



Rafał Gałąska

**Analiza fraktalna zmienności rytmu zatokowego u pacjentów z
upośledzoną funkcją lewej komory mięśnia sercowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz

I Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii

Akademii Medycznej w Gdańsku

Gdańsk 2006

PODZIĘKOWANIA

Składam serdeczne podziękowania:

Promotorowi Panu Profesorowi Andrzejowi Rynkiewiczowi za inspirację do podjęcia badań i pomoc w realizacji projektu

Pani Profesor Danucie Makowiec oraz **mgr Aleksandrze Dudkowskiej** z Instytutu Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego za pomoc w analizie wyników i udostępnienie rycin

Dr Andrzejowi Koprowskiemu oraz **dr Marcinowi Gruchale** za cenne uwagi przy przygotowaniu pracy

SPIS TREŚCI

Wykaz najczęściej używanych skrótów:	5
1. WSTĘP	7
1.1 Fizjologiczne podłoże zmienności rytmu zatokowego serca (HRV)	7
1.2 Przegląd metod stosowanych obecnie w analizie HRV	10
1.2.1 Analiza czasowa	10
1.2.2 Metody geometryczne	12
1.2.3 Analiza spektralna	14
1.3 Rozwój nowych metod oceniających zmienność rytmu zatokowego	16
1.3.1 Metoda WTMM	27
1.3.2 Metoda MDFA	28
1.4 Zmienność rytmu zatokowego u pacjentów z niewydolnością serca	29
2. CELE PRACY	32
3. MATERIAŁ I METODY	33
2.1 Grupa badana	33
2.2 Grupa kontrolna	33
2.3 Dane kliniczne	33
2.3 Ocena angiograficzna	34
2.4 Badanie echokardiograficzne	34
2.5 24 godzinne badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera	35
2.6 Ocena zmienności rytmu zatokowego	35
2.6.1 Analiza czasowa	35
2.6.2 Analiza multifrakalna	37
2.7 Analiza statystyczna	38

4. WYNIKI	39
4.1 Charakterystyka kliniczna badanych grup.....	39
4.2 Analiza zmienności rytmu zatokowego metodą czasową	42
4.3 Analiza multifrakalna rytmu zatokowego metodą MDFA	46
4.4 Analiza multifrakalna rytmu zatokowego metodą WTMM	52
4.5 Porównanie parametrów multifrakalnych rytmu serca obliczonych metodą MDFA oraz WTMM	58
4.6 Porównanie parametrów multifrakalnych w okresie aktywności oraz spoczynku	67
4.7 Zmienność rytmu zatokowego w zależności od etiologii uszkodzenia serca.....	72
4.8 Wpływ farmakoterapii na parametry zmienności rytmu zatokowego.....	78
4.9 Porównanie parametrów zmienności rytmu serca w wybranych podgrupach	96
5. DYSKUSJA.....	99
5.1 Analiza czasowa	99
5.2 Analiza multifrakalna	101
5.3 Wpływ parametrów klinicznych na zmienność rytmu zatokowego	105
5.4 Wpływ farmakoterapii na zmienność rytmu zatokowego	109
6. WNIOSKI.....	114
STRESZCZENIE	115
SPIS ILUSTRACJI.....	120
SPIS TABEL	124
ANEKS	126
PIŚMIENNICTWO	128

Wykaz najczęściej używanych skrótów:

BB - blokery receptora β adrenergicznego

DFA - beztrendowa analiza fluktuacyjna

GK - grupa kontrolna

h – lokalny współczynnik Hursta

H - globalny współczynnik Hursta dla serii, odczytywany jako wartość funkcji rozdziału w punkcie 2

HF (*high frequency*) – wysoka częstotliwość

Hmax - granica górna widma: współczynnik regresji liniowej prawego skrzydła rozdziału τ

Hmin - granica dolna widma: współczynnik regresji liniowej lewego skrzydła funkcji rozdziału τ

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

LF (*low frequency*) – niska częstotliwość

LK - lewa komora

LVEF (*left ventricle ejection fraction*) - frakcja wyrzutowa lewej komory serca

MDFA (*multifractal detrended fluctuation analysis*) - multifraktalna beztrendowa analiza fluktuacyjna

ms - milisekundy

NAP – preparaty naparstnicy

ns - nieistotne statystycznie

NS - grupa pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową LK serca

PNN50 (%) - odsetek odstępów RR różniących się od sąsiadujących odstępów o więcej niż 50 ms

RMSSD (ms) - pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR

RR - odstęp pomiędzy kolejnymi załamkami R

s (*sleep*) - wyniki uzyskane z serii okresu spoczynku nocnego

SDANN (ms) - odchylenie standardowe od średniej wartości RR, w kolejnych 5-minutowych przedziałach

SDNN (ms) - odchylenie standardowe od średniej wartości odstępów RR

SDNNI (ms) - średnia z odchyłeń standardowych od średniej wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach

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

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

w (*wake*) - wyniki uzyskane z serii aktywności dziennej

W - szerokość widma = $H_{\max} - H_{\min}$

WTMM (*wavelet transform modulus maxima*) - analiza wartości bezwzględnych maksimów transformaty falkowej sygnału

1. WSTĘP

Tradycyjna koncepcja regulacji układu sercowo-naczyniowego mówi, iż w fizjologicznych warunkach podlega on zasadom homeostazy, dążąc do uzyskania względnie stałych średnich wartości częstości akcji serca oraz wartości ciśnienia tętniczego. Niemniej częstość akcji serca podlega wpływom wielu dynamicznie działających mechanizmów regulacyjnych co prowadzi do jej wyraźnej zmienności. Dlatego statystyczne właściwości zmienności rytmu serca od wielu lat przyciągają uwagę naukowców z różnych dziedzin^{1,2,3}. W chwili obecnej wiemy, że zmienność rytmu zatokowego, jako modelowy przykład skomplikowanej regulacji układu sercowo-naczyniowego, podlega zasadom dalekim od homeostazy. Najprostszym przykładem takiej zmienności jest występująca fizjologicznie zmienność oddechowa rytmu serca opisana po raz pierwszy w 1733 r. przez Stephena Halesa. Przez długi okres czasu zmienności rytmu serca nie przypisywano istotnego znaczenia klinicznego. Dość wcześnie wartość kliniczną zmniejszonej zmienności rytmu serca zauważono w położnictwie - w połączeniu ze zmniejszeniem ruchów płodu wskazywała na stan zagrożenia płodu. Dopiero rozwój techniki holterowskiej rejestracji EKG oraz zwiększenie rozdzielczości zapisu a także dynamiczny rozwój informatyki, umożliwił precyzyjną analizę zmienności rytmu serca⁴. Zwrócono uwagę, że obniżenie parametrów HRV występuje w różnych stanach patologii układu krążenia takich jak zawał serca^{5,6,7} oraz niewydolność serca^{8,22} i może stanowić cenny wskaźnik prognostyczny w tej grupie chorych. Związek pomiędzy parametrami HRV a zwiększonym ryzykiem zgonu w grupie pacjentów po zawale mięśnia sercowego po raz pierwszy zaobserwował Wolf i wsp.⁹.

1.1 Fizjologiczne podłoże zmienności rytmu zatokowego serca (HRV)

Węzeł zatokowo-przedsionkowy jest fizjologicznym rozrusznikiem serca. Wytwarza rytmiczne sygnały elektryczne, rozpoczynające skurcz serca. Podlega ciągłej modulacji nerwowej i humoralnej. Regulacja humoralna odbywa się przez czynniki działające lokalnie i ogólnieustrojowo. Część nerwowa regulacji to wpływ neuronów układu autonomicznego obejmujących część współczulną i przywspółczulną. Obie składowe układu autonomicznego pozostają względem siebie w czynnościowej opozycji, działają na węzeł zatokowo-przedsionkowy antagonistycznie. Częstość akcji serca może ulec zwolnieniu w następstwie

zwiększenia aktywności nerwu błędnego lub w następstwie zmniejszonej aktywności układu współczulnego. Odwrotne zmiany aktywności będą prowadziły do przyspieszenia akcji serca.

Włókna współczulne oraz przywspółczulne tworzą razem splot sercowy¹⁰. Unerwienie przywspółczulne serca tworzą neurony pozazwojowe nerwu błędnego. Unerwiają one obydwie przedsionki, węzeł zatokowo-predsionkowy i początkowe odcinki układu przewodzącego komór. Układ przywspółczulny oddziałuje na serce za pośrednictwem acetylocholiny uwalnianej z zakończeń nerwu błędnego. Acetylocholina działając na receptory muskarynowe spowalnia odtwarzanie spoczynkowego potencjału czynnościowego, poprzez zahamowanie prądu związanego z przepływem jonów potasu I_K . W warunkach spoczynku układ przywspółczulny dominuje i warunkuje modulację rytmu serca. Wpływ na akcję serca nerwu błędnego jest niemal natychmiastowy (występuje już w pierwszym lub drugim skurczu serca od zmiany aktywności przywspółczulnej). Jest także krótkotrwały, gdyż węzeł zatokowo-predsionkowy jest bogaty w acetylocholinesterazę¹¹, w związku z czym acetylocholina ulega szybkiemu rozpadowi.

Neurony pozazwojowe układu współczulnego pochodzą ze wszystkich trzech zwojów szyjnych oraz z dwóch do czterech zwojów piersiowych pnia współczulnego¹⁰. Unerwiają one całe serce: węzeł zatokowo-predsionkowy, przedsionkowo-komorowy oraz mięśniówkę przedsionków i komór. Wpływ układu współczulnego na rytm serca jest pośredniczony poprzez adrenalinę i noradrenalinę, które aktywują β receptory w komórkach węzła i prowadzą do przyspieszenia fazy depolaryzacji potencjału czynnościowego komórek. Wpływ zmiany aktywności współczulnej na akcję serca jest opóźniony o około 5 sekund, następnie akcja serca stopniowo się zmienia, uzyskując równowagę adekwatnie do wielkości bodźca po około 30 sekundach.

Włókna autonomicznego układu nerwowego serca mają bezpośredni wpływ na wzrost oraz spadek częstości akcji serca. Ich aktywność jest modulowana przez szereg bodźców płynących z licznych receptorów układu krążenia oraz układu oddechowego. Baroreceptory są zlokalizowane w przydanie niektórych tętnic, w szczególności w zatokach tętnic szyjnych oraz łuku aorty. Stymulacja baroreceptorów prowadzi do wzrostu aktywności przywspółczulnej oraz zahamowania współczulnej. Chemoreceptory zlokalizowane w ścianach tętnicy głównej oraz w tętnicach szyjnych są pobudzane przez hipoksję i hiperkapnię. Ich aktywacja prowadzi do zwiększenia częstości oddechów, a ich wpływ na akcję serca jest zmienny, w zależności od możliwości oddychania w danym momencie. Mechanoreceptory przedsionkowe zlokalizowane są w pobliżu połączenia przedsionków z żyłami głównymi oraz płucnymi. Ich aktywacja prowadzi do wzrostu aktywności

współczulnej (odruch Bainbridge'a). Chemoreceptory zlokalizowane w naczyniach wieńcowych reagują różnie w zależności od lokalizacji. Pobudzenie chemoreceptorów ściany dolno-tylno-bocznej prowadzi do hipotonii oraz bradykardii poprzez zwiększenie napięcia nerwu błędnego. Niedokrwienie ściany przedniej prowadzi poprzez aktywację układu współczulnego do wzrostu ciśnienia i częstości akcji serca.

Zmienność oddechowa serca modulowana jest także przez reakcje odruchowe układu autonomicznego z udziałem centralnych ośrodków nerwowych. Kora mózgu, układ limbiczny oraz ośrodki pnia mózgu wywierają swój wpływ na układ krążenia poprzez regulację tonicznej aktywności układu autonomicznego¹². Powoduje to, że stan psychiczny człowieka także wpływa na zmienność rytmu zatokowego¹³. Do czynników mających wpływ na HRV należą m.in. wysiłek fizyczny, stres i praca^{14,15}. Poprzez układ autonomiczny HRV modulują także inne układy regulacji takie jak: układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz układ termoregulacji. Ponieważ wszystkie opisane wyżej odruchy mają wspólną część efferentną, zachodzą między nimi liczne interakcje. Fakt ten niewątpliwie ma wpływ na różnorodność uzyskiwanych wyników w badaniach HRV, niekiedy sprzecznych przy porównywalnych wydawałoby się warunkach wyjściowych. Niestety utrudnia to interpretację uzyskiwanych wyników i wysuwanie wniosków pomimo dostępnych ponad 4000 artykułów w bazie Medline na temat HRV (słowo kluczowe: heart rate variability).

Czynność współczulna może być, według istniejących doniesień^{16,17}, odpowiedzialna za oscylacje rytmu serca na poziomie 0,1 Hz należącego do zakresu LF, chociaż inne publikacje nie potwierdziły tego spostrzeżenia. Według Saula i wsp.¹⁸ do zmian w zakresie LF widma mocy może prowadzić zarówno aktywność przywspółczulna jak i współczulna. Podobne kontrowersje dotyczą przywspółczulnej części układu autonomicznego. Zmienność oddechowa rytmu serca oscylująca na poziomie 0,2-0,4 Hz (HF) jest wynikiem zahamowania aktywności przywspółczulnej podczas wdechu. Niemniej w niektórych sytuacjach HRV w zakresie wysokich częstotliwości nie odzwierciedla dobrze aktywności nerwu błędnego¹⁹. Według doniesienia Koh i wsp., z 1994 roku oddechowa zmienność RR może występować zarówno w obrębie wysokich jak i niskich częstotliwości²⁰.

Większość prac dotyczących znaczenia klinicznego zmienności rytmu zatokowego ocenia jego wpływ na zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego. Tymczasem część publikacji wskazuje także na zwiększone ryzyko zawału serca⁹, nadciśnienia tętniczego²¹, szybszego postępu miażdżycy²² a także zgonów z powodu niewydolności serca u chorych z obniżonymi wskaźnikami HRV²³. Z drugiej strony klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej wykazują istotny związek z redukcją zmienności rytmu serca, co może być

dodatkowym wytłumaczeniem mechanizmu niekorzystnego wpływu tych czynników na zapadalność i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych²⁴.

Nadal trwa poszukiwanie optymalnego narzędzia klinicznego do oceny HRV pozwalającego na wyliczenie najlepiej pojedynczego parametru na bazie szeroko dostępnej metody analitycznej.

1.2 Przegląd metod stosowanych obecnie w analizie HRV

1.2.1 Analiza czasowa

Analiza HRV polega na badaniu własności statystycznych i wyznaczaniu zależności pomiędzy kolejnymi odstępami rytmu zatokowego. Podstawową analizowaną jednostką jest jeden pełny okres pracy serca. Okres pracy serca jest opisany długością cyklu serca, który najczęściej mierzony jest w milisekundach. Wartość ta jest identyfikowana przez odstęp czasowy kolejnych załameków R rytmu zatokowego. Odwrotność długości cyklu serca definiuje wielkość zwaną chwilowym rytmem serca. Opisuje ona chwilową częstotliwość uderzeń serca. Zatem rytm serca reprezentowany jest jako seria odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi załamekami R lub jako seria częstotliwości uderzeń serca przypadających na jednostkę czasu. Analiza czasowa HRV jest najprostszą i najdłużej stosowaną metodą analizy HRV. Opiera się ona na parametrach analizy statystycznej dla sygnałów stacjonarnych. Sygnał nazywamy stacjonarnym jeśli własności statystyczne reprezentowane przez wartość średnią, wariancję i skośność dowolnego fragmentu sygnału są takie same jak dla całego sygnału. Najprostszym, chociaż na pewno nie najmniej wartościowym, parametrem analizy statystycznej jest średnia częstość akcji serca. Wyróżniamy dwa rodzaje parametrów analizy czasowej: opartych bezpośrednio na zmienności odstępów RR oraz opartych na różnicach pomiędzy kolejnymi odstępami RR.

Do pierwszej grupy należą następujące parametry:

SDNN (ms) – odchylenie standardowe od średniej wartości odstępów RR,

SDANN (ms) – odchylenie standardowe od średniej wartości RR, w kolejnych 5-minutowych przedziałach

SDNNI (ms) – średnia z odchyłeń standardowych od średniej wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach

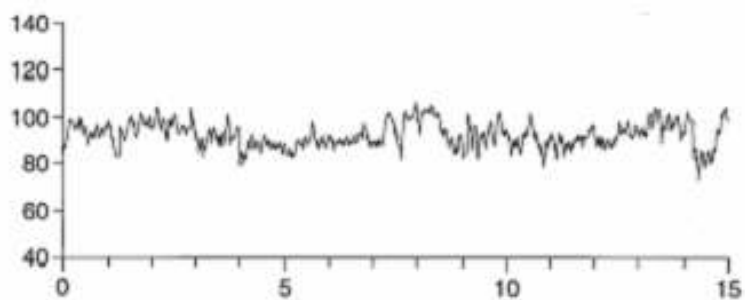
Do drugiej grupy parametrów należą:

PNN50 (%) - odsetek odstępów RR różniących się od sąsiadujących odstępów o więcej niż 50 ms

RMSSD (ms) - pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR

Najczęściej używanym parametrem analizy czasowej obok średniej częstości akcji serca jest SDNN analizowany dla zapisu 24 godzinnego²⁵. Często stosowane są także wskaźniki PNN50 oraz RMSSD, odzwierciedlające głównie aktywność układu przywspółczulnego. Parametr RMSSD jest preferowany ze względu na lepsze właściwości statystyczne¹¹. Analiza czasowa oparta na parametrach statystycznych jest metodą prostą obliczeniowo i zrozumiałą dla lekarza. Wadą analizy czasowej jest względnie duża czułość na artefakty i obecne pobudzenia dodatkowe, które trzeba starannie eliminować z analizy. Ponadto ma istotne ograniczenia dotyczące analizy sygnałów niestacjonarnych, a takim sygnałem jest właśnie rytm serca. Na rysunku 1 widoczne są dwa trendy częstości akcji serca o wyraźnie różnej dynamice i niestacjonarnym charakterze. W przedstawionym przykładzie analiza czasowa nie odzwierciedla różnic w dynamice zmian obu sygnałów, ponieważ zarówno średnia częstość akcji serca jak i odchylenie standardowe są w obu przypadkach prawie identyczne. Według obecnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego analiza czasowa powinna być stosowana dla długich i stałych fragmentów zapisu EKG (najczęściej 24 godzin) ponieważ wyniki zależą od długości serii.

Akcja serca/min

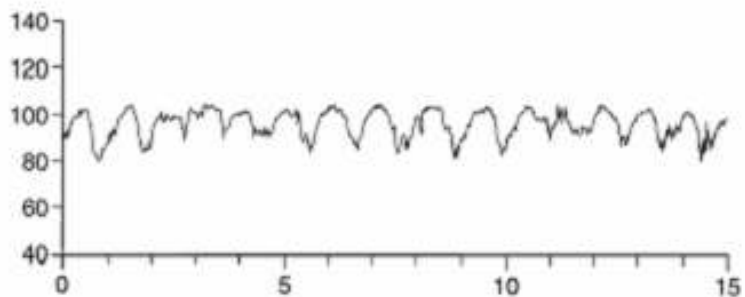


średnia 92,5/min

wariancja 30,1/min

czas

Akcja serca/min



średnia 96,6/min

wariancja 32,3/min

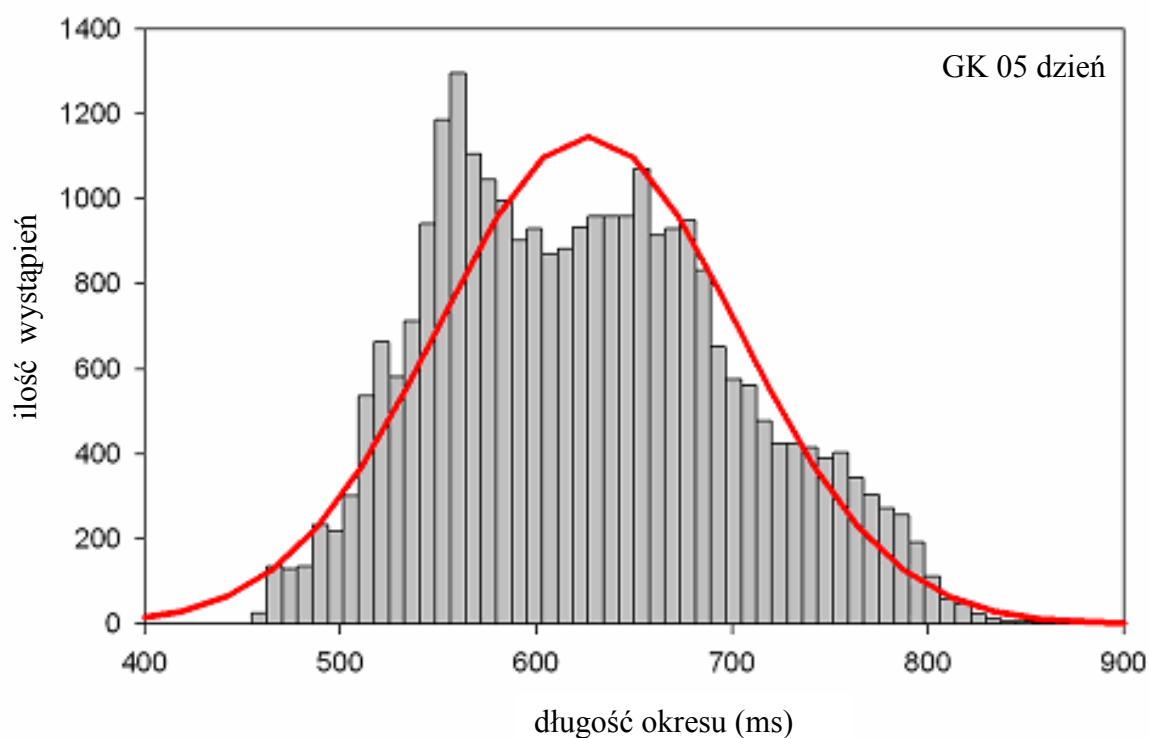
czas

Rysunek 1. Przykłady trendu częstości akcji serca o różnej dynamice i zbliżonych parametrach analizy czasowej²⁶

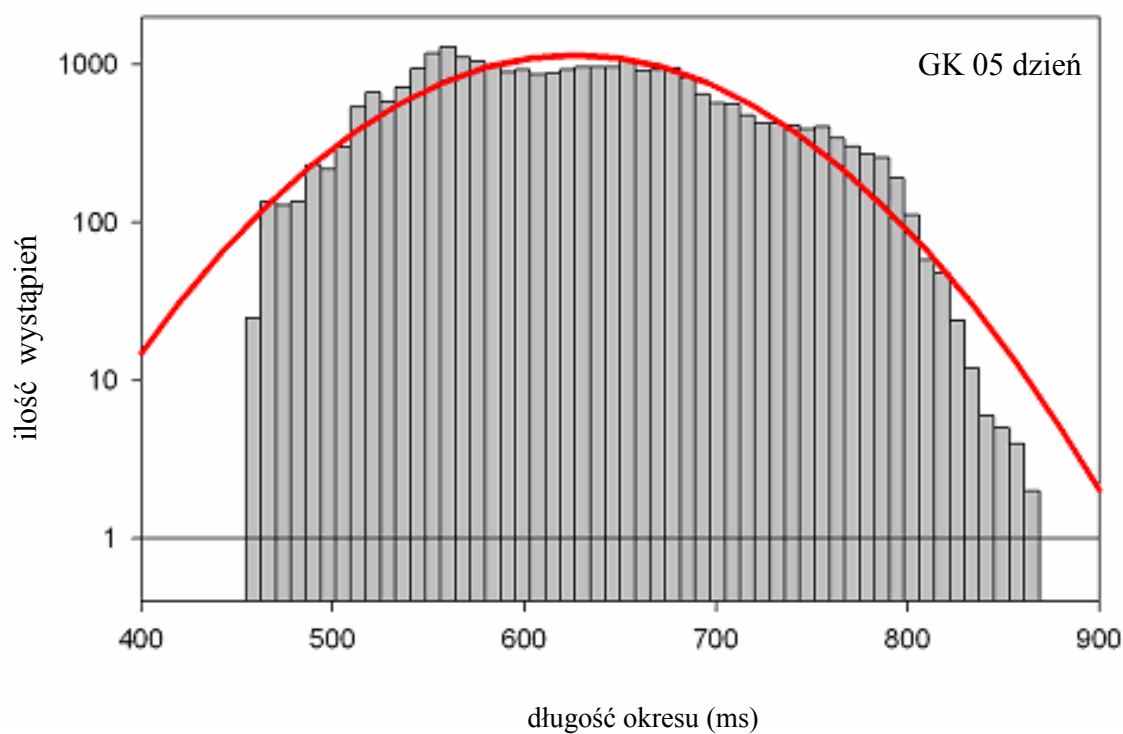
1.2.2 Metody geometryczne

Seria odstępów RR może być przedstawiona w postaci graficznej. Najczęściej stosowaną wizualizacją takiej serii jest histogram odstępów RR. Dla danej serii odstępów RR oblicza się ile razy pojawia się okres o zadanej długości. Na rysunku 1 przedstawiono przykładowy histogram odstępów RR wyznaczony na skali o jednostce $7,8125 \text{ ms} = 1/128 \text{ s}$. Ciągłą linią narysowano krzywą normalną najlepszego dopasowania do przedstawionych danych. Użyto serii czasowej reprezentującej rytm serca zdrowej osoby z grupy kontrolnej (oznaczenie gk05) składającej się z 28300 punktów. Rysunek 2 przedstawia histogram odstępów RR na wykresie liniowym. Rysunek 3 przedstawia histogram odstępów RR na wykresie logarytmicznym (krzywa normalna staje się parabolą), by wyraźnie zaznaczyć pojawienie się wartości odstępów RR rzadko występujących.

Do najczęściej używanych wskaźników HRV związanych z histogramem jest wskaźnik St. George'a¹¹. Wskaźnik ten obliczamy z histogramu odstępów RR z całego zapisu EKG przyjmując, że histogram ma kształt trójkąta. Jest on iloczynem podstawy trójkąta, który odpowiada liczbie zarejestrowanych w ciągu doby odstępów RR oraz wysokości trójkąta będącej liczbą odstępów RR o najczęściej występującym czasie trwania w histogramie¹².



Rysunek 2 Histogram odstępów RR na wykresie liniowym (GK 05 dzień - seria dziennego rytmu serca zdrowego człowieka z grupy kontrolnej: 28300 punktów)



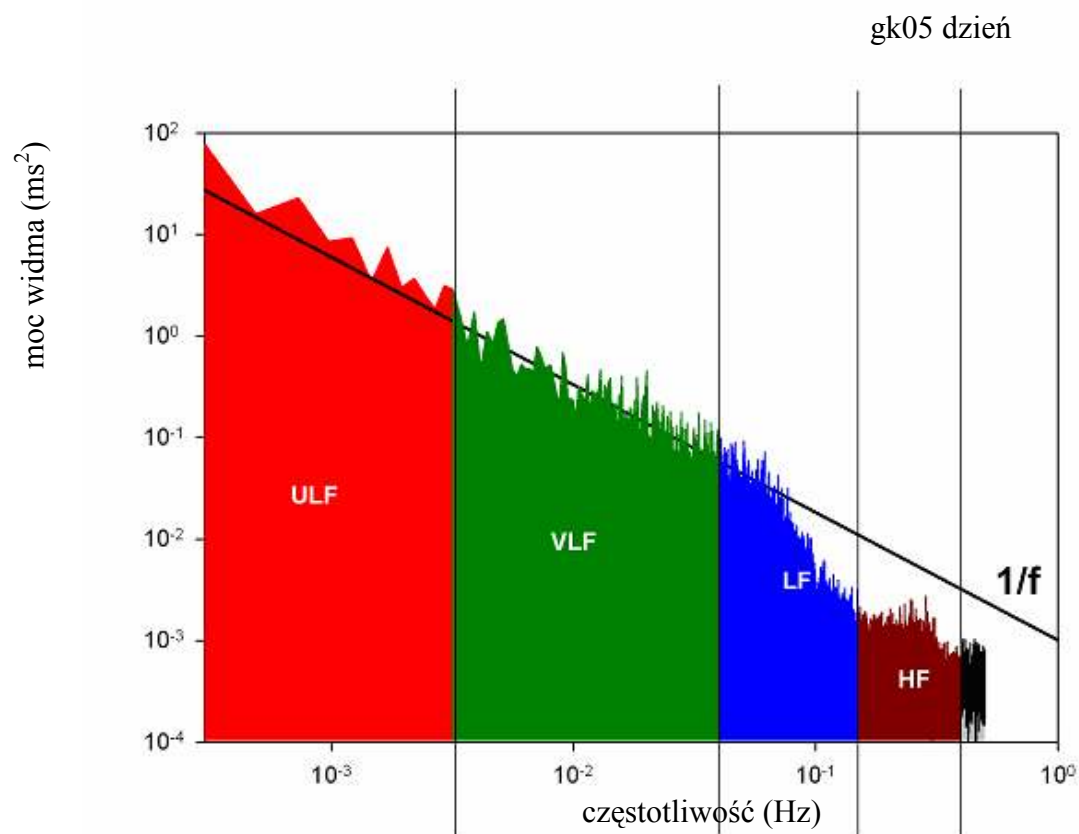
Rysunek 3. Histogram odstępów RR na wykresie logarytmicznym

1.2.3 Analiza spektralna

Analiza częstotliwościowa przynosi informacje na temat składowych widma, czyli częstotliwości z których składa się badany sygnał. Różne metody częstotliwościowej analizy tachogramu stosowano od drugiej połowy lat 60-tych. Najpowszechniej przyjęła się metoda nieparametrycznej analizy częstotliwościowej oparta na transformacji Fouriera. Obrazuje ona poszczególne formy cykliczności ukryte w pozornie chaotycznej zmienności rytmu zatokowego i umożliwia ilościową analizę „napięcia” obu składowych układu вегетatywnego. Ocenę zmienności rytmu zatokowego tą metodą wykonuje się od 1976 roku²⁷. W Polsce została wprowadzona do analizy układu autonomicznego m.in. przez ośrodek gdański.²⁸ Przy pomocy tej metody „rozkładamy” całkowitą zmienność odstępów RR na poszczególne składowe częstotliwościowe, uzyskując jako wynik wykres zależności mocy spektrum od częstotliwości. Wykres mocy spektrum jest analizowany w poszczególnych 3-4 zakresach częstotliwości (rysunek 4). Najczęściej używane to ULF <0,0033 HZ (*ultra low frequency*), VLF 0,0033-0,04 HZ (*very low frequency*), LF 0,04-0,15 HZ (*low frequency*) i HF 0,15-0,4 HZ (*high frequency*)¹¹. Wartości poszczególnych składowych widma wyrażane są w jednostkach bezwzględnych jako moc widma (ms^2). Analizie częstotliwościowej poddawane są z reguły krótkie, najczęściej kilkuminutowe zapisy EKG. Przy tak krótkich zapisach oznaczanie VLF i ULF ma ograniczone zastosowanie. Przy dłuższych zapisach pojawia się kwestia utrzymania stacjonarności zapisu niezbędnej do przeprowadzenia wiarygodnej, powtarzalnej analizy tą metodą. Brak stacjonarności zapisu może także prowadzić do trudności interpretacyjnych np. przy porównywaniu wyników uzyskanych z krótkich i długich fragmentów EKG. Metoda analizy spektralnej przyczyniła się do lepszego zrozumienia mechanizmu sterowania węzła zatokowo-przedsionkowego przez układ autonomiczny w warunkach fizjologicznych oraz patologicznych np. u pacjentów z niewydolnością serca lub u pacjentów z omdleniami neurokardiogennymi²⁹. Wyniki analizy odzwierciedlają raczej względne zmiany zachodzące pomiędzy obydwoma składowymi niż bezwzględny poziom ich aktywności³⁰. Wadą metody jest bardzo duża wrażliwość na obecność artefaktów oraz pobudzeń pozazatokowych oraz większy niż w pierwszej metodzie stopień trudności obliczeń, co skutecznie ograniczało szersze zastosowanie tej metody w praktyce lekarskiej. Ponadto z badań nad oceną ryzyka przy pomocy HRV u pacjentów po przebytym zawale serca, wynika, że nie ma parametru o większej sile prognostycznej niż parametry czasowe dla 24 godzinnych zapisów (w tym SDNN)¹¹. Tylko niektóre parametry analizy spektralnej mają równie wysoką wartość predykcyjną. Należą do nich ULF oraz VLF

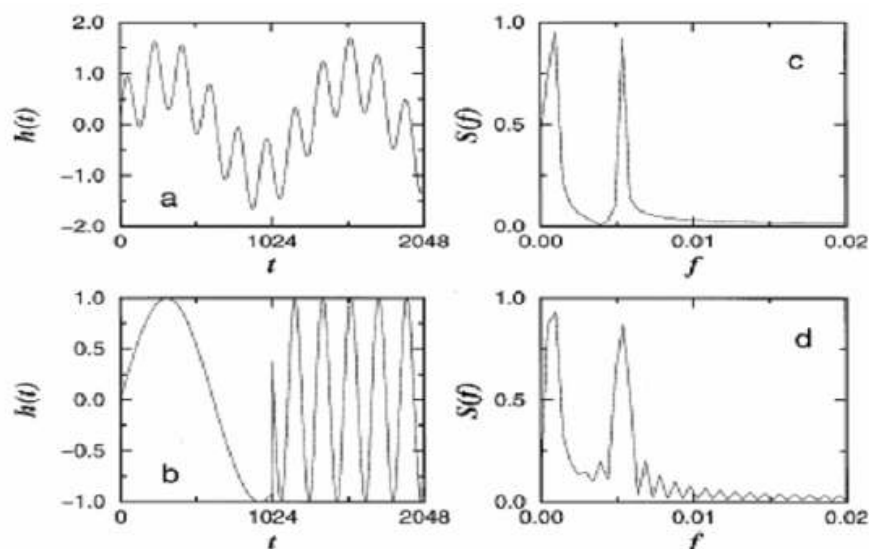
obliczane dla długich fragmentów zapisu EKG, które stanowią razem 95 % całkowitej mocy widma. W przeciwieństwie do krótkoterminowych zależności (<10 min), których podłoże fizjologiczne wydaje się dobrze zrozumiałe³¹, mechanizm długoterminowych fluktuacji o niskiej częstotliwości rytmu serca pozostaje niejasny¹¹. W związku z tym wydaje się, że granice wyznaczone dla zakresu pasma pomiędzy ULF i VLF są wyznaczone raczej arbitralnie, a mniej wynikają z fizjologicznych przesłanek³².

Podobnie jak analiza czasowa, analiza spektralna ma istotne ograniczenia dotyczące analizy sygnałów niestacjonarnych. Rysunek 5 przedstawia dwa sygnały o różnych składowych częstotliwości. Niemniej wykres mocy widma obu sygnałów jest niemal identyczny.



Rysunek 4. Przykładowe widmo mocy uzyskane dla serii odstępów RR na wykresie log-log, przedstawiające wszystkie składowe widma: ULF, VLF, LF i HF

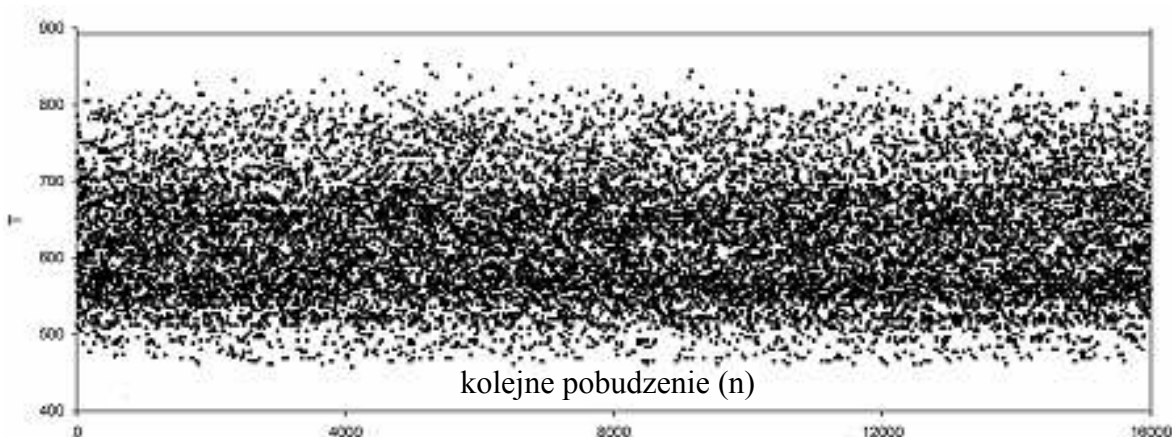
Widmo mocy w części ULF i VLF można przybliżyć linią prostą o nachyleniu 1 - własność znana jako 1/f, wskazująca na obecność długozasięgowych korelacji^{33, 34}



Rysunek 5. Podobne wykresy mocy widma dla dwóch sygnałów o różnych składowych częstotliwości

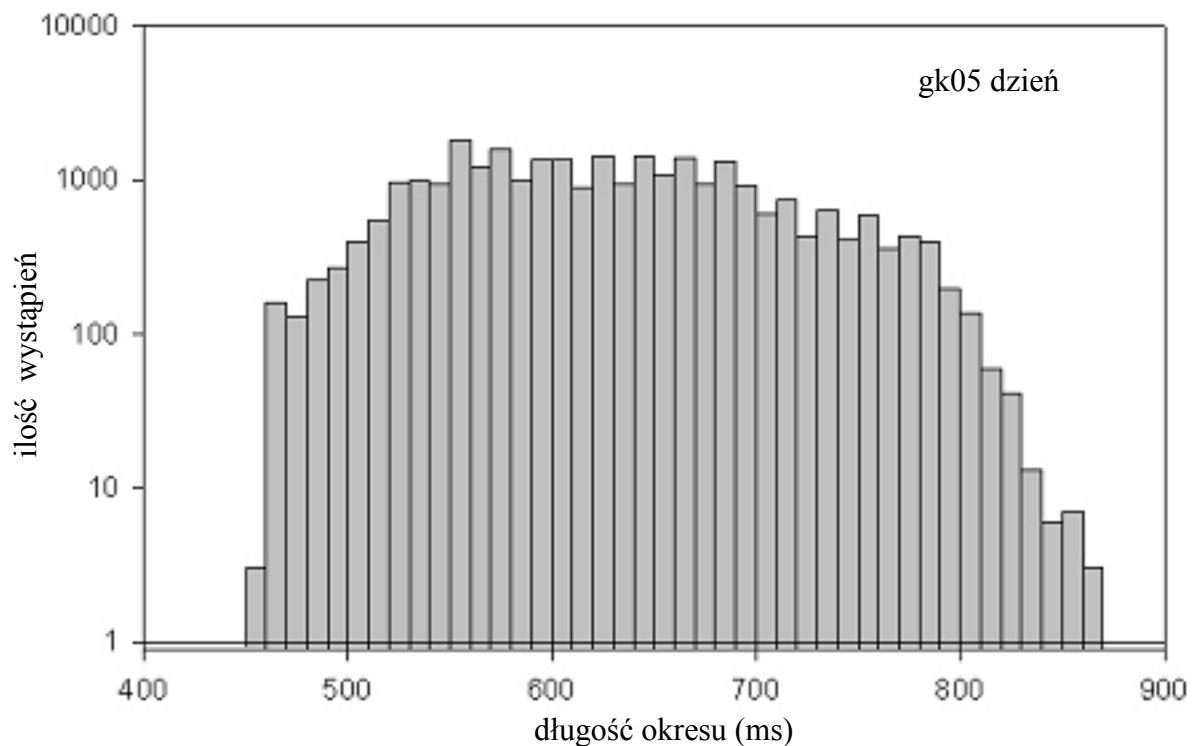
1.3 Rozwój nowych metod oceniających zmienność rytmu zatokowego

Ciąg odstępów RR rytmu zatokowego serca z długich fragmentów czasowych jest sygnałem niestacjonarnym. Rytm serca zmienia się w sposób nieregularny nawet w spoczynku u zdrowych ludzi⁴¹. Do tej pory zmienność rytmu serca była analizowana przy pomocy opisanych powyżej metod liniowych: czasowej i spektralnej, właściwych do badania sygnałów stacjonarnych. Taka analiza zakłada, że poszczególne pobudzenia nie zależą od siebie. Przy takim założeniu oczekujemy, iż histogram odstępów RR będzie miał rozkład normalny (na wykresie logarymicznym uzyska kształt paraboli). Poniżej przedstawiono (rysunek 6) przykładowy sygnał RR zdrowego człowieka potasowany wielokrotnie.

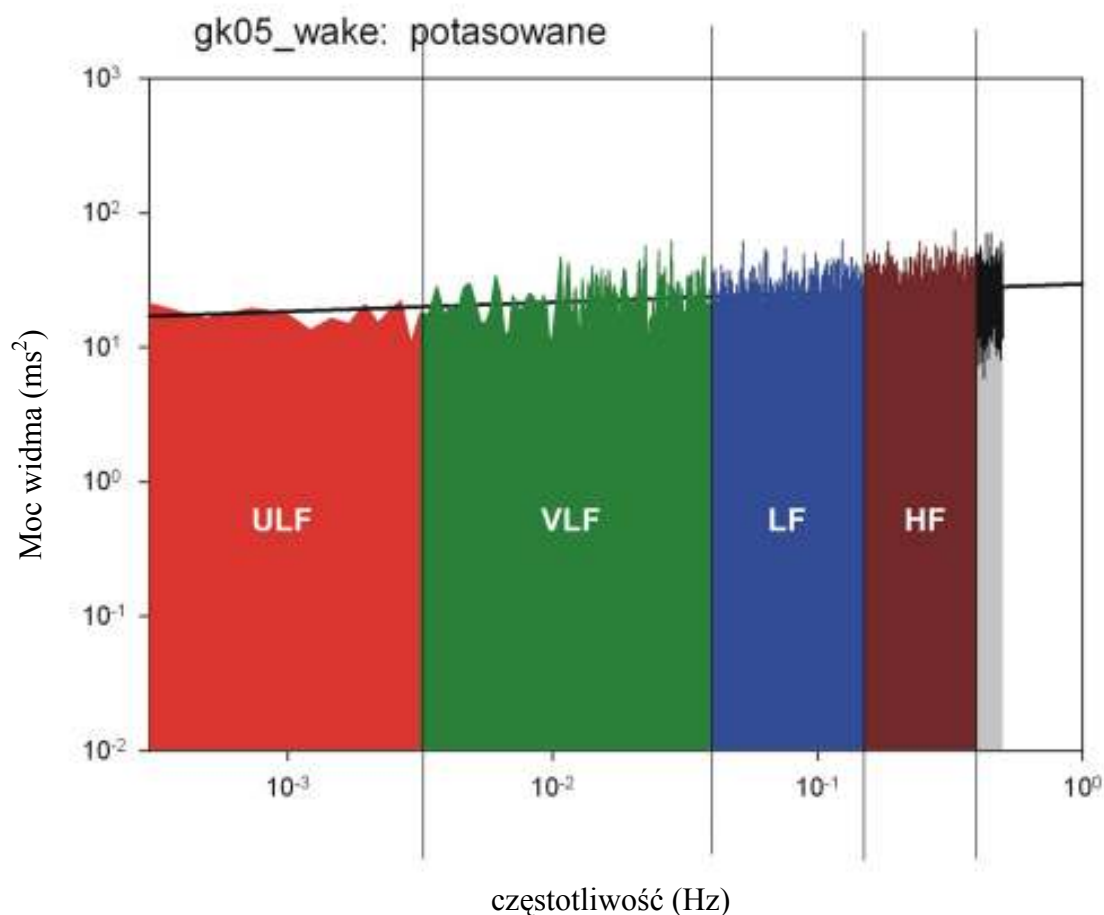


Rysunek 6. Odstępy RR rytmu zatokowego zdrowego człowieka wielokrotnie potasowane

Histogram takiego sygnału nie zmienia się w porównaniu z sygnałem oryginalnym (rysunek 7), pomimo iż tasowanie usuwa wzajemne korelacje. Widmo mocy takiego sygnału jest płaskie (rysunek 8). Jest to dowód na to, że tradycyjne metody analizy oparte na parametrach histogramu nie odzwierciedlają dobrze informacji zawartych w zmienności i wzajemnej korelacji odstępów RR.



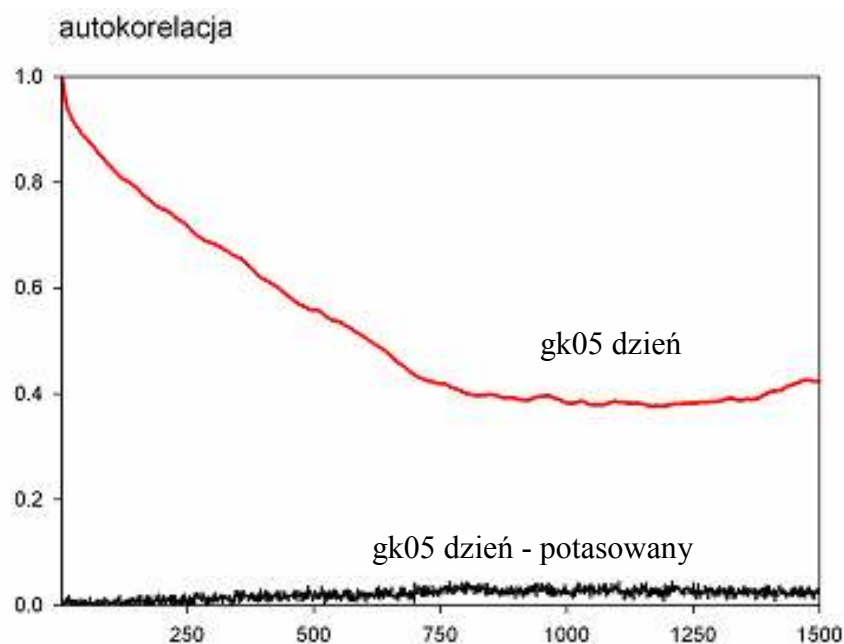
Rysunek 7. Histogram odstępów RR wielokrotnie potasowanych (porównaj Rysunek 3)



Rysunek 8. Widmo mocy uzyskane dla serii odstępów RR, gdy punkty w serii są wielokrotnie poprzemieniane (potasowane)

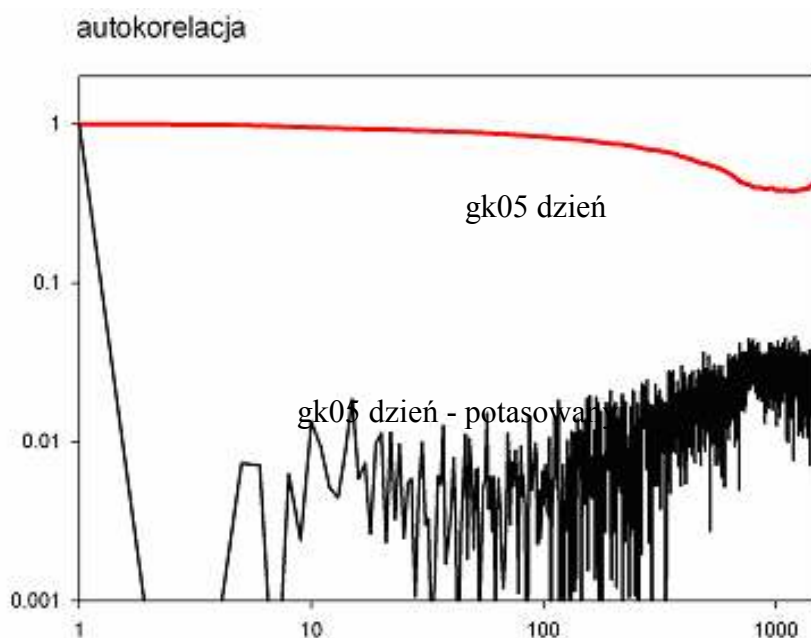
Widmo mocy jest prawie płaskie (czyli nachylenie prostej jest bliskie 0). Seria potasowana nie jest sygnałem typu $1/f$.

