

Dublet 25167

Wiktor Niewiadomski



AUTOMATYZACJA OBLICZEŃ I CHARAKTERYSTYKA
WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA

25167
H3106

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Krystyna Nazar

Zakład Fizjologii Stosowanej

Instytut Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Warszawa 1994

Za pomoc, życzliwość i bezmiar cierpliwości
dziękuję

- Pani Profesor Krystynie Hazar

- Pani Profesor Hannie Kacłubie-Uściłko

- mojej żonie

Pamięci

Pana Profesora Stanisława Kozłowskiego

Za pomoc, życzliwość i bezmiar cierpliwości
dziękuję

- Pani Profesor Krystynie Nazar
- Pani Profesor Hannie Kaciubie-Uściłko
- mojej żonie

SPIS TREŚCI

Alfabetyczny wykaz oznaczeń wskaźników zmienności rytmu serca.....	3
1. STRESZCZENIE.....	5
1.1. Wprowadzenie.....	5
1.2. Cel pracy.....	6
1.3. Metoda.....	7
1.4. Wyniki i wnioski.....	11
2. WSTĘP.....	13
2.1. Ogólna charakterystyka zmienności rytmu serca.....	13
2.2. Podstawowe metody analizy HRV.....	14
2.3. Geneza HRV.....	15
2.4. Zastosowanie analizy HRV w badaniach klinicznych.....	20
2.5. Zmiany HRV w ciągu doby.....	36
2.6. Międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza zmienność obrazu HRV.....	38
2.7. Cel pracy.....	42
3. METODA.....	44
3.1. Badani i przebieg badania.....	44
3.2. Definicje wskaźników HRV.....	45
3.2.1. Grupa A.....	45
3.2.2. Grupa B.....	46
3.2.3. Grupa C.....	48
3.2.4. Grupa D.....	53
3.2.5. System oznaczania wskaźników.....	55
3.3. Współczynniki czułości i powtarzalności.....	55
4. DZIAŁANIE PROGRAMU.....	58
5. WYNIKI.....	78
5.1. Objaśnienie.....	78
5.2. Charakterystyka wskaźników HRV w czasie oddychania spontanicznego.....	79
5.3. Charakterystyka wskaźników HRV w czasie regularnego oddychania z częstością 15 odd./min.....	83
5.4. Charakterystyka wskaźników HRV w czasie regularnego oddychania z częstością 6 odd./min.....	87
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	94
6.1. Czułość wskaźników na zmianę pozycji ciała.....	94

6.1.1. Oddychanie spontaniczne.....	96
6.1.2. Regularne oddychanie o częstości 15 odd/min...	98
6.1.2. Regularne oddychanie o częstości 6 odd/min....	99
6.2. Korelacje między wskaźnikami HRV.....	105
6.3. Powtarzalność międzyseryjna wskaźników HRV.....	108
7. DYSKUSJA.....	112
8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI.....	119
9. PIŚMIENICTWO.....	121

Alfabetyczny wykaz oznaczeń wskaźników zmienności rytmu serca.

- CVDIF....współczynnik zmienności różnic między kolejnymi interwałami RR
- CVRR....współczynnik zmienności średniego interwału RR
- CVS15....współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.25 +/- 0.017 Hz
- CVS6....współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.1 Hz +/- 0.017 Hz
- CVSM....współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma M: 0.07 - 0.15 Hz
- CVSR....współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma R: 0.15 - 0.4 Hz
- DIS.....współczynnik rozproszenia: stosunek łącznej wariancja cząstkowej w pasmach: 0.2 +/- 0.017, 0.3 +/- 0.017 do wariancji cząstkowej w paśmie 0.1 +/- 0.017 Hz.
- INCMX....średnia maksymalnych przyrostów długości interwału RR z poszczególnych cykli oddechowych, dla cykli z całego okresu badania (3 min)
- INCMXF...jak INCMX ale dla cykli z pierwszej minuty badania
- LSDI....średnia różnica pomiędzy maksymalnym a minimalnym interwałem RR, należącymi do tego samego cyklu oddechowego, dla cykli z całego okresu badania
- LSDIF....jak LSDI ale dla cykli z pierwszej minuty badania
- LSDHR....średnia różnica pomiędzy maksymalną a minimalną częstością skurczów serca występującą w tym samym cyklu oddechowym, dla cykli z całego okresu badania
- LSDHRF...jak LSDHR ale dla cykli z pierwszej minuty badania
- PD8.....percentyl 80% różnic dodatnich między kolejnymi interwałami RR
- PDIF....średnia dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR
- PDMX....maksymalna różnica dodatnia między kolejnymi interwałami RR
- RIFC....stosunek długość fazy wzrostu interwałów RR do długości całego cyklu oddechowego, dla cykli z całego okresu badania
- RIFCF....jak RIFC ale dla cykli z pierwszej minuty badania

