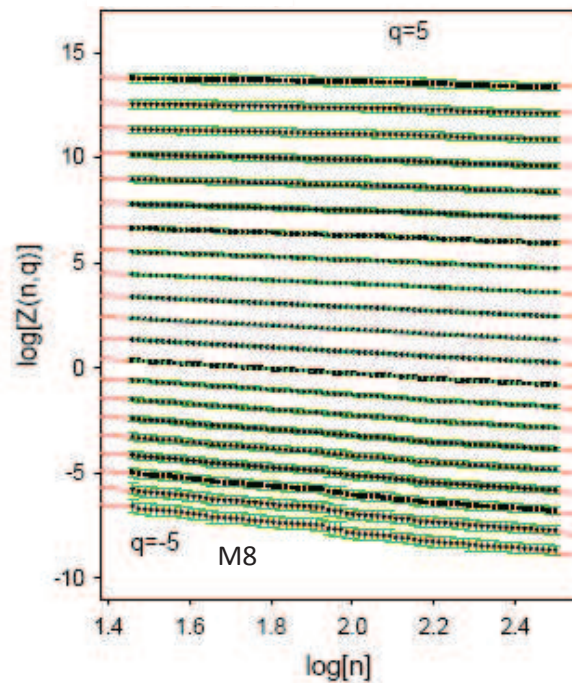
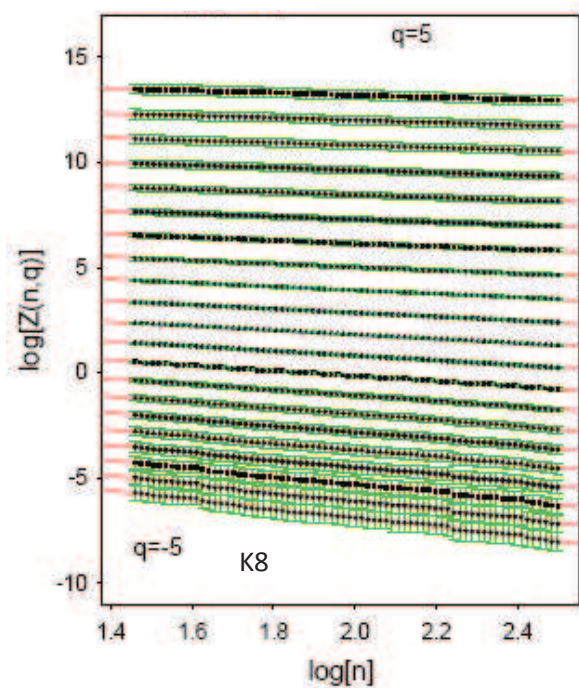
wiekowych kobiet i mężczyzn



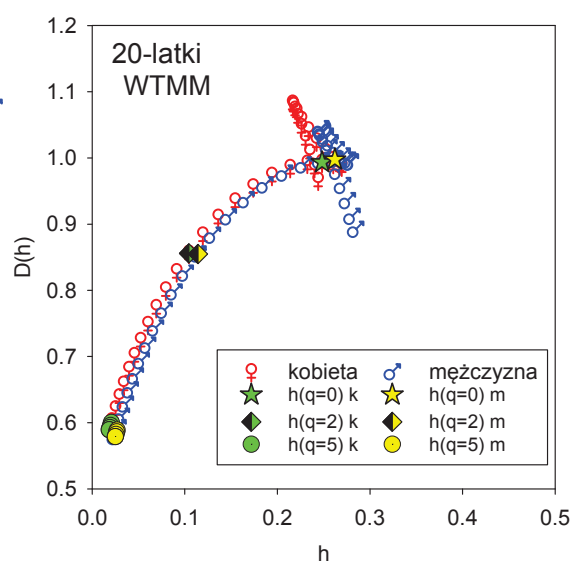
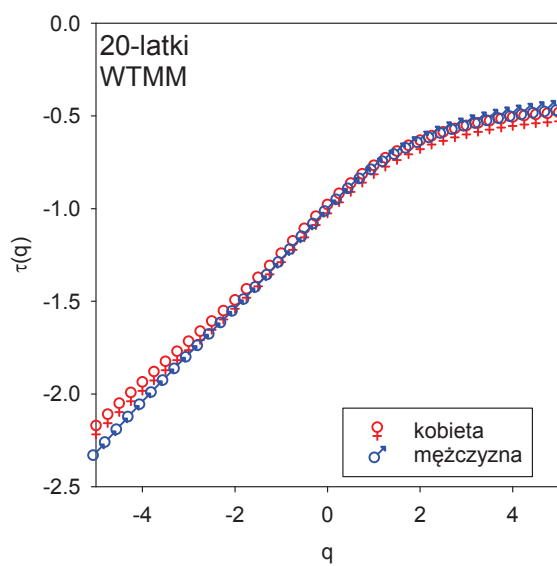