Zależności w seriach czasowych mierzy funkcja autokorelacji. Jeśli w sygnale nie ma zależności tak jak w przypadku potasowanych odstępów RR, to funkcja autokorelacji szybko tzn. wykładniczo maleje do zera. Rysunki 9 oraz 10 przedstawiają wykres autokorelacji dla rzeczywistego szeregu odstępów RR, przy czym rysunek 9 przedstawia zależność w układzie liniowym a rysunek 10 w układzie logarytmicznym. Na wykresie liniowym funkcja autokorelacji wolno maleje i spadek ten opisuje się funkcją potęgową. Oznacza to, że nie można zdefiniować skali czasu, po upływie której można uważać odstępy RR za niezależne od siebie.



Rysunek 9. Wykres liniowy funkcji autokorelacji dla przykładowej serii odstępów RR – czerwona linia i serii odstępów potasowanych – czarna linia

Wykres liniowy autokorelacji odstępów RR od odległości w serii ujawnia brak korelacji w szeregu potasowanym i nieznikającą zależność rozciągniętą na tysiące cykli pracy serca w przypadku odstępów w szeregu rzeczywistym.



Rysunek 10. Wykres logarytmiczny funkcji autokorelacji

Wykres logarytmiczny podkreśla, że autokorelację pomiędzy kolejnymi odstępami RR: można opisać zależnością potęgową. Na wykresie log-log (skala logarytmiczna jest zastosowana do obu osi) takie zależności stają się linią prostą.

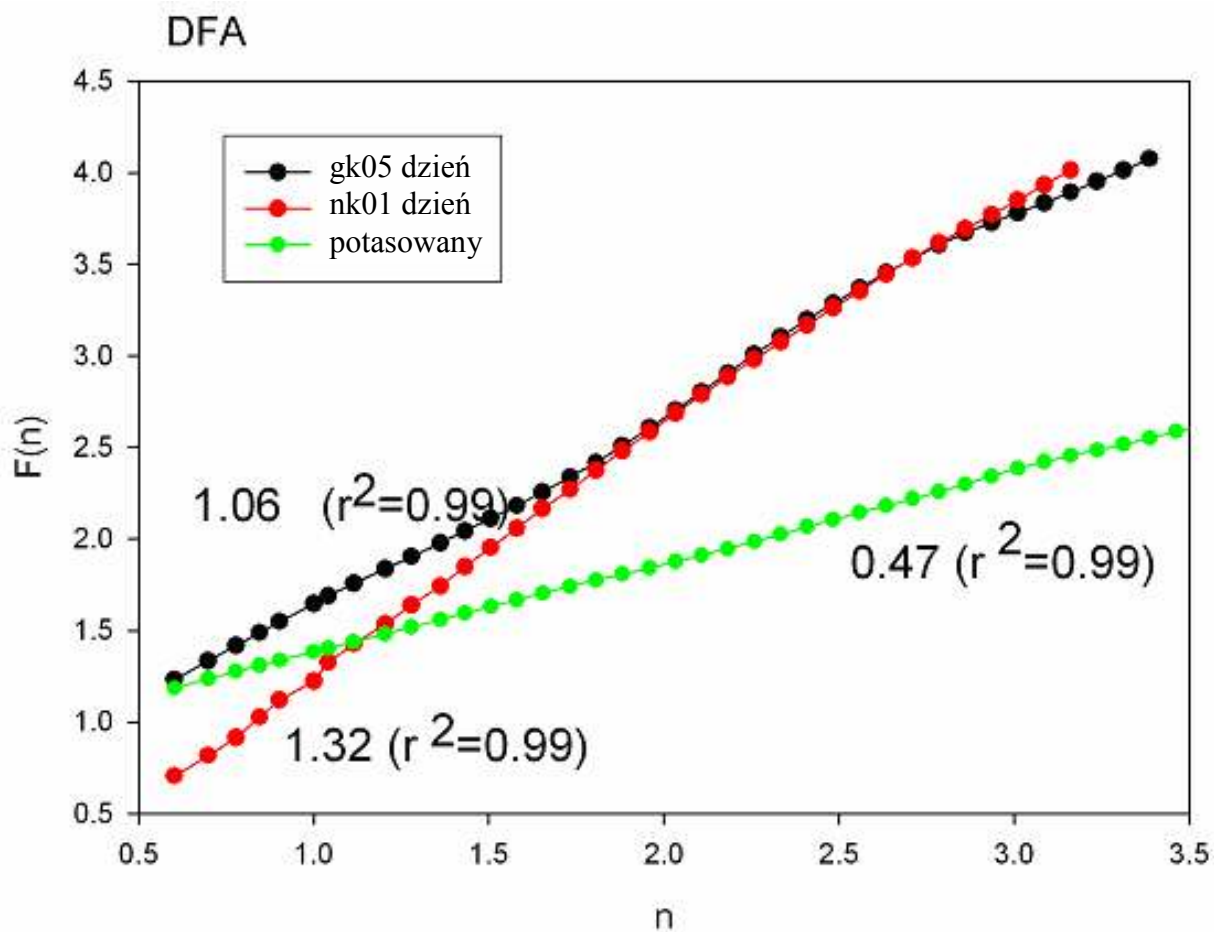
Na zmienność rytmu serca wpływa wiele mechanizmów kontrolnych działających na zasadzie sprzężenia zwrotnego. W związku z tym po wstępnej analizie rytmu zatokowego wydaje się, że jego zmienność jest nieregularna i powstaje w sposób prawie całkowicie przypadkowy. Wysłunięto hipotezę, że być może istnieje taka różnorodność mechanizmów sterujących rytmem serca, że parametry liniowe zmienności rytmu zatokowego nie mogą jej w pełni reprezentować i mogą nie określać dobrze pewnych subtelnych (ale istotnych) cech zmienności tak bardzo niestacjonarnego sygnału jakim jest rytm zatokowy serca. Następnie wykazano, że regulacja w układzie sercowo-naczyniowym rzeczywiście często odbywa się według mechanizmów i zależności nieliniowych^{35,36}. Obecnie obserwujemy dalszy rozwój metod oceny HRV opartych na analizie nieliniowej^{37,38} i teorii chaosu, w tym także analizy fraktalnej^{39,47} i multifraktalnej⁴⁰ sygnału. Aby lepiej zrozumieć istotę teorii chaosu należy porównać chaos z okresowością (*periodicity*) i przypadkowością (*randomness*). Chaos ma cechy charakterystyczne dla obu pojęć, chociaż nie jest żadnym z nich. Pozornie wygląda na całkowitą dezorganizację, ale tak naprawdę jest przewidywalny. W układach liniowych stopień reakcji był proporcjonalny do wielkości bodźca. Układy działające według zależności liniowej są w pełni przewidywalne – bodziec o określonej sile daje reakcję o spodziewanym nasileniu. W przeciwieństwie do układów liniowych, typowym dla układów o zależności nieliniowej jest fakt, że małe zmiany parametrów wyjściowych mogą prowadzić do dużych zmian wyników. Jak już wspominałem część złożonych i subtelnych mechanizmów kontrolujących rytm serca i odpowiedzialnych za obserwowaną zmienność tego rytmu działa według zależności nieliniowych. Wydaje się, że u niektórych chorych (np. z niewydolnością serca) wpływ tych mechanizmów na rytm serca ulega zmniejszeniu i zmniejszeniu ulega także składowa nieliniowa zmienność⁴¹.

Nowe metody analizy rytmu serca tym różnią się od dotychczas stosowanych, że nie określają ilościowo stopnia zmienności rytmu zatokowego, np. na bazie średniej i odchylenia standardowego, a raczej ustalają współzależności pomiędzy poszczególnymi odstępami RR. Stosowana dotąd analiza liniowa nie odzwierciedla występowania krótko- i długoterminowych współzależności zmienności rytmu zatokowego⁴². Poza wyżej opisaną metodą autokorelacji opisano nowe metody mierzenia współzależności w sygnale. Należą do nich:

1. **metoda DFA** (*detrended fluctuation analysis*- metoda beztrendowej analizy fluktuacyjnej⁴³) jest szeroko używaną metodą obliczeniową dla ustalenia długoterminowych (*long-range*) zależności w niestacjonarnych szeregach czasowych^{44,45,55}. Analizę tę stosowano z powodzeniem do badania korelacji w sekwencjach DNA i innych złożonych sygnałów

biologicznych^{46,54}. Metoda DFA wyznacza zależność fluktuacji (wariancji) w wysumowanym sygnale, z którego usunięto trendy, od długości serii. Wysumowany sygnał to taki, w którym kolejna wartość sygnału jest sumą wszystkich poprzednich wartości sygnału. Zależność ta przedstawiona na wykresie log-log układa się w linię prostą (rysunek 11). Nachylenie linii wyznacza podstawową charakterystykę tzw. wykładnik α . Sygnał nieskorelowany - taki jak np. seria rzutu kostką, czy seria potasowanego sygnału RR - generuje charakterystykę o wykładniku $\alpha=1/2$. Sygnał „pamiętający” skumulowany wynik - taki jak np. seria wysumowanych wyników rzutu kostką, czy ruchy Browna - prowadzi do wykładnika $\alpha=3/2$. Sygnał odstępów RR lokuje się pomiędzy tymi wartościami, przy czym rytm serca człowieka z niewydolnością serca daje wykładnik wyższy, niż sygnał z serca zdrowego. Te pośrednie wartości oznaczają obecność długozasięgowych zależności w serii. Zależności te rozciągają się w skali tysięcy odstępów RR. Szczegółowa analiza tej zależności polegająca, na badaniu serii wartości bezwzględnej różnicy kolejnych odstępów RR i serii znaku tych różnic ujawniła, iż duże odstępstwa od ostatniej wartości RR następują wzajemnie po sobie, ale z przeciwnym znakiem. Oznacza to, iż po wydłużonym cyklu serca pojawia się cykl skrócony. Z zestawienia wartości α dla serca zdrowego i chorego wynika, iż ta czasowa organizacja jest bardziej prawdopodobna dla serca zdrowego niż serca chorego.

2. analiza szorstkości sygnału – zaproponowana przez hydrologa Harolda Edwina Hursta 50 lat temu do przewidywania stanu wody na Nilu⁴⁷. Hurst dysponował 847 letnim zapisem stanu wody na Nilu, sporządzonym przez Egipcjan. Do tego czasu wielu badaczy analizując te dane uważało, że zmiany tych wartości z roku na roku mają charakter całkowicie przypadkowy. Jednak Hurst analizując zapisy Egipcjan odkrył, że zmienność ta nie jest całkowicie losowa, mimo iż tradycyjne metody analizy statystycznej na to wskazywały. Okazało się, że zmiany poziomu Nilu miały charakter persystentny tzn. jeżeli poziom rzeki miał tendencję wzrostową to z dużym prawdopodobieństwem tę tendencję utrzymywał i podobnie w przypadku tendencji spadkowej. Metodę tę wykorzystuje się także w przeprowadzaniu analiz giełdowych⁴⁸. Analiza szorstkości sygnału bada również zależność fluktuacji od długości serii. Podobnie jak przy metodzie DFA, zależność ta na wykresie log-log układa się w linię prostą. Współczynnik nachylenia tej prostej nazywany jest wykładnikiem Hursta i oznaczamy literą H. Analiza szorstkości prowadzi do następujących wyników: dla sygnału nieskorelowanego $H=0$, dla sygnału będącego skumulowanym wynikiem sygnału nieskorelowanego: $H=1/2$.



Rysunek 11. Przykładowe zależności funkcji fluktuacji $F(n)$ od rozmiaru serii n uzyskane metodą DFA

Na wykresie log-log zależności układają się w linię prostą, których nachylenie wyznacza wykładnik α

Dla serii serca zdrowego uzyskano $\alpha=1,06$ (seria gk05_dzień)

Dla serii serca chorego uzyskano $\alpha = 1,32$ (seria nk_01dzień)

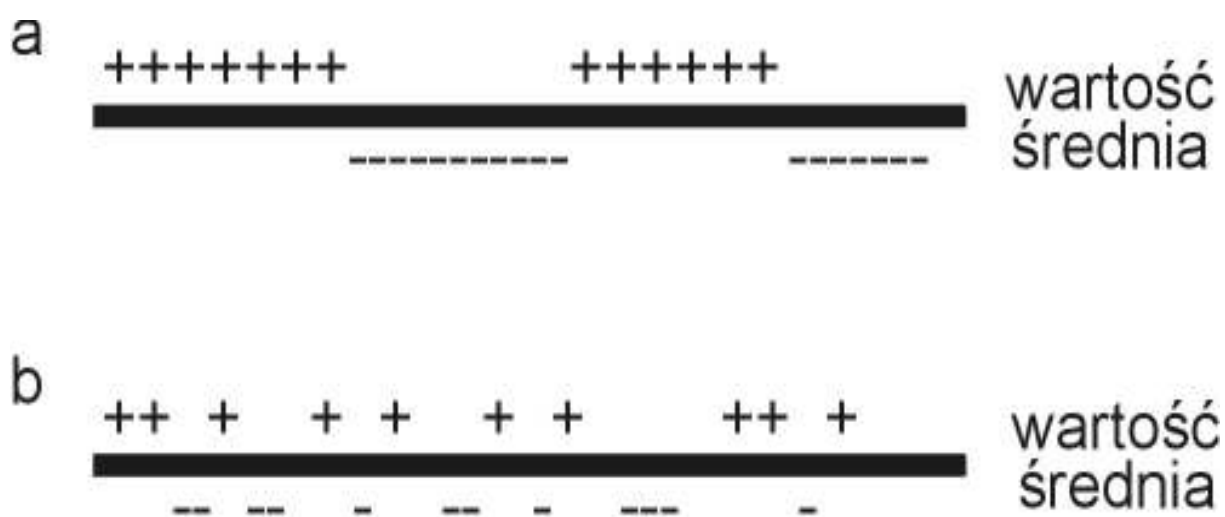
Natomiast dla serii potasowanej $\alpha=0,47$ (seria potasowana)

W nawiasach podany jest współczynnik Pearsona (r^2) liniowego dopasowania

W zależności od wartości wykładników α oraz H rozróżniamy dwa typy organizacji pomiędzy poszczególnymi elementami sygnału:

- długozasięgową korelację – czyli tzw. persystentność, gdy $\alpha > 1,5$ i $H > 0,5$ oraz
- długozasięgową antykorelację – czyli tzw. antypersystentność gdy $0,5 < \alpha < 1,5$ i $H < 0,5$.

Dla szeregu persystentnego przy seriach o danej wartości średniej i odchyleniach standardowych oznacza to, iż dodatnie oraz ujemne odchylenia od wartości średniej występują blisko siebie z większym prawdopodobieństwem. Natomiast w szeregu antypersystentnym dodatnie odchylenia przeplatają się z ujemnymi z większym prawdopodobieństwem (Rysunek 12).



Rysunek 12. Przykład szeregu persystentnego (a) oraz antypersystentnego (b)

Okazało się, że serie wartości bezwzględnych z różnicy pomiędzy kolejnymi odstępami RR $|\Delta RR_i|$ są skorelowane w długich odstępach czasowych. Natomiast serie znaków tej różnicy są antyskorelowane przy seriach krótszych niż 100 odstępów RR. Oznacza to, że duże różnice w odstępach RR następują odpowiednio po małych różnicach w odstępach. Antypersystentność w znaku serii różnic wskazuje, iż po dodatniej zmianie (wydłużenie cyklu serca) bardziej prawdopodobna jest zmiana ujemna (skrócenie cyklu serca). Według

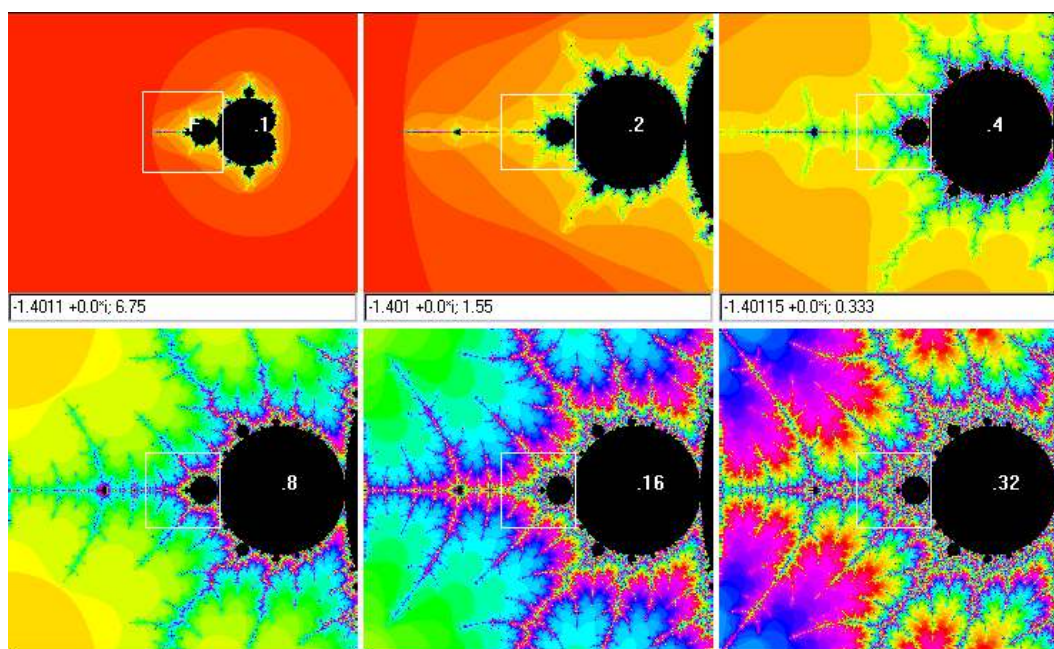
Askenazy'ego i wsp. ta empirycznie znaleziona reguła organizacji w serii odstępów RR jest prawdziwa w zakresie do 100 cykli pracy serca⁴⁹.

Sygnały, które mają określoną wartość H nazywamy sygnałami samopodobnymi. Posiadają bowiem następującą cechę: seria obserwowana w skali o częstości t , czy seria obserwowana w skali o częstości a razy dłuższej ($a*t$) są podobne, tzn. są proporcjonalne do siebie. Współczynnikiem proporcjonalności jest a^H . Właściwość iż seria $\{x(t)\}$ jest samopodobna zapisuje się następująco:

$$x(at) \equiv a^H * x(t)$$

gdzie $\equiv$ oznacza równość w sensie prawdopodobieństw.

W matematyce, a w szczególności w geometrii, znamy obiekty samopodobne – fraktale⁵⁰. Układ fraktalny jest pewną geometryczną reprezentacją chaosu. Fraktal jest obiektem geometrycznym złożonym z podjednostek, które przypominają jednostkę wyjściową, ale są w innej skali. Poniżej przedstawiono przykład fraktala geometrycznego (Rysunek 13). Prezentowane są kolejne powiększenia wskazanego obszaru. Kolejne obrazy ciągle są skomplikowane. Mówimy o nich, że mają duży stopień złożoności. Nie możemy uzyskać skali, przy której nie ujawniają się nowe informacje dotyczące konstrukcji obrazu.



Rysunek 13. Przykład fraktala geometrycznego

Fraktale:

1. mają cechę samopodobieństwa (część fraktala jest podobna do całego)
2. zazwyczaj są określone zależnością rekurencyjną
3. są obiektami, których wymiar nie jest liczbą całkowitą⁵¹.

Fraktalne serie czasowe o zachowanym współczynniku Hursta wyróżnia następująca własność: dla dowolnej chwili t_0 różnica w sygnale

$$x(t_0+a) - x(t_0) \equiv a^H$$

Dlatego mówi się, że współczynnik Hursta określa różniczkowalność serii. Dla serii fraktalnych $H < 1$ co oznacza obecną w nich wewnętrzną i wszechobecną nieregularność.

W naturze obserwujemy wiele przykładów anatomii o charakterze fraktalnym: podział drzewa oskrzelowego, układu tętnic i żył, układu bodźco-przewodzącego serca, układu nerwowego, układu kielichowo-miedniczkowego nerek, kosmków jelitowych. Układy fraktalne w przyrodzie spełniają podobną fizjologiczną rolę - szybki i wydajny system transportu: informacji (bodźców), substancji odżywczych itd. Teoria fraktalna sprawdza się nie tylko w odniesieniu do złożonych struktur anatomicznych. Istnieją sygnały fizjologiczne o dużej nieregularności generowanej w wielu skalach czasowych. Rytm zatokowy jest przykładem takiego sygnału, o właściwościach samopodobieństwa w zakresie wielu skal. Właściwości takie nazywamy multifraktalnymi. Inne przykłady sygnałów o takiej charakterystyce to: zmienność oddechu⁵², ciśnienie tętnicze⁵³, sposób chodzenia⁵⁴. Powstaje pytanie jak w warunkach patologicznych będzie wyglądał sygnał, który w warunkach zdrowia nie jest zmienny według żadnej określonej skali. Nasuwa się odpowiedź, że będzie zachowywał się w sposób przewidywalny, podporządkowany przez czynniki leżące u podłoża choroby jednej z tych skal. Dobrym, choć może mało subtelnym przykładem, biorąc pod uwagę ilość mechanizmów sterujących rytmem serca, może być zanik zmienności rytmu serca u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca. Ograniczenie tej zmienności, a w szczególności zanik różnicy dziennie-nocnej u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, jest dostrzegalny bez subtelnych analiz statystycznych. Częstość akcji serca w tej grupie chorych w godzinach nocnych jest wyższa jako mechanizm wyrównawczy, kompensujący nawet w spoczynku deficyt perfuzji obwodowej wynikający ze zmniejszonego rzutu serca. Inne przykłady zachowania periodycznego, podporządkowanego jednej skali, wskazującego na obecność patologii w chorobach układu sercowo-naczyniowego to: oddech Cheyne-Stokesa u pacjentów z niewydolnością serca i periodyka Wenckebacha jako wyraz

zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Cechą charakterystyczną odróżniającą fraktale od innych struktur nieregularnych jest obecność długofalowych zależności⁵⁵. W przypadku szeregów czasowych takich jak rytm serca rozciągają się one na wielu skalach czasowych. Oznacza to, że częstość akcji serca zależy w danym momencie nie tylko od długości poprzedzających odstępów RR, ale także od akcji serca występującej wcześniej. Utrata tych zależności występuje np. w migotaniu przedsionków prowadząc do chaotycznej, nieskorelowanej akcji o charakterystyce białego szumu. Do analizy tych zależności a w szczególności do oceny właściwości wieloskalowych służą metody obliczenia lokalnych współczynników Hursta szacowanych metodą WTMM i MDFA.

Analizowane dane empiryczne tworzy wiele procesów o aktywności mierzonej w różnych skalach czasowych. Analiza multifraktalna wnika w szczegóły nieregularności serii – bada lokalne właściwości sygnału. Dla każdej chwili czasu t wyznaczane jest $h(t)$ – lokalny stopień nieregularności w punkcie t . Jeżeli sygnał jest regularny w punkcie t , to $h(t)=1$. Jeżeli $h(t)<1$, to oznacza, że wokół t jest singularność (osobliwość) w przybliżeniu opisywana zależnością $a^{h(t)}$. W analizie multifraktalnej sprawdza się jak często pojawia się określona osobliwość, to znaczy wyznacza się zbiór tych wszystkich chwil t , dla których $h(t)=h$ jest identyczne. Zauważmy, że przy sygnale fraktalnym o wykładniku Hursta H dla wszystkich t : $h(t)=H$. Widmo multifraktalne $D(h)$ to wartość mierząca jak często pojawia się osobliwość h . Wykres widma multifraktalnego to zbiór punktów płaszczyzny o $\{(h, D(h))\}$. Zatem sygnał fraktalny o wykładniku Hursta H daje wykres widma multifraktalnego w postaci 1 punktu $(H,1)$. Mówimy, że jest to widmo monofraktalne. Praktyczna metoda wyznaczania widma multifraktalnego opiera się na związku widma z własnościami statystycznych serii. Okazuje się, że statystyczne własności lokalne sygnału zależą od rozmiaru otoczenia – skali w jakiej mierzy się dana własność. Przykładowo badając wartość średnią różnicy wartości punktów oddległych o a , czyli

$$E(|x(t+a) - x(t)|)$$

wyznacza się fluktuacje od wartości średniej w zależności od odległości punktów w serii. Dodatkowo rozważając dowolny q -ty moment tej wartości średniej czyli

$$E(|x(t+a) - x(t)|^q)$$

uzyskuje się możliwość rozdziału fluktuacji na te pochodzące od silnych singularności, $q > 0$ i fluktuacji małych wynikających z małych zmian w serii, $q < 0$. W efekcie okazuje się, że wartości $E(|x(t+a) - x(t)|^q)$ daje się opisać następującą zależnością od skali a :

$$E(|x(t+a) - x(t)|^q) \equiv a^{\tau(q)}$$

Zależność jest wykładnicza, dlatego też wykres $\log E(|x(t+a) - x(t)|^q)$ pozwala na wyznaczenie funkcji $\tau(q)$ zwanej funkcją rozdziału. Funkcja $\tau(q)$ rozdziela wpływy otoczenia związanego z dużymi fluktuacjami $q > 0$, od fluktuacji małych $q < 0$.

Jeżeli sygnał jest fraktalny o wykładniku Hursta H , to funkcja rozdziału ma postać: $\tau(q) = qH - 1$ i liniowo zależy od q . Jeżeli funkcja rozdziału $\tau(q)$ jest inna niż liniowa, to mówimy, że sygnał ma właściwości multifraktalne. Wykres widma multifraktalnego uzyskuje się z funkcji rozdziału poprzez transformację Legendre'a:

$$\{(h = d\tau(q)/dq, D(h) = q * d\tau(q)/dq - \tau(q))\}$$

Wyznaczenie widma singularności dla danych empirycznych jest niezwykle trudnym zadaniem. Lokalne wykładniki h zmieniają się bardzo istotnie od punktu do punktu i obliczanie ich staje się numerycznie niestabilne. Staranne dobranie badanych wielkości statystycznych może zmniejszyć powyższe trudności.

1.3.1 Metoda WTMM

Obliczenia lokalnych współczynników Hursta metodą WTMM polegają na wyznaczeniu wartości średniej punktów maksymalnych odchyłeń w danej skali. Za pomocą transformacji falkowej lokalizuje się punkty maksymalnych odchyłeń dla danej skali i podąża się za tymi punktami wraz ze zmniejszającą się skalą w celu dotarcia możliwie blisko punktu osobliwego, jak również wychwycenia znajdujących się w pobliżu wszystkich innych osobliwości. Tę metodę analizy multifraktalnej opracowano na początku lat 90-tych z myślą o analizowaniu sygnałów niestacjonarnych. Pozwala ona na analizowanie sygnału w zakresie wielu skal i eliminuje niestacjonarność⁵⁶. Oryginalna metoda WTMM została zaprojektowana do wyznaczania własności osobliwości przy skali a coraz mniejszej, zbliżającej się w granicy do 0. Dla sygnału dyskretnego takiego jak seria odstępów RR rozważanie dowolnie małego a nie ma sensu. Najmniejsze możliwa wartość a wynosi 1 co

oznacza sąsiadujące punkty serii. Dlatego też poprzez WTMM wyznacza się własności odstępów RR dla skal $10 < a \leq 1000$ a znalezione widmo nazywa się widmem lokalnych wykładników Hursta. W 1999 roku Ivanov i wsp. w oparciu o powyższą metodę dokonali bardzo interesującej obserwacji o multifraktalnym charakterze rytmu zatokowego serca zdrowych ludzi i utracie tych właściwości u pacjentów z niewydolnością serca⁴⁰.

1.3.2 Metoda MDFA

Kantelhardt i wsp. zaproponowali mniej złożoną obliczeniowo metodę MDFA, pozwalającą także na badanie właściwości multifrakalnych szeregów czasowych⁴⁴ będąca modyfikacją metody DFA. MDFA bada statystykę odstępstw fluktuacji od lokalnego trendu. Kantelhardt i wsp. porównywali obie metody (MDFA i WTMM) na szeregach czasowych o znanych parametrach fraktalnych uzyskując bardzo podobne wyniki. Dla krótkich szeregów czasowych $N=8192$, metoda MDFA miała niewielką przewagę nad WTMM.

Nowe parametry zmienności rytmu serca, właściwe dla analizy fraktalnej i multifraktalnej, mogą być wartościowym uzupełnieniem dotychczas wykorzystywanych wskaźników w ocenie ryzyka nagłego zgonu w grupie chorych z upośledzoną funkcją lewej komory mięśnia sercowego. Koncepcja analizy nieliniowej zmienności rytmu serca w oparciu o teorię chaosu jest obecnie bardziej związana z matematyką niż z medycyną i często jest przyjmowana z dużym sceptycyzmem przez klinicystów. Mimo iż szereg doniesień wskazuje na istotną rolę analizy nieliniowej w ocenie HRV, kliniczna wartość tych analiz jest do tej pory nieustalona ze względu na brak dużych badań klinicznych opartych na tych metodach^{11,57,58,59,60}. Niemniej wyniki wstępnych badań wydają się być obiecujące. Analiza krótkoterminowych właściwości fraktalnych rytmu serca w badaniach Huikuri i wsp. wniosła więcej informacji prognostycznych w porównaniu z tradycyjnymi wskaźnikami u pacjentów z zawałem serca i upośledzoną funkcją lewej komory^{61,62,63}. W badaniu Vikman'a i wsp.⁶⁴ zmiana właściwości fraktalnych rytmu zatokowego poprzedzała napady migotania przedsionków przy jednoczesnym braku istotnych zmian tradycyjnych parametrów HRV u 22 pacjentów bez organicznej choroby serca. Wydaje się, że rozwój nieliniowych metod analizy rytmu zatokowego może wnieść istotne informacje dotyczące mechanizmów regulacji układu sercowo-naczyniowego a także istotne informacje kliniczne.

1.4 Zmienność rytmu zatokowego u pacjentów z niewydolnością serca

Niewydolność serca jest przyczyną ok. 20 % hospitalizacji u pacjentów powyżej 65 roku życia. W ostatniej dekadzie częstość hospitalizacji w USA z tego powodu wzrosła o 159%. Pomimo wprowadzania skutecznych metod terapii o udowodnionej redukcji śmiertelności w niewydolności serca, bezwzględna ilość zgonów spowodowanych niewydolnością krążenia w dużych badaniach epidemiologicznych jak Framingham nie maleje⁶⁵. Śmiertelność u pacjentów z objawami spoczynkowymi niewydolności krążenia wynosi - pomimo optymalnej terapii - nawet do 40 % rocznie. Około 10 % pacjentów ambulatoryjnych z niewydolnością krążenia umiera rocznie pomimo terapii z wykorzystaniem ACE inhibitorów⁵⁷. Rozwój nowych rozwiązań terapeutycznych dla tej grupy pacjentów, zmniejsza umieralność, chociaż zastosowanie nowych terapii jest związane często z wysokimi kosztami. Pacjentów z objawami spoczynkowymi jest łatwo wyselekcjonować, ale stanowią oni łącznie niewielką część całej populacji z niewydolnością serca⁵⁸. Duża część pacjentów ambulatoryjnych jest bezobjawowa lub ma niewielkie objawy, dlatego w tej grupie oznaczamy szereg parametrów klinicznych mających wskazać grupę szczególnie zagrożoną zgonem. Analiza HRV z jednej strony może pomóc w wyjaśnieniu patofizjologicznych mechanizmów prowadzących do zespołu objawów klinicznych związanych z niewydolnością serca. Z drugiej strony podejmowane są próby szerszego zastosowania klinicznego analizy HRV, głównie jako czynnika prognostycznego tym bardziej, że w niektórych badaniach prospektywnych wykazano związek pomiędzy obniżeniem parametrów HRV a zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu oraz umieralności ogólnej^{76,84}.

Pacjenci z niewydolnością serca mają dysfunkcję układu autonomicznego, która odgrywa istotną rolę w patomechanizmie zgonu z przyczyn kardiologicznych w tej grupie chorych⁶⁶. Aktywacja układu współczulnego oraz spadek aktywności układu przywspółczulnego w odpowiedzi na zmniejszony rzut serca są głównymi mechanizmami patofizjologicznymi odpowiedzialnymi za zwiększoną chorobowość i umieralność pacjentów z niewydolnością serca^{67,68}. Analiza HRV jest uznaną metodą w ocenie aktywności układu autonomicznego oraz jego składowych u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi^{66, 69}. Istnieje wiele doniesień opisujących obniżoną zmienność rytmu zatokowego w grupie pacjentów z niewydolnością serca o różnej etiologii, ale w szczególności na tle choroby wieńcowej^{5, 11, 60}. W dostępnym piśmiennictwie można odnaleźć prace, w których zachowanie składowych LF oraz HF odzwierciedla podany powyżej schemat dysfunkcji układu

autonomicznego w niewydolności serca tzn. wzrost składowej LF i obniżenie składowej HF⁷⁰. W innych pracach natomiast wykazano, iż obniżeniu parametrów całkowitej zmienności, towarzyszy obniżenie składowej LF pomimo obecności innych wykładników aktywacji współczulnej^{71,72}. Obniżenie składowej LF może występować w bardzo zaawansowanym stadium niewydolności serca. Być może jest to wynikiem znacznego ograniczenia odpowiedzi z węzła zatokowo-przedsionkowego na impulsy nerwowe⁷³. Także inne doniesienia wskazują, że w niewydolności serca wzmożonej aktywności układu sympatycznego towarzyszy zmniejszona reakcja receptorów obwodowych na stymulację adrenergiczną^{74,75}. Wykazano, że pacjenci z niewydolnością serca i bardzo niskimi wartościami LF mają szczególnie wysokie ryzyko zgonu⁷⁶. Także zmieniona regulacja humoralna w niewydolności serca poprzez układ renina-angiotensyna-aldosteron oraz podwyższony poziom cytokin prozapalnych moduluje aktywność układu autonomicznego i tym samym parametry HRV⁷⁷.

Podstawowym parametrem rzutującym na HRV jest funkcja skurczowa LK, określana między innymi przez frakcję wyrzutową lewej komory serca¹². Obniżoną zmienność rytmu zatokowego obserwowano u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową LK zarówno u chorych z objawami klinicznymi niewydolności serca jak i w grupie bez objawów. Trudno określić jednoznacznie czy stopień dysfunkcji układu autonomicznego zależy proporcjonalnie od stopnia upośledzenia czynności skurczowej lewej komory serca. Nolan i wsp. wykazali obecność istotnej korelacji pomiędzy stopniem zmniejszenia składowej przywspółczulnej a stopniem zaawansowania niewydolności serca⁷⁸. Natomiast w pracy Kienzie'ego i wsp. zaburzenia układu autonomicznego nie korelowały ani z frakcją wyrzutową lewej komory ani ze stopniem zaawansowania klinicznego⁷⁹. Także Szabo i wsp. nie wykazali u pacjentów z upośledzoną funkcją LK korelacji pomiędzy frakcją wyrzutową a parametrami analizy czasowej i częstotliwościowej HRV⁸⁰. Wydaje się, że parametry analizy czasowej HRV dość dobrze korelują (według wzorca im większy stopień niewydolności tym niższe wskaźniki zmienności) ze stopniem zaawansowania choroby, natomiast wyniki analizy spektralnej są sprzeczne¹¹.

Redukcja parametrów analizy czasowej oraz spektralnej zmienności rytmu zatokowego jest czynnikiem ryzyka zgonu z powodów kardiologicznych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, nie zawsze jednak dobrze odzwierciedla ryzyko nagłego zgonu sercowego w tej grupie chorych. Wzrost ryzyka nagłego zgonu u pacjentów z obniżonymi parametrami HRV wykazano przede wszystkim u pacjentów z chorobą wieńcową. Dane z *United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial* (UKHeart) pod postacią obniżonej wartości SDNN przewidywały zgon u pacjentów z

niewydolnością serca z powodu postępu choroby, nie były natomiast czynnikiem prognostycznym nagłej śmierci sercowej. Większe ryzyko zgonu obserwowano także w grupach pacjentów zarówno z podwyższonym jak i obniżonym spektrum mocy w zakresie LF^{80,81}.

Ze względu jednak na szereg trudności technicznych oraz metodycznych i interpretacyjnych analiza HRV nie jest rutynowo wykorzystywana w praktyce klinicznej^{82,83,84}.

2. CELE PRACY

Celem pracy jest:

1. Potwierdzenie multifrakalnych właściwości rytmu zatokowego u ludzi zdrowych oraz u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca.
2. Ocena wpływu aktywności dziennej oraz spoczynku nocnego na parametry widma multifrakalnego rytmu zatokowego.
3. Zbadanie potencjalnego związku między właściwościami multifrakalnymi rytmu zatokowego a etiologią niewydolności serca oraz nasileniem niewydolności serca.
4. Porównanie metody multifrakalnej beztrendowej analizy fluktuacyjnej MDFA oraz analizy wartości bezwzględnych maksimów transformaty falkowej sygnału WTMM w różnicowaniu chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory w stosunku do osób zdrowych w zakresie właściwości multifrakalnych rytmu zatokowego.

3. MATERIAŁ I METODY

2.1 Grupa badana

Badania zostały przeprowadzone w grupie 90 pacjentów (9 K, 81 M, średni wiek 57 ± 10 lat) hospitalizowanych w I Klinice Chorób Serca AMG w latach 2001-2004 ze stwierdzoną w badaniu echokardiograficznym upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca ocenionej na podstawie obniżonej frakcji wyrzutowej LK serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz po wykonanej koronarografii pozwalającej na ustalenie naczyniowej etiologii uszkodzenia serca.

Kryteriami wyłączenia pacjentów z badania były:

- utrwalone migotanie przedsionków
- choroba węzła zatokowego
- cukrzyca
- zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- leczenie operacyjne choroby wieńcowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- niewydolność nerek z poziomem kreatyniny $> 2,0$ mg%

2.2 Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 40 osób dobranych pod względem płci i wieku (4 K, 36 M, średni wiek 54 ± 7 lat), bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, z prawidłowym echokardiogramem i elektrokardiogramem serca.

Protokół badań został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Wszystkie osoby były poinformowane o celu pracy i wyraziły zgodę na uczestniczenie w badaniach.

2.3 Dane kliniczne

Dane kliniczne dotyczące dotychczasowego przebiegu choroby serca oraz chorób towarzyszących opracowano korzystając z formularza wywiadu stosowanego rutynowo w I

Klinice Chorób Serca AMG. Przebyty zawał mięśnia sercowego rozpoznawano na podstawie standardowych kryteriów: typowych objawów klinicznych, wzrostu enzymów wskaźnikowych martwicy mięśnia sercowego oraz typowych zmian elektrokardiograficznych. Za rodzinne obciążenie chorobą wieńcową uznano występowanie choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo) u kobiet poniżej 55 roku życia oraz u mężczyzn poniżej 50 roku życia. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano wówczas, gdy przynajmniej dwukrotny pomiar wykazywał wartości ≥ 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i/lub ≥ 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego oraz w przypadku wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego i/lub przyjmowania przez chorego leków hipotensyjnych. Jako palacza tytoniu określano osobę, która paliła w momencie włączenia do badania.

2.3 Ocena angiograficzna

Wszyscy pacjenci z upośledzoną funkcją LK mieli wykonywaną angiografię wieńcową w Samodzielnej Pracowni Diagnostyki Inwazyjnej Chorób Serca i Naczyń AMG (kierownik pracowni – dr med. Dariusz Ciećwierz) metodą Judkinsa aparatem Integris HM 300 (Philips) lub Siemens Axiom Artis przy użyciu cewników 6F, z dostępu przez tętnicę udową. Każdą ze zmian uwidaczniano w standardowych (oraz w razie potrzeby w dodatkowych indywidualnie dobieranych) projekcjach. Naczynie uznawano za miażdżycowo istotnie zmienione, jeśli stwierdzano w nim zmianę zwężającą światło o przynajmniej 50%. Zaawansowanie zmian miażdżycowych oceniano według liczby istotnie zmienionych naczyń, stosując podział zaproponowany w badaniach CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) na: chorobę jedno, dwu i trzynaczyniową⁸⁵. Angiogramy były oceniane wzrokowo przez dwóch doświadczonych kardiologów inwazyjnych.

2.4 Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonywano aparatem Hewlett-Packard Sonos 5500 w Pracowni Echokardiografii Klinicznej i Eksperymentalnej I Kliniki Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku (kierownik pracowni dr med. Andrzej Koprowski). Frakcję wyrzutową wyznaczano na podstawie obrazów dwuwymiarowych z projekcji koniuszkowych: czterojamowej i dwujamowej, posługując się metodą Simpsona oraz na podstawie oceny wzrokowej. Oszacowanie frakcji wyrzutowej było wykonywane

przez 2 doświadczonych echokardiografistów - kardiologów. W badaniu wzięli udział pacjenci z LVEF $\leq 40\%$ niezależnie od etiologii kardiomiopatii.

2.5 24 godzinne badanie elektrokardiograficzne metodą Holtera

U wszystkich włączonych do badania pacjentów wykonana została rejestracja 24 godzinnego EKG metodą Holtera przy pomocy rejestratora cyfrowego Digicorder 483 firmy Delmar z zastosowaniem standardowych odprowadzeń holterowskich (CS1, CM3, CM5). Zapis EKG został poddany analizie w trybie CONFIRM w celu wykluczenia z dalszych obliczeń pobudzeń pozazatokowych przy pomocy programu Delmar Accuplus 363. Tryb CONFIRM wymaga weryfikacji lekarza analizującego zapis podczas klasyfikacji poszczególnych zespołów QRS, co wpływa w sposób istotny na dokładność rozpoznania ewolucji zatokowych oraz pozazatokowych. Analizowano tylko zapisy o długości trwania powyżej 18 godzin.

2.6 Ocena zmienności rytmu zatokowego

Analizę parametrów zmienności rytmu zatokowego przeprowadzano po weryfikacji całego zapisu EKG w sposób opisany powyżej w celu wykluczenia z analizy pobudzeń pozazatokowych oraz artefaktów. Zapisy o dużej liczbie artefaktów i pobudzeń pozazatokowych ($>15\%$ pobudzeń) były eliminowane z dalszej oceny wskaźników zmienności rytmu zatokowego.

2.6.1 Analiza czasowa

W swojej pracy zdecydowałem się na wykorzystanie czasowych parametrów HRV obliczanych dla całości zapisu, jako przedstawiciela tradycyjnych, liniowych metod analizy. Wybrane parametry analizy czasowej odzwierciedlają stosowane od wielu lat, łatwo zrozumiałe wskaźniki charakteryzujące pod względem statystycznym całość zapisu, co ułatwia późniejsze porównania. Do tej pory nie ma w literaturze dostępnych badań klinicznych na temat analizy multifraktalnej, a dostępne wyniki dotyczą niewielkich liczbowo grup. Analiza czasowa w niniejszej rozprawie miała głównie służyć ilościowemu

sprecyzowaniu obniżenia HRV w badanych grupach w kontekście tradycyjnych parametrów co mogłoby ułatwić interpretację uzyskanych wyników analizy multifraktalnej.

Obliczano następujące parametry analizy czasowej odstępów RR:

SDNN – odchylenie standardowe od średniej wartości odstępów RR (ms),

SDANN – odchylenie standardowe ze średnich z kolejnych 5 minutowych odstępów z całego zapisu EKG (ms),

SDNNI – średnia z odchyleń standardowych od średniej dla 5 minutowych odstępów RR (ms),

PNN50 - odsetek odstępów RR różniących się od sąsiadujących odstępów o więcej niż 50 ms (%),

RMSSD - pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (ms).

2.6.2 Analiza multifraktalna

Analizę multifraktalną szeregów czasowych odstępów RR przeprowadzono dwiema metodami WTMM i MDFA posługując się pakietami programów dostępnych w sieci Internet. Przy obliczaniu widma metodą WTMM wykorzystano program multifractal.c (autor Y. Ashkenazy, wersja z 19.10.2004) natomiast do wyznaczenia widma metodą MDFA zastosowano zmodyfikowany program dfa.c (autorzy: J. Mietus, C-K Peng oraz G. Moody, wersja z 25.01.2005). Obliczenia przeprowadzono we współpracy z profesorem dr hab. Danutą Makowiec, mgr Aleksandrą Dudkowską i Marcinem Zwierzem z Instytutu Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki Uniwersytetu Gdańskiego.

Do analizy multifraktalnej z każdej dobowej serii czasowej wyodrębniono dwie 5-godzinne serie z dziennej i nocnej aktywności serca. Dla każdej 5-cio godzinnej serii dwiema metodami: WTMM i MDFA numerycznie wyznaczano funkcję rozdziału $\tau(q)$ dla $-5 < q < 5$, a następnie poprzez transformację Legendre'a obliczano widmo multifraktalne. Obliczono również średnią funkcję rozdziału $\tau(q)$ dla danej grupy z upośledzoną funkcją skurczową LK serca i grupy kontrolnej w rozróżnieniu na okres aktywności dziennej oraz spoczynku nocnego.

Dla oceny własności widma multifraktalnego przyjąłem następujące parametry:

Hmin – granica dolna widma: współczynnik regresji liniowej lewego skrzydła funkcji rozdziału τ

Hmax – granica górna widma: współczynnik regresji liniowej prawego skrzydła rozdziału τ

W: szerokość widma = $H_{\max} - H_{\min}$

H: globalny współczynnik Hursta dla serii, odczytywany jako wartość funkcji rozdziału w punkcie 2.

Wyniki uzyskane z serii aktywności dziennej są oznaczone literą *w* a z okresu spoczynku literą *s*.

2.7 Analiza statystyczna

Dane chorych oraz zdrowych osób były gromadzone, sortowane oraz porządkowane przy pomocy programu Microsoft Excel 2000 firmy Microsoft. Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy oprogramowania Statistica for Windows wersja 6.0. Wyniki przedstawiono jako wartości średnie $\pm$ odchylenie standardowe oraz liczebności w grupach.

Przy porównywaniu grup wyników zebranych w skali interwałowej zastosowano test t-Studenta dla par powiązanych i niepowiązanych oraz test Mann-Whitney'a.

Weryfikację normalności rozkładu danych przeprowadzono testem Shapiro-Wilka. Do analizy regresji liniowej zastosowano test korelacyjny Pearsona.

Dane zebrane w skali nominalnej porównywano przy pomocy testu χ^2 oraz dokładnego testu Fishera.