SDDIF....odchylenie standardowe różnic między kolejnymi interwałami RR

SDRR....odchylenie standardowe średniego interwału RR

W badaniach stosowano 3 sposoby oddychania: spontaniczne, 15 odd/min i 6 odd/min. Do oznaczenia wskaźnika (np. SDRR) dodawano zakończenia: odpowiednio U, 15, 6 (np. SDRRU, SDRR15, SDRR6) aby zaznaczyć dla jakiego oddychania był obliczony dany wskaźnik.

1. STRESZCZENIE

1.1. Wprowadzenie

Zmiennością rytmu serca (heart rate variability, HRV) nazywamy niewielkie, kilkuprocentowe odchylenia długości cyklu pracy serca od średniego czasu jego trwania występujące w warunkach równowagi czynnościowej. Odchylenia te są spowodowane przede wszystkim fizjologicznymi wahaniami aktywności parasympatycznego i sympatycznego unerwienia serca a ich brak może świadczyć o uszkodzeniu autonomicznego unerwienia serca.

Od dość dawna stosuje się analizę HRV do oceny stopnia uszkodzenia układu autonomicznego, szczególnie uszkodzenia układu parasympatycznego u chorych na cukrzycę. Nowsze i cieszące się coraz większą uwagą zastosowanie analizy HRV wynika z obserwacji, że im mniejsza HRV u osób po zawale serca tym większe prawdopodobieństwo nagłej śmierci sercowej. Przypuszcza się, że wysoka aktywność układu parasympatycznego zwiększa odporność serca na wystąpienie migotania komór. Wynikająca z analizy HRV możliwość oceny aktywności układu parasympatycznego może także mieć zastosowanie w zaburzeniach psychosomatycznych, sytuacjach stresowych, zmęczeniu i wyczerpaniu, otyłości i nadciśnieniu.

Na HRV składają się: (1) arytmia oddechowa polegająca na cyklicznych waniach czasu trwania cyklu pracy serca w rytmie oddechów, przy czym interwały RR w elektrokardiogramie skracają się podczas wdechu a wydłużają podczas wydechu, (2) rytm 10 sekundowy, w którym okres skracania się interwałów RR i ich ponownego wydłużania trwa w przybliżeniu 10 sekund i (3) wahania długości interwałów RR o okresach kilkudziesięciosekundowych i dłuższych. Rytmie te nakładają się na siebie tworząc skomplikowany obraz HRV.

Fluktuacje rytmu serca o okresie krótszym niż 7 s, (>0.15 Hz) są tworzone wyłącznie przez układ parasympatyczny a pomiędzy wielkością amplitudy fluktuacji rytmu serca tworzonych przez ten układ a poziomem jego aktywności istnieje wprost proporcjonalna zależność. Oznacza to możliwość oceny poziomu

aktywności parasympatycznej za pomocą odpowiedniej analizy HRV. Natomiast możliwość oceny aktywności układu sympatycznego przy użyciu tej metody budzi wątpliwości, ponieważ fluktuacje rytmu serca o okresie dłuższym niż 7 s mogą być tworzone zarówno przez układ parasympatyczny jak i sympatyczny. Nie do końca poznana jest też interakcja między tymi układami w tworzeniu HRV.