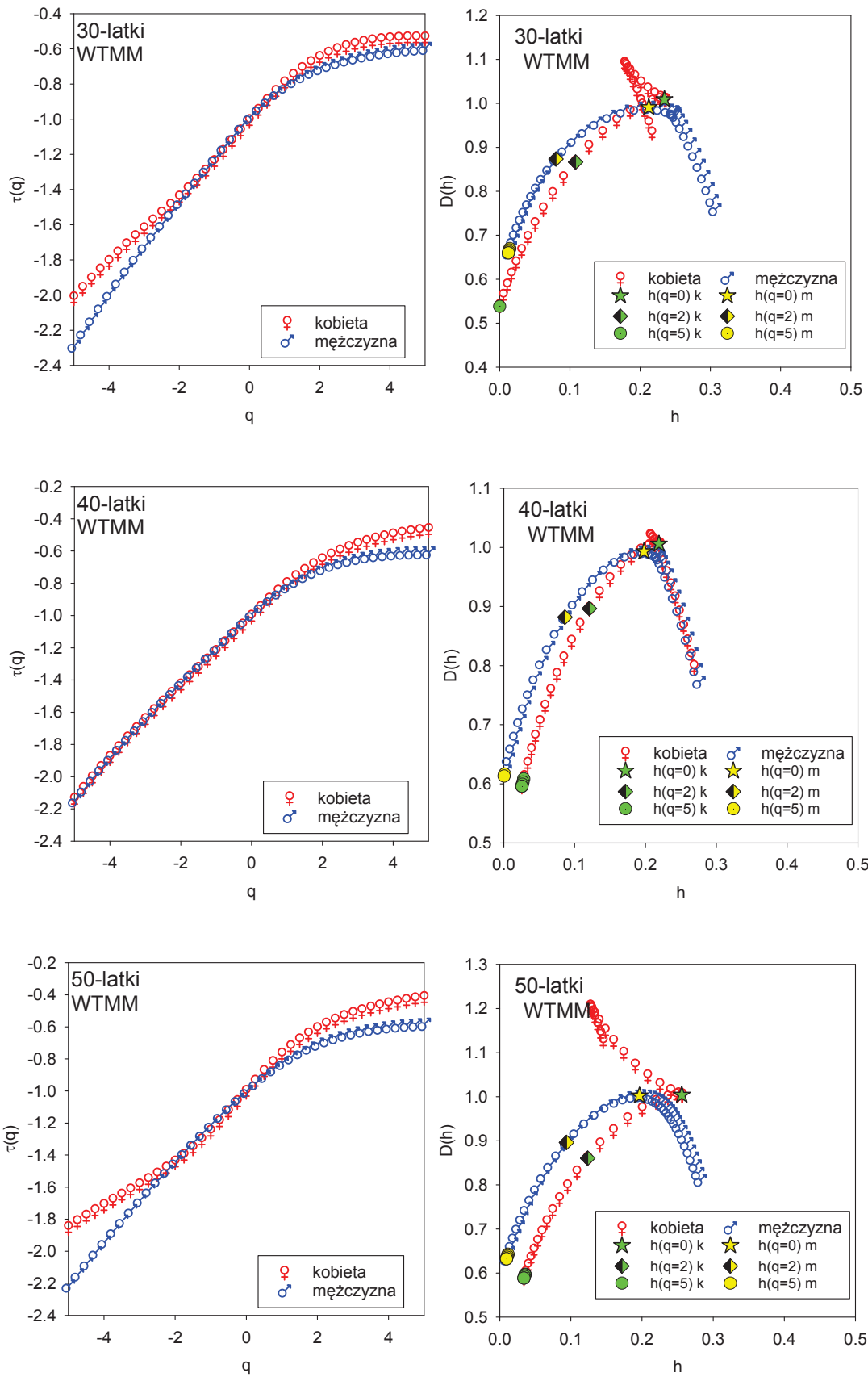


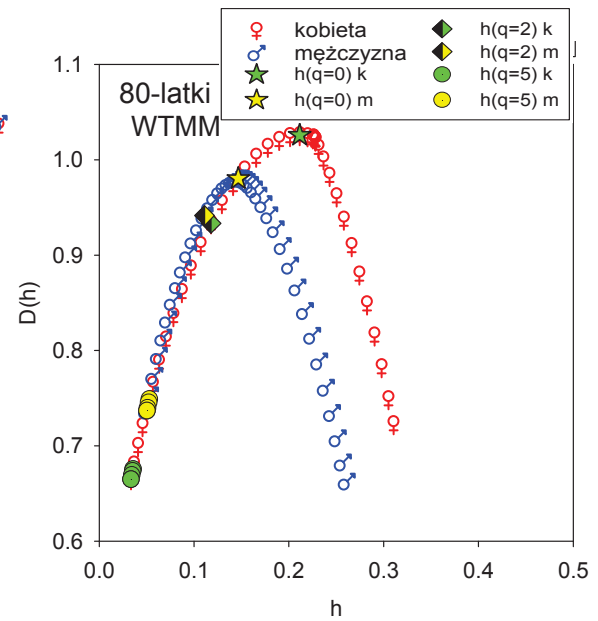
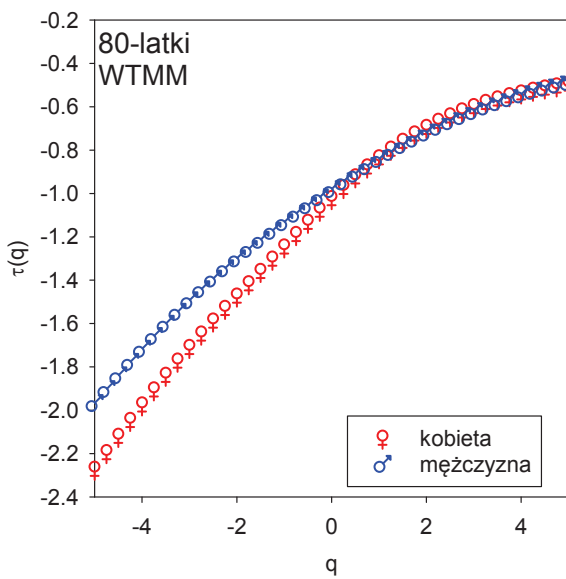