We wszystkich obliczeniach za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1 Charakterystyka kliniczna badanych grup

Tabela 1. Ogólna charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca (NS) oraz grupy kontrolnej (GK)

	NS (N=90)	GK (N=40)	p
Wiek (lata)	57±10	54±7	ns
Płeć	9 K, 81 M	4 K, 36 M	ns
Fracja wyrzutowa LK (%)	30,2±6,7	68±4,7	<0,001
Wzrost (cm)	171±8	174±9	ns
Waga (kg)	78±14	87±21	ns
BMI (kg/m²)	27±4,1	28±6,5	ns
BSA (m²)	1,9±0,3	2±0,2	0,05
SBP (mmHg)	116±14	125±10	<0,001
DBP (mmHg)	73±12	80±9,8	<0,001
Nadciśnienie tętnicze	30 (33 %)	0	<0,001
Przebyty zawał serca	61 (67,8 %)	0	<0,001
Aktywni palacze	25 (27,8 %)	7 (17,5 %)	ns
Rodzinny wywiad w kierunku choroby wieńcowej	19 (21,1 %)	4 (10 %)	ns

SBP (*systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze

DBP (*diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

BMI (*body mass index*) – indeks masy ciała

BSA (*body surface area*) – powierzchnia ciała

Grupy NS oraz GK nie różniły się istotnie statystycznie wiekiem. Spośród analizowanych parametrów antropometrycznych obserwowano większe wartości BSA w grupie kontrolnej, ale wartość $p=0,05$ świadczy o granicznej istotności statystycznej. W

grupie NS obserwowano niższe wartości ciśnienia tętniczego zarówno skurczowego jaki i rozkurczowego, tabela 1

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna grupy NS

	N=90
Fracja wyrzutowa LK (%)	30,2±6,7
Klasyfikacja czynnościowa NYHA	
I	9 (10 %)
II	49 (54,4 %)
III	31 (34,4 %)
IV	1 (1,1 %)
Etiologia niewydolności serca	
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	16 (17,8 %)
Kardiomiopatia niedokrwienna	68 (75,6 %)
Wada zastawkowa serca	6 (6,6 %)

Grupę badaną stanowiło 90 chorych z upośledzoną funkcją skurczową LK (Tabela 2). Dominowali pacjenci z niedużym oraz umiarkowanym nasileniem objawów niewydolności serca. U większości pacjentów uszkodzenie serca miało charakter niedokrwienny. Za etiologię niedokrwienną uszkodzenia serca uznano obecność dysfunkcji skurczowej LK u pacjentów po przebytym zawale serca z towarzyszącymi istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych lub w przypadku, gdy przebyty zawał serca nie był udokumentowany – obecność dysfunkcji skurczowej LK w obecności objawów przebytego zawału serca w badaniach dodatkowych (w badaniu EKG – obecność patologicznego załamka Q min. w dwóch odprowadzeniach i/lub w badaniu echokardiograficznym obecność odcinkowych zaburzeń kurczliwości) z towarzyszącymi istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych. Jako kardiomiopatię rozstrzeniową zdefiniowano obecność dysfunkcji skurczowej LK, przy

braku istotnych zmian w naczyniach wieńcowych i niewyjaśnionej etiologii uszkodzenia mięśnia sercowego. Jako kardiomiopatię zastawkową zdefiniowano obecność dysfunkcji skurczowej LK przy współistniejącej istotnej hemodynamicznie wadzie zastawkowej serca. Żaden pacjent w tej podgrupie nie miał istotnych zmian w naczyniach wieńcowych.

Tabela 3. Leczenie farmakologiczne w grupie NS

Farmakoterapia	N
β-blokery	65 (72,2 %)
Inhibitory ACE	56 (62,2 %)
Digoksyna	28 (31,1 %)
Diuretyki	51 (56,6 %)
Blokery kanałów wapniowych	2 (2,2 %)
Amiodaron	10 (11,1 %)
Leki antyarytmiczne grupy I	0

Większość pacjentów z niewydolnością serca otrzymywała leki z grupy blokerów receptorów β adrenergicznych, ACE inhibitorów oraz diuretyków (tabela 3).

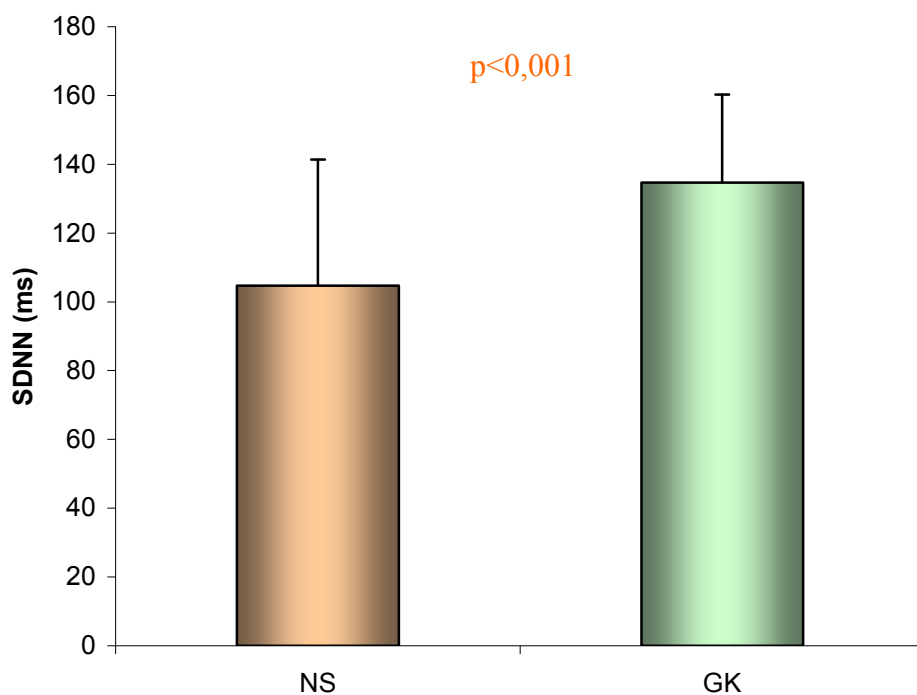
Tabela 4. Stopień zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych w grupie NS

Stopień zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych	N
Bez istotnych hemodynamicznie zmian w naczyniach	21 (23,3 %)
Choroba 1 naczyniowa	8 (8,9 %)
Choroba 2 naczyń	26 (28,9 %)
Choroba 3 naczyń	35 (38,9 %)

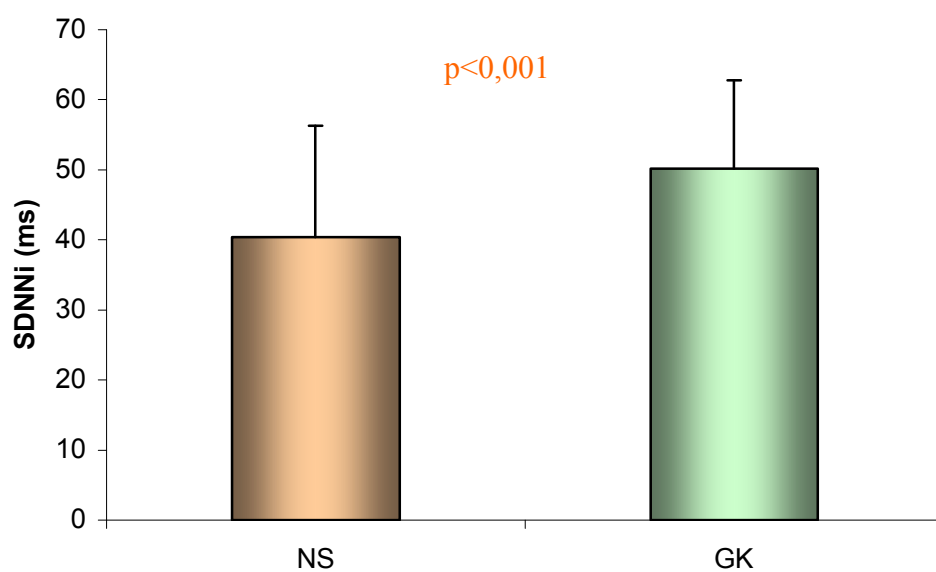
U większości (67,8%) pacjentów w grupie NS stwierdzono istotne hemodynamicznie zmiany w 2 lub 3 tętnicach wieńcowych, tabela 4.

4.2 Analiza zmienności rytmu zatokowego metodą czasową

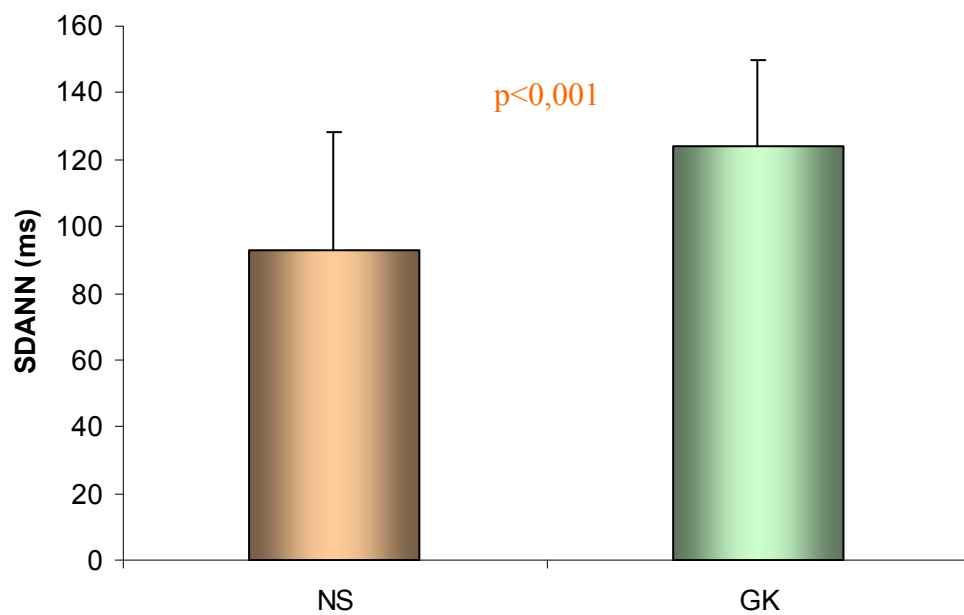
Poniżej przedstawiono parametry analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego w grupie NS oraz GK



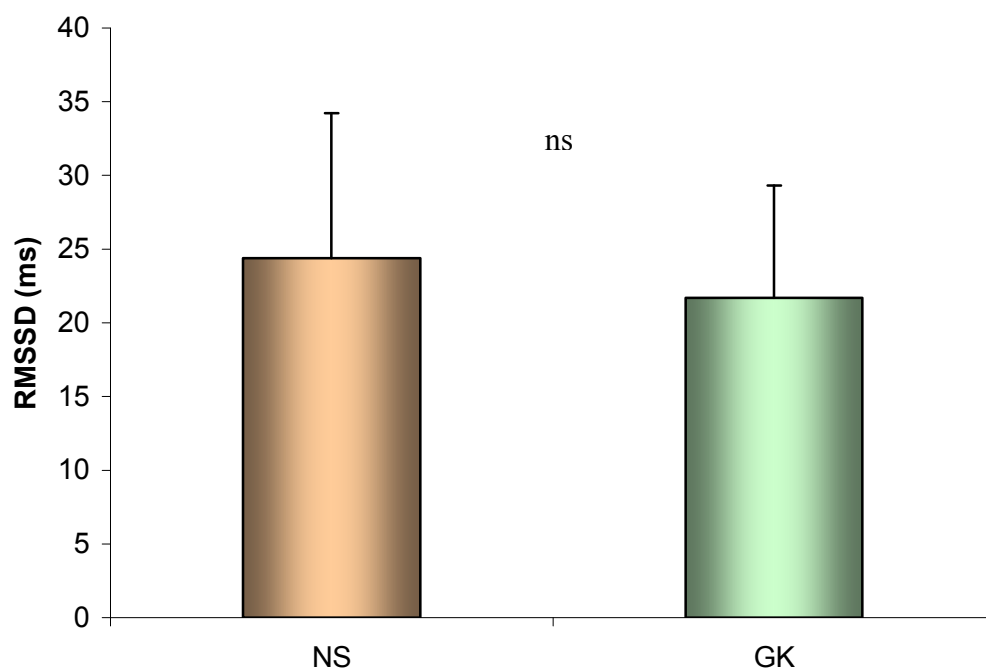
Rysunek 14. Porównanie średnich dobowych wartości SDNN w grupie NS oraz GK



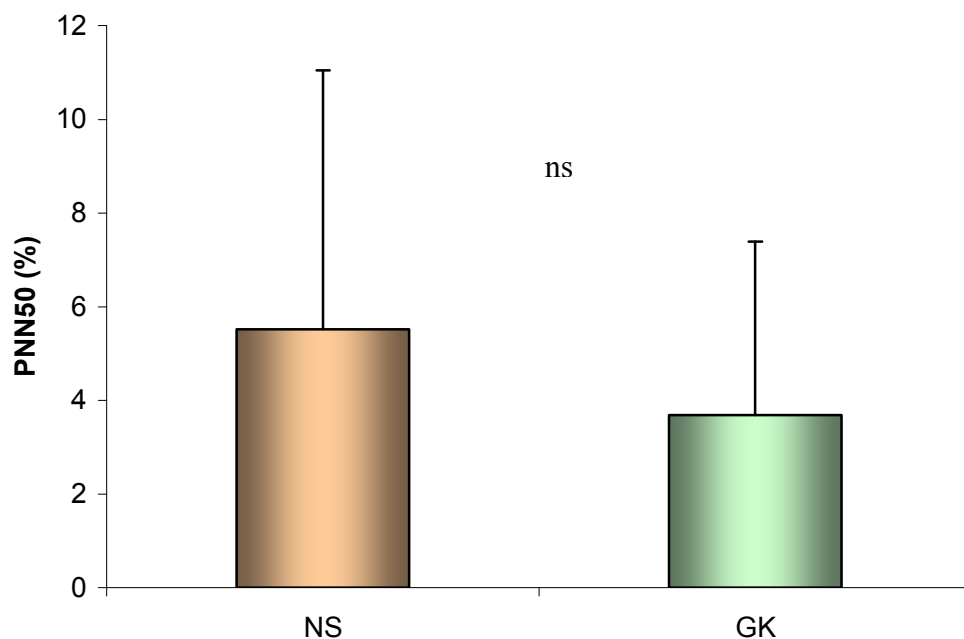
Rysunek 15. Porównanie średnich dobowych wartości SDNNi w grupie NS oraz GK



Rysunek 16. Porównanie średnich dobowych wartości SDANN w grupie NS oraz GK



Rysunek 17. Porównanie średnich dobowych wartości RMSSD w grupie NS oraz GK



Rysunek 18. Porównanie średnich dobowych wartości PNN50 w grupie NS oraz GK

W grupie NS obserwowałem znamienne niższe wartości parametrów SDNN ($102,6 \pm 36,1$ vs $135,8 \pm 26,2$, $p < 0,001$), SDNNI ($39,3 \pm 15,4$ vs $50,7 \pm 12,5$, $p < 0,001$), SDANN ($91 \pm 35,7$ vs $125,1 \pm 26,4$, $p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic parametrów RMSSD ($24,4 \pm 9,8$ ms vs $21,7 \pm 7,6$) oraz PNN50 ($5,52 \pm 5,53$ vs $3,69 \pm 3,7$) między grupami .

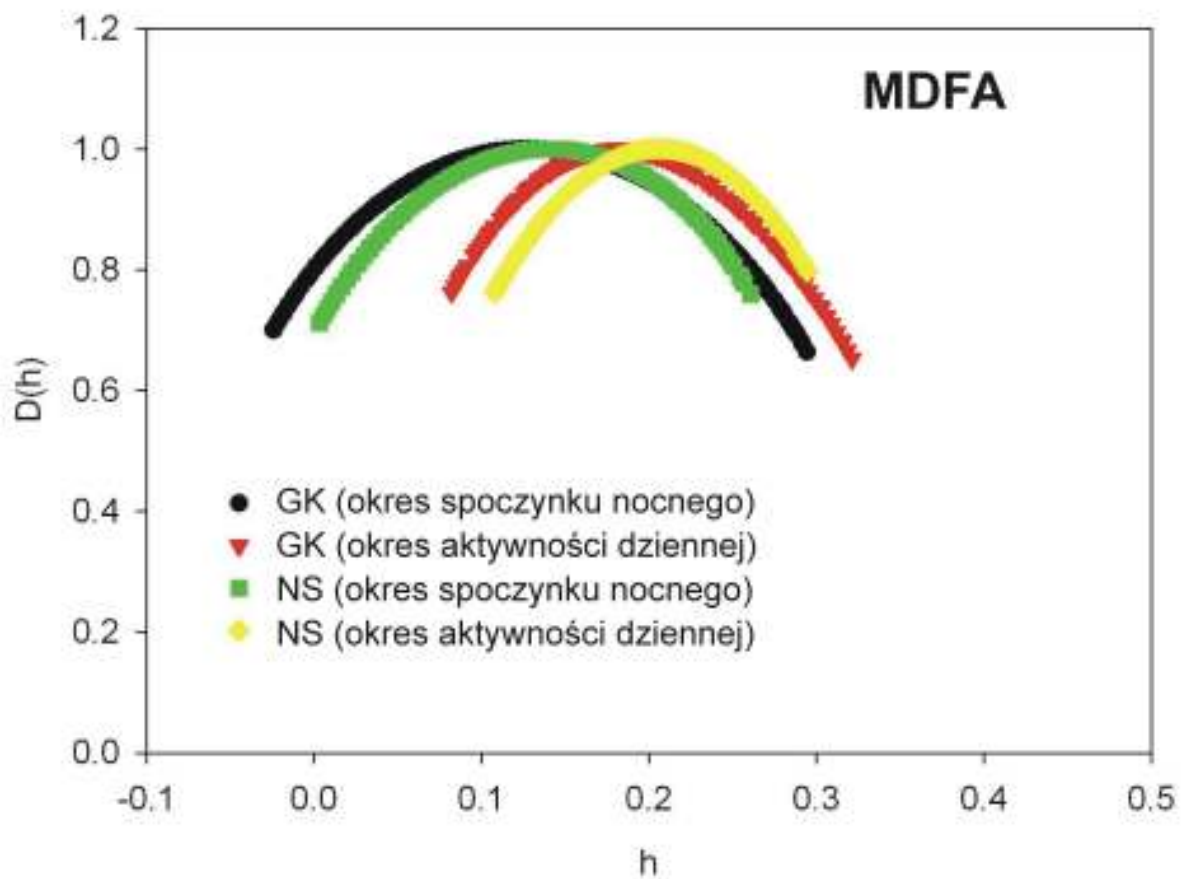
W tabeli 5 przedstawiono współczynniki korelacji liniowej pomiędzy parametrami analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego a wybranymi parametrami klinicznymi. Czcionką pogrubioną zaznaczono korelacje istotne statystycznie.

Tabela 5. Współczynniki korelacji liniowej (r) pomiędzy parametrami analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego a wybranymi parametrami klinicznymi

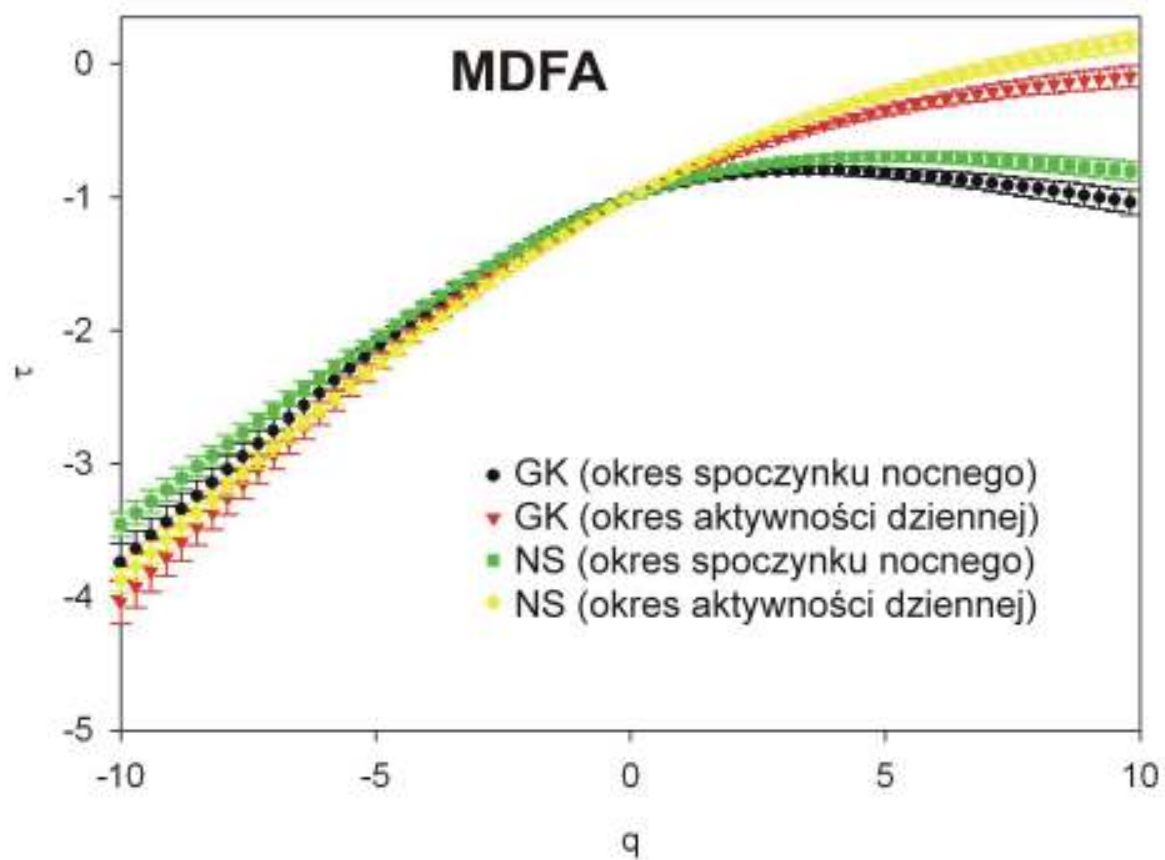
	wiek	NYHA	LVEF
SDNN	0,15	-0,28	0,24
SDNNI	0,06	-0,17	0,27
SDANN	0,12	-0,28	0,21
PNN50	0,15	-0,01	0,09
RMSSD	0,18	-0,11	0,14

Obserwowano istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy parametrami SDNN i SDNNI a LVEF. Istotne ujemne korelacje obserwowano pomiędzy parametrami SDNN i SDNNI a klasą czynnościową NYHA.

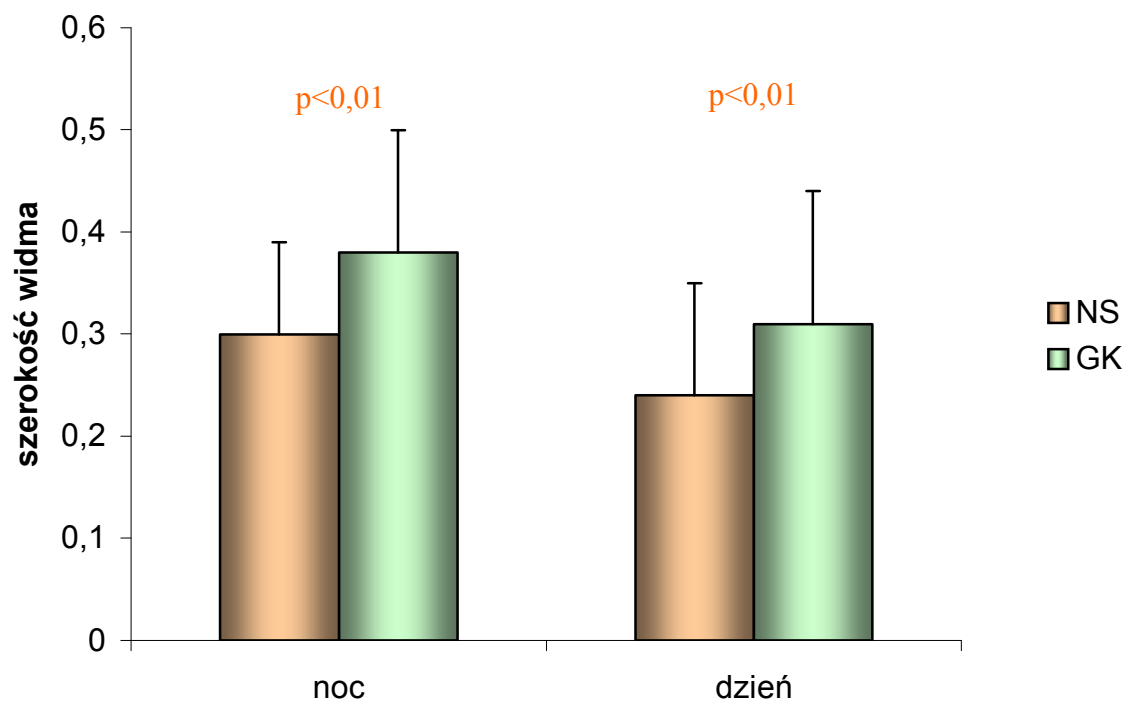
4.3 Analiza multifraktalna rytmu zatokowego metodą MDFA



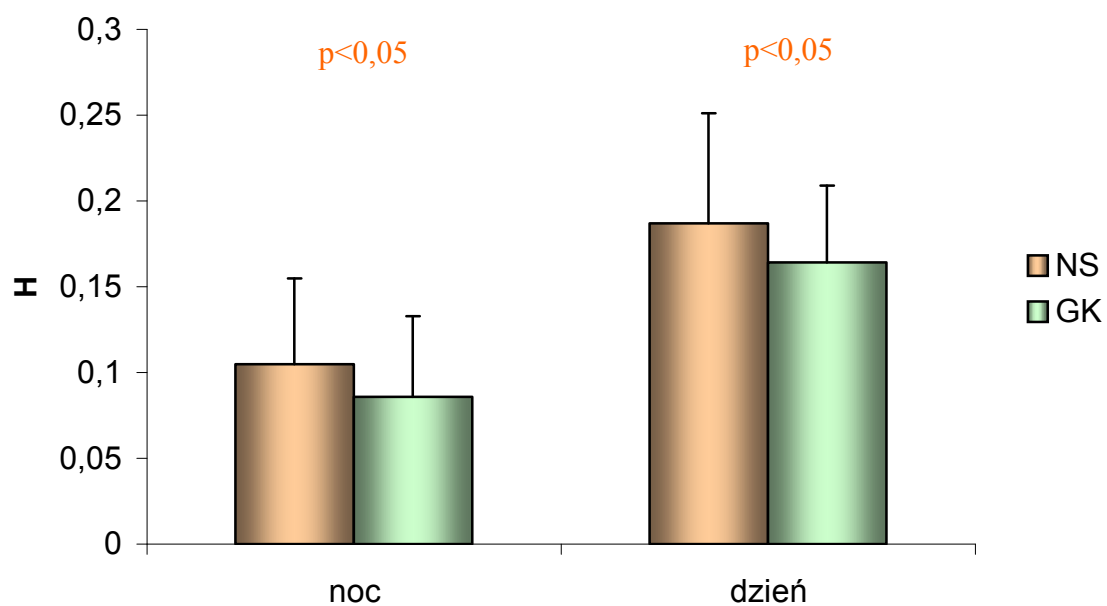
Rysunek 19. Widmo multifraktalne rytmu zatokowego obliczonego metodą MDFA w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



Rysunek 20. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



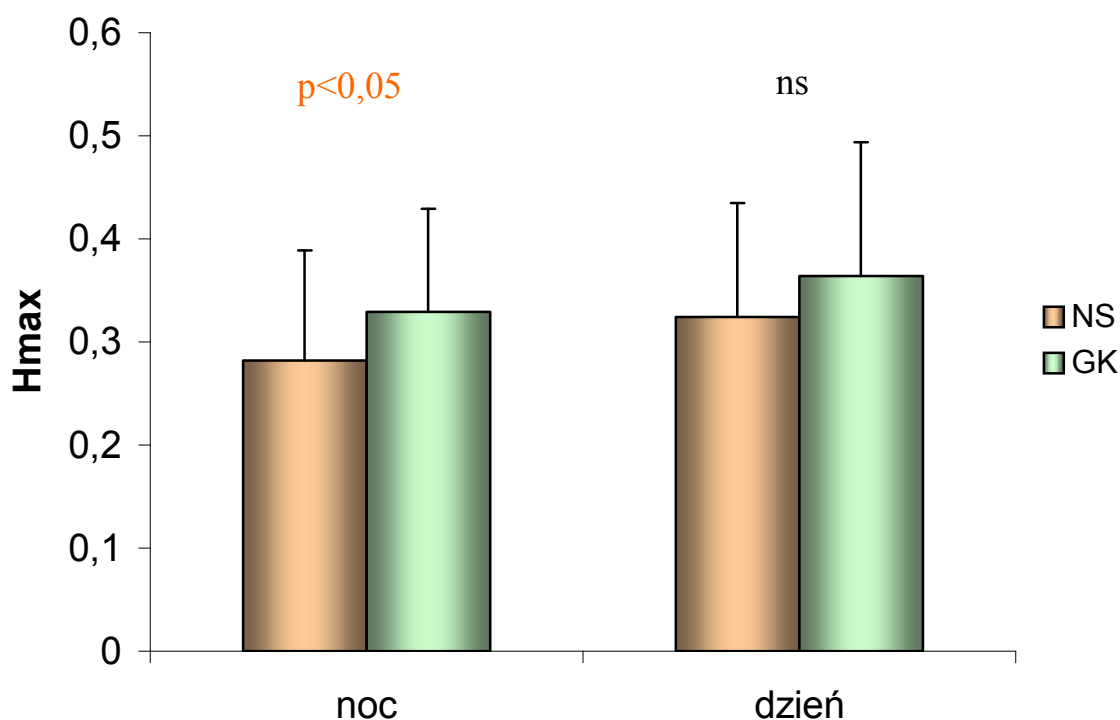
Rysunek 21. Porównanie szerokości widma multifraktalnego obliczonego metodą MDFA w grupie NS oraz GK



Rysunek 22. Współczynnik Hursta obliczony metodą MDFA w grupie NS oraz GK

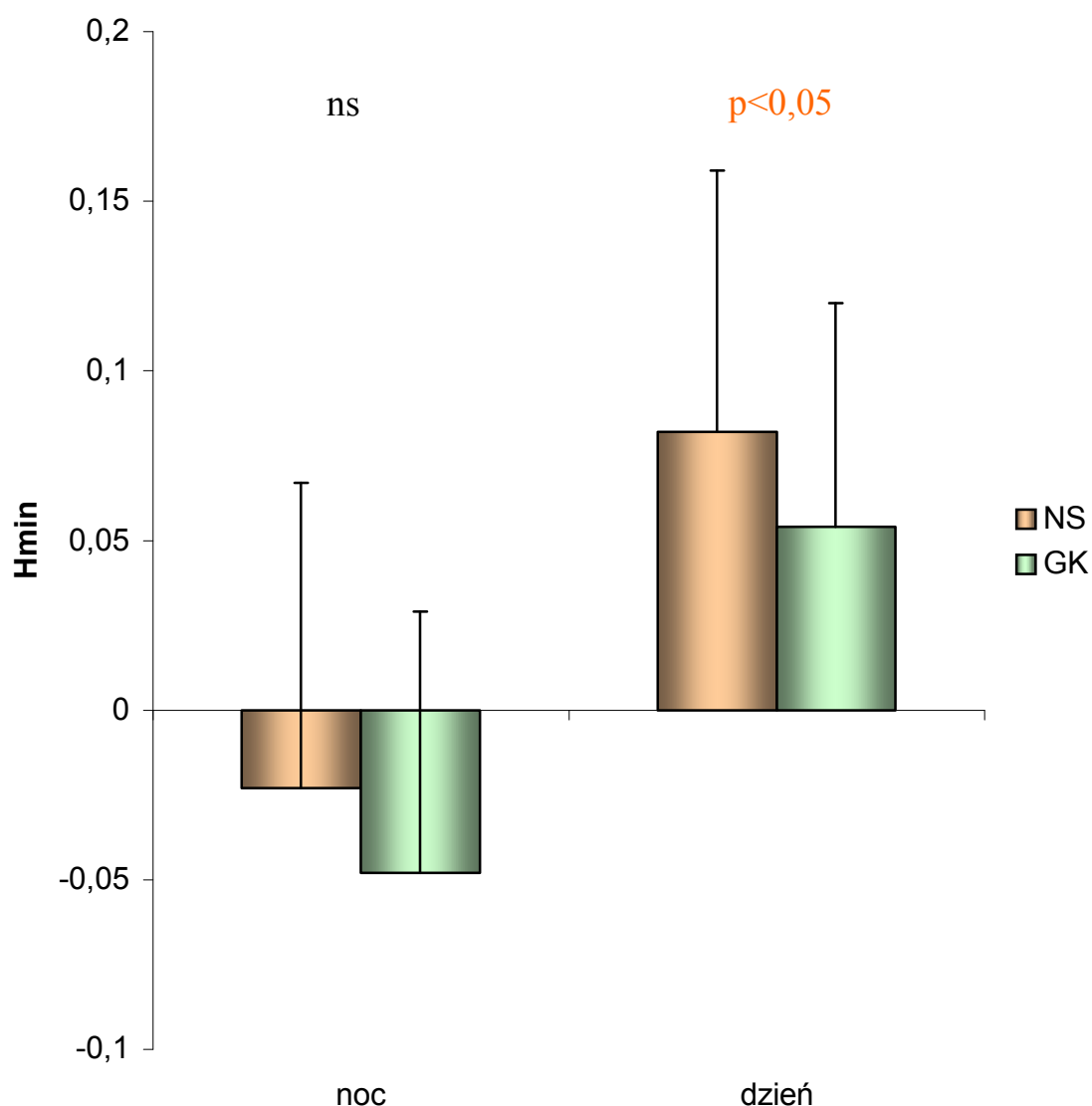
Szerokość widma multifraktalnego obliczonego metodą MDFA była istotnie statystycznie niższa w grupie NS w porównaniu z grupą GK zarówno w okresie spoczynku nocnego jak i aktywności dziennej i wynosiła odpowiednio: $0,30 \pm 0,13$ vs $0,38 \pm 0,12$, $p < 0,05$ oraz $0,24 \pm 0,11$ vs $0,31 \pm 0,13$, $p < 0,05$).

Współczynnik Hursta obliczony metodą MDFA był znamienne wyższy w grupie NS w porównaniu z grupą GK zarówno w okresie spoczynku nocnego jak i aktywności dziennej (odpowiednio: $0,105 \pm 0,050$ vs $0,086 \pm 0,047$, $p < 0,05$; $0,187 \pm 0,064$ vs $0,164 \pm 0,045$, $p < 0,05$).



Rysunek 23. Górna granica widma multifraktalnego obliczona metodą MDFA w grupie NS oraz GK

Wartość górnej granicy widma multifraktalnego rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego obliczona metodą MDFA była znamienne niższa w grupie NS w porównaniu z grupą GK ($0,28 \pm 0,11$ vs $0,32 \pm 0,11$, $p < 0,05$). Nie stwierdziłem istotnych statystycznie różnic wartości Hmax w okresie aktywności dziennej pomiędzy grupami ($0,32 \pm 0,1$ vs $0,36 \pm 0,13$).



Rysunek 24. Dolna granica widma multifraktalnego obliczona metodą MDFA w grupie NS oraz GK

Wartość dolnej granicy widma multifraktalnego rytmu zatokowego w okresie dziennej aktywności obliczona metodą MDFA był znamiennie wyższa w grupie NS w porównaniu z grupą GK ($0,082 \pm 0,077$ vs $0,054 \pm 0,065$, $p < 0,05$). Nie stwierdziłem istotnych statystycznie różnic wartości Hmin w okresie spoczynku nocnego pomiędzy grupami ($-0,023 \pm 0,089$ vs $-0,048 \pm 0,077$).

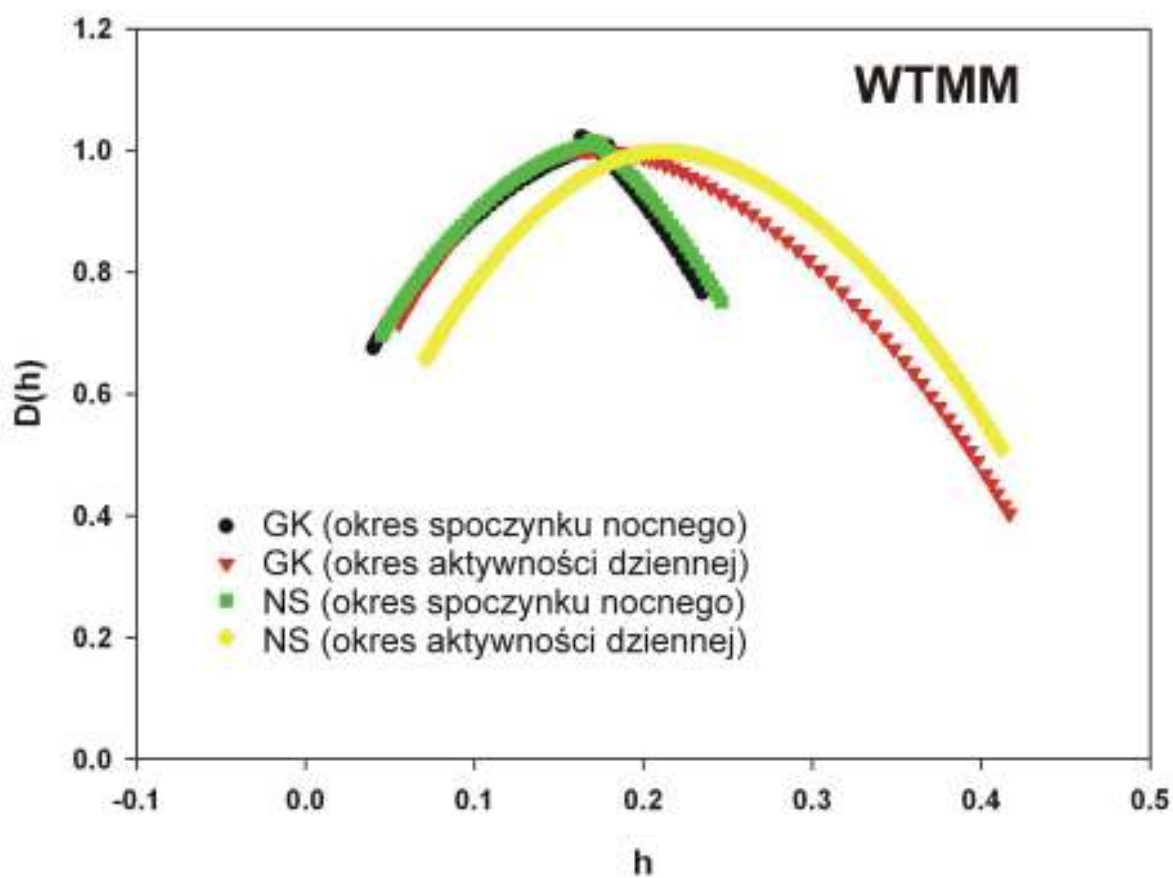
W tabeli 6 przedstawiono współczynniki korelacji liniowej pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej MDFA rytmu zatokowego a wybranymi parametrami klinicznymi. Czcionką pogrubioną zaznaczono istotne statystycznie korelacje.

Tabela 6. Współczynniki korelacji liniowej pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej MDFA a wybranymi parametrami klinicznymi

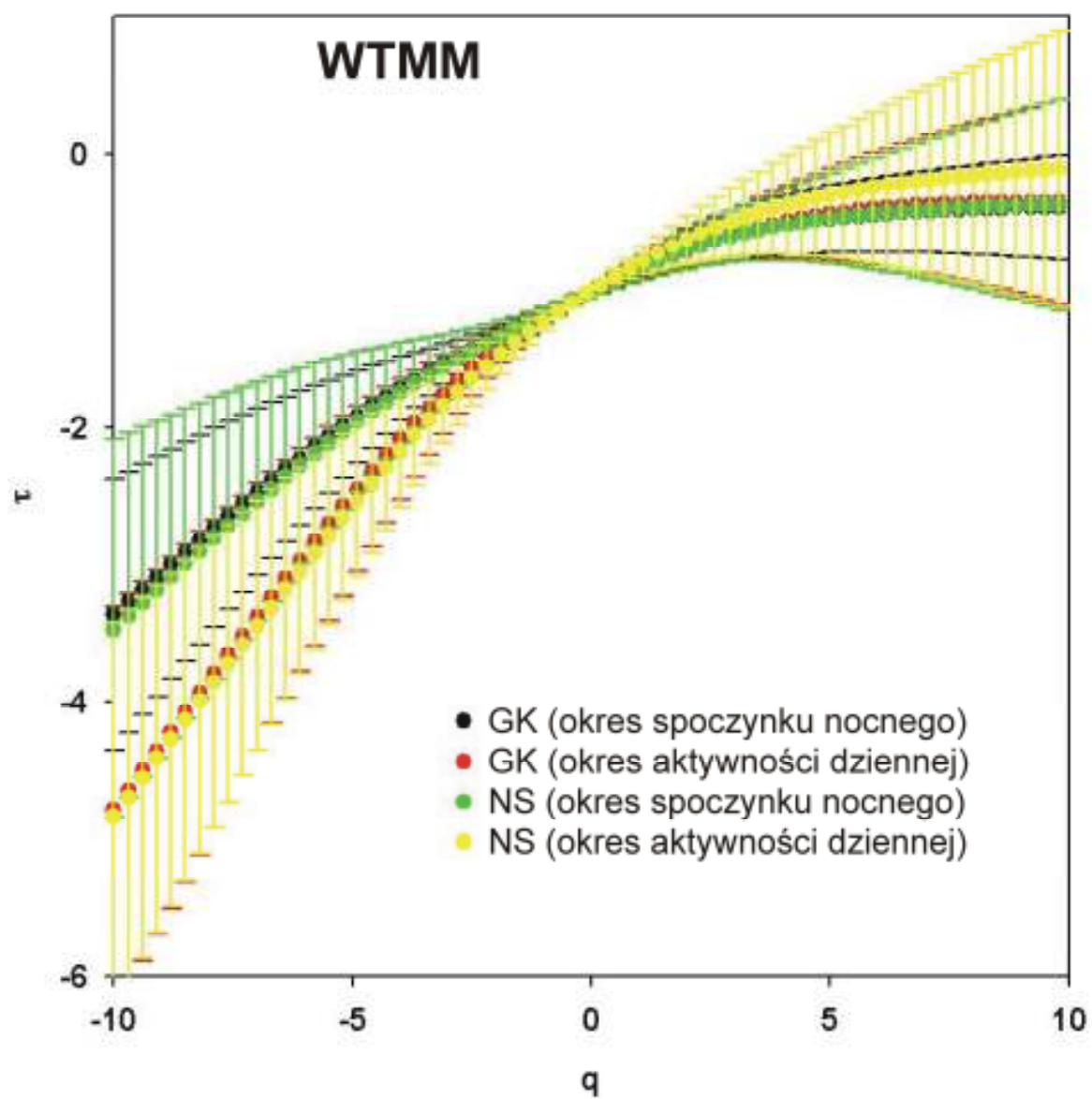
	wiek	NYHA	LVEF
MDFAH_w	0,23	-0,04	0,06
MDFAHmax_w	0,04	-0,15	-0,12
MDFAHmin_w	0,13	-0,06	0,27
MDFAW_w	-0,06	-0,10	-0,30
MDFAH_s	0,29	-0,06	-0,05
MDFAHmax_s	0,03	-0,14	-0,13
MDFAHmin_s	0,29	0,02	0,11
MDFAW_s	-0,14	-0,14	-0,19

Obserwowano istotne dodatnie korelacje pomiędzy wiekiem a parametrami MDFAH_w, MDFAH_s oraz MDFAHmin_s. Istotne korelacje obserwowano także pomiędzy LVEF a parametrem MDFAHmin_w (korelacja dodatnia) oraz parametrem MDFAW_w (korelacja ujemna).