W przypadku spontanicznego lub kontrolowanego oddychania z częstotliwością 12 - 15 odd/min (0.2 - 0.25 Hz) arytmia oddechowa tworzona jest wyłącznie przez układ parasympatyczny. Natomiast arytmia oddechowa podczas wolnego (6 odd/min, 0.1 Hz), głębokiego oddychania ma na tyle niską częstotliwość (< 0.15 Hz), że może być tworzona tak przez układ parasympatyczny jak i przez układ sympatyczny. Pomimo to pomiar amplitudy arytmii oddechowej w czasie wolnego oddychania jest do dziś zalecany do oceny aktywności układu parasympatycznego, gdyż amplituda HRV osiąga wówczas maksymalną wartość. Test ten może jednak nie być specyficzny w stosunku do układu parasympatycznego.

Rosnące zainteresowanie wykorzystaniem analizy HRV do określania aktywności układu autonomicznego skłania do oceny różnych wskaźników HRV.

Najprostszym wskaźnikiem HRV stosowanym w wielu pracach jest odchylenie standardowe średniego interwału RR, którego wartość zależy zarówno od amplitudy fluktuacji szybkich jak i wolniejszych. Stworzono też wskaźniki zależne przede wszystkim od szybkich fluktuacji HRV, które w założeniu powinny być czułe głównie na zmiany rytmu serca powodowane przez układ parasympatyczny. Konstruuje się je z różnic pomiędzy kolejnych interwałami RR lub korzystając z analizy widmowej ciągu tych interwałów.

Prócz specyficzności w stosunku do układu parasympatycznego ważnymi cechami każdego wskaźnika są: czułość na zmiany aktywności tego układu i powtarzalność wewnątrzsobnicza jego wartości.

1.2. Cel pracy

- a) Automatyzacja obliczeń wybranych wskaźników HRV
- b) Porównanie wybranych wskaźników HRV pod względem czułości na zmiany aktywności układu parasympatycznego i powtarzalności wewnątrzsobniczej ich wartości
- c) Ocena specyficzności w stosunku do układu parasympatycznego tradycyjnych wskaźników HRV
- d) Konstrukcja i ocena nowych wskaźników

2.3. Metoda

Istotną częścią pracy jest łatwy w obsłudze program napisany w Turbo Pascalu na komputer PC XT wyposażony w przetwornik analogowo-cyfrowy. Program analizuje na bieżąco sygnał EKG, mierzy czas trwania interwałów RR. Dane te są rejestrowane na dyskietce. Można dokonać sprawdzenia danych i w razie konieczności przeprowadzić korektę. Program ponadto oblicza różne wskaźniki HRV, wykonuje klasyczną analizę arytmii oddechowej w czasie głębokiego, wolnego oddychania, sporządza histogram zmian interwału RR i wykonuje analizę widmową HRV. Uzyskane wyniki mogą być zapisane w formie tabel akceptowanych przez standardowe programy statystyczne.

Badanie przeprowadzono u 25 młodych, zdrowych mężczyzn. U każdego z nich wykonano dwie identyczne serie 6 badań w odstępie kilku dni. Podczas trzech pierwszych badany leżał, podczas następnych trzech, takich samych i wykonywanych w takiej samej kolejności jak pierwsze, badany stał. W pierwszym badaniu badany oddychał spontanicznie, w drugim głęboko i regularnie 6 razy na minutę, w trzecim płycej i regularnie 15 razy na minutę. Badany utrzymywał właściwą częstość oddechu dostosowując rytm oddychania do sygnałów o odpowiedniej częstości wyświetlanych na monitorze. Sygnał EKG był zapisywany na taśmie magnetycznej. Zapisany sygnał był następnie odgrywany i poprzez przetwornik analogowo-cyfrowy doprowadzany do komputera wykonującego analizę tego sygnału. Należy dodać, że sygnał EKG mógł być analizowany bezpośrednio przez komputer. Etap pośredni zapisu na taśmę magnetyczną wynikał z przyczyn organizacyjnych. Uzyskane wyniki były zapisywane na dyskietki. Uzyskane dane poddano analizie, w razie konieczności uprzednio

je korygując.