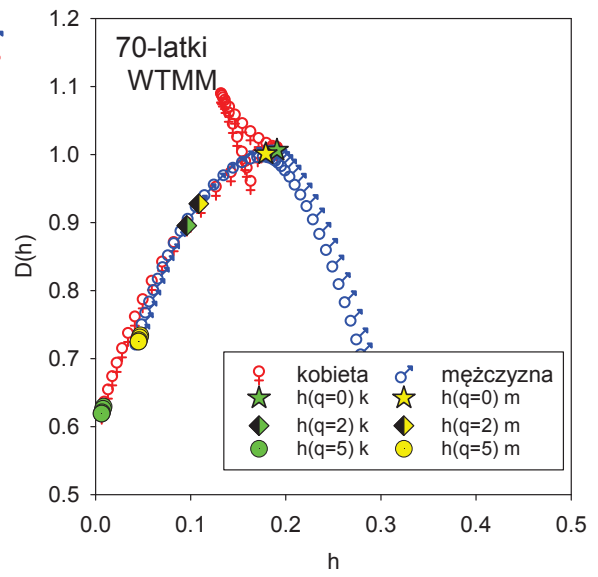
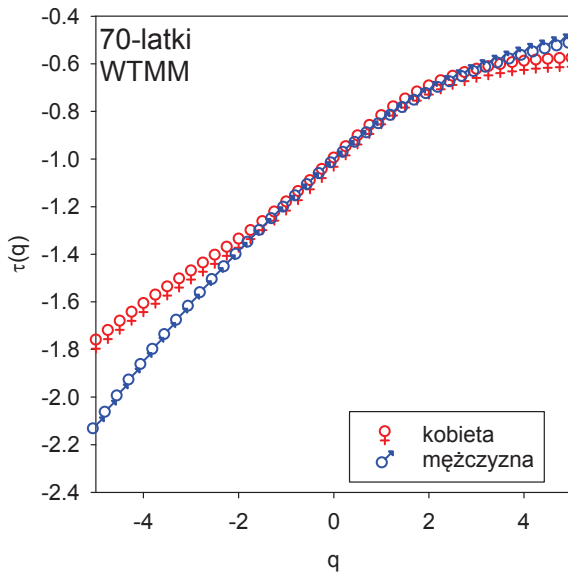
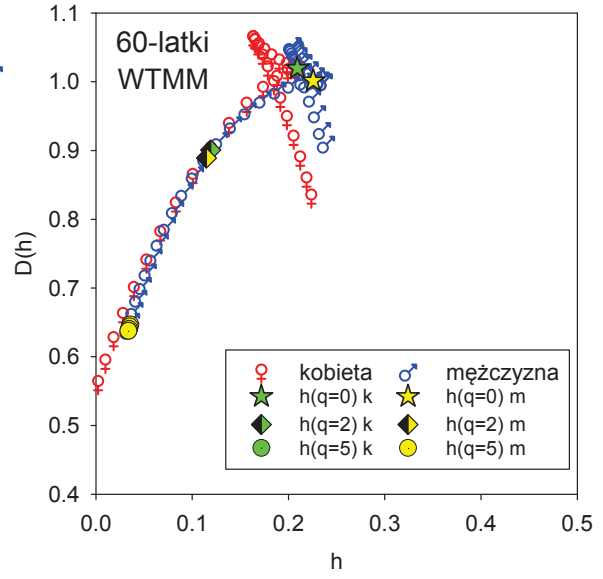
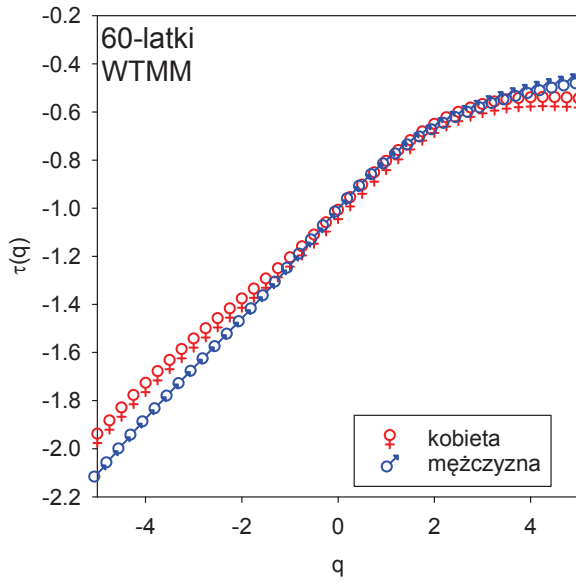