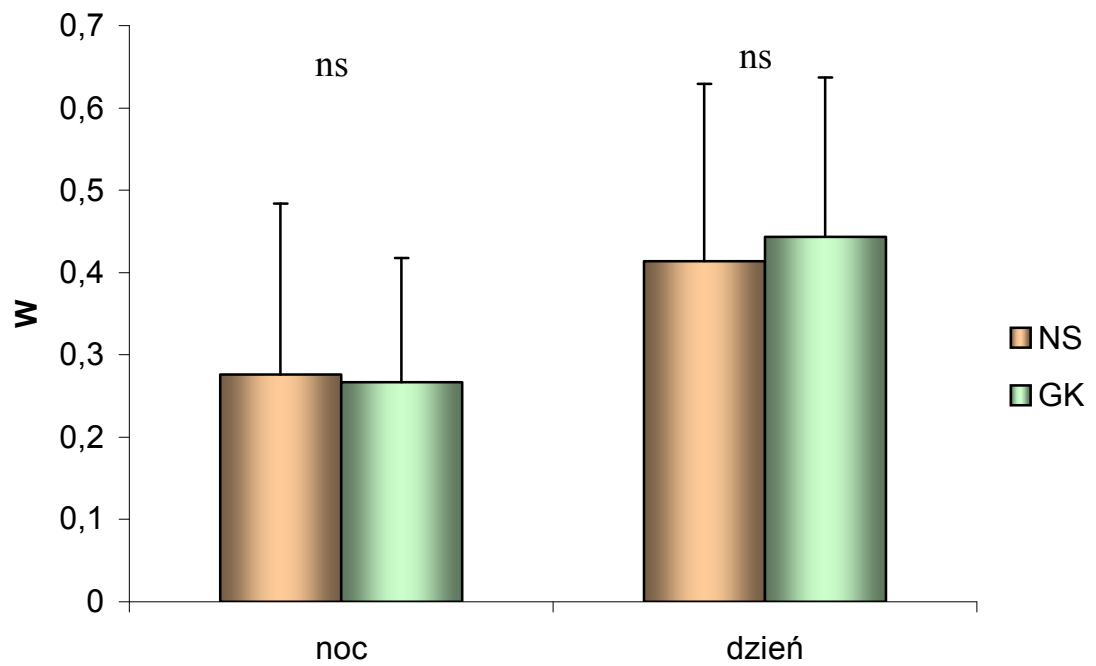
4.4 Analiza multifraktalna rytmu zatokowego metodą WTMM



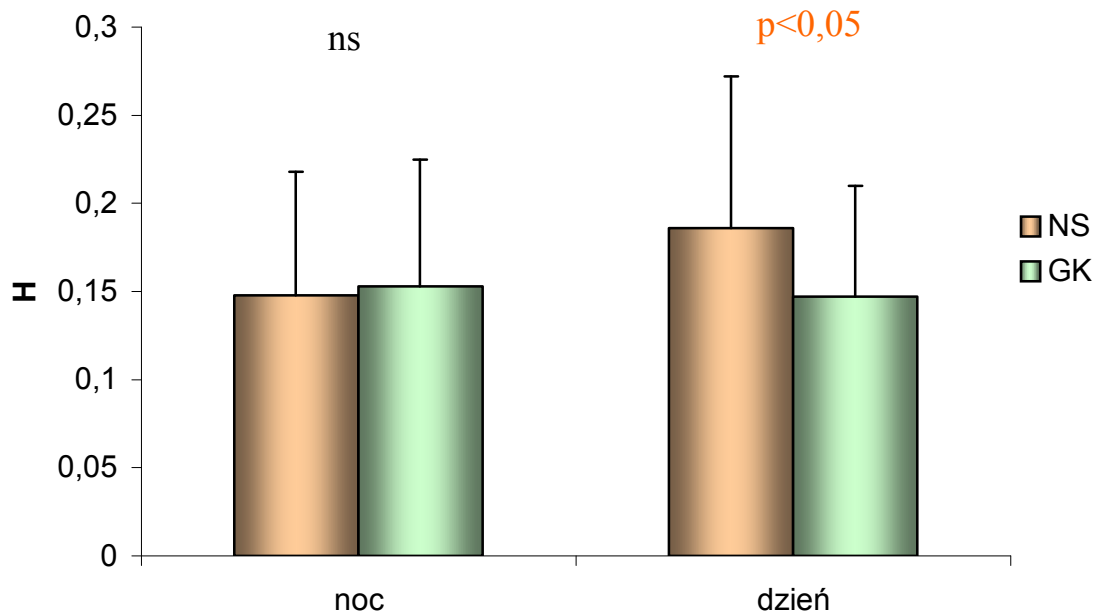
Rysunek 25. Widmo multifraktalne rytmu zatokowego obliczonego metodą WTMM w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



Rysunek 26. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



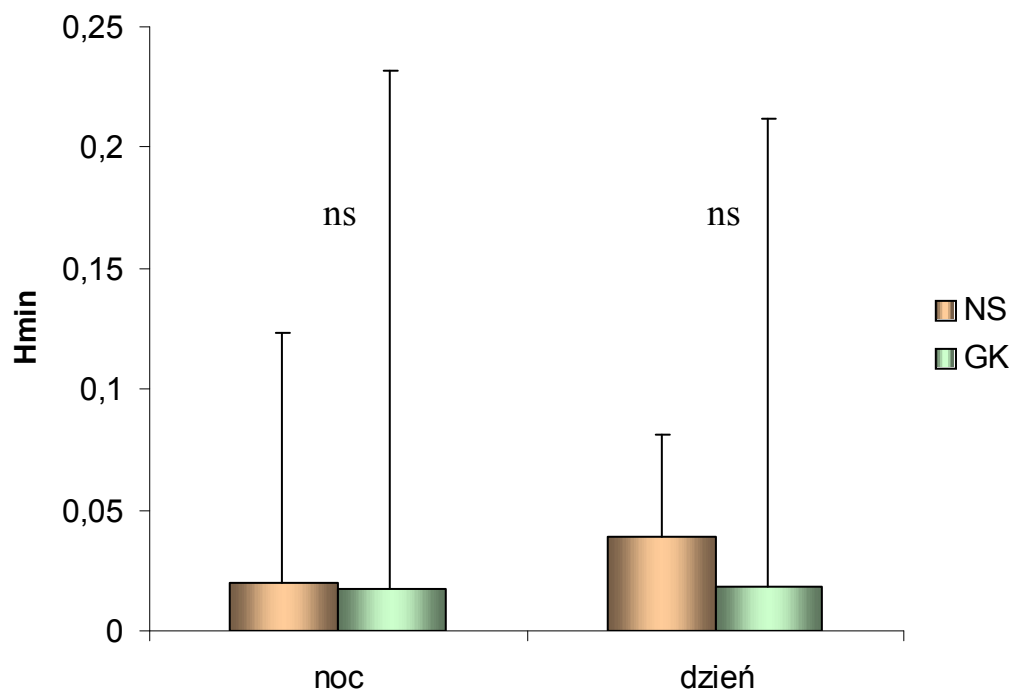
Rysunek 27. Szerokość widma multifraktalnego rytmu zatokowego obliczona metodą WTMM w grupie NS oraz GK



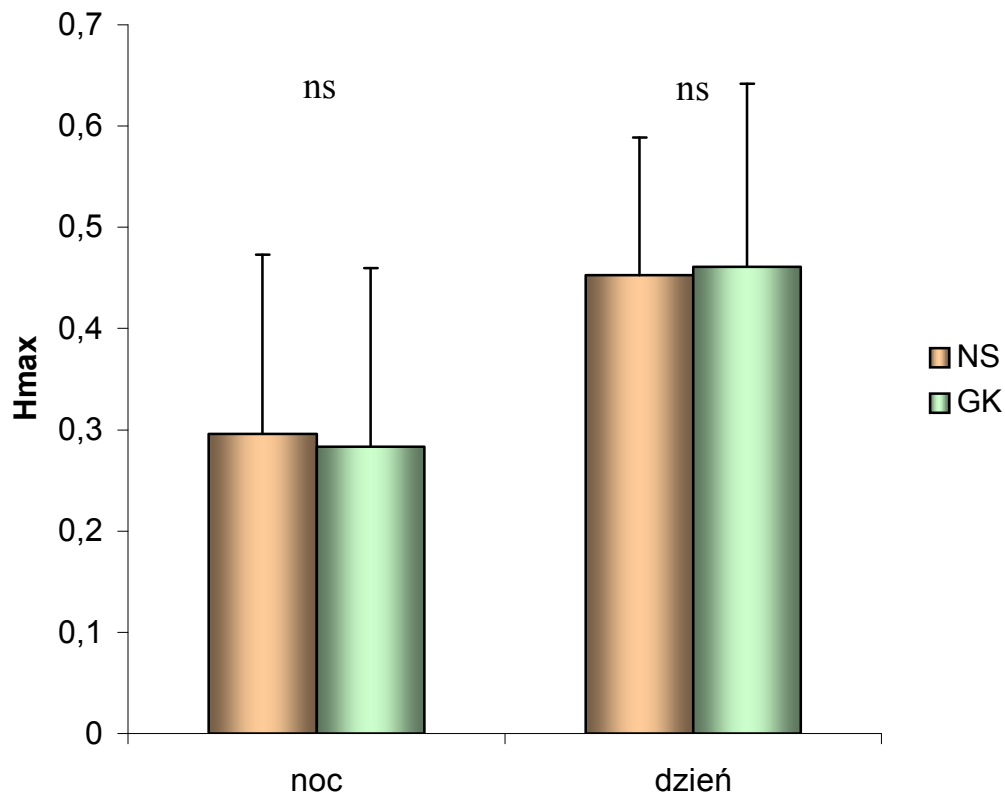
Rysunek 28. Współczynnik Hursta obliczony metodą WTMM w grupie NS oraz GK

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic szerokości widma multifraktałnego obliczonego metodą WTMM w grupie NS w porównaniu z grupą GK zarówno w okresie spoczynku jak i aktywności ($0,28 \pm 0,2$ vs $0,27 \pm 0,14$ oraz $0,41 \pm 0,21$ vs $0,44 \pm 0,19$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic współczynnika Hursta obliczonego metodą WTMM w grupie NS w porównaniu z grupą GK w okresie spoczynku: $0,148 \pm 0,070$ vs $0,153 \pm 0,072$, dla zapisu z okresu aktywności dziennej współczynnik Hursta był znamienne statystycznie niższy w grupie GK ($0,186 \pm 0,086$ vs $0,147 \pm 0,063$, $p < 0,05$).



Rysunek 29. Dolna granica widma multifraktałnego obliczona metodą WTMM w grupie NS oraz GK



Rysunek 30. Górna granica widma multifraktalnego obliczona metodą WTMM w grupie NS oraz GK

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, zarówno w okresie spoczynku nocnego jak i aktywności dziennej, dolnej granicy (spoczynek nocny: $0,02 \pm 0,103$ vs $0,016 \pm 0,041$, aktywność dzienna: $0,039 \pm 0,127$ vs $0,018 \pm 0,098$) i górnej granicy (spoczynek nocny: $0,3 \pm 0,18$ vs $0,28 \pm 0,13$, aktywność dzienna: $0,45 \pm 0,18$ vs $0,46 \pm 0,18$) widma multifraktalnego obliczonego metodą WTMM pomiędzy grupami NS oraz GK.

W tabeli 7 przedstawiono współczynniki korelacji liniowej pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM rytmu zatokowego a wybranymi parametrami klinicznymi. Czcionką pogrubioną zaznaczono istotne statystycznie korelacje.

Tabela 7 Współczynniki korelacji liniowej pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM a wybranymi parametrami klinicznymi

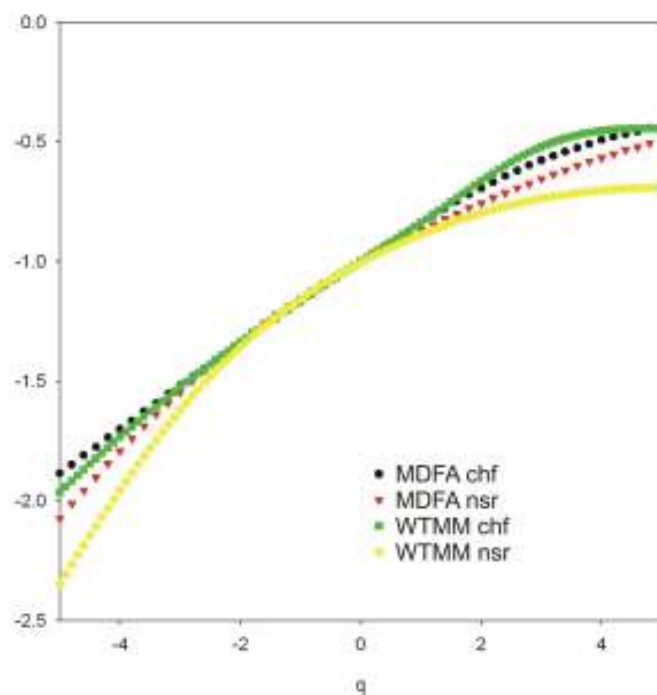
	wiek	NYHA	LVEF
WTMMH_w	0,11	0,09	-0,05
WTMMHmax_w	0,00	-0,01	-0,17
WTMMHmin_w	0,19	0,09	0,08
WTMMW_w	-0,09	-0,07	-0,20
WTMMH_s	-0,14	-0,11	-0,02
WTMMHmax_s	0,05	0,12	-0,26
WTMMHmin_s	-0,01	-0,06	0,10
WTMMW_s	0,05	0,14	-0,26

Obserwowano istotne ujemne korelacje pomiędzy LVEF a parametrami WTMMHmax_s oraz WTMMW_s.

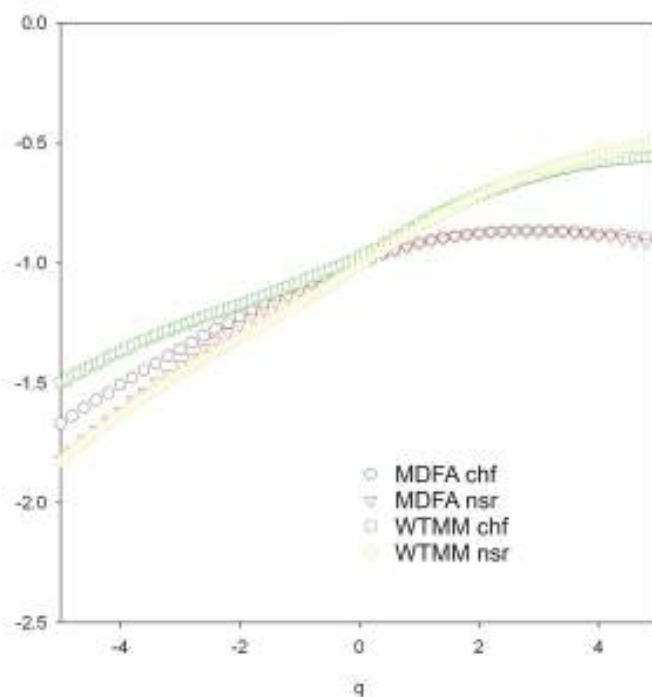
4.5 Porównanie parametrów multifrakalnych rytmu serca obliczonych metodą MDFA oraz WTMM

Metody obliczeń przetestowano na seriach odstępów RR o znanych właściwościach monofrakalnych oraz seriach reprezentujących „biały szum” oraz błądzenie przypadkowe. W obu metodach uzyskano dobre przybliżenie wartości współczynnika Hursta. Ponadto przeprowadzono analizę multifrakalną rytmu serca pacjentów z zastoinową niewydolnością serca oraz grupy kontrolnej dostępnych ze strony internetowej Physionet: 13 serii *chf* (*congestive heart failure*) oraz 14 serii *nsr* (*normal sinus rhythm*). Wyniki przedstawiono na rysunkach 31-36.

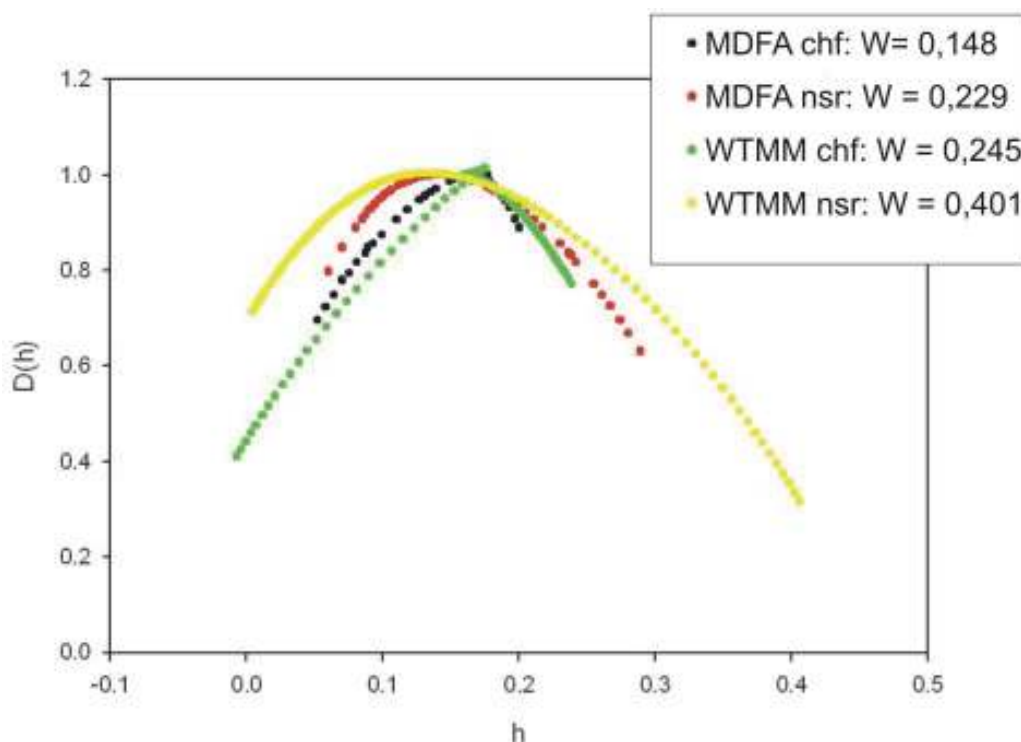
W oparciu o wyniki uzyskane w tych seriach zaobserwowano zmianę własności multifrakalnych w seriach RR pacjentów z niewydolnością serca. Odstępy RR zdrowych osób charakteryzują się nieliniową zależnością funkcji rozdziału $\tau(q)$, co w efekcie prowadzi do szerokiego widma multifrakalnego. Funkcje rozdziału dla serii *chf* obliczone dwiema metodami są wyraźnie liniowe wokół $q=0$. W efekcie widmo multifrakalne dla tych serii jest węższe, skoncentrowane w pobliżu h odpowiadającej globalnej wartości eksponentu Hursta H .



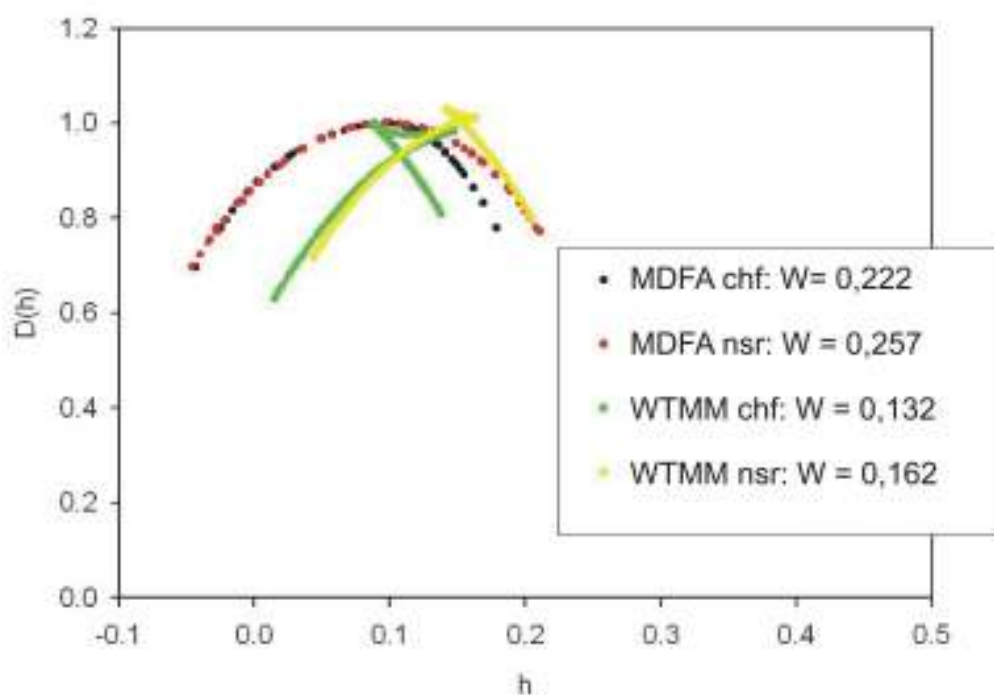
Rysunek 31. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ obliczona metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu aktywności dziennej (dane uzyskane z bazy Physionet- u)



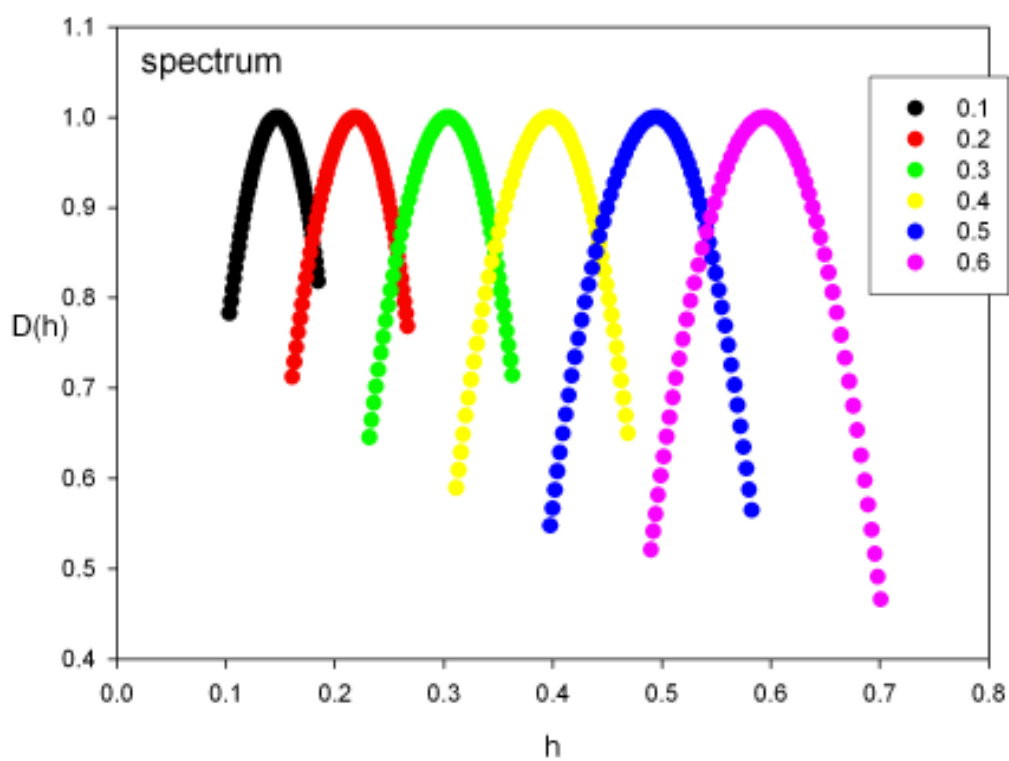
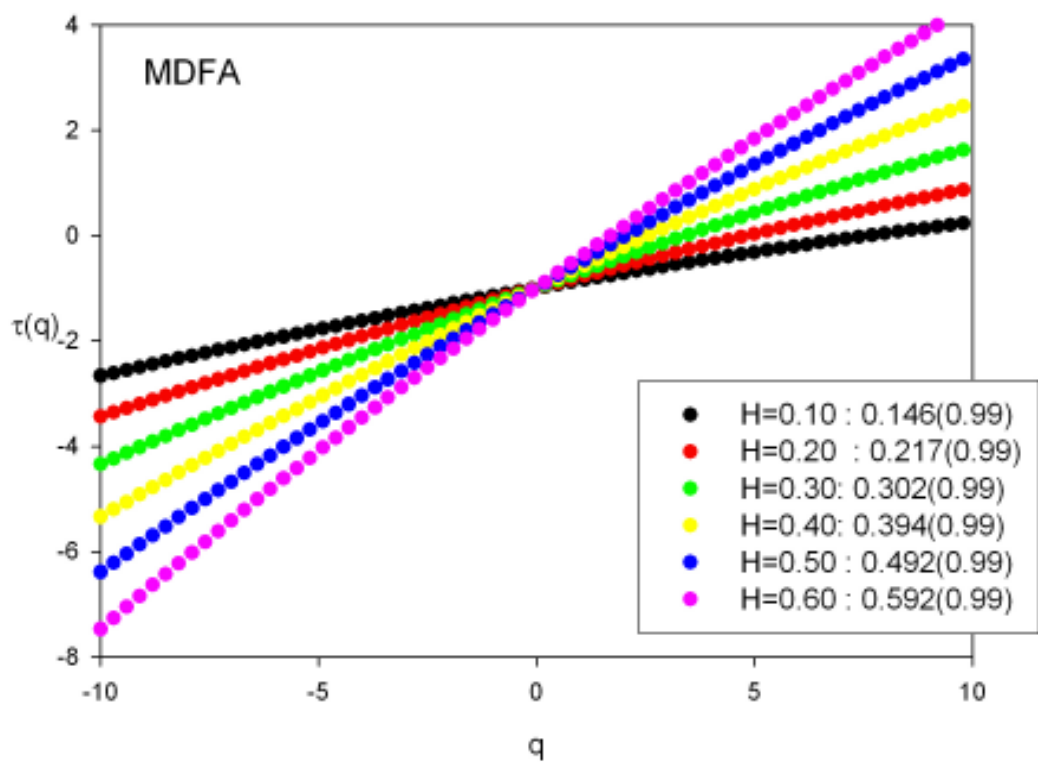
Rysunek 32. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ obliczona metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu spoczynku nocnego (dane uzyskane z bazy Physionet- u)



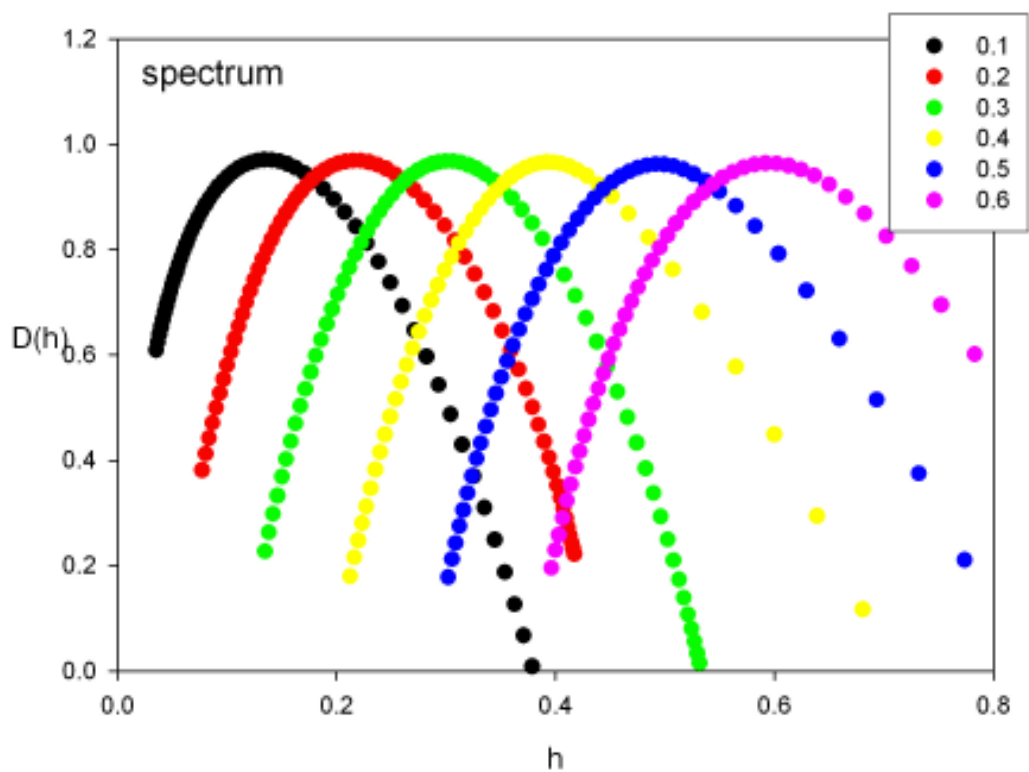
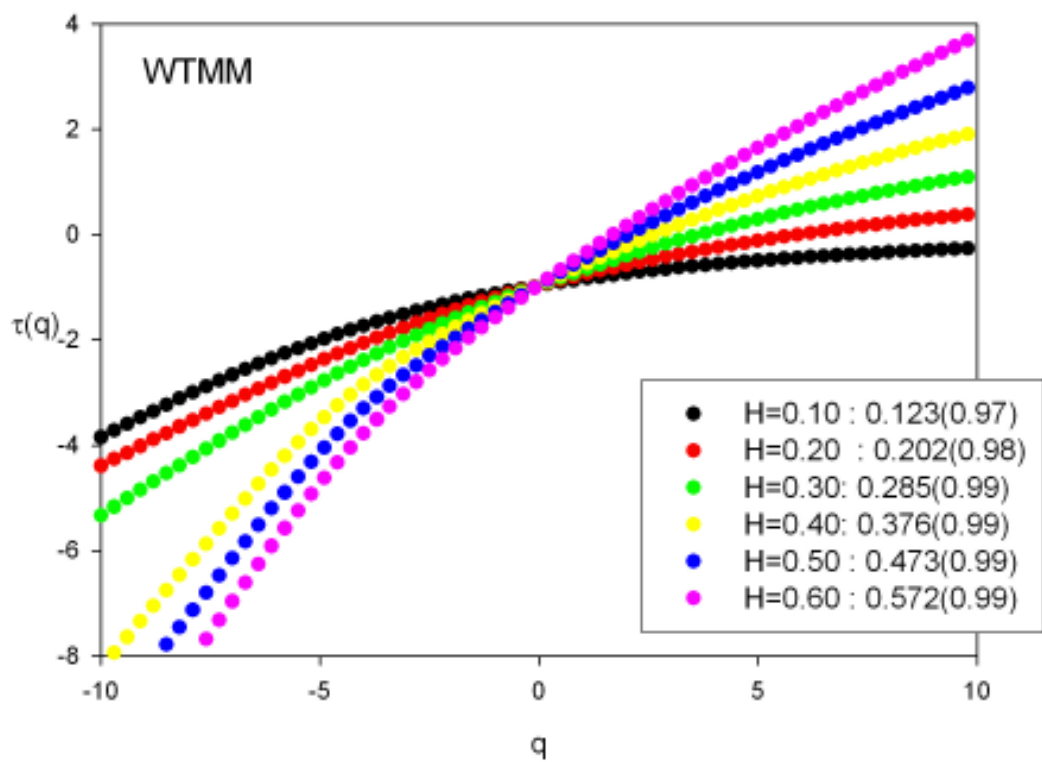
Rysunek 33. Widmo multifraktalne obliczone metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu aktywności dziennej (dane uzyskane z bazy Physionet- u)



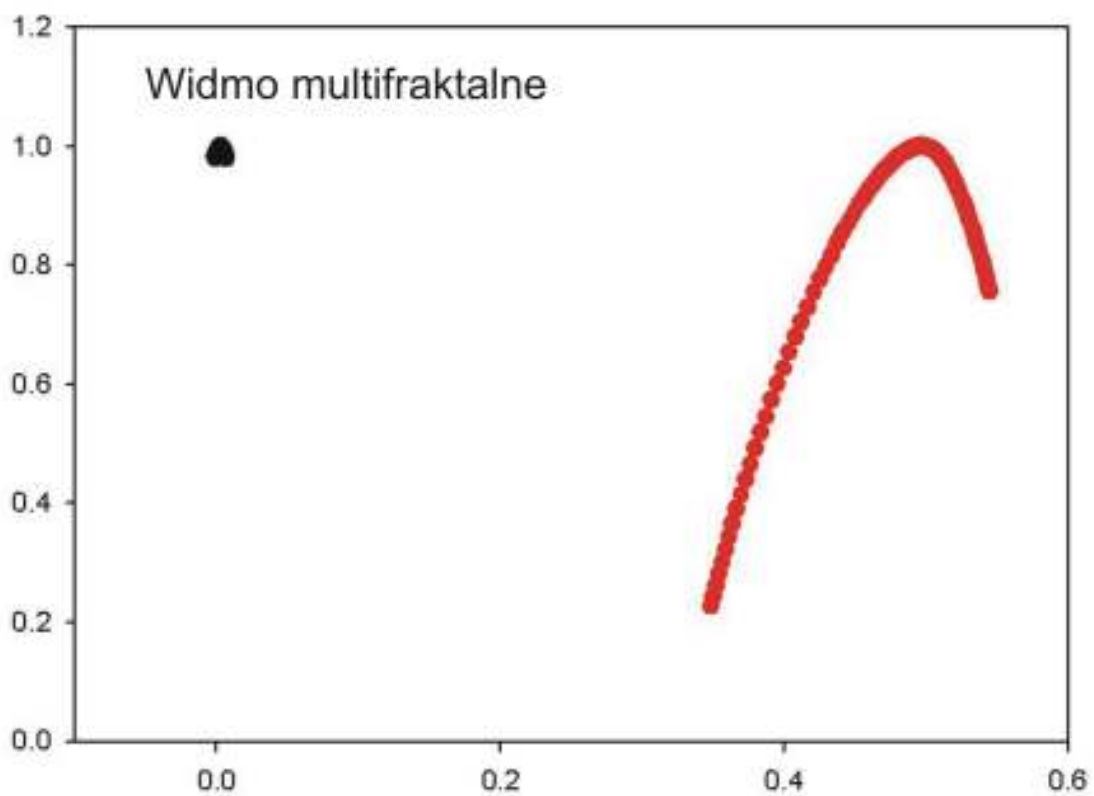
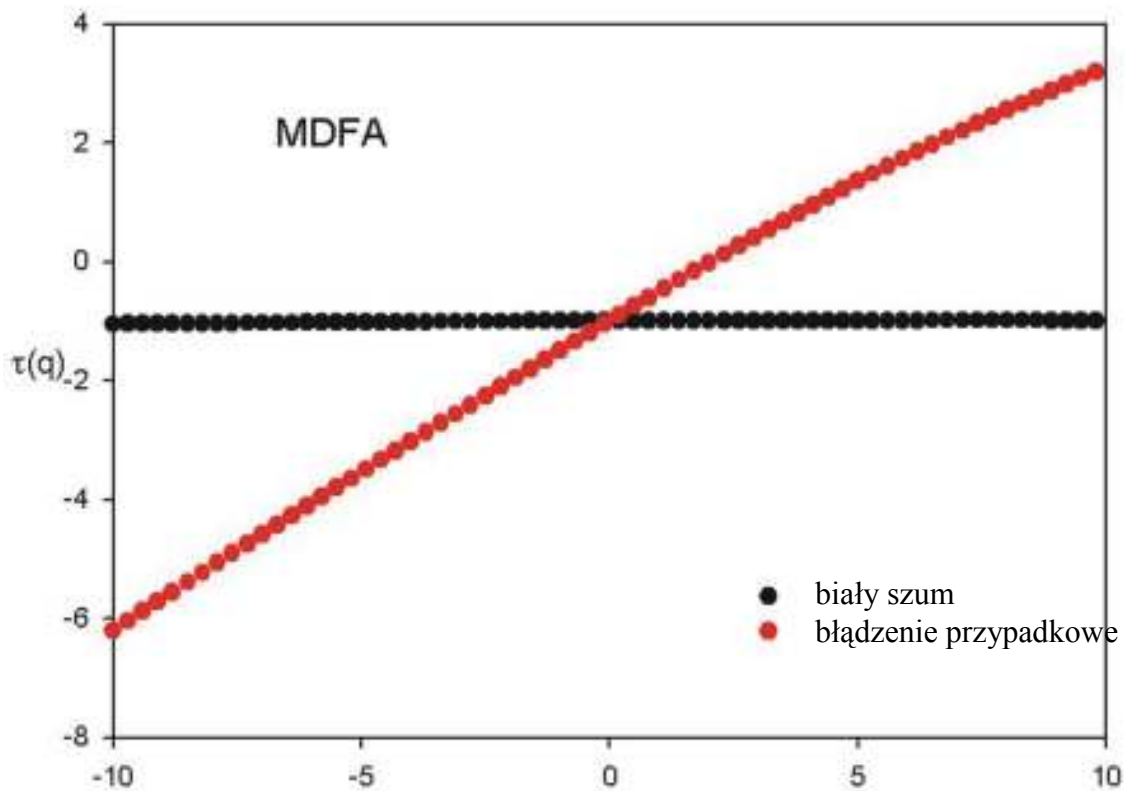
Rysunek 34. Widmo multifraktalne obliczone metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu snu nocnego (dane uzyskane z bazy Physionet- u)



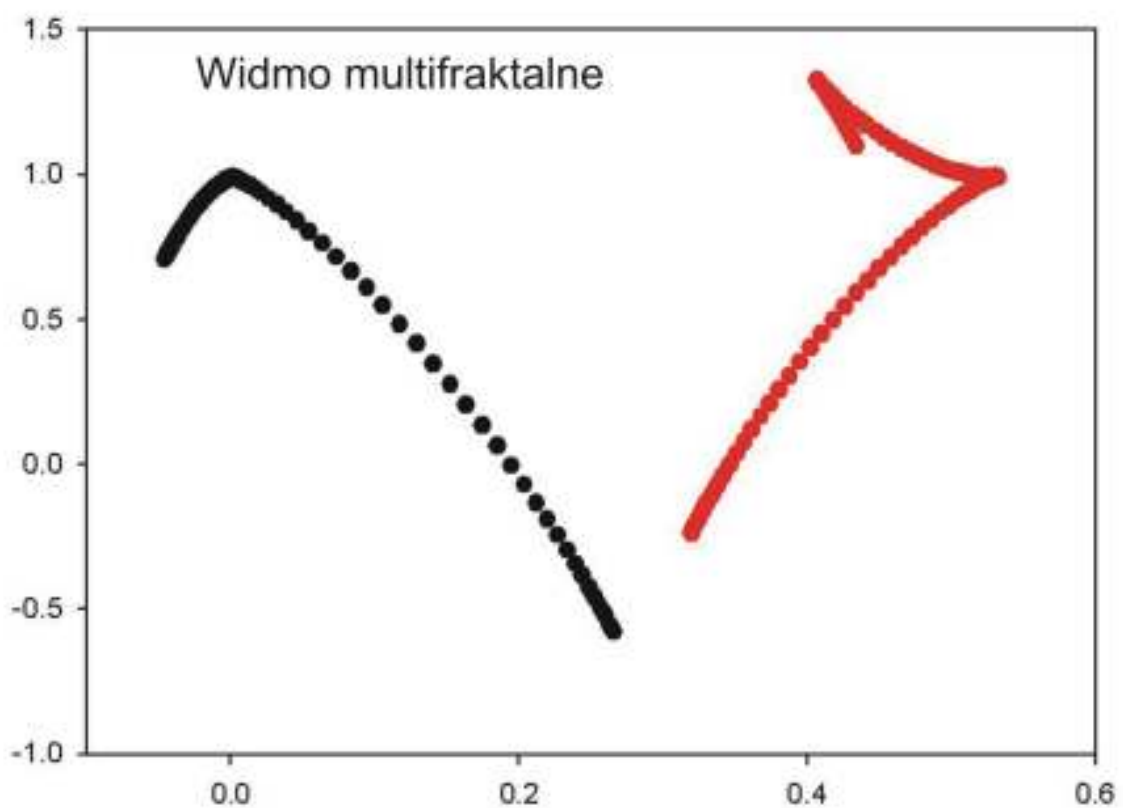
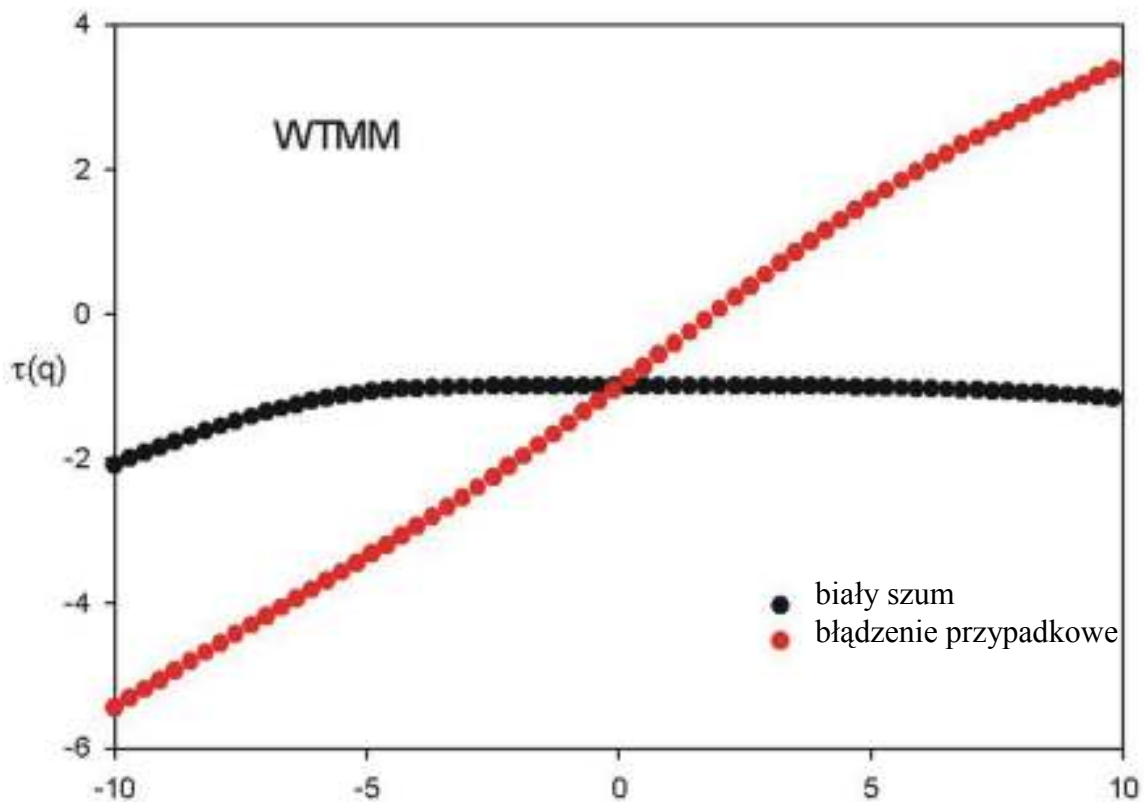
Rysunek 35. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktalnego uzyskane metodą MDFA dla szeregów o znanych wymiarach fraktalnych



Rysunek 36. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktalnego uzyskane metodą WTMM dla szeregów o znanych wymiarach fraktalnych



Rysunek 37. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktalnego uzyskane metodą MDFA dla szeregów o wzajemnych korelacjach typu białego szumu oraz błądzenia przypadkowego



Rysunek 38. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktalnego uzyskane metodą WTMM dla szeregów o wzajemnych korelacjach typu białego szumu oraz błądzenia przypadkowego

Tabela 8. Korelacja pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM oraz MDFA w grupie NS

	WTMM	MDFA	korelacja (r)	p
H_w	0,186±0,086	0,187±0,064	0,74	<0,05
Hmax_w	0,453±0,177	0,324±0,1	0,4	<0,05
Hmin_w	0,039±0,215	0,082±0,077	0,42	<0,05
W_w	0,414±0,215	0,24±0,11	0,32	<0,05
H_s	0,148±0,07	0,105±0,05	0,35	<0,05
Hmax_s	0,296±0,177	0,282±0,107	0,33	<0,05
Hmin_s	0,02±0,0103	-0,023±0,09	0,4	<0,05
W_s	0,276±0,208	0,3±0,09	0,43	<0,05

Tabela 9. Korelacja pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM oraz MDFA w grupie GK

	WTMM	MDFA	korelacja (r)	p
H_w	0,147±0,063	0,163±0,045	0,73	<0,05
Hmax_w	0,46±0,18	0,363±0,129	0,60	<0,05
Hmin_w	0,017±0,098	0,053±0,065	0,11	ns
W_w	0,44±0,194	0,31±0,132	0,44	<0,05
H_s	0,153±0,07	0,086±0,046	0,29	ns
Hmax_s	0,283±0,135	0,328±0,111	0,37	<0,05
Hmin_s	0,016±0,041	-0,0476±0,076	0,11	ns
W_s	0,27±0,143	0,376±0,122	0,33	<0,05

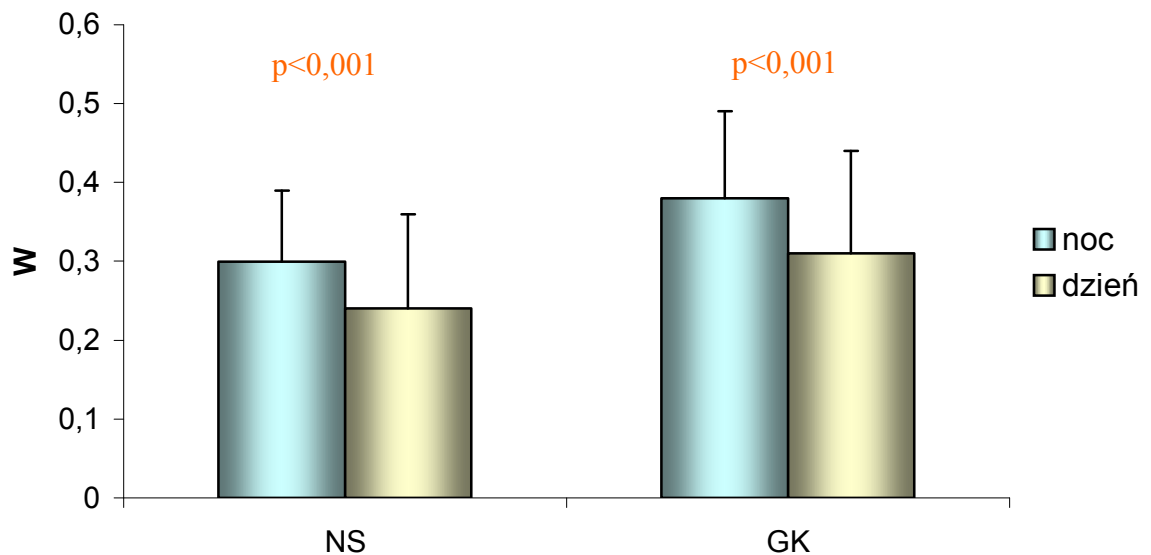
Tabela 10. Korelacja pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM oraz MDFA uzyskanych w obu grupach

	WTMM	MDFA	korelacja (r)	p
H_w	0,174±0,081	0,18±0,059	0,8	<0,05
Hmax_w	0,455±0,177	0,336±0,111	0,46	<0,05
Hmin_w	0,032±0,118	0,073±0,075	0,34	<0,05
W_w	0,425±0,203	0,263±0,122	0,28	<0,05
H_s	0,149±0,07	0,099±0,049	0,34	<0,05
Hmax_s	0,292±0,165	0,296±0,110	0,36	<0,05
Hmin_s	0,018±0,089	-0,03±0,086	0,37	<0,05
W_s	0,28±0,182	0,329±0,133	0,36	<0,05

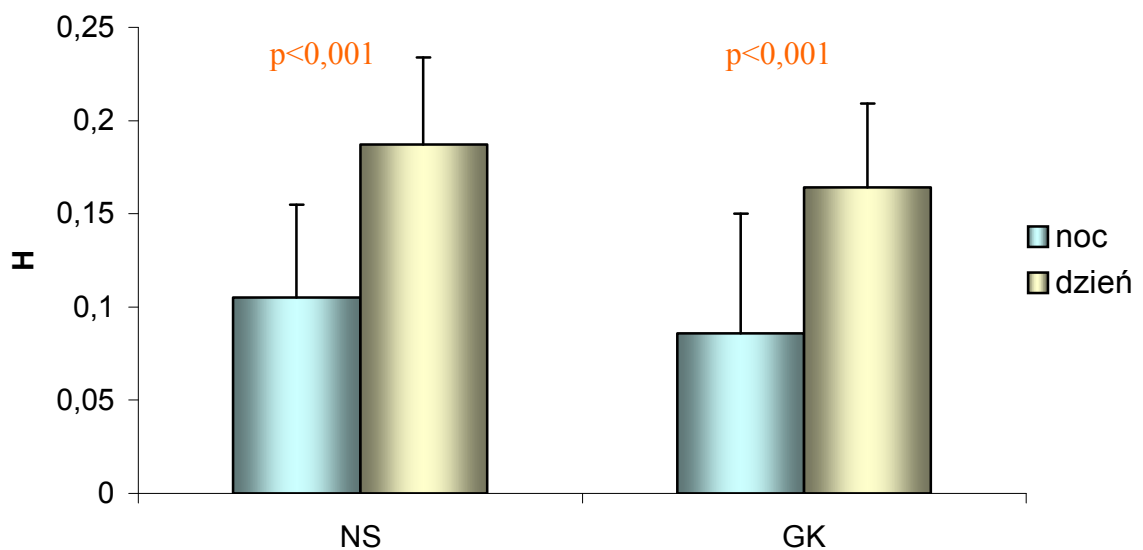
Stwierdzono istotne, w większości przypadków umiarkowane oraz słabe korelacje pomiędzy parametrami widma multifraktalnego otrzymanymi metodą MDFA oraz WTMM. Silną korelację obserwowano dla parametru H_w przy uwzględnieniu wyników analizy multifraktalnej uzyskanych w obu grupach.

4.6 Porównanie parametrów multifrakalnych w okresie aktywności oraz spoczynku

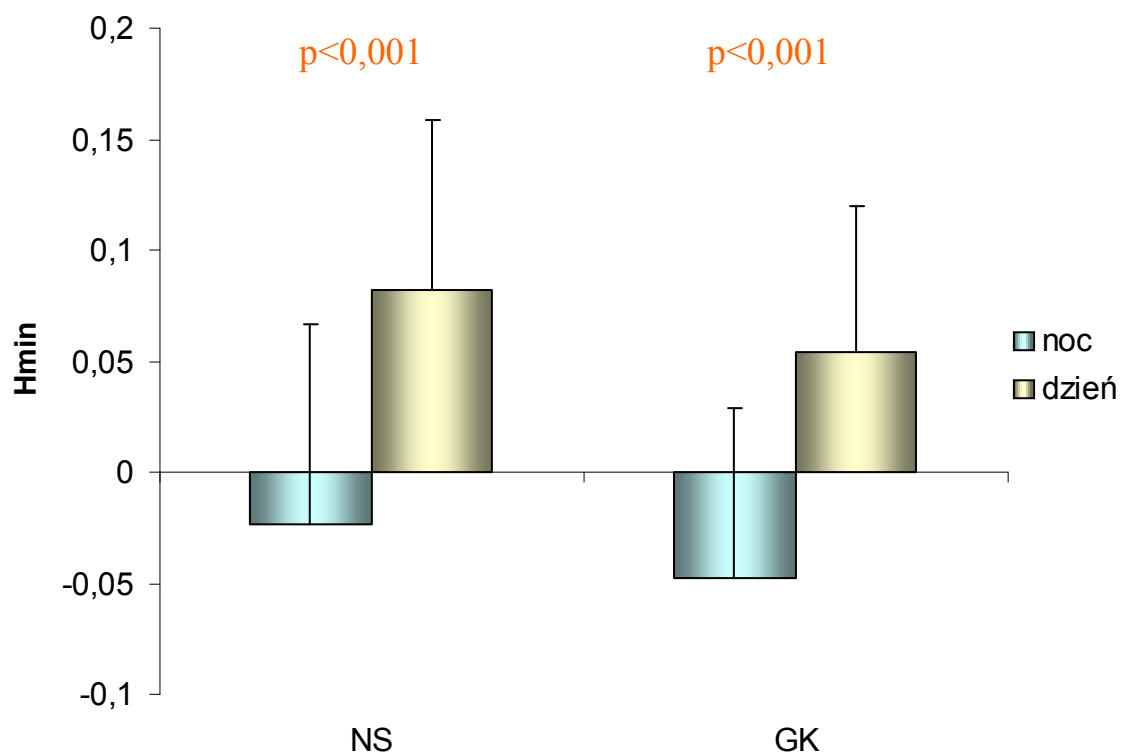
W zebranych materiale przeanalizowano także wpływ okresu aktywności na parametry analizy multifraktalnej. Wyniki przedstawiają poniższe rysunki.