Zanalizowane w tej pracy wskaźniki HRV zostały podzielone na 4 grupy.

Grupa A

Do grupy tej należą wskaźniki proste i często stosowane:

- SDRR - odchylenie standardowe średniego interwału RR,
- CVRR - współczynnik zmienności średniego interwału RR.
- SDDIF - odchylenie standardowe różnic między kolejnymi interwałami RR.
- CVDIF - współczynnik zmienności różnic między kolejnymi interwałami RR.

Grupa B

Grupę tą stanowią nowe, wprowadzone w tej pracy wskaźniki związane z rozkładem dodatnich różnic pomiędzy kolejnymi interwałami RR. Różnica dodatnia oznacza, że kolejny interwał RR jest większy od swojego poprzednika. W pozycji leżącej jest mniej różnic dodatnich niż ujemnych, różnice dodatnie są średnio większe od różnic ujemnych. Po zmianie pozycji na stojącą zwiększa się ilość różnic dodatnich i ujemnych a ich średnia wielkość maleje. Zmiana ta jest wyraźniejsza dla różnic dodatnich dlatego właśnie na ich rozkładzie opiera się konstrukcja wskaźników w tej grupie.

- PDIF - średnia dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR.
- PD8 - percentyl 80% różnic dodatnich dający wyobrażenie o wielkości różnic dodatnich w grupie różnic największych, a zatem odzwierciedlający zdolność układu parasympatycznego spowalniania rytmu serca.
- PDMX - maksymalna różnica dodatnia między kolejnymi interwałami RR określająca maksymalną zdolność układu parasympatycznego spowalniania rytmu serca.

Wskaźniki grupy A i B były stosowane dla wszystkich sposobów oddychania.

Grupa C

Grupę tą stanowią wskaźniki wymagające wykonania analizy widmowej ciągu interwałów RR. Analiza widmowa HRV pozwala określić częstotliwość i amplitudę fluktuacji tworzących HRV. W tej pracy analiza widmowa służy do określenia jaka część

całkowitej zmienności sygnału (wariancji) przypada na określone pasmo częstotliwości.

Dla oddychania spontanicznego brano pod uwagę dwa pasma: pasmo M: 0.07 - 0.15 Hz zawierające rytm 10 sekundowy i pasmo R: 0.15 - 0.4 Hz zawierające arytmie oddechową.

Zdefiniowano dwa wskaźniki:

- CVSM - współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma M: 0.07 - 0.15 Hz,
- CVSR - współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma R: 0.15 - 0.4 Hz.

Te dwa wskaźniki powstają przez podzielenie pierwiastka z tej części wariancji całkowitej sygnału, która związana jest z danym pasmem (stąd określenie cząstkowa) przez średni interwał RR.

Identycznie zdefiniowane są wskaźniki dla wolnego oddychania (CVS6) i regularnego oddychania 15 odd/min (CVS15):

- CVS6 - współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.1 Hz +/- 0.017 Hz.

CVS15 - współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.25 +/- 0.017 Hz.

Grupa D

Grupę tą stanowią wskaźniki opisujące HRV podczas oddychania głębokiego o ustalonej częstości 6 razy na minutę. W celu ich obliczenia niezbędne jest rozróżnienie kolejnych cykli zmian rytmu serca powodowanych oddychaniem. Jako początek takiego cyklu przyjmuje się najkrótszy interwał RR poprzedzony interwałami skracającymi się i równocześnie zapoczątkowujący ciąg interwałów wydłużających się. Końcem cyklu jest interwał RR rozpoczynający cykl następny. Cykle były rozpoznawane przez komputer off-line na podstawie analizy długości interwałów RR.

Analizowano następujące wskaźniki:

- LSDI - średnia różnica pomiędzy maksymalnym a minimalnym interwałem RR, należącymi do tego samego cyklu,
- LSDHR - średnia różnica pomiędzy maksymalną a minimalną częstością skurczów serca występującą w tym samym cyklu.