**10.4 Zestaw funkcji  $\tau(q)$  oraz korespondujące widma multifraktalne uzyskane metodą WTMM dla poszczególnych grup wiekowych kobiet i mężczyzn**









## 11. Bibliografia

1. Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev.* 1929;9(3),399-431.
2. Traczyk WZ, Trzebski A (red). Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wyd. III, PZWL, Warszawa, 2007.
3. Grupa Robocza powołana przez Zarząd Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. *Kardiologia Polska.* 2008; 68 (supl. IV).
4. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. Układ naczyniowy. Wyd. VII, PZWL, Warszawa,1993.
5. Bleeker WK, Mackaay AJC, Masson-Pévet M, Bouman LN, Becker AE. Functional and morphological organization of the rabbit sinus node. *Circ Res.*1980;46(1):11–22.
6. James TN, Sherf L, Fine G, Morales AR. Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. *Circulation.* 1966;34(1):139-163.
7. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. *Cardiovasc Res.* 2000;47(4):658-687.
8. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation.* 2007; 115(14):1921-1932.
9. Schuessler RB, Boineau JP, Bromberg BI. Origin of the sinus impulse. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(3):263–274.
10. Boyett MR, Honjo H, Yamamoto M, Nikmaram MR, Niwa R, Kodama I. Downward gradient in action potential duration along conduction path in and around the sinoatrial node. *Am J Physiol.* 1999;276:H686-H689.
11. Boyett MR, Inada S, Yoo S, Li J, Liu J, Tellez J, Greener ID, Honjo H, Billeter R, Lei M, Zhang H, Efimov IR, Dobrzynski H. Connexins in the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Adv Cardiol.*2006;42:175-197.
12. Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev.* 1993;73(1):197-227.
13. DiFrancesco D.  $I_f$  inhibition: a novel mechanism of action. *Eur Heart J.* 2003;5(suppl G): G19-G25.
14. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of

heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59(2):178-193.