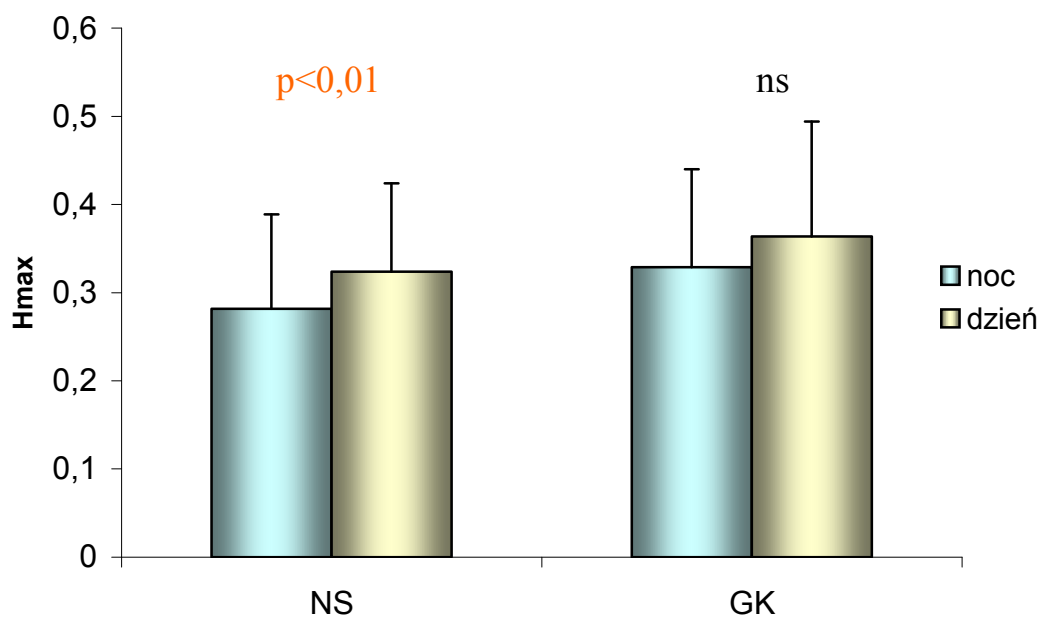
Rysunek 39. Porównanie szerokości widma multifraktalnego obliczonego metodą MDFA w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



Rysunek 40. Współczynnik Hursta obliczony metodą MDFA w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej

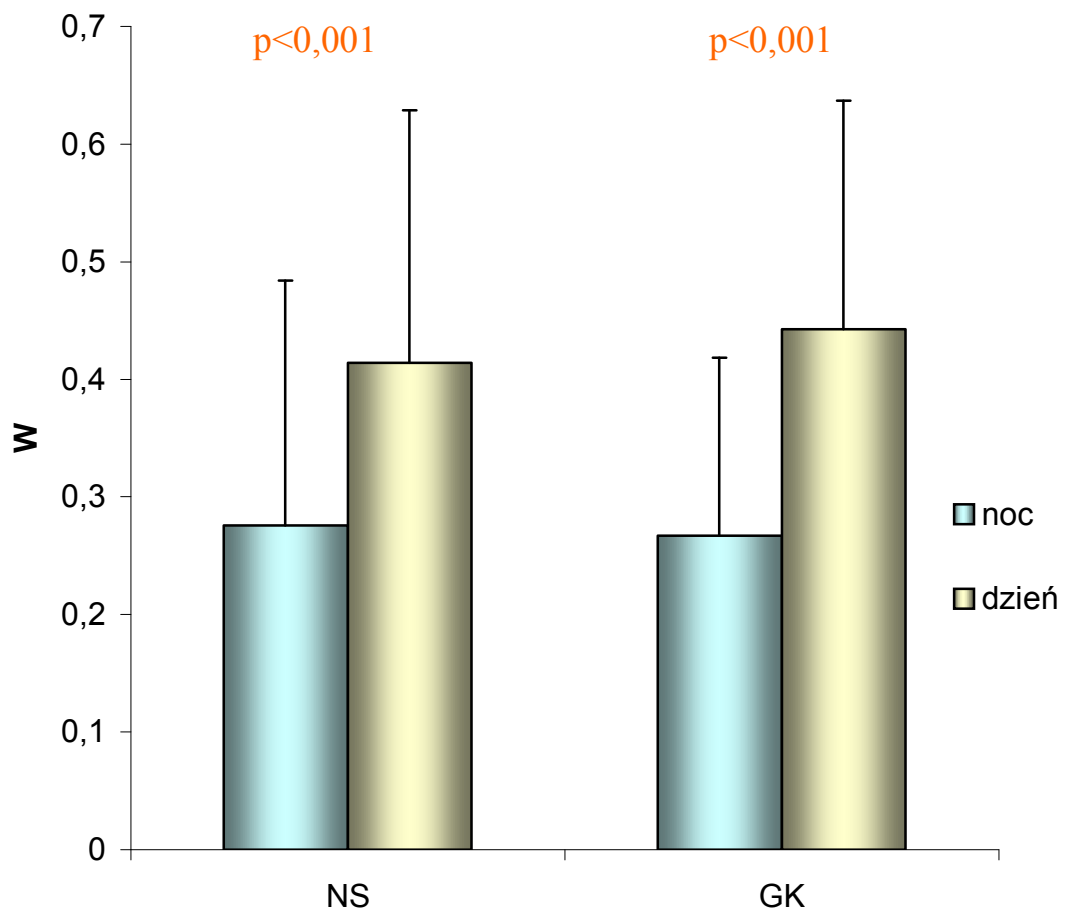


Rysunek 42. Dolna granica widma multifraktalnego obliczona metodą w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej

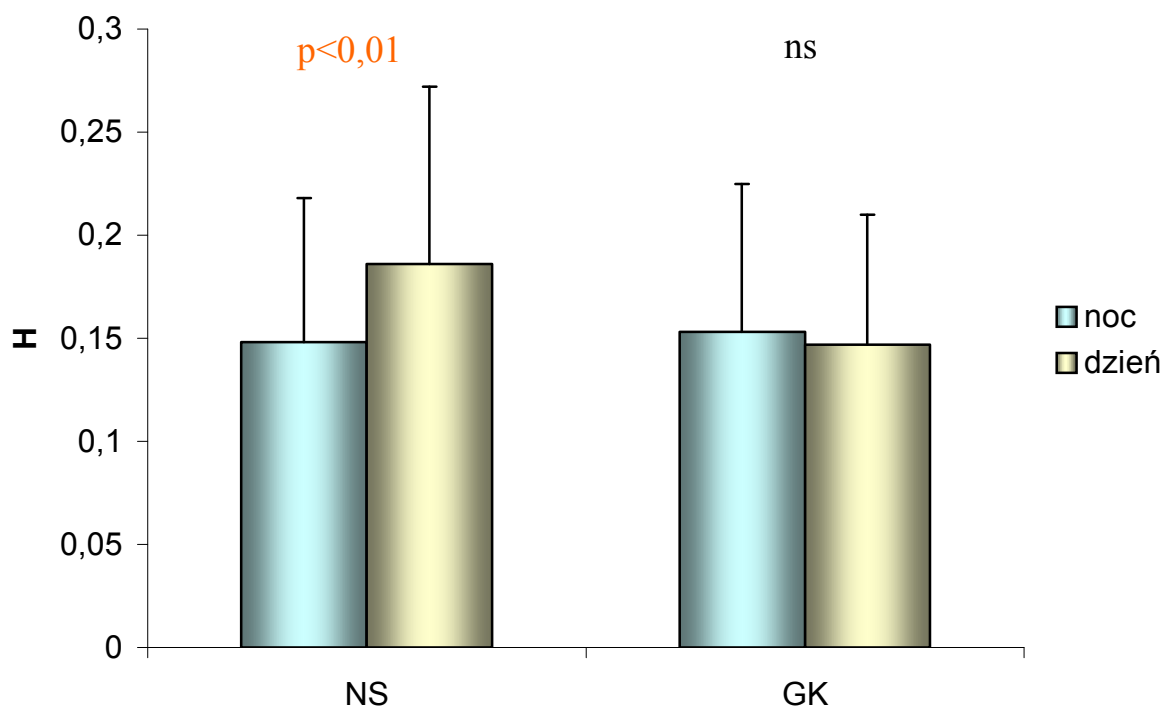


Rysunek 41. Górna granica widma multifraktalnego obliczona metodą MDFA w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej

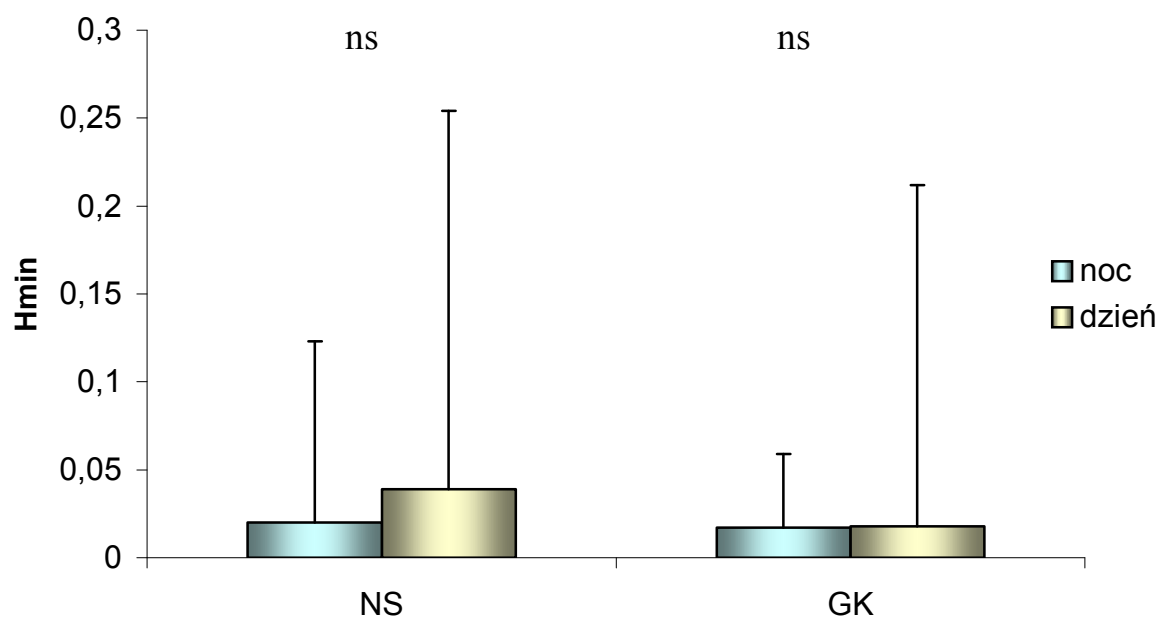
Szerokość widma multifraktalnego obliczonego metodą MDFA była istotnie statystycznie większa w okresie spoczynku nocnego w porównaniu z okresem aktywności dziennej w obu grupach (NS: $0,3 \pm 0,09$ vs $0,24 \pm 0,1$ oraz GK: $0,38 \pm 0,12$ vs $0,317 \pm 0,13$). Globalny współczynnik Hursta oraz dolna granica widma multifraktalnego były istotnie niższe w okresie spoczynku nocnego w obu grupach (NS: $0,105 \pm 0,05$ vs $0,187 \pm 0,064$ i $0,086 \pm 0,047$ vs $0,164 \pm 0,045$ oraz GK $-0,023 \pm 0,09$ vs $0,082 \pm 0,077$ i $-0,048 \pm 0,077$ vs $0,054 \pm 0,066$). Górna granica widma multifraktalnego była istotnie niższa w okresie spoczynku w grupie NS ($0,282 \pm 0,107$ vs $0,324 \pm 0,1$) a w grupie GK nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ($0,329 \pm 0,111$ vs $0,364 \pm 0,13$).



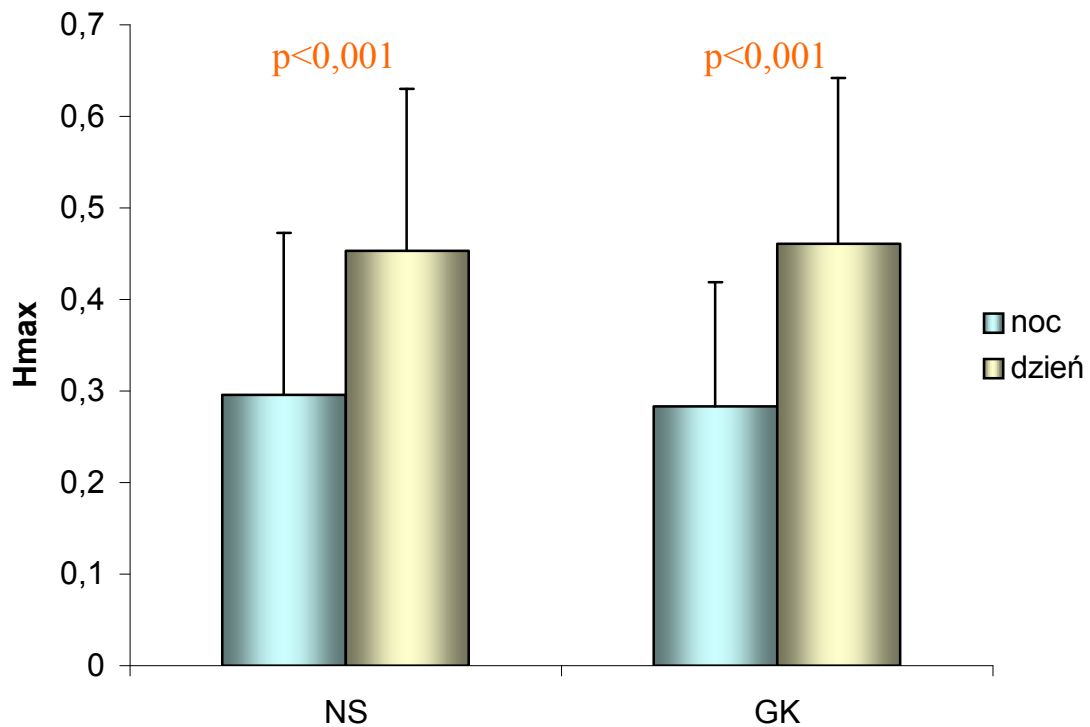
Rysunek 42. Szerokość widma multifraktalnego obliczona metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



Rysunek 43. Współczynnik Hursta obliczony metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



Rysunek 44. Dolna granica widma multifraktalnego obliczona metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej



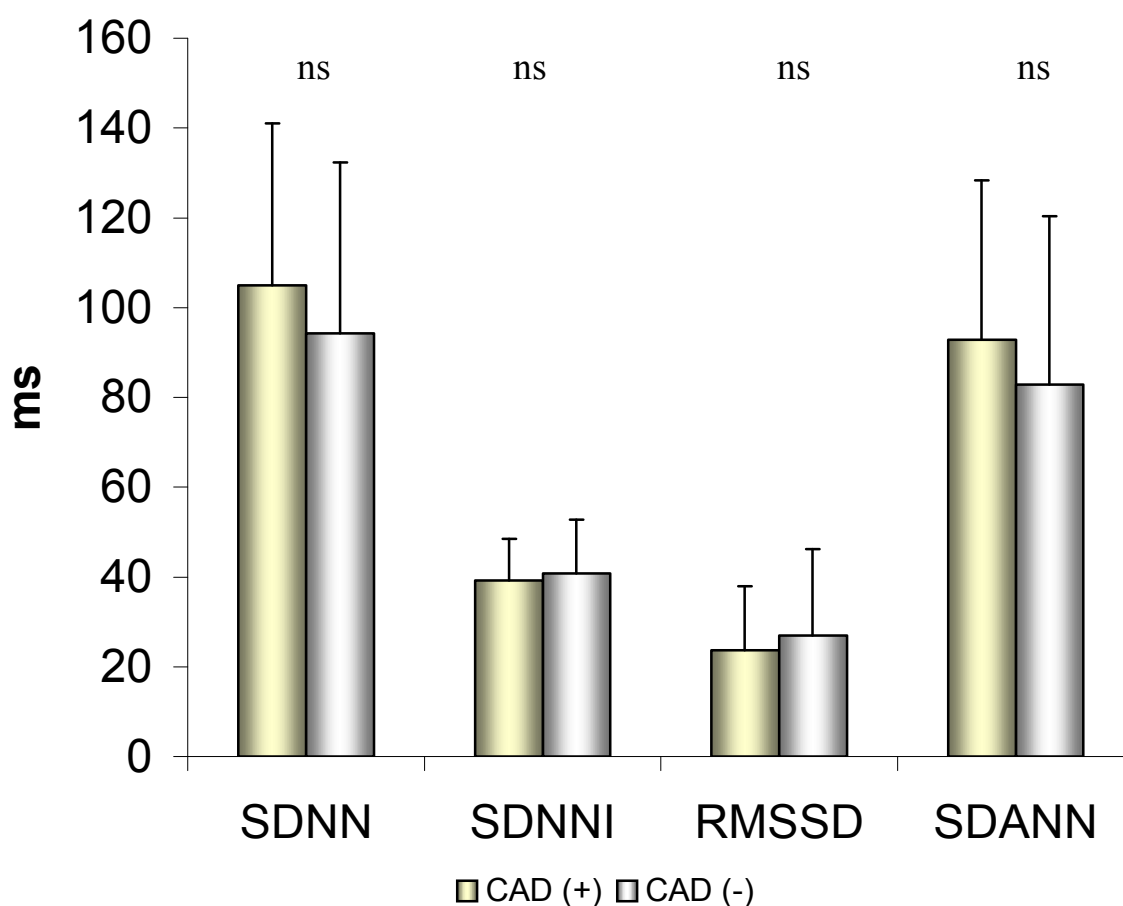
Rysunek 45. Górna granica widma multifraktalnego obliczona metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej

Szerokość widma multifraktalnego obliczonego metodą WTMM była istotnie mniejsza w okresie spoczynku nocnego w porównaniu z okresem aktywności dziennej w obu grupach (NS: $0,276 \pm 0,208$ vs $0,414 \pm 0,208$ oraz GK: $0,267 \pm 0,151$ vs $0,443 \pm 0,194$). Globalny współczynnik Hursta był istotnie statystycznie niższy w okresie spoczynku nocnego w grupie NS ($0,148 \pm 0,07$ vs $0,186 \pm 0,086$) a w grupie GK nie obserwowano istotnych zmian ($0,153 \pm 0,072$ vs $0,147 \pm 0,063$). Nie obserwowano istotnych zmian dolnej granicy widma w obu grupach (NS: $0,02 \pm 0,103$ vs $0,039 \pm 0,215$ oraz GK: $0,017 \pm 0,042$ vs $0,018 \pm 0,194$). Górna granica widma multifraktalnego była istotnie statystycznie niższa w okresie spoczynku w obu grupach (NS: $0,296 \pm 0,177$ vs $0,453 \pm 0,177$ oraz GK: $0,283 \pm 0,136$ vs $0,461 \pm 0,181$).

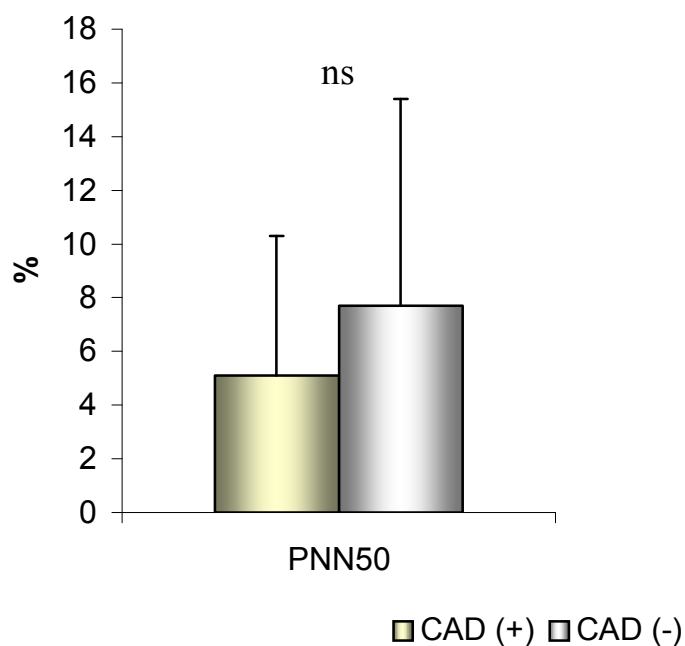
4.7 Zmienność rytmu zatokowego w zależności od etiologii uszkodzenia serca

Grupę NS podzielono w zależności od etiologii uszkodzenia serca na podgrupę z kardiomiopatią niedokrwinną, z istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych (CAD (+), N=69) oraz podgrupę z uszkodzeniem serca o innej etiologii, bez istotnych zmian w naczyniach wieńcowych (CAD (-), N=21).

Poniżej przedstawiono porównanie parametrów analizy czasowej oraz analizy multifraktalnej w obu podgrupach.

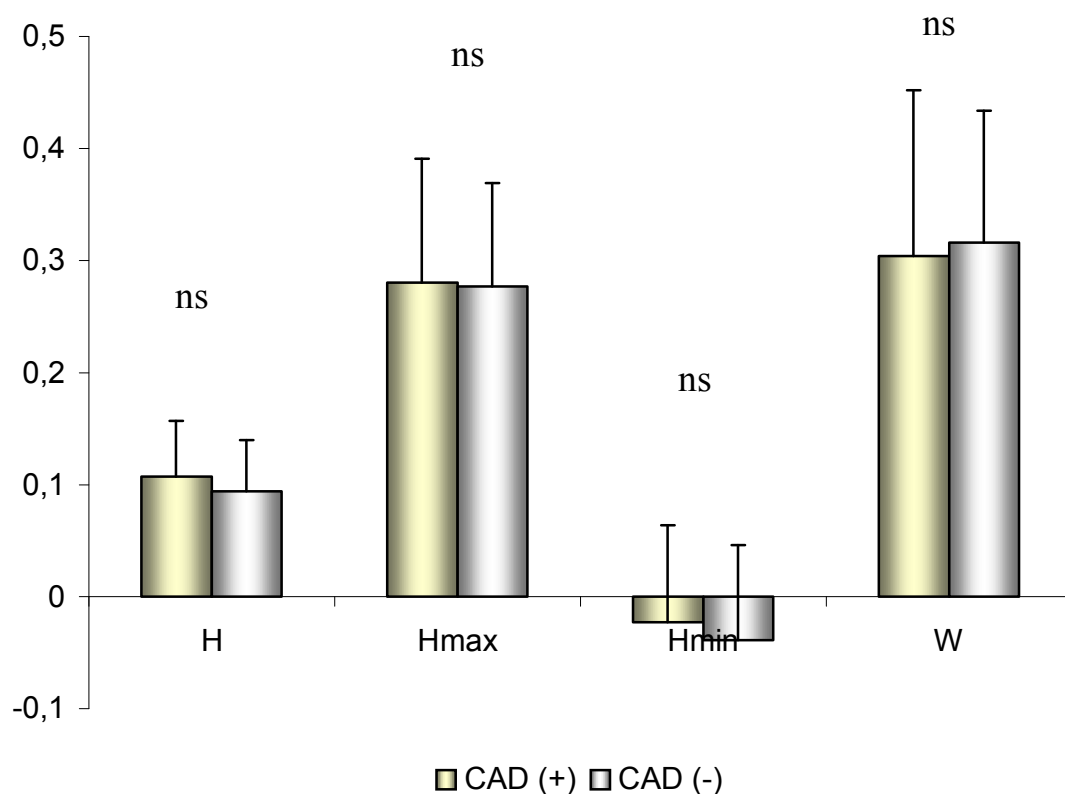


Rysunek 46. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca na wybrane parametry analizy czasowej HRV



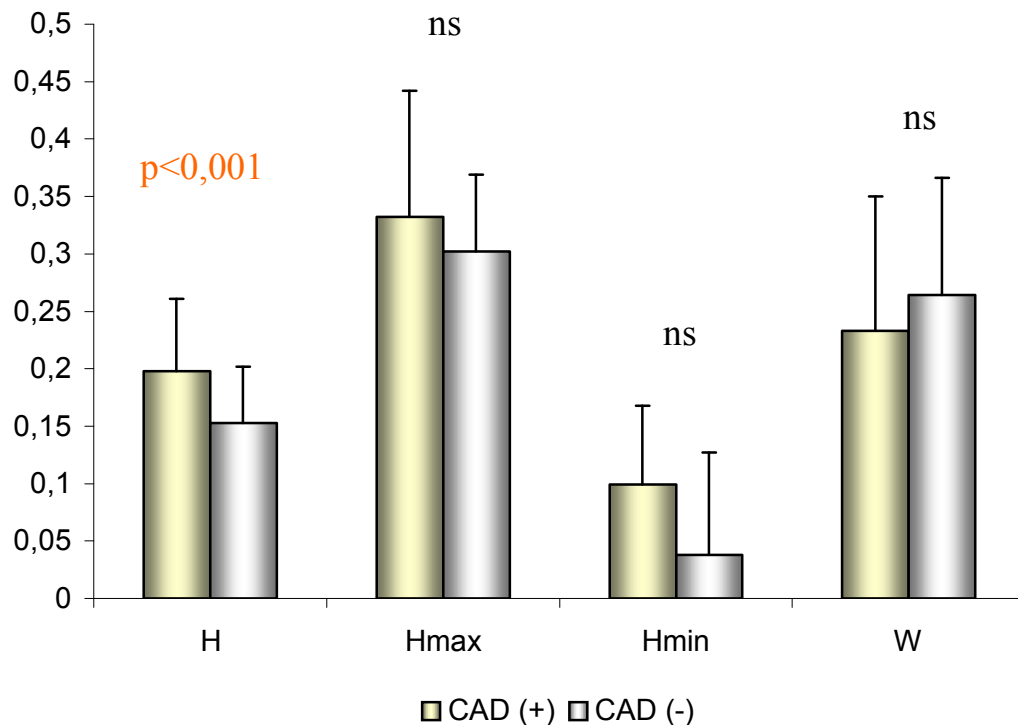
Rysunek 47. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca na parametr PNN50 analizy czasowej HRV

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic parametrów analizy czasowej pomiędzy podgrupą pacjentów CAD (+) oraz podgrupą CAD (-). Wartości parametrów analizy czasowej wynosiły w podgrupie z CAD (+) w porównaniu z podgrupą CAD (-) odpowiednio: SDNN 105 ± 36 ms vs $94,2 \pm 38,2$ ms, SDNNI $39,2 \pm 14,2$ ms vs $40,8 \pm 19,3$ ms, RMSSD $23,7 \pm 9,3$ ms vs $26,9 \pm 11,9$ ms, SDANN $92,8 \pm 35,6$ ms vs $82,9 \pm 37,5$ ms oraz PNN50 $5,1 \pm 5,2$ % vs $7,7 \pm 7,7$ %.



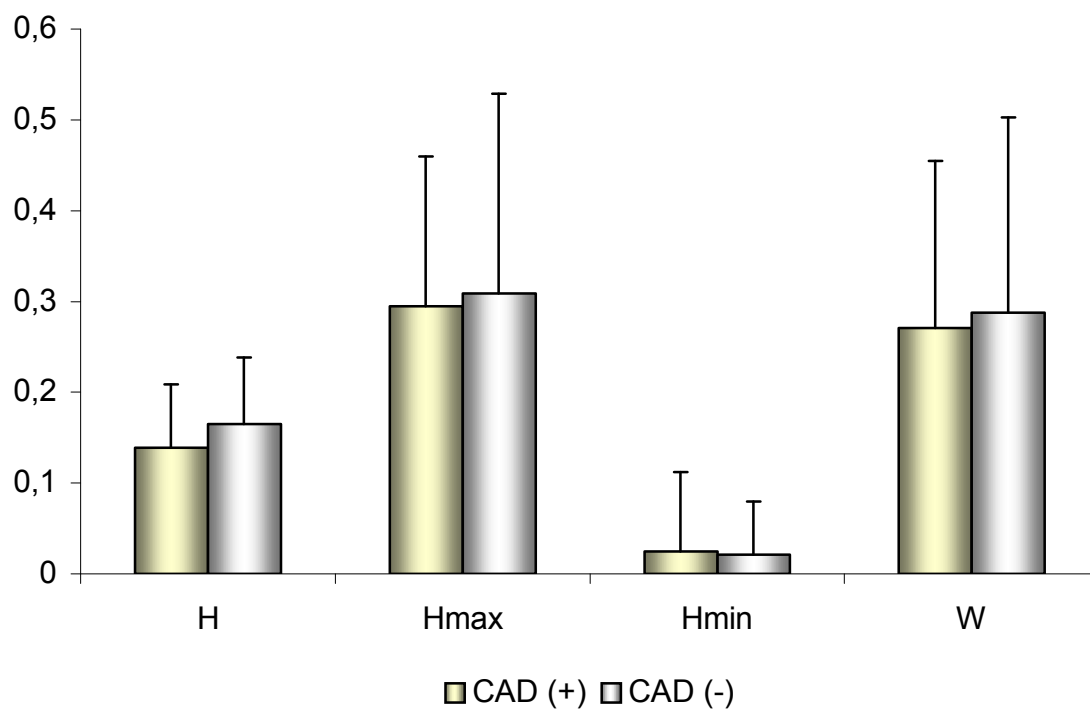
Rysunek 48. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic parametrów analizy MDFA w okresie spoczynku pomiędzy podgrupą CAD (+) a podgrupą CAD (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,107 \pm 0,050$ vs $0,094 \pm 0,046$, Hmax $0,280 \pm 0,111$ vs $0,277 \pm 0,092$, Hmin $-0,023 \pm 0,087$ vs $-0,039 \pm 0,085$, W $0,304 \pm 0,148$ vs $0,316 \pm 0,118$.



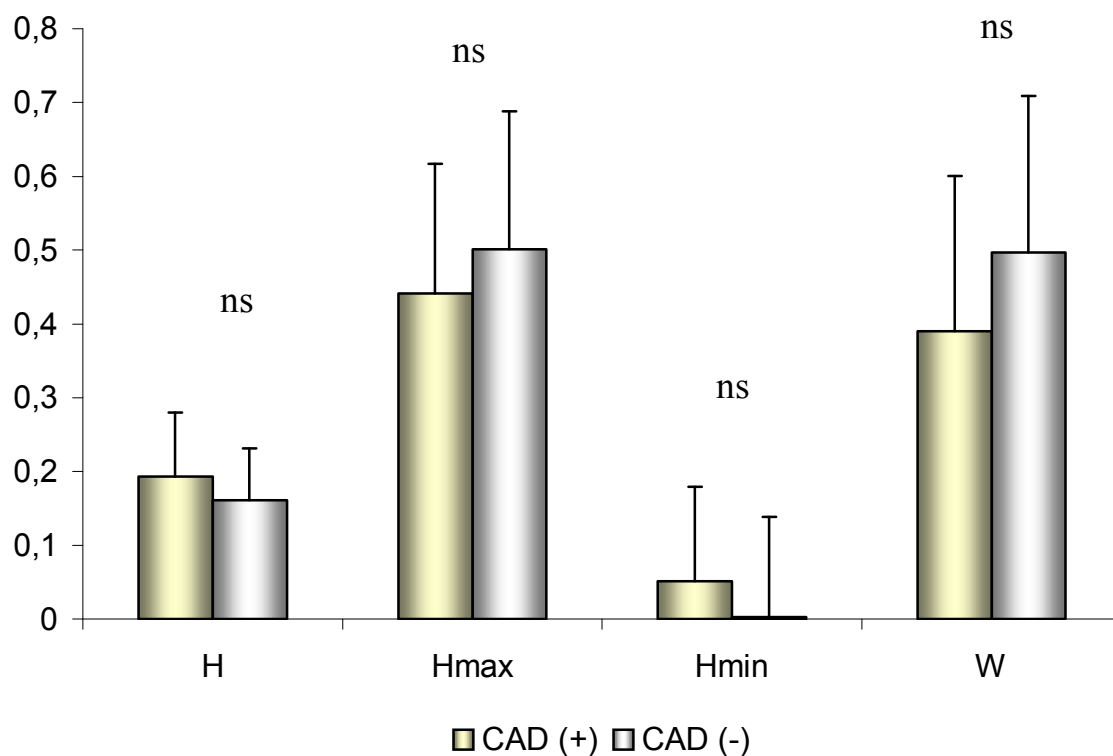
Rysunek 49. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Współczynnik Hursta obliczony metodą MDFA w okresie aktywności dziennej był istotnie wyższy w podgrupie CAD (+) w porównaniu z podgrupą CAD (-) i wynosił: $0,198 \pm 0,063$ vs $0,153 \pm 0,049$, $p < 0,001$. Różnice pomiędzy pozostałymi parametrami multifraktałnymi nie były istotne statystycznie i wynosiły odpowiednio: Hmax $0,332 \pm 0,110$ vs $0,302 \pm 0,067$, Hmin $0,099 \pm 0,069$ vs $0,038 \pm 0,089$, W $0,233 \pm 0,117$ vs $0,264 \pm 0,102$.



Rysunek 50. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic parametrów analizy WTMM w okresie spoczynku nocnego pomiędzy podgrupą CAD (+) a podgrupą CAD (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,139 \pm 0,070$ vs $0,165 \pm 0,073$, Hmax $0,295 \pm 0,165$ vs $0,309 \pm 0,220$, Hmin $0,025 \pm 0,087$ vs $0,021 \pm 0,059$, W $0,271 \pm 0,184$ vs $0,288 \pm 0,215$.



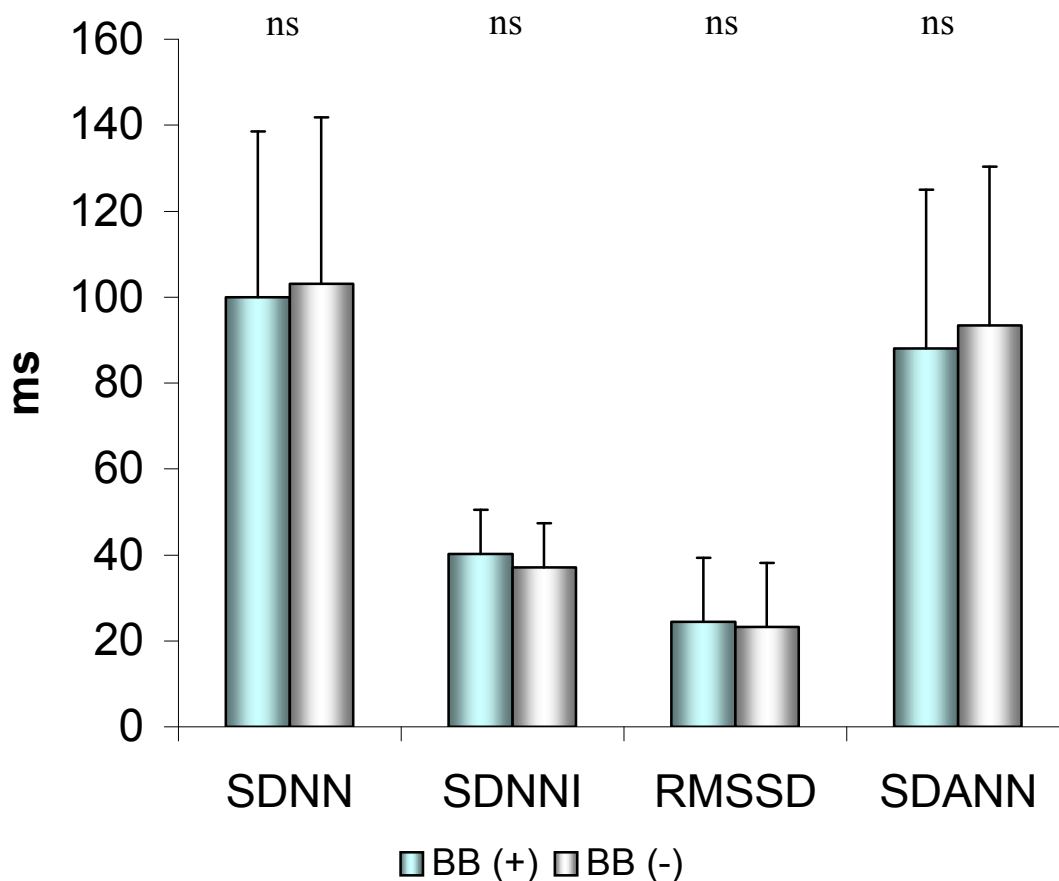
Rysunek 51. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic parametrów analizy WTMM w okresie aktywności dziennej pomiędzy podgrupą CAD (+) a podgrupą CAD (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,193 \pm 0,087$ vs $0,161 \pm 0,070$, Hmax $0,441 \pm 0,176$ vs $0,501 \pm 0,187$, Hmin $0,051 \pm 0,128$ vs $0,003 \pm 0,116$, W $0,390 \pm 0,211$ vs $0,497 \pm 0,212$.

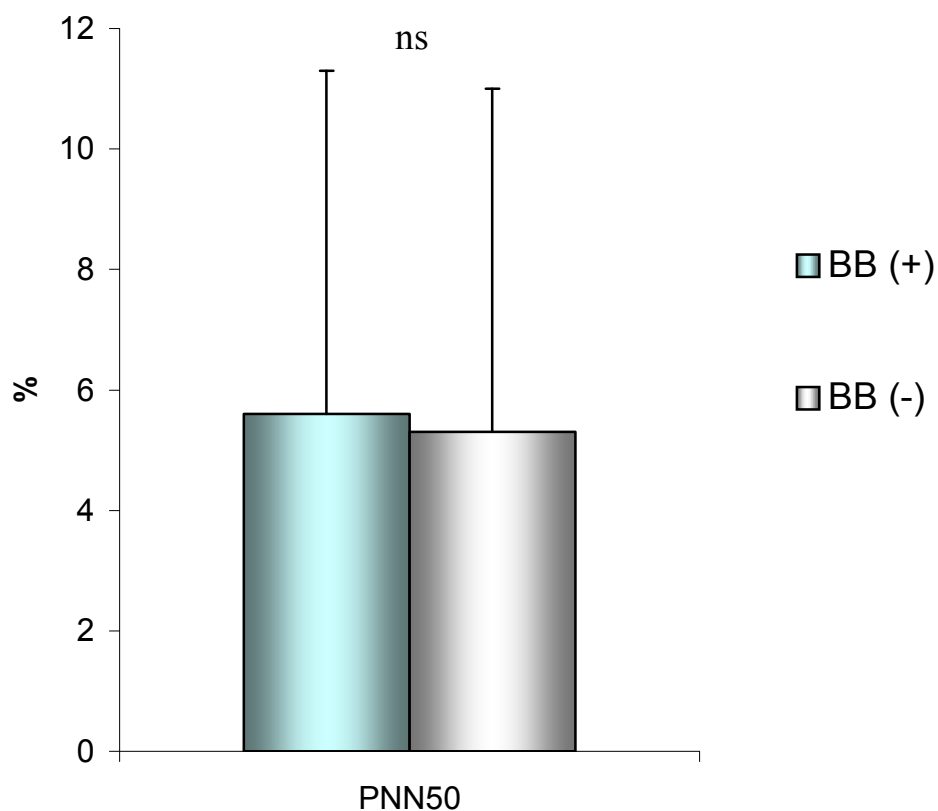
4.8 Wpływ farmakoterapii na parametry zmienności rytmu zatokowego

W grupie pacjentów z niewydolnością serca analizowano także wpływ wybranych leków o znanym działaniu na układ autonomiczny. Należą do nich często stosowane u chorych z niewydolnością serca blokery receptora β adrenergicznego, ACE inhibitory oraz preparaty naparstnicy.

W analizowanej przeze mnie grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca 65 osób przyjmowało blokery receptorów β - adrenergicznych co stanowiło 72,2 % badanej grupy. Poniżej przedstawiono porównanie parametrów analizy czasowej oraz analizy multifraktalnej w dwóch podgrupach pacjentów: przyjmujących (BB (+), N=65) oraz nie przyjmujących (BB (-), N=25) blokerów receptora β - adrenergicznego.

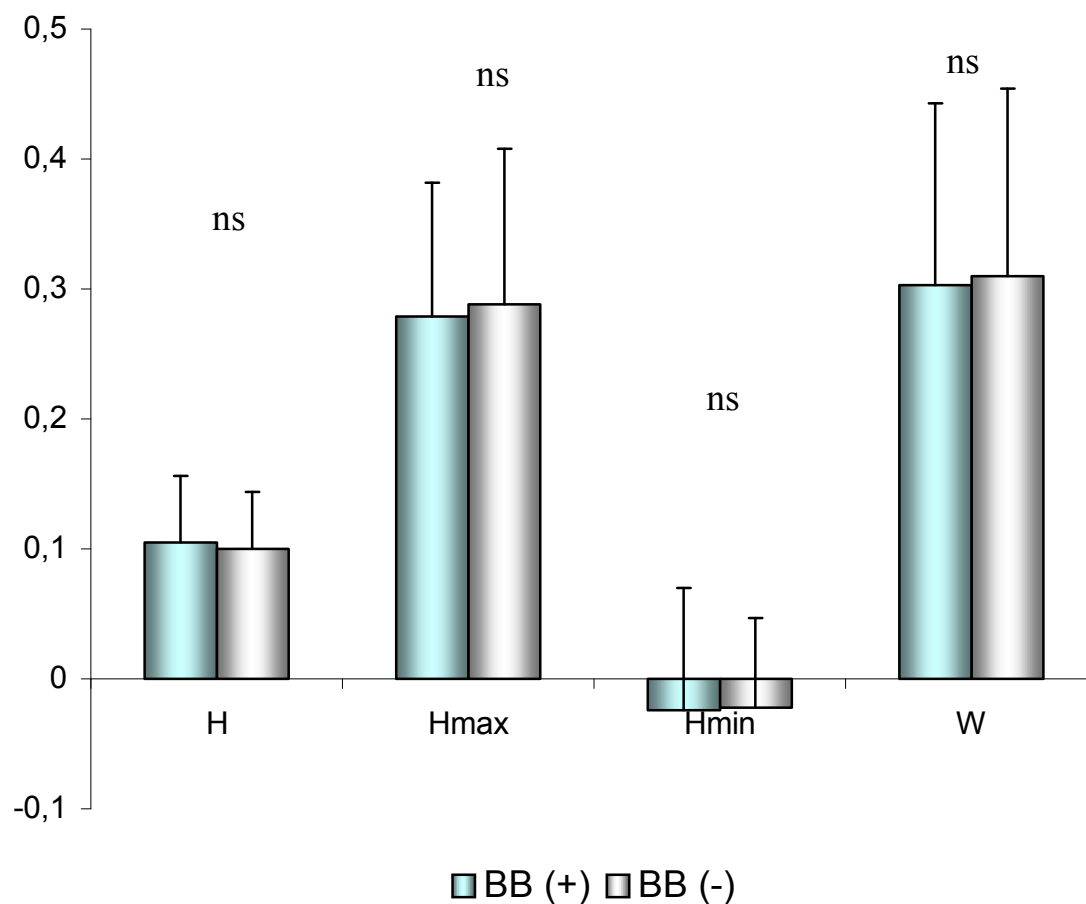


Rysunek 52. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na wybrane parametry analizy czasowej HRV.



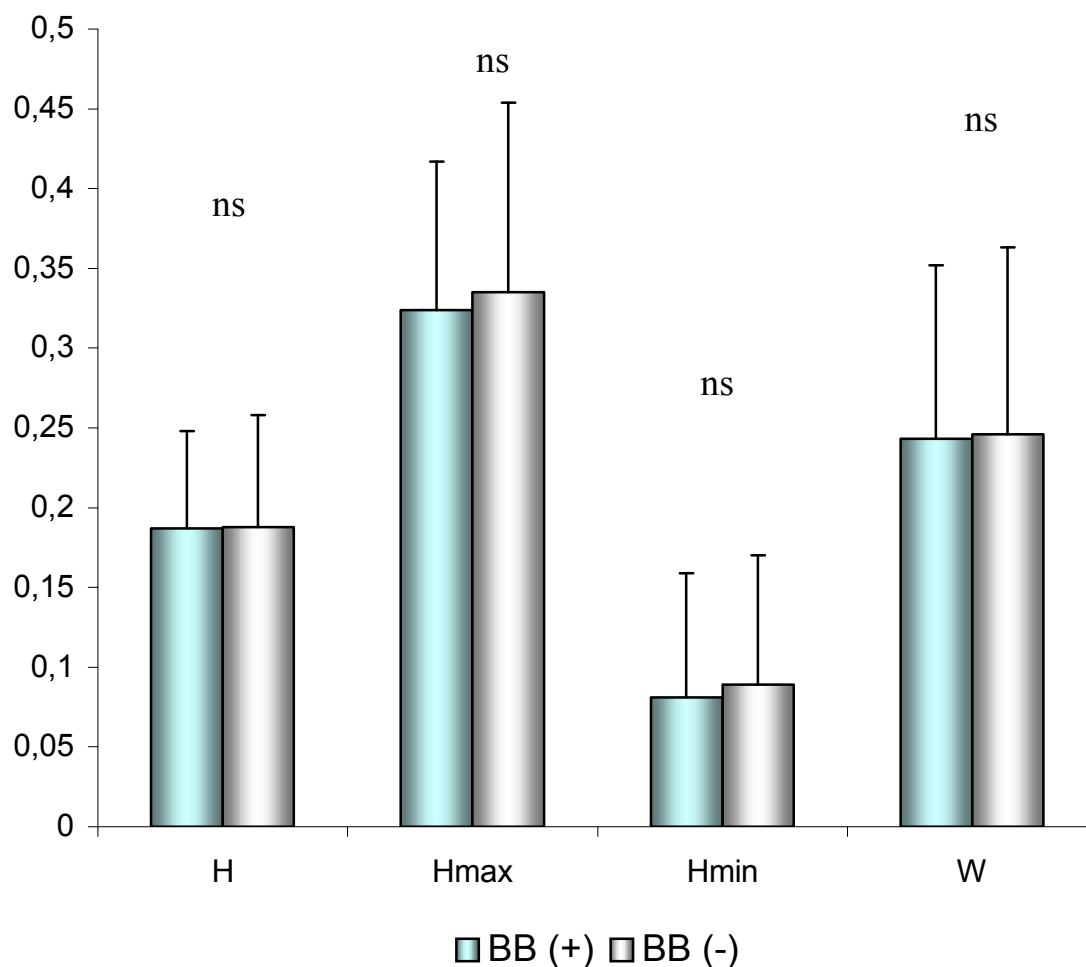
Rysunek 53. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry PNN50 analizy czasowej HRV

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy czasowej pomiędzy podgrupą BB (+) a podgrupą BB (-). Wartości parametrów analizy czasowej w podgrupie BB (+) oraz w podgrupie BB (-) wynosiły odpowiednio: SDNN $99,9 \pm 36,2$ ms vs $103,1 \pm 38,7$ ms, SDNNI $40,2 \pm 16,1$ ms vs $37,1 \pm 14,9$ ms, RMSSD $24,4 \pm 10,1$ ms vs $23,2 \pm 10,3$ ms, SDANN $88,1 \pm 34,6$ ms vs $93,4 \pm 36,9$ ms oraz PNN50 $5,6 \pm 6,1$ % vs $5,3 \pm 5,7$ %.



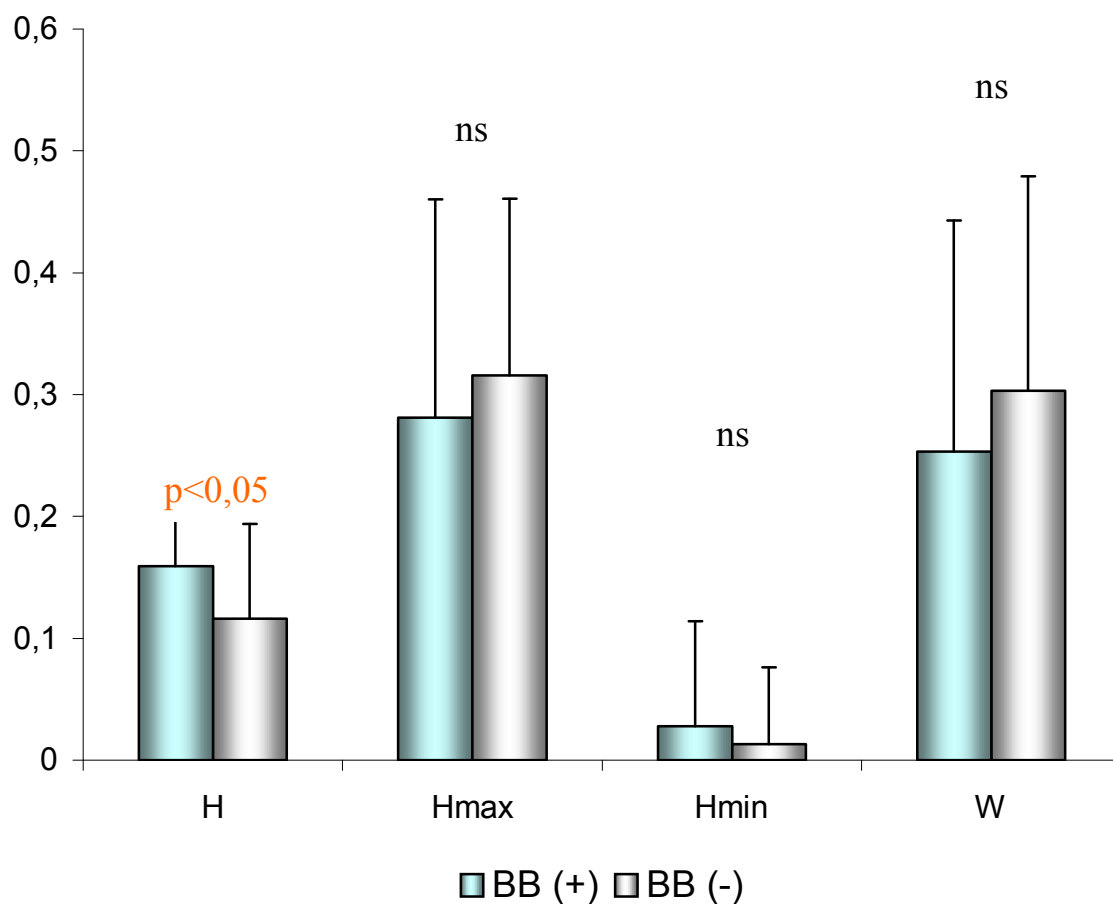
Rysunek 54. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy MDFA w okresie spoczynku nocnego pomiędzy podgrupą BB (+) a podgrupą BB (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,105 \pm 0,051$ vs $0,100 \pm 0,044$, Hmax $0,279 \pm 0,103$ vs $0,288 \pm 0,120$, Hmin $-0,024 \pm 0,094$ vs $-0,022 \pm 0,069$, W $0,303 \pm 0,140$ vs $0,310 \pm 0,144$.



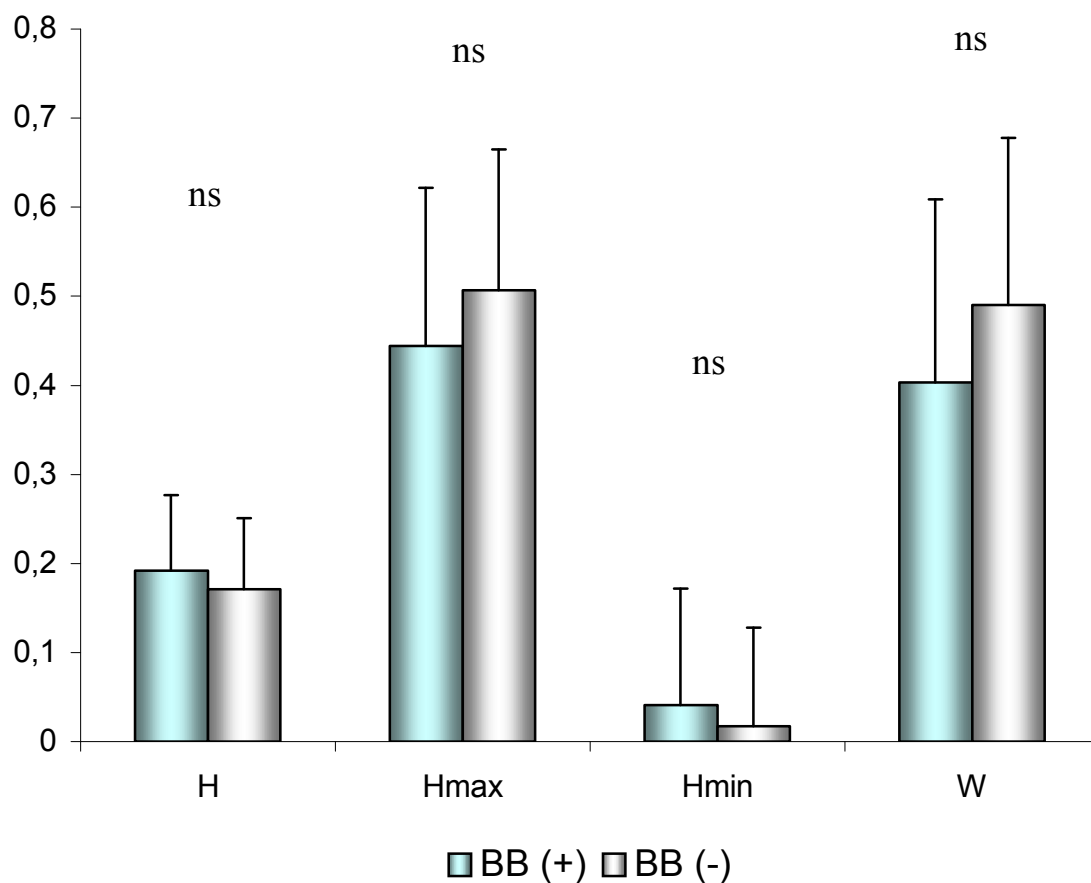
Rysunek 55. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy MDFA w okresie aktywności dziennej pomiędzy podgrupą BB (+) a podgrupą BB (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,187 \pm 0,061$ vs $0,188 \pm 0,070$, Hmax $0,324 \pm 0,093$ vs $0,335 \pm 0,119$, Hmin $0,081 \pm 0,078$ vs $0,089 \pm 0,081$, W $0,243 \pm 0,109$ vs $0,246 \pm 0,117$.



Rysunek 56. Wpływ leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

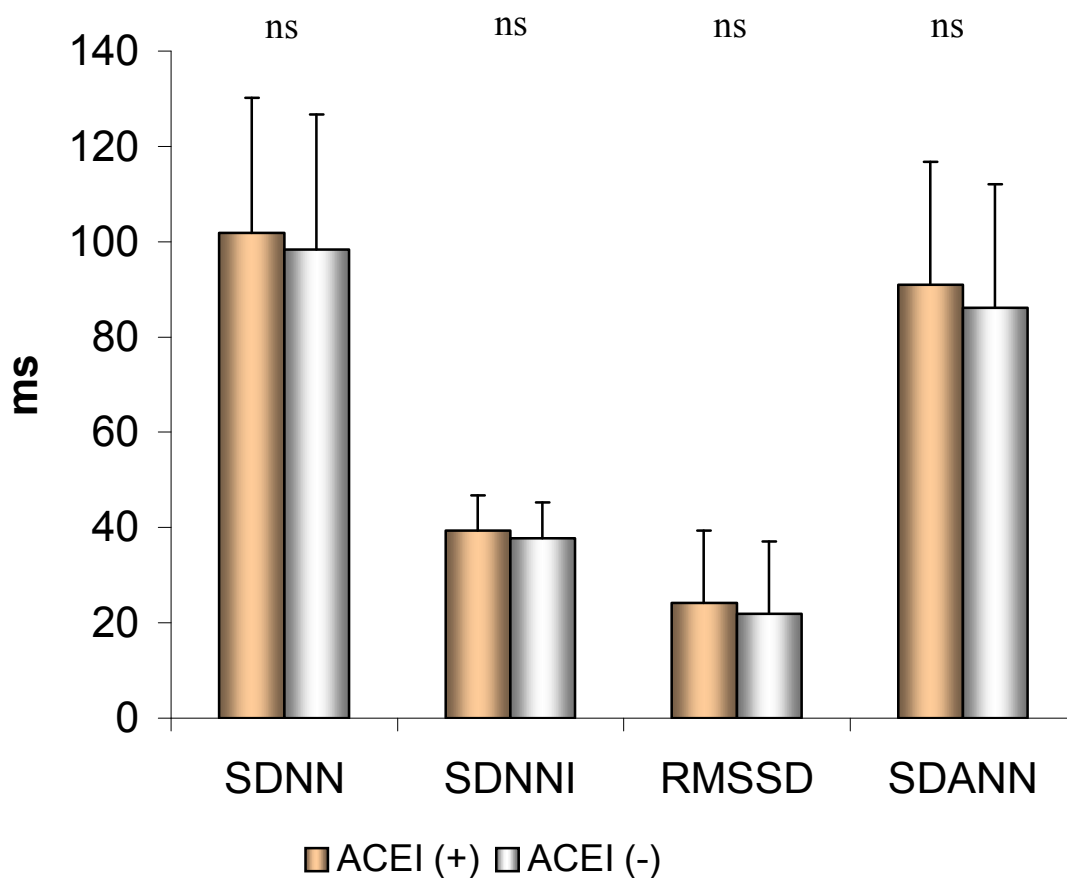
Współczynnik Hursta obliczony metodą WTMM w okresie spoczynku nocnego był istotnie wyższy w podgrupie pacjentów BB (+) w porównaniu z podgrupą BB (-) ($0,159 \pm 0,066$ vs $0,116 \pm 0,078$, $p < 0,05$). Różnice pomiędzy pozostałymi parametrami multifraktałnymi nie były istotne statystycznie i wynosiły odpowiednio: Hmax $0,281 \pm 0,179$ vs $0,316 \pm 0,145$, Hmin $0,028 \pm 0,086$ vs $0,013 \pm 0,063$, W $0,253 \pm 0,19$ vs $0,303 \pm 0,176$.



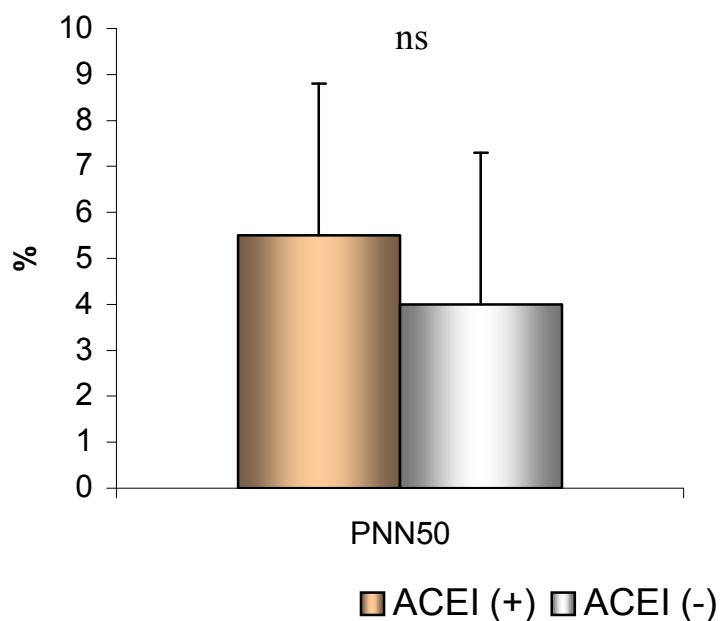
Rysunek 57. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy WTMM w okresie aktywności dziennej pomiędzy podgrupą BB (+) a podgrupą BB (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,192 \pm 0,085$ vs $0,171 \pm 0,080$, Hmax $0,444 \pm 0,178$ vs $0,507 \pm 0,158$, Hmin $0,041 \pm 0,131$ vs $0,017 \pm 0,111$, W $0,403 \pm 0,206$ vs $0,49 \pm 0,188$.

W analizowanej przeze mnie grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca 56 osób przyjmowało ACE inhibitory, które stanowiły 62,2 % badanej grupy. Poniżej przedstawiono porównanie parametrów analizy czasowej oraz analizy multifraktalnej w dwóch podgrupach pacjentów: przyjmujących (ACEI (+), N=56) oraz nie przyjmujących ACEI blokerów (ACEI (-), N=34).

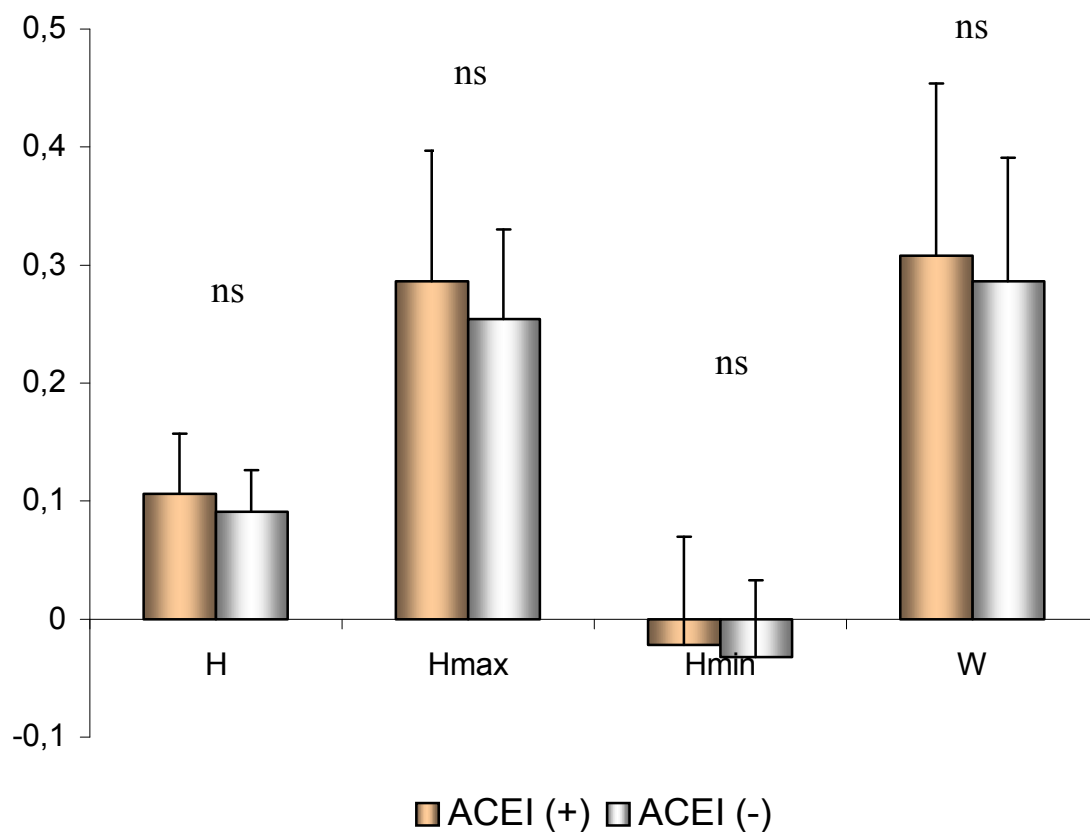


Rysunek 58. Brak wpływu ACE inhibitorów na parametry analizy czasowej HRV



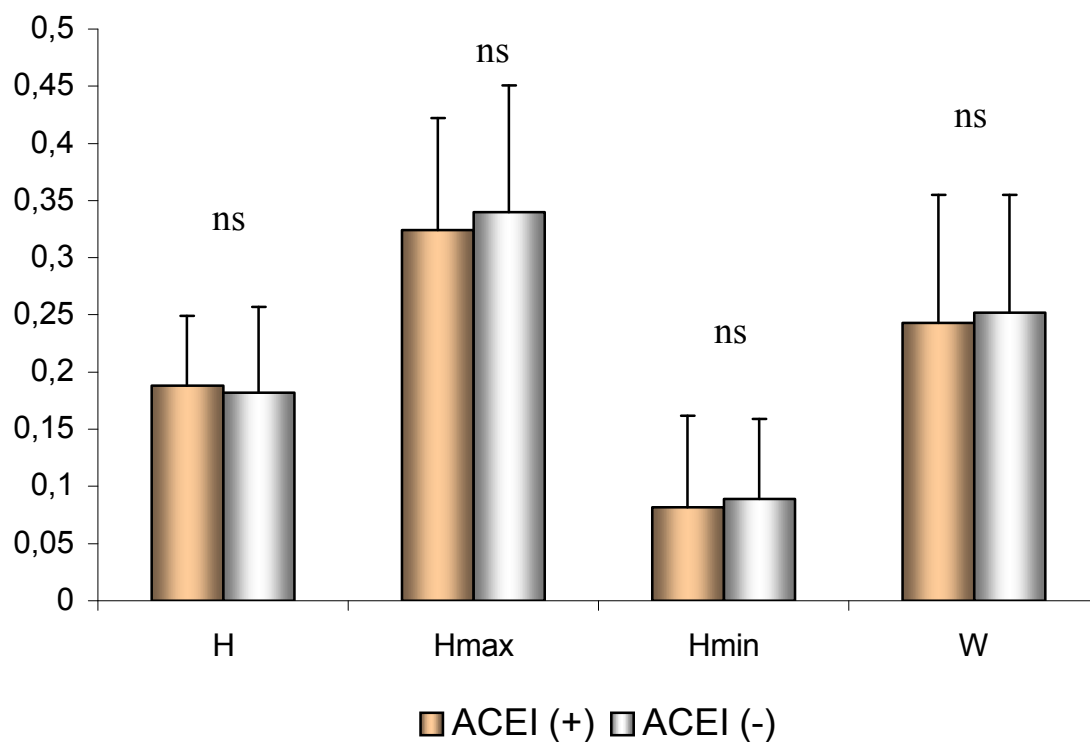
Rysunek 59. Brak wpływu ACE inhibitorów na parametr PNN50 analizy czasowej HRV

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy czasowej pomiędzy podgrupą ACEI (+) a podgrupą ACEI (-). Wartości parametrów analizy czasowej w podgrupie ACEI (+) oraz w podgrupie ACEI (-) wynosiły odpowiednio: SDNN $101,8 \pm 38$ ms vs $98,3 \pm 28,4$ ms, SDNNI $39,3 \pm 15,8$ ms vs $37,8 \pm 15,2$ ms, RMSSD $24,2 \pm 10,2$ ms vs $21,9 \pm 7,5$ ms, SDANN $90,9 \pm 36,4$ ms vs $86,1 \pm 25,9$ ms oraz PNN50 $5,5 \pm 5,8$ % vs $4,0 \pm 3,3$ %.



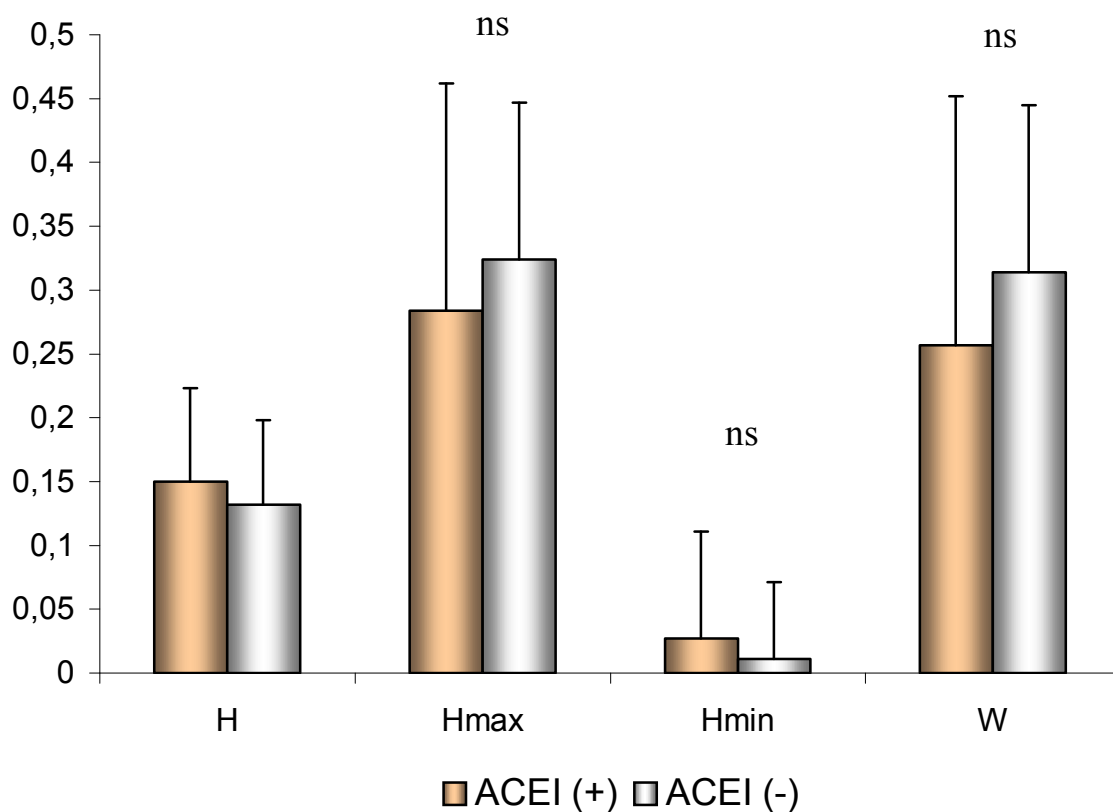
Rysunek 60. Brak wpływu farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy MDFA w okresie spoczynku nocnego pomiędzy podgrupą ACEI (+) a podgrupą ACEI (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,106 \pm 0,051$ vs $0,091 \pm 0,035$, Hmax $0,286 \pm 0,111$ vs $0,254 \pm 0,076$, Hmin $-0,022 \pm 0,092$ vs $-0,032 \pm 0,065$, W $0,308 \pm 0,146$ vs $0,286 \pm 0,105$.



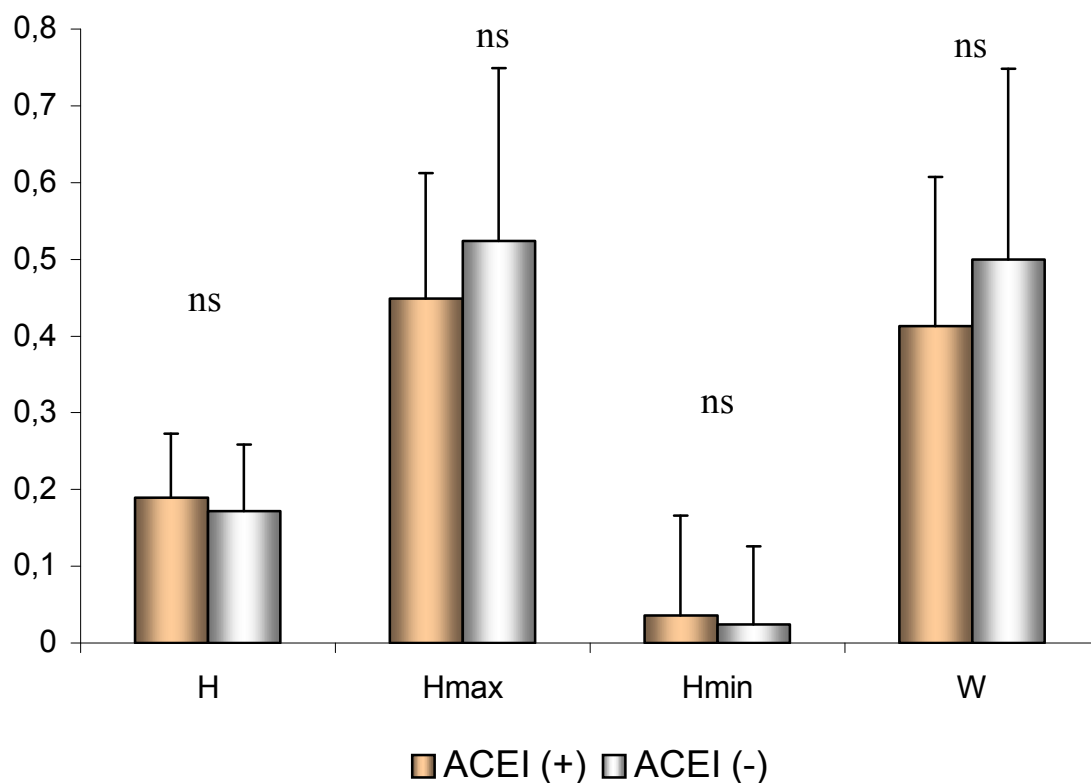
Rysunek 61. Brak wpływu farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy MDFA w okresie aktywności dziennej pomiędzy podgrupą ACEI (+) a podgrupą ACEI (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,188 \pm 0,061$ vs $0,182 \pm 0,075$, Hmax $0,324 \pm 0,098$ vs $0,34 \pm 0,111$, Hmin $0,082 \pm 0,08$ vs $0,089 \pm 0,07$, W $0,243 \pm 0,112$ vs $0,252 \pm 0,103$.



Rysunek 62. Wpływ farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

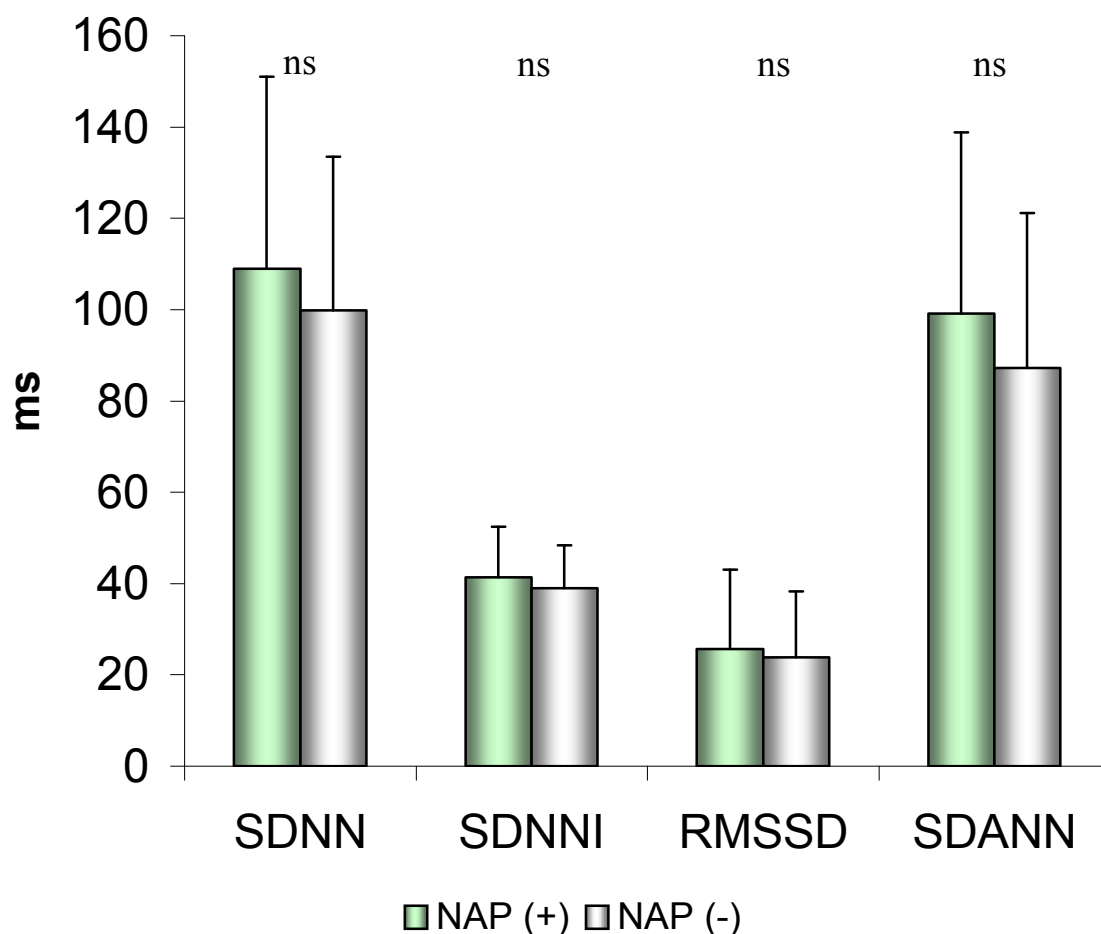
Współczynnik Hursta obliczony metodą WTMM dla godzin spoczynku nocnego był istotnie wyższy w podgrupie ACEI (+) w porównaniu z podgrupą ACEI (-) ($0,15 \pm 0,073$ vs $0,132 \pm 0,066$, $p < 0,05$). Różnice pomiędzy pozostałymi parametrami multifrakalnymi nie były istotne statystycznie i wynosiły odpowiednio: Hmax $0,284 \pm 0,178$ vs $0,324 \pm 0,123$, Hmin $0,027 \pm 0,084$ vs $0,011 \pm 0,06$, W $0,257 \pm 0,195$ vs $0,314 \pm 0,131$.



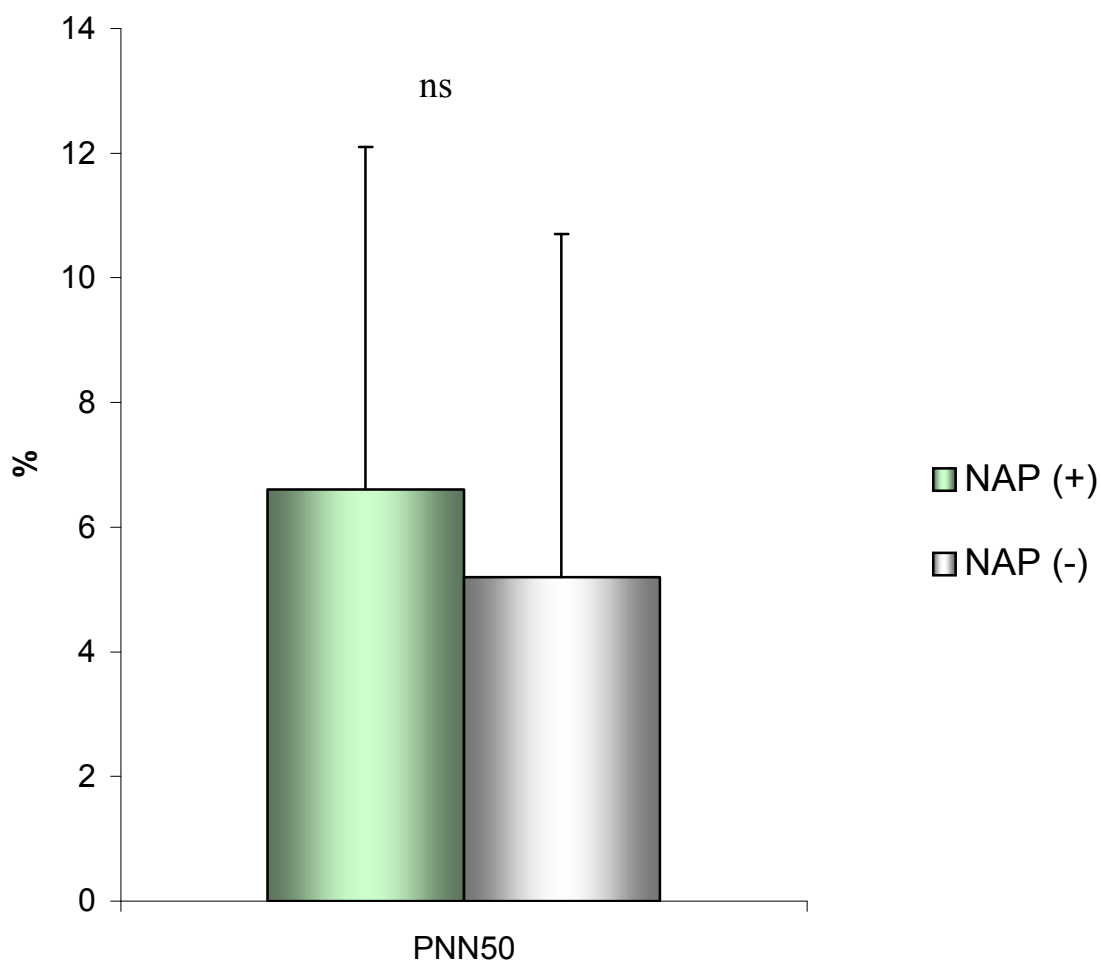
Rysunek 63. Brak wpływu farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy WTMM w okresie aktywności dziennej pomiędzy podgrupą ACEI (+) a podgrupą ACEI (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,189 \pm 0,084$ vs $0,172 \pm 0,087$, Hmax $0,449 \pm 0,163$ vs $0,524 \pm 0,225$, Hmin $0,036 \pm 0,130$ vs $0,024 \pm 0,102$, W $0,413 \pm 0,194$ vs $0,500 \pm 0,248$.

W analizowanej przeze mnie grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca 28 osób przyjmowało preparaty naparstnicy co stanowi 31,1 % badanej grupy. Poniżej przedstawiono porównanie parametrów analizy czasowej oraz analizy multifraktalnej w dwóch podgrupach pacjentów: przyjmujących (NAP (+), N=28) oraz nie przyjmujących (NAP (-), N=62) preparaty naparstnicy.

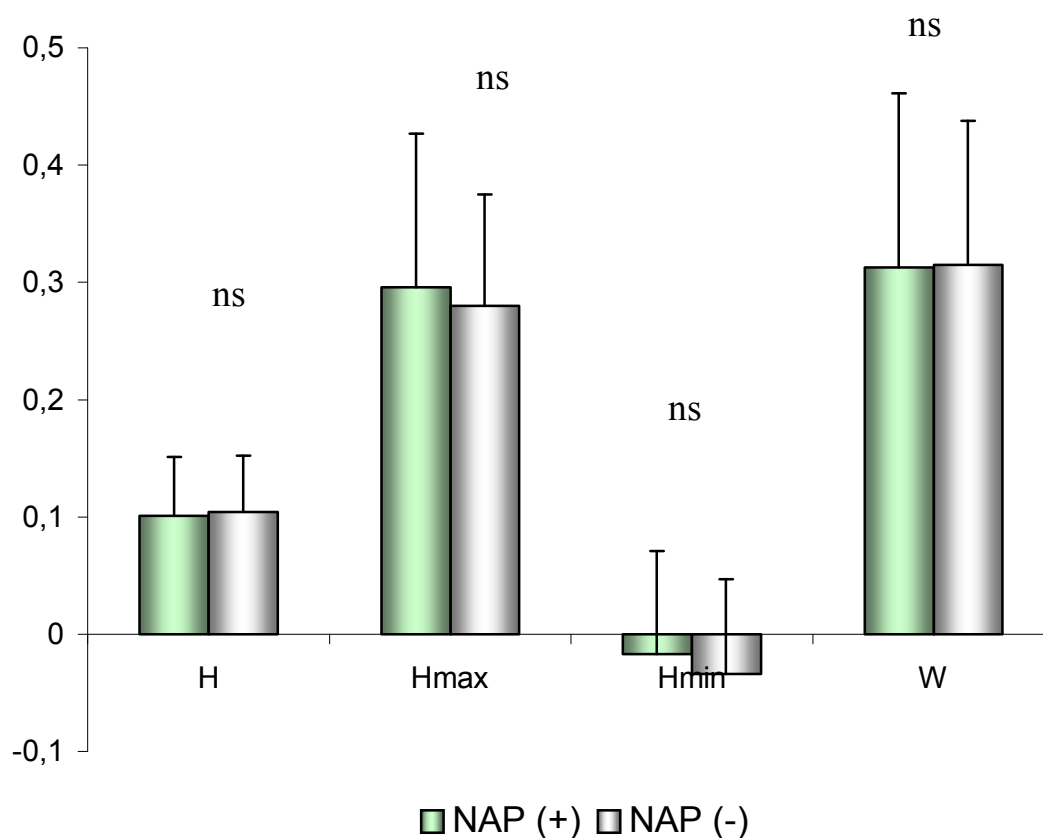


Rysunek 64. Brak wpływu preparatów naparstnicy na wybrane parametry analizy czasowej HRV u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK



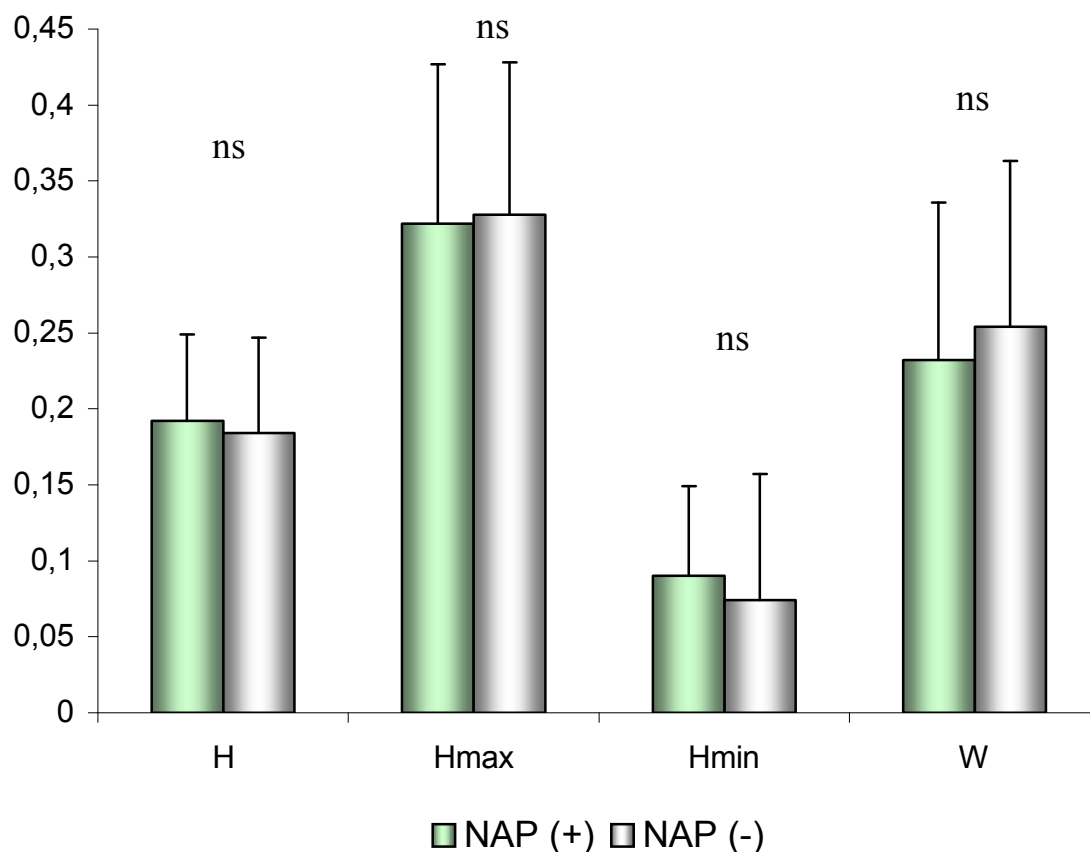
Rysunek 65. Brak wpływu preparatów naparstnicy na parametr PNN50 analizy czasowej HRV u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy czasowej pomiędzy podgrupą NAP (+) a podgrupą NAP (-). Wartości parametrów analizy czasowej wynosiły w pierwszej oraz drugiej podgrupie odpowiednio: SDNN $109,0 \pm 42,0$ ms vs $99,9 \pm 33,6$ ms, SDNNI $41,3 \pm 17,3$ ms vs $39,0 \pm 14,5$ ms, RMSSD $25,7 \pm 11,2$ ms vs $23,8 \pm 9,4$ ms, SDANN $99,2 \pm 39,6$ ms vs $87,2 \pm 33,9$ ms oraz PNN50 $6,6 \pm 6,8$ % vs $5,2 \pm 5,5$ %.



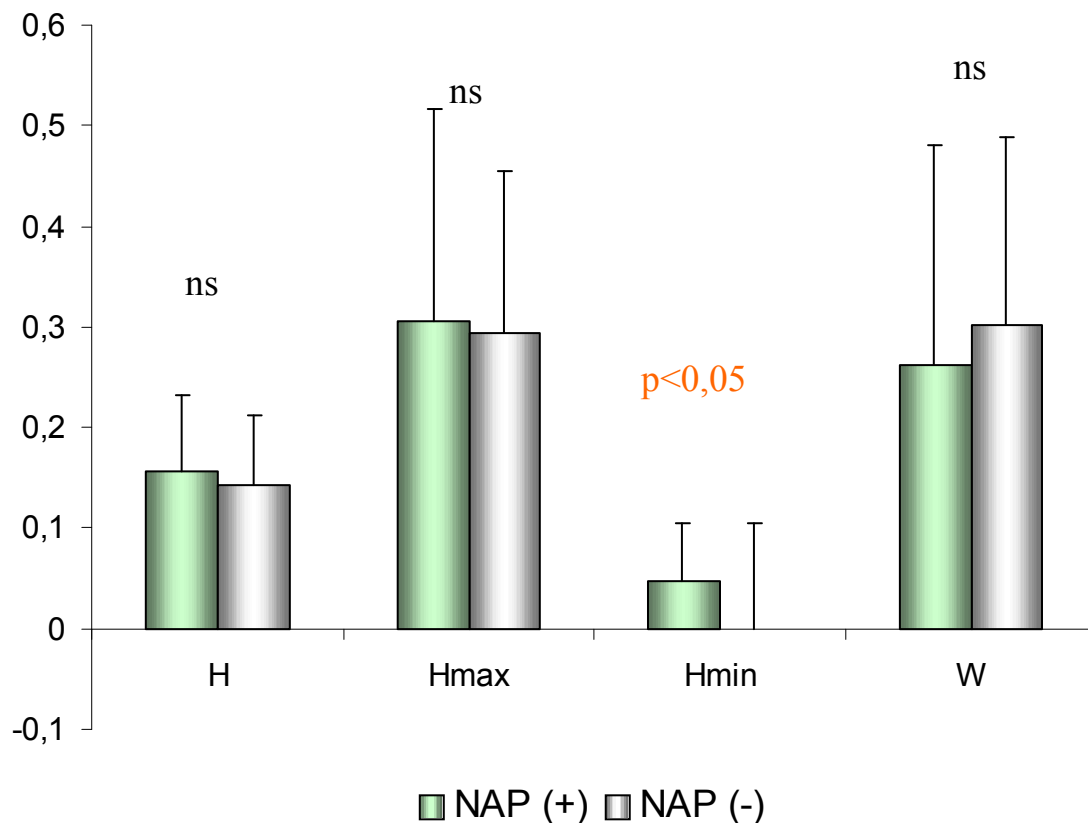
Rysunek 66. Brak wpływu leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy MDFA w okresie spoczynku nocnego pomiędzy podgrupą NAP (+) a podgrupą NAP (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,101 \pm 0,05$ vs $0,104 \pm 0,048$, Hmax $0,296 \pm 0,131$ vs $0,28 \pm 0,095$, Hmin $-0,017 \pm 0,088$ vs $-0,034 \pm 0,081$, W $0,313 \pm 0,148$ vs $0,315 \pm 0,123$.



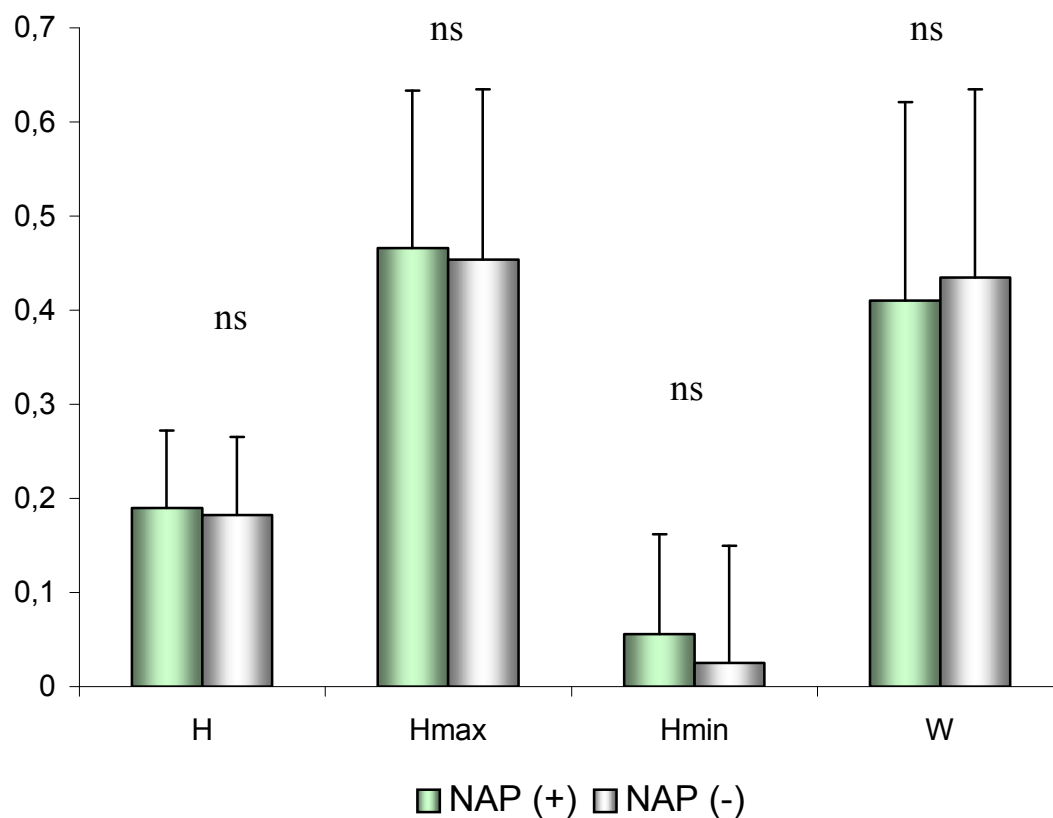
Rysunek 67. Brak wpływu leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy MDFA w okresie aktywności dziennej pomiędzy podgrupą NAP (+) a podgrupą NAP (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,192 \pm 0,057$ vs $0,184 \pm 0,063$, Hmax $0,322 \pm 0,105$ vs $0,328 \pm 0,1$, Hmin $0,09 \pm 0,059$ vs $0,074 \pm 0,083$, W $0,232 \pm 0,104$ vs $0,254 \pm 0,109$.