15. Taylor JA., Myers CW, Halliwill JR, Seidel H, Eckberg DL. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: Implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(6):H2804-H2814.

16. Koizumi K., Terui N, Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *J Auton Nerv Syst.*1985;12(2-3):251-259.

17. Makowiec D, Wdowczyk-Szulc J, Żarczyńska-Buchowiecka M, Gruchała M, Rynkiewicz A. Study heart rate by tools from complex networks. *Acta Phys Pol B Proceedings.* 2011;(suppl 4):139-153.

18. Brodde OE, Bruck H, Leinweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol.* 2001;96(6):528-538.

19. Rodefeld MD, Beau SL, Schuessler RB, Boineau JP, Saffitz JE. Beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptor densities in the human sinoatrial node: identification of a high beta 2-adrenergic receptor density. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(11):1039-1049.

20. Sakmann B, Norma A, Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K<sup>+</sup> channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature.* 1983;303(5914):250-253.

21. DiFrancesco D, Tromba C. Muscarinic control of the hyperpolarization-activated current (I<sub>h</sub>) in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol (Lond).* 1988;405:493-510.

22. Spear JF, Kronhaus KD, Moore EN, Kline RP. The effect of brief vagal stimulation on the isolated rabbit sinus node. *Circ Res.* 1979;44(1):75-88.

23. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Turianikova Z, Javorka K, Calkovska A, Javorka M. Heart rate variability: an index of the brain-heart interaction. W: Yamada T (red).Tachycardia. InTech, 2012.

24. Conci F, Di Rienzo M, Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(5): 621-631.

25. Andresen MC, Kunze DL. Nucleus tractus solitarius - gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol.* 1994;56:93-116.

26. Dampney RAL, Coleman MJ, Fontes MAP, Hirooka Y, Horiuchi J, Li Y.W, Polskon JW, Potts PD, Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(4):261-268.

27. Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(1):H6–H20.
28. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220-222.
29. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84(2):482-492.
30. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:H151–153.
31. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*. 2006;44(12):1031-1051.
32. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1985;249:H867-H875.
33. Sin PY, Galletly DC, Tzeng YC. Influence of breathing frequency on the pattern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure: old questions revised. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298(5):H1588-H1599.
34. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975;39(5):801-805.
35. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*. 2002;542(3):669-683.
36. De Broer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol*. 1987;253:H680-H689.
37. Berntson GG, Bigger TJ Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretative caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34(6):623-648.
38. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(5):1139-1148.
39. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res*. 2011; 21(3):133-141.

40. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B, Tavazzi L, Bernardi L. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci (Lond)*. 1995; 88(1):103-109.
41. Lipsitz LA. Age-related changes in the "complexity" of cardiovascular dynamics: a potential marker of vulnerability to disease. *Chaos*. 1995;5(1):102-109.
42. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-883.
43. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91(7):1936-1943.
44. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, Migaux ML, Morgano G, Bianchi V, Salemme L, Valva G, Condorelli M. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90(1):108-113.
45. Zhang YH, Song YC, Zhu J, Hu TH, Wan LL. Effects of enalapril on heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1995;76(14):1045-1048.
46. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-Interval oscillations in humans. *Circulation*. 1998;98(6):547-555.
47. Kaufman ES, Bosner MS, Bigger JT Jr, Stein PK, Kleiger RE, Rolnitzky LM, Steinman RC, Fleiss JL. Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1993;72(1):95-99.
48. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
49. Gałaska R. Analiza fraktalna zmienności rytmu zatokowego u pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory mięśnia sercowego. Rozprawa doktorska. Gdańsk, 2006.
50. Lipsitz LA., Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation*. 1990;81(6):1803-1810.
51. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med*. 1999; 50:249-261.
52. Verlinde D, Beckers F, Ramaekers D, Aubert AE. Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes. *Auton Neurosci*. 2001;90 (1-2):138-141.

53. Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. *J Gerontol.* 1991;46(3):M99-M106.
54. 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(3):593-601.
55. O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J.* 55(4):348-354.
56. Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(7):1700-1707.
57. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(6):H2560-H2570.
58. Vandeput S, Verheyden B, Aubert AE, Van Huffel S. Nonlinear heart rate dynamics: circadian profile and influence of age and gender. *Med Eng Phys.* 2012;34(1):108–117.
59. Schmitt DT, Ivanov PCh. Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: a new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(5):R1923-R1937.
60. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers: is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J.* 1998;19:1334-1341.
61. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93(3):381-385.
62. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):391-393.
63. Makowiec D, Rynkiewicz A, Gałaska R, Wdowczyk-Szulc J, Żarczyńska-Buchowiecka M. Reading multifractal spectra: aging by multifractal analysis of heart rate. *Electrophys Lett.* 2011;94:68005.
64. Vanoli E, Adamson PB, Lin B, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages: a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation.* 1995;91(7):1918-1922.



65. Zemaityte D, Varoneckas G, Plauska K, Kaukenas J. Components of the heart rhythm power spectrum in wakefulness and individual sleep stages. *Int J Psychophysiol.* 1986;4(2): 129–141.
66. Berlad I, Shlitner A, Ben-Haim S, Lavie P. Power spectrum analysis and heart rate variability in stage 4 and REM sleep: evidence for state-specific changes in autonomic dominance. *J Sleep Res.* 1993;2(2):88-90.
67. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Laura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984;311(13):819-823.
68. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256–262.
69. Guo N, Lu Z, Xue X, Shu J, Liu S. Assessment of autonomic function in patients with acute myocardial infarction or diabetes mellitus by heart rate variability, ventricular late potential and QT dispersion. *Hypertens Res.* 2000;23(4):367-370.
70. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, Ceconi C, Cerutti S, Tavazzi L. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J.* 1994;71(5):422-430.
71. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989; 64(18):1162-1167
72. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):444-449
73. Chen JL, Chiu HW, Tseng YJ, Chu WC. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):611-616.
74. Looser RR, Metzenthin P, Helfricht S, Kudielka BM, Loerbroks A, Thayer JF, Fisher JE. Cortisol is significantly correlated with cardiovascular responses during high level of stress in critical care personnel. *Psychosom Med.* 2010;72(3):281-289.
75. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993;88(1):180-185.
76. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, Casati R, Masu AM, Longoni P, Tinelli M, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens.* 1991;9(9): 831-838.



77. Takalo R, Korhonen I, Sorsa H, Majahalme S, Tuomisto M, Turjanmaa V. Wide-band spectral analysis of blood pressure and RR interval variability in borderline and mild hypertension. *Clin Physiol*. 1999;19(6):490-496.
78. Barbosa Filho FJ, Barbosa PR, Cordovil I. Autonomic modulation of the heart in systemic arterial hypertension. *Arq Bras de Cardiol*. 2002;78(2):189-195.
79. Lekakis JP, Zakopoulos NA, Protogerou AD, Kotsis VT, Papaioannou T, Stamatelopoulos KS, Tsitsiricos MD, Pitiriga VCh, Papamichael CM, Toumanides ST, Mavrikakis ME. Cardiac hypertrophy in hypertension: relation to 24-h blood pressure profile and arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2004;97(1):29-33.
80. Makowiec D, Kryszewski S, Graff B, Wdowczyk-Szulc J, Żarczyńska-Buchowiecka M, Gruchała M, Rynkiewicz A. Network representation of cardiac interbeat intervals for monitoring restitution of autonomic control for heart transplant patients. Proceedings of the ESGCO 2012, Kazimierz Dolny, Polska.
81. Peng C-K, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley E, Goldberger AL. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys Rev Lett*. 1993;70(9):1343-1346.
82. Lacasa L, Nunez A, Roldan E, Parrondo JMR, Luque B. Time series irreversibility: a visibility graph approach. *Eur Phys J B*. 2012;85: 217.
83. Schreiber T, Schmitz A. Surrogate time series. *Physica D*. 2000;142: 346-382.
84. Gleick J. Chaos. Narodziny nowej nauki. Wyd.I, Zysk i S-ka, Poznań, 1996.
85. Peng C-K, Havlin S, Stanley HE, Golberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*.1995; 5(1):82-87.
86. Marsh DJ, Osborn JL, Cowley AW Jr. 1/f fluctuations in arterial pressure and regulation of renal blood flow in dogs. *Am J Physiol*. 1990;258:F1394-F1400.
87. Goldberger AL, Kobalter K, Bhargava V. 1/f –like scaling in normal neutrophil dynamics: implications for haematologic monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1986;33(9):874-876.
88. Glass L. Introduction to controversial topics in nonlinear science: is the normal heart Rate chaotic? *Chaos*. 2009;19(2):028501.
89. Ruelle D. Where can one hope to profitably apply the ideas of chaos? *Phys Today*. 1994; 47 (7):24–30.
90. Sassi R, Signorini MG, Cerutti S. Multifractality and heart rate variability. *Chaos*. 2009;19(2):028507.

91. Ivanov PCh, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature (Lond)*. 1999;399(6735):461-465.
92. Guevara MR, Glass L, Shrier A. Phase locking, period-doubling bifurcations, and irregular dynamics in periodically stimulated cardiac cells. *Science*. 1981;18:214(4527):1350-1353.
93. Mandelbrot BB. The fractal geometry of nature. WH Freeman and Company, 1997, New York.
94. Peitgen HO, Jurgens H, Saupe D. Granice chaosu. Fraktale. Cz. 1. Wyd. III. PWN, 2002, Warszawa.
95. McGuire M. An eye for fractals. A graphic and photographic essay. Addison-Wesley Publishing Company Inc, 1991, Redwood City, California, USA.
96. Internet: <http://strims.pl/s/Matematyka/t/3f1ni8/prosty-generator-fraktali-online-wybiez-liczbe-segmentow-uloz-je-w-jakis-wzor-i-zobacz-co>.
97. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Peng C-K, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(suppl. 1):2466-2472.
98. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1395-1402.
99. Tapanainen JM, Thomsen PE, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkikallio TH, Still AM, Lindgren KS, Huikuri HV. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(4):347-352.
100. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F. Circadian rhythmic fractal scaling of heart rate variability in health and coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 1997;20(7):631-638.
101. Guzzetti S, Mezzetti S, Magatelli R, Porta A, De Angelis G, Rovelli G, Malliani A. Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci*. 2000;86(1-2):114-119.
102. Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, Malliani A. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res*. 1996;31(3):441-446.
103. Lin LY, Lin JL, Du CC, Lai LP, Tseng YZ, Huang SK. Reversal of deteriorated fractal behavior of heart rate variability by beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(1):26-32.

104. Ivanov PCh, Nunes Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Stanley HE, Struzik ZR. From  $1/f$  noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. *Chaos*. 2001;11(3):641-652.
105. Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Huikuri HV. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(3):H1400-H1416.
106. Kantelhardt JW, Zschiegner SA, Bunde A, Havlin S, Koscielny-Bunde E, Stanley HE. Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. *Physica A*. 2002;316:87-114.
107. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *La ncet*. 1996;347(9011):1312-1314.
108. Kobayashi M, Musha T.  $1/f$  fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1982;29(6):456-457.
109. Hurst HE. The Nile. Constable, 1952, London.
110. Orzeszko W. Wymiar fraktalny szeregów czasowych a ryzyko inwestowania. *Acta Univ Nicol Copern*. 2010;397:57-70.
111. Havlin S, Selinger RB, Schwartz M, Stanley HE, Bunde A. Random multiplicative processes and transport in structures with correlated spatial disorder. *Phys Rev Lett*. 1988;61(13):1438-1441.
112. Peng C-K, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Sciortino F, Simons M, Stanley HE. Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature*. 1992;356(6365):168-170.
113. Makowiec D, Kryszewski S, Wdowczyk-Szulc J, Żarczyńska-Buchowiecka M, Gruchała M, Rynkiewicz A. Multifractal age? Multifractal analysis of cardiac interbeat intervals in assessing of healthy aging. Proceedings of the ESGCO 2012, Kazimierz Dolny.
114. Binney JJ, Dowrick NJ, Fisher AJ Newman MEJ. The theory of critical phenomena. An Introduction to the renormalization group. Oxford University Press Inc, 1992, New York.
115. Riedi HR. Multifractal processes. W: Long-range dependence: theory and applications. (red.) Doukhan P, Oppenheim G, Taqqu MS. Birkhauser, 2001, Cambridge.
116. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of "complexity" and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*. 1992;267(13):1806-1809.