Rysunek 68. Wpływ leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego

Współczynnik Hmin obliczony metodą WTMM w okresie spoczynku nocnego był istotnie wyższy w podgrupie NAP (+) w porównaniu z podgrupą NAP (-) i wynosił: $0,047 \pm 0,058$ vs $-0,00009 \pm 0,105$, $p<0,03$. Różnice pomiędzy pozostałymi parametrami multifrakalnymi nie były istotne statystycznie i wynosiły odpowiednio: H $0,157 \pm 0,076$ vs $0,143 \pm 0,069$, Hmax $0,306 \pm 0,21$ vs $0,293 \pm 0,161$, W $0,262 \pm 0,219$ vs $0,301 \pm 0,287$.



Rysunek 69. Brak wpływu leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej

Nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów analizy WTMM w okresie aktywności dziennej pomiędzy podgrupą NAP (+) a podgrupą NAP (-). Wartości obliczonych współczynników w obu grupach wynosiły odpowiednio: H $0,19 \pm 0,082$ vs $0,182 \pm 0,083$, Hmax $0,466 \pm 0,167$ vs $0,454 \pm 0,181$, Hmin $0,056 \pm 0,106$ vs $0,025 \pm 0,125$, W $0,41 \pm 0,211$ vs $0,435 \pm 0,2$.

4.9 Porównanie parametrów zmienności rytmu serca w wybranych podgrupach

Z grupy pacjentów z dysfunkcją skurczową LK wybrałem podgrupę z niskim współczynnikiem SDNN ($SDNN < 70 \text{ ms}^{86}$) a następnie porównałem wybrane parametry kliniczne oraz zmienności rytmu zatokowego (liniowe i milutifraktalne) w grupie pacjentów z $SDNN < 70 \text{ ms}$ oraz $\geq 70 \text{ ms}$.

Tabela 11 przedstawia uzyskane wyniki:

Tabela 11. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową LK i $SDNN < 70 \text{ ms}$ oraz $SDNN \geq 70 \text{ ms}$

	SDNN < 70 ms (N=20)	SDNN $\geq$ 70 ms (N=70)	p
wiek	54,3 $\pm$ 11,5	56,6 $\pm$ 9,6	ns
NYHA	2,6 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,6	<0,05
LVEF	27,5 $\pm$ 8,1	31 $\pm$ 6	ns
PNN50	4,8 $\pm$ 7	5,7 $\pm$ 5,5	<0,05
WTMMHmin_s	0,068 $\pm$ 0,134	0,006 $\pm$ 0,089	<0,05
MDFAHmin_w	0,037 $\pm$ 0,112	0,095 $\pm$ 0,059	<0,01
MDFA_{szers}	0,249 $\pm$ 0,136	0,326 $\pm$ 0,127	<0,05

Następnie podzieliłem grupę z dysfunkcją skurczową LK serca na dwie podgrupy różniące się klasą czynnościową NYHA. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz HRV przedstawia tabela 12

Tabela 12. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z klasą NYHA III oraz w podgrupie pacjentów z klasą NYHA I i II

	NYHA III (N=31)	NYHA I i II (N=59)	p
wiek	53±11,8	57,6±8,9	ns
LVEF	29±7,4	30,7±6,3	ns
SDNN	82,4±29,1	112,3±35,4	<0,0001
SDNNI	34,4±15,7	41,7±14,8	<0,05
SDANN	71,2±30,5	100,6±34,3	<0,0001
RMSSD	23,1±11,3	24,8±9,2	ns
PNN50	5,7±7,5	5,5±5	ns
MDFAHmax_w	0,287±0,081	0,341±0,104	<0,05
MDFAHmax_s	0,251±0,090	0,296±0,113	ns
MDFAW_s	0,261±0,111	0,331±0,137	<0,05

Kolejno analizowałem parametry HRV oraz parametry kliniczne w dwóch podgrupach różniących się LVEF – odpowiednio dla LVEF < 27 % oraz dla LVEF ≥ 27 %. Wyniki wybranych parametrów analizy przedstawiono w tabeli 13:

Tabela 13. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z LVEF < 27 % oraz w podgrupie pacjentów z LVEF ≥ 27 %.

	LVEF <27 % (N=25)	LVEF ≥ 27 % (N=65)	p
wiek	52±11,8	57,7±8,7	<0,05
NYHA	2,4±0,6	2,2±0,6	ns
SDNN	86,6±42,8	108,8±31,4	<0,01
SDNNI	32,6±17,7	41,9±13,7	<0,01
SDANN	78,4±41,4	96±32,2	<0,05
RMSSD	21,8±10,5	25,2±9,6	ns
PNN50	4,9±6	5,8±5,9	ns

WTMMH_{min_w}	0,005±0,108	0,052±0,132	0,05
WTMMW_w	0,476±0,182	0,395±0,213	ns
WTMMH_{max_s}	0,366±0,204	0,270±0,160	<0,05
WTMMW_s	0,374±0,250	0,249±0,162	<0,05
MDFAH_{min_w}	0,045±0,099	0,096±0,063	<0,05
MDFAW_w	0,283±0,119	0,225±0,106	<0,05

Tabele 14 oraz 15 zawierają porównanie wybranych parametrów pomiędzy dwoma podgrupami różniącymi się szerokością widma multifraktalnego obliczonego metodami MDFA oraz WTMM.

Tabela 14. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz parametrów czasowych zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z szerokością widma multifraktalnego MDFA <0,2 zarówno w okresie aktywności dziennej jak i w okresie spoczynku nocnego oraz w podgrupie nie spełniającej tego warunku

	MDFA_{szer} < 0,2 (N=10)	MDFA_{szer} ≥ 0,2 (N=80)	p
wiek	55,7±13,1	56,2±9,7	ns
NYHA	2,6±0,5	2,2±0,6	<0,05
LVEF	32±6,9	29,9±6,7	ns
SDNN	82,6±34,2	105±35,8	0,05

Tabela 15. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz parametrów czasowych zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z szerokością widma multifraktalnego WTMM <0,2, zarówno w okresie aktywności dziennej jak i w okresie spoczynku nocnego oraz w podgrupie nie spełniającej tego warunku

	WT_{szer}<0,2 (N=7)	WT_{szer} ≥ 0,2 (N=83)	p
wiek	56,3±11,7	56,1±10,0	ns
NYHA	2,1±0,9	2,2±0,6	ns
LVEF	33,7±4,3	29,9±6,8	ns
SDNN	87,8±18	103,8±37	ns

5. DYSKUSJA

5.1 Analiza czasowa

W wynikach uzyskanych z zastosowaniem czasowej metody analizy zmienności rytmu zatokowego w grupie z upośledzoną funkcją skurczową LK serca, obserwowałem istotne obniżenie parametrów SDNN, SDNNI i SDANN w porównaniu z grupą kontrolną. Obniżenie wariancji zmienności rytmu zatokowego u pacjentów z niewydolnością serca opisano w wielu publikacjach i dobrze udokumentowano¹¹. SDNN analizowane z całości 24 godzinnego zapisu EKG jest najczęściej używanym parametrem HRV^{87,88,89,90}. Obniżenie wariancji rytmu zatokowego należy najpewniej wiązać z obniżoną aktywnością układu przywspółczulnego w tej grupie pacjentów⁹¹. Według innych autorów^{92,93} za obniżenie powyższych parametrów odpowiedzialne jest zaburzenie układu dynamicznej równowagi pomiędzy częścią przywspółczulną i współczulną układu autonomicznego i zmniejszona wrażliwość obu układów na zewnętrzne bodźce. W analizowanym przeze mnie materiale nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic parametrów PNN50 oraz RMSSD pomiędzy grupą kontrolną oraz grupą pacjentów z upośledzoną funkcją LK. Brak różnic dotyczących parametrów RMSSD oraz PNN50 można tłumaczyć stosunkowo niskimi wartościami obu parametrów w grupie kontrolnej. Spodziewana wyższa dzienna aktywność fizyczna w badanej przeze mnie grupie kontrolnej w porównaniu z grupą pacjentów mogła mieć wpływ na względnie niższą aktywność układu przywspółczulnego⁹⁴. Ponadto parametry RMSSD oraz PNN50 wykazują stosunkowo szybki spadek wraz z wiekiem od 4 dekady życia. Badana przeze mnie grupa kontrolna składała się z 40 osób w wieku 54 ± 7 lat, bez obciążającego wywiadu kardiologicznego, z prawidłowym echokardiogramem i elektrokardiogramem serca. Obserwowane wartości PNN50 oraz RMMSD są względnie niskie, ale porównywalne z wynikami otrzymanymi przez Antelmi'ego i wsp.⁹⁵ w dużej grupie zdrowych osób w 6 dekadzie życia (N=98, M 33, K 65). Wszystkie włączone przez do badania osoby miały prawidłowy elektrokardiogram, echokardiogram oraz wynik próby wysiłkowej. Dla mężczyzn w 6 dekadzie życia autor obserwował wartości RMSSD ok. 23 ms oraz PNN50 ok. 3,8 % (wartości odczytane z wykresu). Wyższe wartości RMSSD i PNN50 obserwował u kobiet, ale w grupie kontrolnej analizowanej przeze mnie kobiety stanowiły zaledwie 10 %. Z drugiej strony Sosnowski i wsp.⁹⁶ w grupie 210 zdrowych osób (173 M, 37 K) w wieku $49,5 \pm 6$ lat

otrzymał wyższe wartości PNN50, które wynosiły $6,2 \pm 4,9$ % u kobiet oraz $7,2 \pm 6,4$ % u mężczyzn.

Obserwowane przeze mnie stosunkowo niedużego stopnia obniżenie wartości parametrów czasowych jest najpewniej spowodowane tym, iż większość pacjentów badanej grupy z upośledzoną funkcją skurczową LK należało do I oraz II klasy czynnościowej NYHA. Stanowili oni łącznie 64 % badanej grupy. Analizę parametrów czasowych HRV w grupie pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną przeprowadziła także Musialik-Łydka i wsp.⁹⁷ Analizowana przez nią grupa składała się ze 105 pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca (średnia LVEF $26,9 \pm 8,3$ %) będących w klasie czynnościowej NYHA II-IV. Obserwowała ona niższe wartości SDNN, SDANN (odpowiednio $85,3 \pm 29,5$ ms oraz $75,1 \pm 26,4$ ms) co było najpewniej spowodowane tym, że większość pacjentów analizowanej przez nią grupy (54 %) stanowili pacjenci w klasie NYHA III oraz IV. Ponadto analiza obejmowała także pacjentów z cukrzycą, którzy stanowili 25 % grupy. Natomiast porównując pacjentów z podgrupy NYHA III przeze mnie analizowanej oraz NYHA III-IV z cytowanej pracy wartości te były zbliżone i wynosiły odpowiednio dla SDNN $82,4 \pm 29,1$ ms vs $76,6 \pm 28,6$ oraz dla SDANN $71,2 \pm 30,5$ vs $65,4 \pm 22,9$ ms. Wartość parametru RMSSD była porównywalna z wartością, którą uzyskałem w materiale własnym w podgrupie NS ($25,8 \pm 13,1$ vs $24,4 \pm 9,8$ ms). Zbliżone wartości PNN50 oraz RMSSD, stwierdzono także w badaniu *UK-HEART STUDY*⁹⁸: odpowiednio $3,2 \pm 3,3$ % oraz $21,5 \pm 12,3$ ms. Fauchier i wsp. również obserwował zbliżone wartości w grupie pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową⁹⁹. Na wartość parametrów zmienności rytmu zatokowego zależnych od aktywności przywspółczulnej wpływ mógł mieć także fakt, że 31 % badanych przeze mnie pacjentów z niewydolnością serca przyjmowało preparaty naparstnicy, które zwiększają aktywność układu przywspółczulnego¹⁰⁰. Warto także zwrócić uwagę na podkreślany przez niektórych badaczy problem małej powtarzalności parametrów analizy czasowej HRV w kolejnych badaniach holterowskich u tych samych osób. Hoogenhuyze i wsp.¹⁰¹ obserwowali zmiany parametrów analizy czasowej w 2 kolejnych badaniach holterowskich EKG w grupie 33 zdrowych ochotników. Wyniosły one od 0 do 46 %, a największa obserwowana zmiana wartości dotyczyła parametru SDANN.

5.2 Analiza multifraktalna

Po raz pierwszy obecność właściwości multifraktalnych rytmu zatokowego u zdrowych osób oraz zanik tych właściwości w grupie z niewydolnością serca opisał Ivanov i wsp. wykorzystując metodę WTMM w 1999 roku⁴⁰. Metoda WTMM jest uznaną metodą analizy właściwości multifraktalnych sygnałów niestacjonarnych^{102,103,104}. Metoda MDFA została zaproponowana przez Kantelhardt i wsp. do analizy właściwości multifraktalnych sygnału w 2002 r.⁴⁴. W swoim doniesieniu Kantelhardt i wsp. porównali obie metody wykorzystując te same szeregi czasowe i uzyskali zbliżone wyniki. Badali także wpływ długości serii dla 2 serii o długości 8192 oraz 65532 próbek na uzyskiwane wyniki obydwoma metodami. Wykazali niedużą przewagę metody MDFA dla krótszych serii. W doniesieniach innych autorów podkreślany jest natomiast fakt wyraźnej zależności wyników analizy WTMM od długości serii. Kolejną wadą metody WTMM jest to, że jest ona znacznie bardziej skomplikowana obliczeniowo w porównaniu z metodą MDFA. W materiale własnym zróżnicowanie parametrów multifraktalnych grupy kontrolnej oraz grupy z niewydolnością serca uzyskałem dla metody MDFA. Różnice w uzyskiwanych wynikach częściowo biorą się z odmiennych algorytmów obydwu metod służących do wyznaczania funkcji rozdziału. Metoda WTMM wyznacza widmo multifraktalne w oparciu o pewne własności ekstremalne w szeregu danych. Natomiast metoda MDFA bada statystykę odstępstw fluktuacji od lokalnego trendu. Należy także pamiętać, że założenia teoretyczne analizy multifraktalnej są tylko kolejną próbą przybliżenia przy pomocy modelu matematycznego złożonej dynamiki rytmu serca. Dokładność uzyskiwanych wyników zależy od tego czy rzeczywiście mamy do czynienia z realnym (multi)fraktalem, czy nie. W wielu przypadkach tak nie jest i stąd różne wyniki w zależności od tego, jak bardzo przybliżamy nasze dane przy zastosowaniu modelu multifraktalnego. Warto zwrócić także uwagę na błędy systematyczne zastosowanych metod obliczeniowych. W celu dokładniejszego zbadania właściwości obydwu metod analizy multifraktalnej przeprowadzono testy na sztucznie wygenerowanych szeregach o znanych współczynnikach Hursta oraz znanych właściwościach multifraktalnych¹⁰⁵. Na uwagę zasługuje fakt że w przypadku serii monofraktalnych uzyskane widma nie są punktowe (rysunki 35 oraz 36) tak jak należałoby się spodziewać, co sugeruje, że metoda ma swoje systematyczne błędy. Dodatkowo widma uzyskiwane metodą WTMM są wyraźnie szersze w porównaniu z szerokością widm obliczonych metodą MDFA, przy czym wartość H odpowiadająca maksimum krzywej widma odpowiada teoretycznej wartości fraktalnej dla

obu metod. Obie metody są wrażliwe na wzrost wartości współczynnika Hursta: im większy współczynnik Hursta tym odstępstwo od widma punktowego większe. Serie odstępów RR oscylują wokół współczynnika Hursta od wartości 0.1 (zdrowy) do 0.4 (chory). Wykazanie zatem, że serie niewydolnego serca są monofrakalne jest dodatkowo utrudnione. Ponadto wyniki testów na seriach binomialnych (nie zamieszczono w niniejszej pracy) wykazały, że WTMM nadzacowuje, a MDFA lekko niedoszacowuje wartość szerokości widma multifrakalnego.

Szerokość widma multifrakalnego odstępów RR w analizowanym przeze mnie materiale wskazuje, że zarówno w grupie kontrolnej jak i w grupie z dysfunkcją skurczową lewej komory serca rytm zatokowy ma właściwości multifrakalne. Oznacza to, że istnieje wiele współczynników Hursta, dla których wymiar fraktalny rytmu serca zarówno w sercu zdrowym jak i patologicznie zmienionym jest różny od zera. Niemniej szerokość widma multifrakalnego obliczonego metodą MDFA w grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca jest istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej. W analizie WTMM nie stwierdzałem istotnych statystycznie różnic szerokości widma pomiędzy grupą kontrolną i grupą pacjentów zarówno dla zapisów z okresu aktywności dziennej jak i spoczynku nocnego. Ivanow i wsp. znaczne zwięźenie widma multifrakalnego interpretował jako utratę właściwości multifrakalnych. Ivanov uzyskał wyraźne zróżnicowanie pacjentów z niewydolnością serca oraz osób z grupy kontrolnej, wykorzystując poza dwoma parametrami z analizy multifrakalnej - szerokością widma multifrakalnego oraz wartością $\tau(3)$ - odchylenie standardowe odstępów RR poddanych analizie. Jak widać informacje uzyskane przy pomocy różnych metod analizy zmienności rytmu zatokowego mogą się wzajemnie uzupełniać i być może należałoby opracować w dalszych badaniach parametry zmienności w oparciu o współczynniki zarówno analizy liniowej jak i multifrakalnej. Wyniki uzyskane przez Ivanova dotyczyły małych liczebnie grup: 18 osób z grupy kontrolnej oraz 12 pacjentów z niewydolnością serca. Grupa z niewydolnością serca nie została przez zespół Ivanova scharakteryzowana pod względem klinicznym. W artykule przedstawiono tylko dane dotyczące płci i średniej wieku w grupie (60,8 lat), która jest wyraźnie wyższa niż w grupie kontrolnej (34,3 lat). Jak wiadomo z wiekiem parametry liniowe zmienności rytmu zatokowego obniżają się¹⁰⁶. Spadek parametrów zmienności jest wyraźnie zaznaczony właśnie od 4-tej dekady życia. Brak jest natomiast danych w literaturze dotyczących zmian właściwości multifrakalnych rytmu zatokowego z wiekiem, chociaż zmiany parametrów nieliniowych HRV związane z wiekiem wykazał Costa i wsp.¹⁰⁷, który stosował analizę MSE (*multiscale entropy analysis*).

W grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową LK stwierdziłem także wzrost globalnego współczynnika Hursta obliczonego metodą MDFA dla zapisów z okresu aktywności dziennej i spoczynku nocnego oraz metodą WTMM dla zapisów w okresie aktywności dziennej. Obserwowana nieduża różnica współczynnika Hursta obliczonego metodą WTMM w zapisach z godzin snu nie była istotna statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. Wzrost globalnego współczynnika Hursta w stronę wartości 0,5 typowych dla zależności o charakterze ruchów Browna, wskazuje na zmniejszenie wzajemnych antykorelacji (powiązań) pomiędzy kolejnymi odstępami RR u pacjentów z niewydolnością serca. Współczynnik Hursta dla grupy kontrolnej jest przesunięty bardziej w stronę wartości 0, typowej dla całkowitego braku zależności pomiędzy kolejnymi odstępami RR o charakterystyce białego szumu. Ivanow także obserwował przesunięcie globalnego współczynnika Hursta w stronę wartości 0,5 w porównaniu z grupą kontrolną co świadczy o mniej antyskorelowanych (antypersystentnych) właściwościach fluktuacji rytmu zatokowego pacjentów z niewydolnością serca. Podobne wyniki uzyskali także Struzik i wsp. w grupie kontrolnej złożonej ze 115 osób w porównaniu z 12 osobową grupą z niewydolnością¹⁰⁸ serca, obliczając parametry widma multifraktałnego przy pomocy metody MDFA. Niestety także w tej publikacji grupa pacjentów z niewydolnością serca jest nieliczna i nie przedstawiono w niej charakterystyki klinicznej analizowanych pacjentów.

Meyer i wsp.¹⁰⁹ przeprowadzili analizę właściwości multifraktałnych w niedużej grupie pacjentów z niewydolnością serca (N=9) w porównaniu z grupą kontrolną (N=11) w oparciu o widmo *large deviation*. Obserwowali oni wyższą wartość współczynnika α (0,45 vs 0,36) u pacjentów z niewydolnością serca. Szerokość widma multifraktałnego w obu grupach nie różniła się istotnie. Analiza w oparciu o współczynnik α oraz szerokość widma multifraktałnego pozwoliła na precyzyjne rozróżnienie indywidualnych przypadków należących do obu grup. Ponadto obserwowano różnicę kształtu widma multifraktałnego, które u pacjentów z niewydolnością serca miało przebieg bimodalny tzn. występowały w nim dwa maksima lokalne. Autorzy badali także właściwości multifraktałne rytmu serca pacjentów po przeszczepie serca, u których od czasu przeszczepu nie minęło więcej niż dwa lata, stwierdzając zwężenie widma multifraktałnego od strony górnego zakresu współczynników Hursta. Autorzy doniesienia tłumaczyli ten fakt odnerwieniem rozrusznika serca u pacjentów po transplantacji. W analizowanym przeze mnie materiale również obserwowałem istotne statystycznie różnice pomiędzy wartościami dolnej i górnej granicy widma w grupie kontrolnej oraz grupie chorych. Znaczenie uzyskanych wyników w

kontekście zmian aktywności układu współczulnego i przywspółczulnego wymaga jednak dalszych badań.

Analizując widmo multifrakalne w badanej przeze mnie grupie chorych z dysfunkcją skurczową LK serca można wyróżnić pacjentów, którzy mają bardzo małą szerokość widma tzn. zbliżoną do monofrakalnego. Niemniej nie obserwowałem tak spektakularnej utraty właściwości multifrakalnych jak opisywał to Ivanow. Z grupy pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca wybrałem podgrupę pacjentów o najmniejszej szerokości widma multifrakalnego ($< 0,2$) zarówno w okresie aktywności jak i spoczynku. W przypadku analizy MDFA podgrupa ta miała istotnie wyższą klasę czynnościową NYHA w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Obydwie podgrupy tzn. z wąskim oraz szerokim widmem multifrakalnym nie różniły się istotnie statystycznie wiekiem oraz frakcją wyrzutową LK serca. Wyniki te nasuwają wniosek, że być może utrata właściwości multifrakalnych występuje w bardziej zaawansowanych objawowo postaciach niewydolności serca, czyli w grupie, w której już z samego powodu nasilenia objawów niewydolności serca rokowanie jest złe. W badanej przeze mnie grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową LK był tylko jeden pacjent z najbardziej nasilonymi objawami niewydolności serca (NYHA IV). W grupie pacjentów o mniej nasilonych objawach klinicznych (NYHA I-III) dochodzi prawdopodobnie tylko do zwężenia widma multifrakalnego.

Na podstawie uzyskanych wyników mogę stwierdzić, że rytm serca w analizowanej przeze mnie grupie kontrolnej oraz grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory ma charakter multifrakalny. Niemniej szerokość widma multifrakalnego obliczonego przy pomocy metody MDFA była istotnie mniejsza, a wartość globalnego współczynnika Hursta wyższa w grupie pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany te wskazują na redukcję aktywności przywspółczulnej¹¹⁰ u pacjentów z niewydolnością serca. Sugeruje to, że obserwowane zmniejszenie właściwości multifrakalnych może zależeć głównie od spodziewanego zahamowania aktywności układu przywspółczulnego. Z drugiej jednak strony w naszej grupie pacjentów z niewydolnością serca parametry analizy czasowej wskazujące pośrednio na aktywność układu przywspółczulnego (PNN50 i RMSSD), nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Szerszy komentarz do tej części wyników znajduje się w podrozdziale poświęconym analizie czasowej.

Grupa pacjentów, którą analizowałem, mimo jednoznacznych kryteriów włączenia do badania pozostaje grupą niejednorodną. Analizowani pacjenci różnili się między innymi nasileniem objawów klinicznych oraz w pewnym zakresie wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Z drugiej strony, w przeprowadzonych obliczeniach nie znalazłem

jednoznacznych przesłanek, wskazujących na wpływ opisywanych parametrów klinicznych na parametry analizy multifraktalnej. Zależności takie obserwowałem natomiast w przypadku parametrów analizy czasowej.

W obu grupach zarówno dla analizy MDFA jak i WTMM obserwowałem istotne różnice dziennie-nocne globalnego współczynnika Hursta. W okresie spoczynku wykres widma multifraktalnego zarówno dla grupy kontrolnej jak i grupy pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory jest przesunięty w stronę wartości 0, co świadczy o silniejszych wzajemnych antykorelacjach pomiędzy odstępami RR. Struzik i wsp.¹⁰⁸ w swoim doniesieniu pisze o porównywalnych parametrach multifraktalnych dla okresu aktywności oraz spoczynku, jednak artykule przedstawił analizę danych tylko z okresu aktywności, co utrudnia dokonanie jednoznacznego porównania. Autor podkreśla także fakt, opierając się na doniesieniach Amarala i wsp.¹²⁵ oraz Aoyagi i wsp.¹¹¹, że parametry multifraktalne zależą w dużo mniejszym stopniu od zachowania badanych osób, tzn. zmian pozycyjnych, wysiłku, diety, niż analiza spektralna badająca krótkoterminowe zależności. Ivanow i wsp.¹¹² porównali właściwości fraktalne rytmu zatokowego z 6 godzinnych zapisów EKG w ciągu okresu aktywności oraz snu w grupie kontrolnej zdrowych osobników, w grupie z niewydolnością serca oraz u kosmonautów podczas lotu orbitalnego. We wszystkich 3 grupach obserwowano obniżenie współczynnika alfa (dla $n > 60$) w godzinach snu, co wskazuje na silniej antyskorelowane zachowanie w tym okresie. Podobne wyniki uzyskałem także w obu analizowanych przeze mnie grupach. Ivanow analizował także zachowanie widma multifraktalnego u zdrowych ochotników po podaniu atropiny. Obserwował wzrost globalnego współczynnika Hursta – czyli zmiany podobne do tych, które obserwowałem w obu grupach w okresie aktywności dziennej tzn. w okresie relatywnie mniejszej aktywności przywspółczulnej i większej współczulnej.

5.3 Wpływ parametrów klinicznych na zmienność rytmu zatokowego

Analizując korelacje pomiędzy frakcją wyrzutową lewej komory a parametrami zmienności rytmu zatokowego, obserwowałem słabą dodatnią korelację z parametrami SDNN oraz RMSSD. James Nolan i wsp. analizując wyniki pacjentów z niewydolnością serca w badaniu *UK-HEART STUDY* również obserwowali słabą dodatnią korelację pomiędzy frakcją wyrzutową a parametrami SDNN ($r=0,12$) oraz RMSSD i PNN50 (w obu przypadkach $r < 0,15$). Badanie dotyczyło 433 pacjentów z objawami niewydolności serca, w klasie

czynnościowej NYHA I-III, jednak z większą niż w grupie którą badałem, średnią frakcją wyrzutową LK (LVEF $0,41 \pm 17\%$)⁹⁸. Istotne korelacje pomiędzy LVEF a indeksem St. George zmienności rytmu zatokowego obserwował Antti Hedman i wsp.¹¹³ w grupie 1486 pacjentów biorących udział w badaniu EMIAT - *The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial*) z obniżoną frakcją wyrzutową LK (LVEF $\leq$ 40%). Szabo i wsp. badający korelacje pomiędzy parametrami zmienności rytmu zatokowego w grupie pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną chorobą wieńcową oraz z LVEF $<$ 40 % otrzymał także dodatnią, ale nieistotną statystycznie korelację dla parametrów SDNN ($r=0,19$) i SDANN ($r=0,18$)¹¹⁴. Istotną korelację pomiędzy parametrami SDNN ($r=0,42$) i SDANN ($r=0,51$) oraz LVEF obserwowała Musialik-Łydka i wsp.⁹⁷. Ponadto obserwowane przez nią korelacje były silniejsze w przypadku kardiomiopatii niedokrwiennej w porównaniu z kardiomiopatią rozstrzeniową.

W swojej pracy analizowałem także związek pomiędzy parametrami zmienności rytmu zatokowego oraz klasyfikacją czynnościową niewydolności serca NYHA. Obserwowałem istotną statystycznie ujemną korelację parametrów SDNN ($r=-0,28$) oraz SDANN ($r=-0,28$). Bardzo podobne wyniki uzyskał cytowany wcześniej Szabo i wsp. uzyskując ujemne korelacje odpowiednio dla SDNN ($r=-0,23$) oraz SDANN ($r=-0,26$). Nie obserwowałem natomiast istotnych zależności pomiędzy analizowanymi parametrami analizy multifraktalnej a poszczególnymi klasami klasyfikacji NYHA. Kienziele i wsp.¹¹⁵ w grupie 23 pacjentów z niewydolnością serca (NYHA II-IV) z obniżoną średnią frakcją wyrzutową, oznaczaną metodą wentrykulografii radioizotopowej $21\% \pm 7\%$ oraz podwyższonym średnim ciśnieniem napełniania lewej komory (24 ± 12 mmHg, N=16) badali wpływ wybranych parametrów klinicznych jak i demograficznych na parametry spektralne i czasowe HRV. Nie stwierdzili oni statystycznie istotnej korelacji pomiędzy parametrami zmienności rytmu zatokowego a wiekiem, klasyfikacją czynnościową NYHA, ciśnieniem napełniania oraz frakcją wyrzutową lewej komory. Obserwowali słabą dodatnią korelację pomiędzy parametrami spektralnymi w dwóch zakresach częstotliwości 0,05-0,15Hz oraz 0,2-0,5Hz a rzutem serca (odpowiednio $r=0,49$ oraz $r=0,42$). Doniesienie to jest o tyle interesujące, że poza precyzyjną charakterystyką kliniczną pacjentów wszystkie leki kardiologiczne zostały odstawione przed rejestracją EKG, a więc przy interpretacji wyników można było pominąć często złożony i trudno przewidywalny wpływ leków na parametry HRV.

Porównywałem także parametry zmienności rytmu zatokowego w podgrupach: pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną oraz pacjentów, u których nie stwierdzono

istotnych zmian w naczyniach wieńcowych. Wśród parametrów analizy czasowej nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic. Spektrum widma multifraktalnego było węższe w podgrupie z kardiomiopatią niedokrwinną a globalny współczynnik Hursta przesunięty w stronę wartości 0,5 przy czym istotność statystyczna obserwowałem tylko dla parametru $MDFAH_w$. Nolan i wsp. nie znaleźli zależności pomiędzy całodobowymi liniowymi parametrami HRV a rozległością zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. W doniesieniu tym badane grupy nie różniły się istotnie wiekiem oraz frakcją wyrzutową. Huikuri i wsp. badali parametry analizy częstotliwościowej u pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową bez przebytego zawału oraz w grupie kontrolnej. Wskaźniki z 24 godzinnego zapisu w obu grupach nie różniły się istotnie. Z drugiej strony Wachowiak-Baszyńska i wsp. obserwowali niższe wartości parametrów HRV czasowych i spektralnych w grupie pacjentów z wielonaczyniową stabilną chorobą wieńcową w porównaniu z pacjentami z chorobą jednego naczynia lub bez istotnych zmian w tętnicach wieńcowych¹¹⁶. Makkikallio i wsp. także badali tradycyjne parametry zmienności rytmu zatokowego oraz krótkoczasowe (≤ 11 odstępów RR, $\alpha 1$) i długoczasowe (> 11 odstępów RR, $\alpha 2$) parametry fraktalne obliczane metodą DFA w grupie 38 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez zawału mięśnia sercowego w wywiadzie i nie przyjmujących leków kardiologicznych w momencie badania. Grupę kontrolną stanowiło 38 osób dobranych pod względem wieku. Obydwa parametry fraktalne $\alpha 1$ oraz $\alpha 2$ były znamienne wyższe u pacjentów z chorobą wieńcową w porównaniu z grupą kontrolną ($1,34 \pm 0,15$ vs $1,11 \pm 0,12$, $p < 0,001$ oraz $1,1 \pm 0,08$ vs $1,04 \pm 0,06$, $p < 0,01$; porównaj rysunek 11). Parametr $\alpha 1$ najlepiej spośród wszystkich wskaźników HRV różnicował obie grupy. Co ciekawe, nie obserwowano istotnego związku pomiędzy stopniem angiograficznego oraz klinicznego zaawansowania choroby wieńcowej a badanymi parametrami HRV, zarówno tradycyjnymi jak i fraktalnymi¹¹⁷.

Z grupy pacjentów z niewydolnością serca wydzieliłem podgrupy o podwyższonym ryzyku nagłej śmierci sercowej na podstawie tradycyjnych nieinwazyjnych parametrów (LVEF, NYHA, SDNN) a następnie przeprowadziłem analizę porównawczą podgrup. Obserwowałem istotne różnice pomiędzy niektórymi parametrami multifraktalnymi rytmu zatokowego. W każdej z podgrup różnice dotyczyły jednak innych parametrów multifraktalnych.

Ponieważ aktywność fizyczna wpływa na parametry HRV¹¹⁸, nie można precyzyjnie określić na ile obserwowane różnice widma multifraktalnego wynikają z zaburzenia regulacji sercowo-naczyniowej, a na ile ze zmniejszonej aktywności fizycznej w grupie pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową LK, spowodowanej występowaniem objawów zmniejszonej

tolerancji wysiłku. Amaral i wsp. badali wpływ szeregu czynników związanych z różnicami w dziennej aktywności człowieka na parametry HRV w grupie 6 zdrowych ochotników. Rejestrowali u nich EKG dwukrotnie. Pierwsza rejestracja EKG odbywała się w trakcie narzuconego, niezmiennego dla wszystkich protokołu obejmującego stałą temperaturę pomieszczenia, izokaloryczne posiłki co 2 godziny oraz minimalną aktywność fizyczną. Druga rejestracja odbywała się w warunkach gdzie badani byli zachęceni do zachowywania się w zwykły dla nich sposób. Kolejność warunków rejestracji była randomizowana. Nie obserwowano istotnego wpływu warunków rejestracji na parametry widma multifraktałnego. Zatem przytoczone wyniki mogą sugerować, że ewentualna różnica w aktywności fizycznej pomiędzy badanymi przeze mnie grupami nie powinna mieć znaczącego wpływu na parametry multifraktałne. Potwierdza to także hipotezę, że multifraktałność rytmu zatokowego zależy bardziej od wewnętrznej aktywności układu autonomicznego a mniej od ilości docierających z zewnątrz bodźców.

Biorąc pod uwagę uzyskane przeze mnie wyniki oraz dane z piśmiennictwa wydaje się, że zmiany parametrów HRV nie korelują ściśle z globalnymi parametrami klinicznymi, których zwykle używamy do ogólnej oceny stopnia zaawansowania niewydolności serca takich jak klasa czynnościowa NYHA czy frakcja wyrzutowa LK. Podobne niezgodności u pacjentów z niewydolnością serca obserwujemy porównując np. ich wydolność wysiłkową ze spoczynkowymi parametrami hemodynamicznymi^{22,119,120}. Niewydolność serca jest zespołem chorobowym o złożonym i różnorodnym patomechanizmie a na obraz kliniczny składają się zaburzenia ze strony wielu układów, m.in. sercowo-naczyniowego, autonomicznego układu nerwowego, czy układu neurohormonalnego. Na zmienność rytmu serca wpływa także wiele czynników, czego odzwierciedleniem może być szeroki zakres lokalnych współczynników Hursta tworzących widmo multifraktałne rytmu serca. Ocena ich wzajemnego wpływu na parametry zmienności wydaje się trudniejsza i bardziej skomplikowana w przypadku analizy właściwości nieliniowych w porównaniu z właściwościami liniowymi. Być może dlatego, że spodziewanych powiązań nieliniowych pomiędzy czynnikami wpływającymi na HRV jest dużo więcej. Należy pamiętać także o tym, że celem badań nad HRV nie jest tylko znalezienie jeszcze jednego parametru klinicznego opisującego stopień zaawansowania choroby, czy szacującego rokowanie. Badania te mają również pomóc w pogłębieniu znajomości zaburzeń regulacji układu sercowo-naczyniowego w przypadku upośledzenia funkcji serca jako pompy. Parametry HRV we wcześniejszych badaniach okazały się być czynnikiem prognostycznym nagłej śmierci sercowej. Parametry nieliniowe obliczane metodą DFA okazały się nawet lepszym czynnikiem prognostycznym w badaniu TRACE (*The TRAndolapril Cardiac*

Evaluation study) od wskaźników tradycyjnych⁶³. Rola kliniczna parametrów nieliniowych a zwłaszcza multifrakalnych wymaga jednak niewątpliwie dalszych badań prospektywnych, gdyż dane literaturowe na temat ich znaczenia są nieliczne.

Dalszych badań wymaga także ustalenie podłoża multifraktalności rytmu zatokowego. Czy układ autonomiczny sam generuje multifraktalny sygnał w obecności „szumu” licznych bodźców zewnętrznych, czy też multifraktalność sygnału jest wynikiem odpowiedzi układu autonomicznego na liczne fraktalne impulsy zewnętrzne? Za właściwości multifraktalne zmienności rytmu serca może również być odpowiedzialna charakterystyka fizjologiczna, a szczególnie elektrofizjologiczna struktury komórek węzła zatokowego. Wydaje się, że istnieje kilkadziesiąt a może nawet kilkaset czynników mogących modyfikować częstość akcji serca. Wynika to ze znaczenia, jakie ma serce dla sprawnego funkcjonowania wszystkich innych układów i narządów człowieka. Des i wsp. opisali fraktalny charakter aktywności pozazwojowych neuronów sympatycznych unerwiających współczulnie kończyny kotów¹²¹. Fadel i wsp. badali charakter aktywności neuronów współczulnych nerwu strzałkowego u 15 zdrowych ochotników. Stwierdzili, że zmienność sygnału dotycząca odstępów pomiędzy seriami impulsów nerwowych oraz ilości impulsów w serii ma charakter fraktalny u wszystkich badanych¹²². Obydwa przedstawione powyżej doniesienia wskazują pośrednio, że generowanie impulsów przez część współczulną układu autonomicznego ma charakter fraktalny. Możemy się domyślać, że dotyczy to także impulsów, które sterują pracą węzła zatokowo-przedsionkowego. Nie znalazłem jednak w piśmiennictwie prac oceniających ilościowo właściwości multifraktalne aktywności nerwów układu autonomicznego. Być może ocena wpływu leków modulujących aktywność układu autonomicznego na właściwości multifraktalne rytmu zatokowego, mogłaby wnieść istotne informacje na temat charakteru sygnału generowanego przez układ autonomiczny.

5.4 Wpływ farmakoterapii na zmienność rytmu zatokowego

Leki stosowane obecnie rutynowo w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca, do których należą blokery receptorów β adrenergicznych, inhibitory ACE oraz także stosunkowo często preparaty naparstnicy, modulują aktywność układu autonomicznego. Precyzyjna analiza wpływu leczenia na oceniane parametry zmienności rytmu zatokowego wymaga randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych np. badań prowadzonych metodą badania PROBE z zaślepieniem efektem końcowym badania. W swojej pracy nie stosowałem

powyższych metod, dlatego nie mogę wykluczyć istotnej preselekcji chorych do włączenia terapii blokerami receptorów β adrenergicznych, inhibitorami ACE oraz preparatami naparstnicy. Przedstawione powyżej analizy tylko częściowo odzwierciedlają wpływ poszczególnych leków na parametry analizy multifraktalnej. U pacjentów poddanych terapii skojarzonej, która w większości przypadków dotyczyła analizowanej przeze mnie grupy pacjentów, interpretacja uzyskanych wyników powinna być ostrożna.

Leki blokujące receptory β hamują aktywność układu współczulnego zarówno na poziomie obwodowym jak i centralnym^{123,124}. Mimo to nie obserwowałem istotnych statystycznie różnic multifraktalnych parametrów HRV w podgrupie pacjentów otrzymujących β -blokerów w porównaniu z podgrupą pacjentów, która β -blokerów nie otrzymywała. Obydwie grupy nie różniły się istotnie wiekiem, klasą NYHA oraz frakcją wyrzutową. Amaral¹²⁵ i wsp. obserwowali umiarkowane zmniejszenie szerokości widma multifraktalnego (0,08 vs 0,2) i przy niemal niezmiennym globalnym współczynniku Hursta (0,14 vs 0,16) w grupie 6 zdrowych ochotników w wieku 21-34 lat, którym podawano metoprolol. Natomiast po podaniu atropiny w grupie innych 10 ochotników wieku 21-26 lat stwierdził znaczne zwężenie widma (0,03 vs 0,2) oraz przesunięcie globalnego współczynnika Hursta (0,14 vs 0,24) co wskazuje, że aktywność układu przywspółczulnego ma większe znaczenie w generowaniu multifraktalnych właściwości rytmu serca w porównaniu z aktywnością układu współczulnego. Yamamoto i Hughson¹²⁶ obserwowali natomiast nieduże zmiany parametrów fraktalnych rytmu zatokowego po zablokowaniu receptorów β -adrenergicznych. Yamamoto i wsp. w innym doniesieniu¹²⁷ obserwowali znaczne zmiany parametrów fraktalnych rytmu serca po zastosowaniu atropiny. Niestety w literaturze brakuje badań dotyczących wpływu układu współczulnego na parametry fraktalne przy zablokowanym atropiną układzie przywspółczulnym. Dostępne są natomiast wyniki analizy multifraktalnej opracowanej przez Struzika i wsp. u 10 pacjentów z pierwotnym uszkodzeniem układu autonomicznego (PAF – *primary autonomic failure*). U chorych ze stwierdzonym PAF występują objawy kliniczne dysfunkcji układu autonomicznego, obejmujące hipotonię ortostatyczną, impotencję, zaburzenia potliwości oraz funkcji jelit, które wynikają z pierwotnego uszkodzenia neuronów przedzwojowych oraz/lub pozazwojowych układu współczulnego. Uważa się, że funkcja układu przywspółczulnego pozostaje niezmienną w tym schorzeniu. PAF jest więc modelowym przykładem izolowanej dysfunkcji układu współczulnego. U pacjentów z PAF obserwowano znacznie obniżoną zmienność rytmu zatokowego. Wartość wskaźnika α obliczonego metodą DFA wynosiła 0,22 i była zbliżona do wartości uzyskanej w grupie pacjentów z niewydolnością serca ($\alpha = 0,2$).

Zaskakujący był jednak fakt, że w przeciwieństwie do grupy z niewydolnością serca u pacjentów z PAF stwierdzono szerokie spektrum multifrakalne, porównywalne szerokością z grupą zdrowych osobników. Świadczy to o zachowanych właściwościach multifrakalnych rytmu zatokowego w tej grupie chorych przy znacznie obniżonej jego zmienności. Jest to dowód na to, że w przeciwieństwie do dotychczasowych poglądów obniżona zmienność rytmu zatokowego oceniana tradycyjnymi metodami nie zawsze prowadzi do zmniejszenia właściwości multifrakalnych rytmu zatokowego. Potwierdza to również ważną rolę układu przywspółczulnego w generowaniu właściwości multifrakalnych rytmu zatokowego. W grupie PAF obserwowano także wzrost globalnego współczynnika Hursta w stronę wartości 0,5, w większym nawet stopniu niż u chorych z niewydolnością serca co świadczy o przesunięciu właściwości $1/f$ rytmu zatokowego w stronę właściwości $1/f^2$. Jak już wspomniałem we wcześniejszych badaniach po podaniu β -blokerów nie stwierdzano istotnych zmian globalnego współczynnika Hursta. Należy jednak pamiętać o tym, że z punktu widzenia fizjologii człowieka, blokada receptorów β -adrenergicznych nie jest tożsama z ośrodkową dysfunkcją układu współczulnego, którą obserwujemy w PAF. Ośrodkowa aktywność współczulna reguluje także objętość i opór obwodowy łożyska naczyniowego poprzez receptory α adrenergiczne. Dzięki temu ma ona silny wpływ na ciśnienie tętnicze i na regulację zmienności akcji serca poprzez odruch z baroreceptorów związanych z układem przywspółczulnym. Natomiast β -blokery eliminują tylko składową sercową bezpośredniego działania układu współczulnego na serce. Utratę właściwości $1/f$ rytmu zatokowego obserwowano tylko w przypadku ośrodkowej dysfunkcji układu współczulnego. Dlatego wydaje się, że za obecność właściwości $1/f$ rytmu zatokowego odpowiedzialna jest „dynamiczna równowaga” pomiędzy układem współczulnym i przywspółczulnym na poziomie ośrodkowym. Natomiast za obecność właściwości multifrakalnych rytmu zatokowego odpowiada w znacznym stopniu „wewnętrzna” aktywność układu przywspółczulnego.

Pousset i wsp.¹²⁸ badali parametry czasowe i spektralne HRV u 54 pacjentów biorących udział w badaniu CIBIS (*The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*). Byli to pacjenci z upośledzoną funkcją skurczową LK (LVEF<40 %), z niewydolnością serca w klasie czynnościowej NYHA III i IV, randomizowani do terapii bisoprololem (N=30) oraz placebo (N=24). Po 2 miesięcznej terapii obserwowali granicznie statystycznie wzrost parametrów czasowych w grupie bisoprololu PNN50 ($p=0,04$) oraz RMSSD ($p=0,04$), zmiany SDNN dla całości rejestracji nie były istotne statystycznie. Poprawę parametrów HRV obserwowano także podczas leczenia metoprololem i atenololem^{129,130}. Niemniej warto

pamiętać, że wzrost parametrów PPN50 i RMSSD w trakcie leczenia β -blokerami należy częściowo wiązać ze spadkiem częstości serca pod wpływem leczenia.

Porównywałem także parametry zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z niewydolnością serca leczonej preparatami naparstnicy w porównaniu z podgrupą nie otrzymującą tych preparatów. Parametry analizy czasowej, charakteryzujące głównie aktywność układu parasympatycznego a więc PNN50 oraz RMSSD, były nieznamiennie wyższe w grupie otrzymującej preparaty naparstnicy. Brouwer i wsp.¹³¹ obserwowali wyższe wartości parametru PNN50 w grupie 59 pacjentów z łagodnie i umiarkowanie nasilonymi objawami niewydolności serca oraz upośledzoną funkcją skurczową LK (średnia LVEF $30 \pm 1\%$) w grupie leczonej digoksyną w porównaniu z grupą placebo. Vardas i wsp. obserwowali wzrost zarówno parametru PNN50 jak i RMMSD u 23 pacjentów leczonych digoksyną z powodu łagodnej oraz umiarkowanej postaci niewydolności serca. Obserwowana przeze mnie różnica była nieistotna statystycznie. Spośród parametrów analizy nieliniowej istotne statystycznie różnice obserwowałem tylko dla parametru WTMMHmin_s. Jak już jednak wspomniałem, znaczenie różnic pomiędzy wartościami dolnej i górnej granicy widma w obu grupach w kontekście zmian aktywności układu współczulnego i przywspółczulnego wymagają dalszych badań.