117. Wejer D, Makowiec D, Struzik ZR, Żarczyńska-Buchowiecka M, Rynkiewicz A. Effect of editing of RR-interbeat intervals on nonlinear indices of heart rate variability. *Cardiology Meets Physics and Mathematics Workshop 2013, Kościelisko*.
118. SW Smith. *The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing*. California Technical Publishing, 1997, San Diego.
119. Chen Z, Ivanov PCh, Hu K, Stanley HE. Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2002;65:041107.
120. Arneodo A, Grasseau G, Holschneider M. Wavelet transform of multifractals. *Phys Rev Lett*. 1988;61(20):2281-2284.
121. Penzel T, Kantelhardt JW, Lo CC, Voigt K, Vogelmeier C. Dynamics of Heart Rate and sleep stages in normals and patients with sleep apnea. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(suppl. 1):S48-S53.
122. Brandenberger G, Viola AU, Ehrhart J, Charloux A, Geny B, Piquard F, Simon Ch. Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep. *J Sleep Res*. 2003;12(3):173-180.
123. Simpson DM, Wicks R. Spectral analysis of heart rate indicates reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. *J Gerontol*. 1988;43(1):M21-M24.
124. Makowiec D, Rynkiewicz A, Wdowczyk-Szulc J, Żarczyńska-Buchowiecka M, Gałąska R, Kryszewski S. Aging in autonomic control by multifractal studies of cardiac interbeat intervals in the VLF band. *Physiol Meas*. 2011;32(10):1681-1699.
125. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Myśliński W, Hanzlik J. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol*. 2005; 38(3):239-243.
126. Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de Borne P. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation*. 2001;103(1):84-88.
127. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-1273.
128. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000; 284(7):861-868.
129. Espritu JR. Aging-related sleep changes. *Clin in Geriatr Med*. 2008; 24 (1):1-4.
130. Landolt HP, Borblély AA. Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112(2):369-377.

131. Makowiec D, Gałąska R, Gruchała M, Rynkiewicz A, Wdowczyk-Szulc J. Ocena mechanizmów kontroli rytmu serca poprzez analizę multifraktałną serii RR zatokowego rytmu serca. Sprawozdanie merytoryczne z projektu badawczego PB/1921/H03/2008/34, IFTiA UG, 2011.
132. Gałąska R, Makowiec D, Dudkowska A, Koprowski A, Fijałkowski M, Rynkiewicz A. Multifractal estimates of heart rate dynamics in different power spectrum ranges. *Circulation*. 2010; 122(2):121.
133. Goldberger AL, Rigney DR, Mietus J, Antman EM, Greenwald S. Nonlinear dynamics in sudden cardiac death syndrome: heartrate oscillations and bifurcations. *Experientia*. 1988; 44: 983-7.
134. Baillie RT , Cecen AA, Erkal C. Normal heartbeat series are nonchaotic, nonlinear, and multifractal: new evidence from semiparametric and parametric tests. *Chaos*. 2009;19(2): 028503.
135. Diosdado AM, Cruz HR, Hernandez DB, Coyt GG. Analysis of correlations in heart dynamics in wake and sleep phase. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:1992-1995.
136. Kitney I. Beat-to-beat interrelationships between heart rate, blood pressure, and respiration. W: The beat-by-beat investigation of cardiovascular function. Measurement, analysis, and applications. Oxford Science, London, 1987.
137. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
138. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. Układ nerwowy obwodowy. Układ nerwowy autonomiczny. Powłoka wspólna. Narządy zmysłów. Wyd III, PZWL, Warszawa,1998.
139. Internet: [www.nia.nih.gov](http://www.nia.nih.gov)
140. Keselbrener L, Akselrod S, Ahiron A, Eldar M, Barak Y, Rotstein Z. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin Auton Res*. 2000;10(4):169-175.
141. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological Rev*. 1999;79(1):215-262.
142. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(4): 1068-1079.

143. Wei JY, Gersh BJ. Heart disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol.* 1987;12(1):1-65. *Curr Probl Cardiol.* 1987;12(1):1-65.

144. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1179-1199.