Nie obserwowałem istotnych różnic wskaźników HRV u pacjentów z niewydolnością serca pomiędzy grupą leczoną oraz nie leczoną inhibitorami ACE. Dysfunkcja układu autonomicznego, którą obserwujemy u pacjentów z niewydolnością serca, jest przynajmniej w części spowodowana złożonymi zaburzeniami neurohormonalnymi występującymi w zaawansowanej postaci choroby¹³². W szczególności układ renina-angiotensyna-aldosteron, który odgrywa kluczową rolę w patofizjologii niewydolności serca ma duży wpływ na funkcję układu autonomicznego¹³³. Angiotensyna II i aldosteron nasilają aktywność współczulną oraz hamują przywspółczulną^{134,135,136}. Tymczasem dane z literatury dotyczące wpływu terapii inhibitorami ACE na parametry HRV są sprzeczne. Zhang i wsp.¹³⁷ w badaniu randomizowanym z podwójnie ślepą próbą obserwowali istotnie wyższe parametry analizy czasowej i spektralnej HRV w grupie 12 pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią niewydolności serca leczonych enalapremem w porównaniu z grupą placebo. Wzrost dotyczył zarówno parametrów aktywności współczulnej jak i przywspółczulnej. De Tommasi i wsp. obserwowali niedużą poprawę parametru SDNN (122 ± 39 ms vs 114 ± 40 ms) w grupie pacjentów (N=45) z niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii niedokrwiennej oraz rozstrzeniowej, w grupie czynnościowej NYHA II-IV, z upośledzoną funkcją skurczową LK

(średnia LVEF $30,6 \pm 6,1$ %) po 16 tygodniowym leczeniu lisinoprilem. Pacjenci w analizowanej grupie nie otrzymywali blokerów receptorów β . Guedon-Moreau i wsp.¹³⁸ nie obserwowali natomiast istotnych różnic pomiędzy parametrami spektralnymi HRV podgrupy placebo oraz podgrupy leczonej ramiprilem w 8 i 24 tygodniu leczenia. Chorzy ci byli randomizowani do obu podgrup z grupy pacjentów z niewydolnością serca, w klasie czynnościowej NYHA II i III, leczonych wcześniej diuretykami i digoksyną. Także Inoko i wsp.¹³⁹ uzyskali parametry HRV w podgrupach pacjentów z niewydolnością serca leczonych i nie leczonych lisinoprilem, które nie różnicowały obu podgrup.

6. WNIOSKI

1. Rytm zatokowy serca człowieka zdrowego ma charakter multifrakalny. U chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca właściwości multifrakalne rytmu zatokowego ulegają istotnemu osłabieniu.
2. Aktywność dzienna i spoczynek nocny mają istotny wpływ na właściwości multifrakalne rytmu serca.
3. Analizowana w rozprawie etiologia uszkodzenia mięśnia sercowego nie wpływa w sposób istotny na parametry multifrakalne rytmu serca.
Szerokość widma w multifrakalnej beztrendowej analizie fluktuacyjnej związana jest z nasileniem objawów niewydolności serca ocenianych klasą czynnościową NYHA.
4. Multifrakalna beztrendowa analiza fluktuacyjna MDFA jest metodą bardziej czułą w porównaniu z metodą analizy wartości bezwzględnych maksimów transformaty falkowej sygnału WTMM w różnicowaniu zmienności rytmu zatokowego zdrowych ludzi w porównaniu z pacjentami z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca.

STRESZCZENIE

Wstęp: Regulacja w układzie sercowo-naczyniowym często odbywa się według mechanizmów i zależności nieliniowych. Według dotychczasowych doniesień, złożoną dynamikę rytmu zatokowego serca można w wielu przypadkach odwzorować modelem multifrakalnym. Cechą charakterystyczną odróżniającą (multi)fraktale od innych struktur nieregularnych jest obecność długofalowych zależności. W przypadku zmienności rytmu zatokowego rozciągają się one na wielu skalach czasowych. Do analizy tych zależności służą metody obliczenia lokalnych współczynników Hursta szacowanych metodą analizy wartości bezwzględnych maksimów transformaty falkowej sygnału (WTMM) i multifrakalnej beztrendowej analizy fluktuacyjnej (MDFA).

Cel pracy 1. Potwierdzenie multifrakalnych właściwości rytmu zatokowego u ludzi zdrowych oraz u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca 2. Ocena wpływu aktywności dziennej oraz spoczynku nocnego na parametry widma multifrakalnego rytmu zatokowego 3. Zbadanie potencjalnego związku między właściwościami multifrakalnymi rytmu zatokowego a etiologią niewydolności serca oraz nasileniem niewydolności serca 4. Porównanie metod MDFA oraz WTMM w różnicowaniu chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory w stosunku do osób zdrowych w zakresie właściwości multifrakalnych rytmu zatokowego.

Metody: Badania zostały przeprowadzone w grupie 90 pacjentów (9 K, 81 M, średni wiek 57 ± 10 lat), hospitalizowanych w I Klinice Chorób Serca AMG w latach 2001-2004, ze stwierdzoną w badaniu echokardiograficznym upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca (grupa NS) ocenionej na podstawie obniżonej frakcji wyrzutowej LK serca ($LVEF \leq 40\%$) oraz po wykonanej koronarografii pozwalającej na ustalenie naczyniowej etiologii uszkodzenia serca. Grupę kontrolną (grupa GK) stanowiło 40 osób dobranych pod względem płci i wieku (4 K, 36 M, średni wiek 54 ± 7 lat), bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, z prawidłowym echokardiogramem i elektrokardiogramem serca. U wszystkich włączonych do badania pacjentów wykonana została rejestracja 24 godzinnego EKG metodą Holtera przy pomocy rejestratora cyfrowego. Zapis EKG został poddany analizie w trybie CONFIRM w celu wykluczenia z dalszych obliczeń pobudzeń pozazatokowych. Analizę multifrakalną szeregów czasowych odstępów RR przeprowadzono metodami WTMM i MDFA. Do analizy multifrakalnej z całodobowego zapisu EKG wyodrębniono dwie 5-godzinne serie: z okresu aktywności dziennej (w) oraz

spoczynku nocnego (s). Obliczono następujące parametry widma multifraktalnego: szerokość (W), globalny współczynnik Hursta (H) oraz dolną i górną granicę widma (Hmin oraz Hmax). **Wyniki:** Wartość współczynnika W obliczonego metodą MDFA była znacząco niższa w grupie NS w porównaniu z grupą GK zarówno w okresie spoczynku nocnego jak i aktywności dziennej (s: $0,3 \pm 0,13$ vs $0,38 \pm 0,12$, $p < 0,05$ oraz w: $0,24 \pm 0,11$ vs $0,31 \pm 0,13$, $p < 0,05$). Współczynnik H obliczony metodą MDFA był znacząco wyższy w grupie NS w porównaniu z grupą GK w obu analizowanych okresach (s: $0,105 \pm 0,05$ vs $0,086 \pm 0,047$, $p < 0,05$; w: $0,187 \pm 0,064$ vs $0,164 \pm 0,045$, $p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic szerokości widma multifraktalnego obliczonego metodą WTMM w grupie NS w porównaniu z grupą GK zarówno w okresie spoczynku jak i aktywności. Współczynnik H obliczony metodą WTMM był znacząco wyższy w grupie NS w porównaniu z grupą GK w okresie aktywności dziennej ($0,186 \pm 0,086$ vs $0,147 \pm 0,063$, $p < 0,05$). Obserwowano istotne różnice współczynnika W, pomiędzy okresem spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej w obu grupach, obliczonego zarówno metodą MDFA (NS: $0,3 \pm 0,09$ vs $0,24 \pm 0,1$, $p < 0,001$ oraz GK: $0,38 \pm 0,12$ vs $0,317 \pm 0,13$, $p < 0,001$) jak i WTMM (NS: $0,276 \pm 0,208$ vs $0,414 \pm 0,208$, $p < 0,001$ oraz GK: $0,267 \pm 0,151$ vs $0,443 \pm 0,194$, $p < 0,001$). W okresie spoczynku nocnego w porównaniu z okresem aktywności dziennej współczynnik H obliczony metodą MDFA był istotnie statystycznie niższy w obu badanych grupach (NS: $0,105 \pm 0,05$ vs $0,187 \pm 0,064$, $p < 0,001$ i GK: $0,086 \pm 0,047$ vs $0,164 \pm 0,045$, $p < 0,001$), a obliczony metodą WTMM w grupie NS ($0,148 \pm 0,07$ vs $0,186 \pm 0,086$, $p < 0,01$). Analizowana w rozprawie etiologia uszkodzenia mięśnia sercowego, stosowana farmakoterapia w grupie NS nie wpłynęła w sposób istotny na parametry multifraktalne rytmu serca. W metodzie MDFA pacjenci z wartością współczynnika W $< 0,2$ zarówno w okresie aktywności dziennej jak i spoczynku nocnego, mieli bardziej nasilone objawy niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA ($2,6 \pm 0,5$ vs $2,2 \pm 0,6$, $p < 0,05$). Stwierdzono istotne korelacje pomiędzy parametrami widma multifraktalnego obliczonymi metodą MDFA oraz WTMM, niemniej to metoda MDFA wyraźniej różnicowała właściwości multifraktalne pomiędzy badanymi grupami.

Wnioski: 1. Rytm zatokowy serca człowieka zdrowego ma charakter multifraktalny. U chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca właściwości multifraktalne rytmu zatokowego ulegają istotnemu osłabieniu 2. Aktywność dzienna i spoczynek nocny mają istotny wpływ na właściwości multifraktalne rytmu serca 3. Analizowana w rozprawie etiologia uszkodzenia mięśnia sercowego nie wpływa w sposób istotny na parametry multifraktalne rytmu serca. Szerokość widma w metodzie MDFA związana jest z nasileniem

objawów niewydolności serca ocenianych klasą czynnościową NYHA. 4. MDFA jest metodą bardziej czułą w porównaniu z metodą WTMM w różnicowaniu zmienności rytmu zatokowego zdrowych ludzi w porównaniu z pacjentami z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca.

SUMMARY

Background: The nonstationary and irregular fluctuations of heart rate variability are related often to a nonlinear interaction between competing neuroautonomic inputs. Non-invasive assessment of cardiac autonomic status can be achieved by heart rate variability analysis. In recent years the wavelet transform modulus maxima (WTMM) and multifractal detrended fluctuation analysis (MDFA) methods have become widely used techniques for the determination of nonlinear, (multi-)fractal scaling properties and the detection of long-range correlations in noisy, nonstationary time series and they have successfully been applied to measure heart rate dynamics.

Purpose of the study: The aims of the study were: 1. to confirm multifractal properties of sinus rhythm of healthy persons and patients with left ventricular dysfunction 2. to determine the influence of diurnal activity and nocturnal rest on multifractal parameters of sinus rhythm 3. to determine whether etiology of heart failure and severity of heart failure symptoms influence the multifractal analysis parameters of sinus rhythm 4. comparison of WTMM and MDFA methods' ability in differentiation of multifractal properties between healthy persons and patients with left ventricular dysfunction.

Methods: The study group (NS group) consists of 90 patients hospitalized during 2001–2004 years in the 1st Department of Cardiology, Medical University in Gdansk, Poland (9 women, 81 men, the average age 57 ± 10) in whom the reduced left ventricular systolic function was recognized by echocardiogram due to the low left ventricular ejection fraction ($LVEF \leq 40\%$, mean $LVEF = 30.2 \pm 6.7\%$). The control group (GK group) consists of 40 healthy individuals (4 women, 36 men, the average age 54 ± 7) without past history of cardiovascular disease, with both echocardiogram and electrocardiogram in normal range. For each person from the above two groups the 24 hour ECG Holter monitoring was performed. The signal was digitized using digital recorder (Digicorder) and then analysed and annotated by fully interactive method by an experienced physician. To perform multifractal analysis we extracted from 24 hour recordings two 5 hour subsets: diurnal and nocturnal. The following multifractal parameters were calculated by means of WTMM and MDFA methods: width (W), global Hurst exponent (H), upper limit and lower limit of the multifractal spectrum (Hmax and Hmin).

Results: The W parameter calculated by MDFA was significantly lower in NS group in comparison to GK group both during diurnal activity and nocturnal rest (0.30 ± 0.13 vs $0.38 \pm$

0.12, $p < 0.05$ and 0.24 ± 0.11 vs 0.31 ± 0.13 , $p < 0.05$). Moreover H exponent was significantly higher in NS group (0.105 ± 0.05 vs 0.086 ± 0.047 , $p < 0.05$; 0.187 ± 0.064 vs 0.164 ± 0.045 , $p < 0.05$). There were no significant differences of W between those two groups assessed by means of WTMM method. The H exponent calculated using WTMM was significantly higher in NS group in comparison to GK group during diurnal activity (0.186 ± 0.086 vs 0.147 ± 0.063 , $p < 0.05$). The H exponent for nocturnal recordings was lower in comparison to daytime recordings in both groups using MDFA method (0.105 ± 0.05 vs 0.187 ± 0.064 , $p < 0.001$ and 0.086 ± 0.047 vs 0.164 ± 0.045 , $p < 0.001$) and in heart failure group using WTMM method (0.148 ± 0.07 vs 0.186 ± 0.086 , $p < 0.01$). Significant differences of W were also observed between nocturnal and diurnal data using MDFA (NS: 0.3 ± 0.09 vs 0.24 ± 0.1 , $p < 0.001$ and GK: 0.38 ± 0.12 vs 0.317 ± 0.13 , $p < 0.001$) and WTMM (NS: 0.276 ± 0.208 vs 0.414 ± 0.208 , $p < 0.001$ and GK: 0.267 ± 0.151 vs 0.443 ± 0.194 , $p < 0.001$) methods. Etiology of heart failure did not significantly influence on multifractal parameters. Patients with $W < 0.2$ calculated by MDFA for both nocturnal and diurnal data had more severe heart failure symptoms assessed by NYHA classification (2.6 ± 0.5 vs 2.2 ± 0.6 , $p < 0.05$). Significant correlations were observed between multifractal parameters calculated by means of MDFA and WTMM methods, even so MDFA was better in differentiation of multifractal properties between both groups.

Conclusions: 1. The human sinus rhythm has multifractal properties. Markedly reduced systolic function leads to significant decrease of those properties. 2 Diurnal activity and nocturnal rest significantly influence multifractal parameters of sinus rhythm 3. Etiology of heart failure does not significantly change multifractal parameters of sinus rhythm. There is a relationship between width of multifractal spectrum calculated by MDFA and severity of heart failure symptoms assessed by NYHA class.

4. MDFA seems to be more sensitive compared with WTMM method in differentiation of heart rate variability between healthy persons and patients with left ventricular dysfunction.

SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Przykłady trendu akcji serca o różnej dynamice i zbliżonych parametrach analizy czasowej.....	12
Rysunek 2. Histogram odstępów RR na wykresie liniowym (GK 05 dzień - seria dziennego rytmu serca zdrowego człowieka z grupy kontrolnej: 28300 punktów)	13
Rysunek 3. Histogram odstępów RR na wykresie logarytmicznym	13
Rysunek 4. Przykładowe widmo mocy uzyskane dla serii odstępów RR na wykresie log-log, przedstawiające wszystkie składowe widma: ULF, VLF, LF i HF.....	15
Rysunek 5. Podobne wykresy mocy widma dla dwóch sygnałów o różnych składowych częstotliwości	16
Rysunek 6. Odstępy RR rytmu zatokowego zdrowego człowieka wielokrotnie potasowane	16
Rysunek 7. Histogram odstępów RR wielokrotnie potasowanych (porównaj Rysunek 3)....	17
Rysunek 8. Widmo mocy uzyskane dla serii odstępów RR, gdy punkty w serii są wielokrotnie poprzemieniane (potasowane).....	18
Rysunek 9. Wykres liniowy funkcji autokorelacji dla przykładowej serii odstępów RR – czerwona linia i serii odstępów potasowanych – czarna linia	19
Rysunek 10. Wykres logarytmiczny funkcji autokorelacji	19
Rysunek 11. Przykładowe zależności funkcji fluktuacji $F(n)$ od rozmiaru serii n uzyskane metodą DFA	22
Rysunek 12. Przykład szeregu persystentnego (a) oraz antypersystentnego (b).....	23
Rysunek 13. Przykład fraktala geomteryicznego	24
Rysunek 14. Porównanie średnich dobowych wartości SDNN w grupie NS oraz GK	42
Rysunek 15. Porównanie średnich dobowych wartości SDNNI w grupie NS oraz GK	42
Rysunek 16. Porównanie średnich dobowych wartości SDANN w grupie NS oraz GK.....	43
Rysunek 17. Porównanie średnich dobowych wartości RMSSD w grupie NS oraz GK.....	43
Rysunek 18. Porównanie średnich dobowych wartości PNN50 w grupie NS oraz GK	44
Rysunek 19. Widmo multifraktalne rytmu zatokowego obliczonego metodą MDFA w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej.....	46
Rysunek 20. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej	47
Rysunek 21. Porównanie szerokości widma multifraktalnego obliczonego metodą MDFA w grupie NS oraz GK	48

Rysunek 22. Współczynnik Hursta obliczony metodą MDFA w grupie NS oraz GK	49
Rysunek 23. Górna granica widma multifraktalnego obliczona metodą MDFA w grupie NS oraz GK	49
Rysunek 24. Dolna granica widma multifraktalnego obliczona metodą MDFA w grupie NS oraz GK	50
Rysunek 25. Widmo multifraktalne rytmu zatokowego obliczonego metodą WTMM w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej.....	52
Rysunek 26. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ w grupie NS oraz GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej	53
Rysunek 27. Szerokość widma multifraktalnego rytmu zatokowego obliczona metodą WTMM w grupie w grupie NS oraz GK.....	54
Rysunek 28. Współczynnik Hursta obliczony metodą WTMM w grupie NS oraz GK.....	54
Rysunek 29. Dolna granica widma multifraktalnego obliczona metodą WTMM w grupie NS oraz GK	55
Rysunek 30. Górna granica widma multifraktalnego obliczona metodą WTMM w grupie NS oraz GK	56
Rysunek 31. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ obliczona metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu aktywności dziennej (dane uzyskane z bazy Physionet- u).....	59
Rysunek 32. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ obliczona metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu spoczynku nocnego (dane uzyskane z bazy Physionet- u).....	59
Rysunek 33. Widmo multifraktalne obliczone metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu aktywności dziennej (dane uzyskane z bazy Physionet- u).....	60
Rysunek 34. Widmo multifraktalne obliczone metodą MDFA oraz WTMM dla zdrowych osób (nsr) oraz pacjentów z niewydolnością serca (chf) obliczona z 5 godzinnej serii odstępów RR z okresu spoczynku nocnego (dane uzyskane z bazy Physionet- u).....	60
Rysunek 35. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktalnego uzyskane metodą MDFA dla szeregów o znanych wymiarach fraktalnych	61

Rysunek 36. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktałnego uzyskane metodą WTMM dla szeregów o znanych wymiarach fraktalnych.....	62
Rysunek 37. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktałnego uzyskane metodą MDFA dla szeregów o wzajemnych korelacjach typu „białego szumu” oraz błędzenia przypadkowego	63
Rysunek 38. Funkcja rozdziału $\tau(q)$ oraz wykresy widma multifraktałnego uzyskane metodą WTMM dla szeregów o wzajemnych korelacjach typu „białego szumu” oraz błędzenia przypadkowego	64
Rysunek 39. Porównanie szerokości widma multifraktałnego obliczonego metodą MDFA w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej	67
Rysunek 40. Współczynnik Hursta obliczony metodą metodą MDFA w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej	67
Rysunek 41. Górna granica widma multifraktałnego obliczona metodą MDFA w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej.....	68
Rysunek 42. Szerokość widma multifraktałnego obliczona metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej	69
Rysunek 43. Współczynnik Hursta obliczony metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej.....	70
Rysunek 44. Dolna granica widma multifraktałnego obliczona metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej.....	70
Rysunek 45. Górna granica widma multifraktałnego obliczona metodą WTMM w grupie NS i GK w okresie spoczynku nocnego oraz aktywności dziennej.....	71
Rysunek 46. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca na wybrane parametry analizy czasowej HRV	72
Rysunek 47. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK serca na parametr PNN50 analizy czasowej HRV ...	73
Rysunek 48. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	74
Rysunek 49. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej.....	75
Rysunek 50. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	76
Rysunek 51. Brak wpływu obserwowanych zmian w naczyniach wieńcowych na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej	77

Rysunek 52. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na wybrane parametry analizy czasowej HRV.	78
Rysunek 53. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry PNN50 analizy czasowej HRV.....	79
Rysunek 54. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	80
Rysunek 55. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej	81
Rysunek 56. Wpływ leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	82
Rysunek 57. Brak wpływu leków blokujących receptory β -adrenergiczne na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej	83
Rysunek 58. Brak wpływu ACE inhibitorów na parametry analizy czasowej HRV	84
Rysunek 59. Brak wpływu ACE inhibitorów na parametr PNN50 analizy czasowej HRV	85
Rysunek 60. Brak wpływu farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	86
Rysunek 61. Brak wpływu farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej	87
Rysunek 62. Wpływ farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	88
Rysunek 63. Brak wpływu farmakoterapii inhibitorami ACE na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej	89
Rysunek 64. Brak wpływu preparatów naparstnicy na wybrane parametry analizy czasowej HRV u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK	90
Rysunek 65. Brak wpływu preparatów naparstnicy na parametr PNN50 analizy czasowej HRV u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK	91
Rysunek 66. Brak wpływu leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	92
Rysunek 67. Brak wpływu leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy MDFA rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej	93
Rysunek 68. Wpływ leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie spoczynku nocnego	94
Rysunek 69. Brak wpływu leczenia preparatami naparstnicy na parametry analizy WTMM rytmu zatokowego w okresie aktywności dziennej	95

SPIS TABEL

Tabela 1. Ogólna charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca (NS) oraz grupy kontrolnej (GK)	39
Tabela 2. Charakterystyka kliniczna grupy NS	40
Tabela 3. Leczenie farmakologiczne w grupie NS	41
Tabela 4. Stopień zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych w grupie NS	41
Tabela 5. Współczynniki korelacji liniowej (r) pomiędzy parametrami analizy czasowej zmienności rytmu zatokowego a wybranymi parametrami klinicznymi	45
Tabela 6. Współczynniki korelacji liniowej pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej MDFA a wybranymi parametrami klinicznymi	51
Tabela 7. Współczynniki korelacji liniowej pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM a wybranymi parametrami klinicznymi	57
Tabela 8. Korelacja pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM oraz MDFA w grupie NS	65
Tabela 9. Korelacja pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM oraz MDFA w grupie GK	65
Tabela 10. Korelacja pomiędzy parametrami analizy multifraktalnej WTMM oraz MDFA uzyskanych w obu grupach	66
Tabela 11. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową LK i SDNN < 70 ms oraz SDNN ≥ 70 ms	96
Tabela 12. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z klasą NYHA III oraz w podgrupie pacjentów z klasą NYHA I i II	97
Tabela 13. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z LVEF $< 27\%$ oraz w podgrupie pacjentów z LVEF $\geq 27\%$.	97
Tabela 14. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz parametrów czasowych zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z szerokością widma multifraktalnego MDFA $< 0,2$ zarówno w okresie aktywności dziennej jak i w okresie spoczynku nocnego oraz w podgrupie nie spełniającej tego warunku	98

Tabela 15. Porównanie wybranych parametrów klinicznych oraz parametrów czasowych zmienności rytmu zatokowego w podgrupie pacjentów z szerokością widma multifraktałnego WTMM <0 , zarówno w okresie aktywności dziennej jak i w okresie spoczynku nocnego oraz w podgrupie nie spełniającej tego warunku 98

ANEKS

Definicja ostrego zawału serca

The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology¹⁴⁰

Zawał serca może być zdefiniowany w aspekcie objawów klinicznych, elektrokardiograficznych, biochemicznych oraz patomorfologicznych. Uważa się, że termin zawał serca dotyczy martwicy mięśnia sercowego spowodowanej długotrwałym niedokrwieniem. [...] Badanie EKG może pokazywać objawy niedokrwienia mięśnia sercowego (na podstawie zmian odcinka ST i załamka T) jak i cechy martwicy mięśnia sercowego (zmiany morfologii zespołu QRS). [...] O dokonanym zawale mięśnia sercowego świadczy obecność jakiegokolwiek załamka Q w odprowadzeniach V1-V3 lub obecność załamka Q o szerokości powyżej 0,03 s w odprowadzeniach: I, II, aVL, aVF, V4, V5 lub V6. Zawał serca może być rozpoznany w przypadku wzrostu markerów martwicy mięśnia sercowego w obecność i objawów klinicznych niedokrwienia mięśnia sercowego. Preferowanym biomarkerem uszkodzenia mięśnia sercowego jest troponina [...] Najlepszą alternatywą troponiny pozostaje CK-MB (w jednostkach masy). Podwyższony poziom troponiny lub CK-MB jest zdefiniowany jako wzrost poziomu markerów powyżej 99 percentyla.

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego u dorosłych

Według JNC VII raport Joint National Committee w sprawie zapobiegania, wykrywania i leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego¹⁴¹.

Klasyfikacja ciśnienia tętniczego	SBP mmHg	DBP mmHg
Prawidłowe	<120	i <80
Faza przednadciśnieniowa	120-139	Lub 80-89
Nadciśnienie tętnicze Okres I	140-159	Lub 90-99
Nadciśnienie tętnicze Okres II	≥ 160	lub ≥ 100

Zakwalifikowanie pacjenta do poszczególnej kategorii odbywa się na podstawie średniej z dwóch lub więcej prawidłowo wykonanych pomiarów ciśnienia tętniczego metodą osłuchową, przeprowadzonych w pozycji siedzącej po 5 minutowym odpoczynku, podczas dwóch lub więcej wizyt u lekarza.

-
- ¹ Mackey M, Glass L, Oscillation and chaos in physiological control systems, *Science*, 1977, 197, 287.
- ² Glass L, Hunter P, There is a theory of heart, *Physica D*, 1990, 43, 1-16.
- ³ Hon EH, Lee ST, Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations, *Am J Obstet Gynecol*, 1965, 87, 814-826.
- ⁴ Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger CA, Cohen RJ, Power spectral analysis of heart rate fluctuation, A quantitative probe of beat to beat cardiovascular control, *Science*, 1981, 213, 220-222.
- ⁵ Kleiger RE, Miller IP, Bigger JT Jr, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group, Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 1987, 59, 256-62.
- ⁶ Malik M, Farrell T, Camm AJ, Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability, *Am J Cardiol* 1990, 6, 1049-54.
- ⁷ Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN, Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 1992;69, 891-8.
- ⁸ Szabo BM, Van Veldhuisen DJ, Van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ, Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy, *Am J Cardiol* 1997, 79, 978-980.
- ⁹ Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG, Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction, *Med J Australia*, 1978; 2, 52-3.
- ¹⁰ Bochenek A, Reicher M, *Anatomia człowieka, tom III, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich*, 1993, 101-102.
- ¹¹ Task Force of the 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;93:1043-1065 do prawego marginesu
- ¹² Piotrowicz R red, *Zmienność rytmu serca*, Via Medica 1995.
- ¹³ Bernardi L, Sleight P, Bardinelli G, Cencetti S, Fattorini L, Wdowczyk-Szulc J, Lagi A, Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms, comparative study, *BMJ* 2001, 323, 1446-9.
- ¹⁴ Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35, 1462-09.

-
- ¹⁵ Malik M, Camm AJ, Heart rate variability, *Clin Cardiol*, 1990, 13, 570-576.
- ¹⁶ Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S, Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain, *Circulation*, 1991, 84(2), 482-92.
- ¹⁷ Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK, Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans, *Circulation*, 1997, 95(6), 1441-8.
- ¹⁸ Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ, Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity, *Am J Physiol*, 1990, 258, H713-21.
- ¹⁹ Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL, Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored, *J Appl Physiol*, 1993 Nov; 75(5), 2310-7.
- ²⁰ Koh J, Brown TE, Beightol LA, Ha CY, Eckberg DL, Human autonomic rhythms, vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects, *J Physiol*, 1994, 474(3), 483-95.
- ²¹ Piotrowicz R, Stolarz K, Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym Część V Znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca, *Nadciśnienie tętnicze*, 2004, 8(1), 55-60.
- ²² Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJ, Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am J Cardiol*, 1997; 79, 1645–1650.
- ²³ Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald T, Neilson JMM, Ewing DJ, Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function, *Br Heart J*, 1992, 67, 482– 486.
- ²⁴ Broda G, Zmienność rytmu serca w populacji generalnej mężczyzn, charakterystyka, determinanty oraz wartość prognostyczna, *Rozprawa habilitacyjna*, Instytut Kardiologii, Warszawa 2002.
- ²⁵ Shusterman V, Aysin B, Gottipaty V, Weiss R, Brode S, Schwartzman D, Anderson KP for the ESVM Investigators, Autonomic Nervous System Activity and the Spontaneous Initiation of Ventricular Tachycardia, *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32, 1891-9.
- ²⁶ Stanley HE, Amaral LAN, Goldberger AL, Havlin S, Ivanov PCh, Peng CK, Statistical physics and physiology, Monofractal and multifractal approaches, *Physica A*, 1999, 270, 309-324.
- ²⁷ Bloomfield P, *Fourier analysis of time series: an introduction*, New York, Wiley; 1976, 118-150
- ²⁸ Bieniaszewski L, Rynkiewicz A, Furmański J, Narkiewicz K, Krupa-Wojciechowska B, Analiza widmowa częstości akcji serca. Metoda badania udziału układu autonomicznego w regulacji krążenia, *Kardiologia Polska* 1991, 35, 165-170.

-
- ²⁹ Kempa M, Kozłowski D, Staniewicz J, Raczak G, Świątecka G, Zastosowanie klasyfikacji VASIS w określaniu typu omdlenia wazowagalnego, *Folia Cardiol*, 1996, 3(4).
- ³⁰ Malik M, Camm AJ, Components of heart rate variability – what they really mean and what we we really measure, *Am J Cardiol* 1993, 72, 821-2.
- ³¹ Malliani A, The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain *News Physiol Sci* 1999, 14, 111-117.
- ³² Aoyagi N, Ohashi K, Yamamoto Y, Frequency characteristics of long term heart rate variability during constant-routine protocol, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003, 285, 171–176.
- ³³ Kobayashi M, Musha T, 1/f fluctuation of heartbeat period, *IEEE Trans Biomed Eng*, 1982, 29, 456.
- ³⁴ Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stabley HE, Goldberger AL, Long range anti-correlations and non-Gaussian behavior of the heartbeat, *Phys Rev E*, 1993, 59, 5970.
- ³⁵ Ivanov PCh, Rosenblum MG, Peng CK, Mietus J, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL, Scaling behaviour of heart beat intervals obtained by wavelet-based time-series analysis, *Nature* 1996, 383, 323-327.
- ³⁶ Denton TA, Diamond GA, Helfant RH, Khan S, Karagueuzian H, Fascinating rhythm, a primer on chaos theory and its application to cardiology, *American Heart Journal*, 1990, 120(6),1419-4.
- ³⁷ Goldberger AL, West BJ, Fractals in physiology and medicine, *Yale J Biol Med*, 1987;60(5),421-35.
- ³⁸ Pincus SM, Approximate entropy as a measure of system complexity, *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88(6), 2297-301.
- ³⁹ Eke A., Herman P., Kocsis L., Kozak R., Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiological Measurement*, 2002, 23(1): R1-R38.
- ⁴⁰ Ivanov PCh, Amaral LAN, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR, Stanley HE, Multifractality in human heartbeat dynamics, *Nature*, 1999, 399, 461-465.
- ⁴¹ Goldberger AL, Non-linear dynamics for clinicians, chaos theory, fractals and complexity at the bedside, *Lancet*, 1996, 347, 1312-14.
- ⁴² Heart Rate Variability (HRV) Signal Processing by Using Wavelet Based Multifractal Analysis, *Digital Signal Processing and Control, IASTED International Conference, Measurement and Control (MECO'2001)*, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, May 16-18, 2001.

-
- ⁴³ Sozański M, Żebrowski J, Baranowski R, Sprawozdanie z wykonania pracy badawczej „Nieliniowe metody badania rytmu serca – DFA”, www.wfpw.edu.pl/~dynamika/spraw/pub/Zebrowski/Nieliniowe_metodydoc
- ⁴⁴ Kantelhardt JW, Zschiegner SA, Koscielny-Bunde E, Havlin S, Bunde A, Stanley HE, Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary times series, *Physica A*, 2002, 316, 87-114.
- ⁴⁵ Chen Z, Ivanov PCh, Hu K, Stanley HE, Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis, *Phys Rev E*, 2002, 65, 15.
- ⁴⁶ Peng CK, Buldyrev SV, Hausdorff JM, Halin S, Metys JE, Simons M, Stanley HE, Goldberger AL, On the mosaic organization of DNA Sequences, *Phys Rev E*, 1994, 49, 1691-1695.
- ⁴⁷ Mandelbrot BB, *The fractal geometry of nature*, 1977, WH Freeman and Company, New York.
- ⁴⁸ Rak R, Drożdż S, Kwapien J, Oświęcimka P, Detecting subtle effects of persistence in the stock market dynamics, *Acta Physica Polonica B*, 2005, 36, 8, 2459-2468.
- ⁴⁹ Ashkenazy Y, Havlin S, Ivanov PCh, Peng C-K, Schulte-Frohlinde V, and Stanley HE, Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series, *Physica A*, 2003, 323, 19-41.
- ⁵⁰ Mandelbrot BB, *Fractals, Form, Chance and Dimension*, Freeman, San Francisco, 1977.
- ⁵¹ Kudrewicz J, *Fraktale i chaos*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne Warszawa, 1993, 11-20.
- ⁵² Szeto H, Chen PY, Decena JA, Cheng Y, WU DL, Dwyer G, Fractal properties of fetal breathing dynamics, *Am J Physiol*, 1992, 263, R141-147.
- ⁵³ Marsh DJ, Osborn JL, Cowley AW, 1/f fluctuations in arterial pressure and regulation of renal blood flow in dogs, *Am J Physiol* 1990, 258, F1394-400.
- ⁵⁴ Hausdorff JM, Peng CK, Ladin Z, Wei JY, Goldberger AL, Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in the stride interval of human gait, *J Appl Physiol* 1995, 78, 349-58.
- ⁵⁵ Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL, Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series, *Chaos* 1995, 5, 82-87.
- ⁵⁶ Arneodo A, Grasseau G, Holschneider M, Wavelet transform of multifractals, *Phys Rev Lett*, 1988, 61, 2281-2284.
- ⁵⁷ Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J, Mild systolic dysfunction in heart failure, baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT), *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27, 642-649.

-
- ⁵⁸ Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. Ejection fraction, peak oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure, *Circulation* 1993, 87(supp VI), VI-5–VI-16.
- ⁵⁹ Nolan J, Flapan AD, Goodefield NE, Prescott RJ, Bloomfield P, Neilson JMM, Ewing DJ, Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic myocardial ischemia, and patients with diabetes mellitus, *Am J Cardiol*, 1996, 77, 154–158.
- ⁶⁰ Ajiki K, Murakawa Y, Yanagisawa-Miwa A, Usui M, Yamashita T, Oikawa N, Inoue H, Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy, *Am J Cardiol*, 1993, 71, 1316-1320.
- ⁶¹ Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Mølle M, Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction, *Circulation*, 2000, 101, 47-53.
- ⁶² Mäkikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KEJ, Koistinen J, Tulppo MP, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV, Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol* 1997;80, 779-783.
- ⁶³ Mäkikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV, Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction TRACE Investigators TRAndolapril Cardiac Evaluation, *Am J Cardiol*, 1999, 83, 836-839.
- ⁶⁴ Vikman S, Mäkikallio TH, Yli-Mayry S, Pikkujämsä S, Koivisto AM, Reinikainen P, Airaksinen KEJ, Huikuri HV, Altered complexity and correlation properties of RR interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation, *Circulation*, 1999, 100, 2079-2084.
- ⁶⁵ Mariell J, Brozena S, Heart failure, *N Engl J Med*, 2003, 348, 2007-18.
- ⁶⁶ Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald T, Neilson JMM, Ewing DJ, Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function, *Br Heart J*, 1992, 67, 482–486.
- ⁶⁷ Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, Kirlin P, Greenberg B, Kohn RM, Nicklas JM, Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction, a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction, *J Am Coll Cardiol*, 1994;23, 1410–1420.
- ⁶⁸ Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura 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, 819–823.
- ⁶⁹ Batin PD, Nolan J, Assessment of autonomic function, reflex testing or variability analysis?, *J Amb Mon*, 1996, 9, 255–273.

-
- ⁷⁰ Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Nelson SD, Cody RJ, Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure, demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure, *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18, 464.
- ⁷¹ Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, 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;71,422–430.
- ⁷² Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK, Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure, *Circulation*, 1997, 95, 1449–1454.
- ⁷³ Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ, Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure, *Am J Cardiol*, 1992, 69, 482-5.
- ⁷⁴ Bristow MR, Ginsberg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB, Decreased catecholamine sensitivity and b-adrenergic-receptor density in failing human hearts, *N Engl J Med* ,1982, 307, 205–211.
- ⁷⁵ Goldstein RE, Beiser GD, Stampfer M, Epstein SE, Impairment of autonomic mediated heart rate control in patients with cardiac dysfunction, *Circ Res* 1975, 36, 571–578.
- ⁷⁶ Galinier M, Pathak A, Fourcade J Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP, Depressed low frequency power of hart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic hart failure, *Eur Heart J*, 2000, 21, 475-82.
- ⁷⁷ Straburzyńska-Migaj E, Ochotny R, Wachowiak-Baszyńska H, Straburzyńska-Lupa A, Leśniewska K, Wiktorowicz K, Cieśliński A, Cytokiny a wskaźniki zmienności rytmu serca w przewlekłej niewydolności serca, *Kardiologia Polska* 2005, 63, 478-485.
- ⁷⁸ Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ, Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function, *Br Heart J* 1992, 67, 482-5.
- ⁷⁹ Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ, Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure, *Am J Cardiol*, 1992; 69, 761-7.
- ⁸⁰ Szabo BM, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Haaksma J, Lie KI, Relation between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease, *Am J Cardiol*, 1995; 76, 713–6.
- ⁸¹ Ponikowski P, Anker SD, Tuan Peng Chua, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec KJS, Coats A, Depressed heart rate

variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am J Cardiol* 1997, 79, 1645–1650.

⁸² Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario ML, Apicella C, Rao MA, Nicolai E, Volpe M, Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure *Am Heart J* 1999, 138, 273–284.

⁸³ La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F, Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients *Circulation*, 2003, 107, 565–570.

⁸⁴ Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JMM, Fox KAA, Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure, results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UKHeart), *Circulation* 1998, 98, 1510–1516.

⁸⁵ Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, Kennedy JW, Fisher L, Judkins MP, Mock MB, Killip T, Angiographic prevalence of high risk coronary artery disease in patients subsets (CASS), *Circulation*, 1981, 64, 360-367.

⁸⁶ La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators, *Lancet* 1998, 351,478-84.

⁸⁷ Tsuji H, Venditti, 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, 878-83.

⁸⁸ Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ, Prognostic significance of HRV in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era The GISSI-2 results, *Circulation*, 1996, 94; 432-6.

⁸⁹ Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland KE, Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography, *Am J Cardiol*, 1991, 18, 687-97.

⁹⁰ Leiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, For the Multicenter Post infarction Research Group Decrease HRV and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 1987, 59, 256-62 .

⁹¹ Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and Multicenter Post-Infarction Research Group Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, *Am J Cardiol*, 1987, 59, 256.

⁹² Brovelli M, Baselli G, Cerutti S, Guzzetti S, Liberati D, Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Pizzinelli P Computerized analysis for an experimental validation of neurophysiological

models of heart rate control in, *Computers in Cardiology* Silver Spring, IEEE Computer Society Press; 1983, 205–208.

⁹³ Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A, Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure *Eur Heart J*, 1995, 16, 11000–11007.

⁹⁴ Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciato A, Sleight P, Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms, *Cardiovasc Res*, 1996, 32, 234-237.

⁹⁵ 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, 93,381–385.

⁹⁶ Sosnowski M, Clark E, Latif S, Macfarlane PW, Tendera M HRV, Heart Rate Variability Fraction - A New Reportable Measure of 24-Hour R-R Interval Variation, *ANE*, 2005, 10(1),7-15.

⁹⁷ Musialik-Łydka A, Średniawa B, Pasyk S, Heart rate variability in heart failure, *Kardiol Pol*, 2003, 58, 10-13.

⁹⁸ Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA, Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure, *Circulation*, 1998, 98, 1510-1516.

⁹⁹ Fauchier L, Abuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP, Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy, characteristics and prognostic value, *J Am Coll Cardiol* 1997; 30, 1009-14.

¹⁰⁰ Hoffman BF, Singer DH, Effects of digitalis on the electrical activity of cardiac fibers. *Prog Cardiovasc Dis*. 1964; 7, 226-260.

¹⁰¹ Van Hoogenhuyze DK, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyouni XN, Fintel D, Remme WJ, Singer DH. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease, *Am J Cardiol*. 1991, 68, 1668-1676.

¹⁰² Muzy JF, Bacry E, Arneodo A, Wavelets and multifractal formalism for singular signals, application to turbulence data, *Phys Rev Lett*, 1991, 67, 3515-3518.

¹⁰³ Muzy JF, Bacry E, Arneodo A, The multifractal formalism revisited with wavelets, *Int J Bifurcat, Chaos*, 1994, 4, 245-302.

¹⁰⁴ Arneodo A, Bacry E, Graves PV, Muzy JF, Characterizing long-range correlations in DNA sequences from wavelet analysis, 1995, *Phys Rev Lett* , 74, 3293-3296.

¹⁰⁵ Makowiec D, Dudkowska A, Zwierz M, Gałaska R, Rynkiewicz A, Scale invariant properties in heart rate signals, *Acta Physica Polonica B*, 2006, 37(5), 1-13.

-
- ¹⁰⁶ Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D, Determinants of heart rate variability, *J Am Coll Cardiol* 1996; 28, 1539-46
- ¹⁰⁷ Costa M, Goldberger AL, Peng CK, Multiscale entropy analysis of biological signals *Physical Review E* , 2005, 71, 021906.
- ¹⁰⁸ Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE, PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet , Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals, *Circulation*, 2000, 101, 215 – 220.
- ¹⁰⁹ Meyer M, Siedl O, Self-affine fractal variability of human heartbeat interval dynamics in health and disease, *Eur J Appl Physiol*, 2003, 90, 305-316.
- ¹¹⁰ Struzik Z, Hayano J, Sakata S, Kwak S, Yamamoto Y, 1/f scaling in Heart Rate requires antagonistic autonomic control, *PACS*, 2004, 1-4.
- ¹¹¹ Aoyagi N, Ohashi K, Yamamoto Y, Frequency characteristics of long-term heart rate variability during constant-routine protocol, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285, R171–R176.
- ¹¹² Ivanov PCh, Chen Z, Hu K, Stanley H, Multiscale aspects of cardiac control, *Physica A*, 2004, 344, 685-704.
- ¹¹³ Hedman AE, Poloniecki JD, Camm JA, Malik M, Relation of mean heart rate and heart rate variability in patients with left ventricular dysfunction, *Am J Cardiol*, 1999, 84, 225-228.
- ¹¹⁴ Szabo BM, Van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Haaksma J, Lie KI, Relation between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease, *Am J Cardiol*, 1995, 76, 713-716.
- ¹¹⁵ Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ, Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure, *Am J Cardiol*, 1992, 69, 761-767.
- ¹¹⁶ Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R, Zmienność rytmu zatokowego w chorobie niedokrwiennej serca Część III Parametry zmienności rytmu zatokowego a funkcja lewej komory i zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca, *Folia Cardiol*, 2001, 8(4), 355-360.
- ¹¹⁷ Makikallio TH, Ristimäe T, Airaksinen KEJ, Peng CK , Goldberger AL, Huikuri HV, Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures, *Am J Cardiol*, 1998, 81, 27-31.
- ¹¹⁸ Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Dleight P, Physical activity influences heart rate variability and very low frequency components in Holter electrocardiograms, *Cardiovasc Res*, 1996, 32, 234-237.

-
- ¹¹⁹ Benge W, Litcfield RL, Marcus ML, Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction, *Circulation*, 1982; 66, 129-134.
- ¹²⁰ Litchfield RL, Kerber RE, Benge JW, Mark AL, Sopko J, Bhatnagar RK, Marcus ML, Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction, compensatory mechanism, *Circulation*, 1982, 66, 129-134.
- ¹²¹ Das M, Gebber GL, Barman SM, Lewis CD, Fractal properties of sympathetic nerve discharge, *J Neurophysiol*, 2003, 89, 833-840.
- ¹²² Fadel JP, Orer HS, Barman SM, Vongpatanasin W, Victor RG, Gebber GL, Fractal properties of human muscle sympathetic nerve activity, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286, H1076-H1087.
- ¹²³ Eckberg DL, Beta-adrenergic blockade may prolong life in post-infarction patients in part by increasing vagal cardiac inhibition, *Medical Hypotheses*, 1984, 15, 421-432.
- ¹²⁴ Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, Skinner JE, Entman ML, Central beta-adrenergic mechanisms modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs, *Circulation Research*, 1990 66, 259-270.
- ¹²⁵ Amaral LAN, Ivanov PCh, Aoyagi N, Hidaka I, Tomono S, Goldberger AL, Stanley HE, Yamamoto Y, Behavioral independent features of complex heartbeat dynamics, *Phys Rev Lett*, 2001, 86, 6026 .
- ¹²⁶ Yamamoto Y, Hughson RL, On the fractal nature of heart rate variability in humans, effects of data length and β -adrenergic blockade *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1994, 266, R40-R49.
- ¹²⁷ Yamamoto Y, Nakamura Y, Sato H, Yamamoto M, Kato K, Hughson RL, On the fractal nature of heart rate variability in humans, effects of vagal blockade, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1995, 269, R830-R839.
- ¹²⁸ Pousset F, Copie X, Lechat P, Jaillon P, Boissel JP, Hetzel M, Fillette F, Remme W, Guize L, Le Heuzey JY, Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure, *Am J Cardiol* 1996, 77, 612-617.
- ¹²⁹ Sanderson JE, Yeung LY, Chan S, Tomlinson B, Kay R, Woo KS, Bernardi L, Effect of beta-blockade on baroreceptor and autonomic function in heart failure, *Clinical Science*, 1999, 96, 137-146.
- ¹³⁰ Lin JL, Chan HL, Du CC, Lin IN, Lai CW, Lin KT, Wu CP, Tseng YZ, Lien WP Long-term beta blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure, a longitudinal heart rate variability study *Am Heart J*, 1999, 137, 658-665.
- ¹³¹ Brouwer J, Van Veldhuisen DJ, Veld AJ, Dunselman PH, Boomsma F, Haaksma J, Lie KI, Heart rate variability in patients with mild to moderate heart failure, effects of neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine The Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMIT) Study Group, *JACC*, 1995, 26(4), 983-90.

-
- ¹³² Goldsmith SR, Angiotensin II and sympathoactivation in heart failure, *J Card Fail*, 1999, 5, 139-45.
- ¹³³ Reid IA, Interactions between ANG II, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure, *Am J Physiol*, 1992, 262, E763-78.
- ¹³⁴ Potter EK, Reid IA, Intravertebral angiotensin II inhibits cardiac vagal efferent activity in dogs, *Neuroendocrinology*, 1985, 40, 493-496.
- ¹³⁵ DiBona GF, Central sympathoexcitatory actions of angiotensin II, role of type 1 angiotensin II receptors, *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10 (11 Suppl), S90-4.
- ¹³⁶ Yee KM, Struthers AD, Aldosterone blunts the baroreflex response in man, *Clin Sci*, 1998, 95, 687-92.
- ¹³⁷ 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.
- ¹³⁸ Guedon-Moreau L, Pinaud A, Logier R, Caron J, Lekieffre J, Dupuis B, Libersa CH, Effect of ramipril on heart rate variability in digitalis-treated patients with chronic heart failure, *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 1997, 11(4), 531-6.
- ¹³⁹ Inoko M, Fujita M, Nakae I, Tamaki S, Watanuki M, Hashimoto T, Konishi T, Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on sympathetic tone in patients with mild to moderate heart failure, *Japanese Circulation Journal*, 2001, 65(5), 395-8.
- ¹⁴⁰ The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J*, 2003, 24, 28-66.
- ¹⁴¹ The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *JAMA*, 2003, 289.