Zaobserwowano, że podczas leżenia zwolnienie rytmu serca jest o wiele szybsze niż przyspieszenie. Być może jest to dowód na wysoką aktywność układu parasympatycznego, gdyż podczas

stania faza zwolnienia i faza przyspieszenia trwają mniej więcej tyle samo. Opisanie różnic między tymi dwoma fazami służy nowy, wprowadzony w tej pracy wskaźnik:

- RIFC - stosunek długość fazy wzrostu interwałów RR do długości całego cyklu oddechowego.

Znaczny przyrost długości interwału RR jest wywoływany przez układ parasympatyczny, wielkość takiego przyrostu może więc świadczyć o dużej aktywności układu parasympatycznego. Z tego powodu obliczano następujący wskaźnik:

- INCMX - średnia maksymalnych przyrostów długości interwału RR z poszczególnych cykli.

Ostatni ze wskaźników DIS wymaga zastosowania analizy widmowej HRV.

- DIS - współczynnik rozproszenia - jest to stosunek łącznej wariancja cząstkowej w pasmach: 0.2 ± 0.017 , 0.3 ± 0.017 do wariancji cząstkowej w paśmie 0.1 ± 0.017 Hz.

Definicję DIS można wyrazić inaczej: stosunek wariancji cząstkowej związanej z wielokrotnościami częstości oddechowej do wariancji cząstkowej związanej z częstotliwością oddechową. Sens tego współczynnika jest następujący: kształt cyklicznych zmian długości interwałów RR podczas wolnego, głębokiego oddychania często, szczególnie w pozycji leżącej odbiega od kształtu sinusoidy. Powoduje to, że całkowita wariancja w części związana jest częstością oddechową, zaś w części związana jest z wielokrotnościami tej częstości (0.2 Hz i 0.3 Hz). Im bardziej kształt przebiegu arytmii oddechowej odbiega od sinusoidy tym więcej mocy związanej jest z wielokrotnościami częstości oddechowej. Ponieważ "niesinusoidalność" przebiegu zmian rytmu serca jest większa w czasie leżenia niż w czasie stania można sądzić, że stopień "niesinusoidalności" określany wskaźnikiem DIS świadczy o stopniu aktywności parasympatycznej. Wskaźnik DIS jest wskaźnikiem nowym, wprowadzonym w tej pracy.

Aby określić czułość wskaźników HRV na zmiany aktywności układu parasympatycznego wykorzystano pionizację czynną powodującą zwiększenie aktywności układu sympatycznego i równoczesne zmniejszenie aktywności układu parasympatycznego. Porównując stopień zmniejszenia się wartości wskaźników pod wpływem tego samego bodźca (pozycja stojąca) można ocenić ich

czułość na zmniejszenie się aktywności układu parasympatycznego a zatem specyficzność w stosunku do tego układu.

W celu ilościowego określania czułości wskaźników HRV wprowadzono współczynnik czułości zdefiniowany jako stosunek wartości wskaźnika dla pozycji stojącej do wartości tego wskaźnika dla pozycji leżącej.

Powtarzalność wskaźników HRV oceniano porównując ich wartości uzyskane w wykonanym dwukrotnie takim samym badaniu u tej samej osoby. Miarą powtarzalności zastosowaną w tej pracy jest współczynnik powtarzalności będący ilorazem różnicy pomiędzy wartościami wskaźnika w pierwszym i drugim teście przez średnią wskaźnika z obu testów.

1.4. Wyniki i wnioski

1. Podczas oddychania spontanicznego 4 wskaźniki HRV charakteryzują się dużą czułością na zmiany aktywności układu parasympatycznego. Są to: wcześniej opisane w literaturze CVSR i CVDIF i nowe, zaproponowane w tej pracy PDIF i PD8. Wartości współczynnika czułości tych wskaźników różnią się nieznacznie i mieszczą się w zakresie 0.53 - 0.56. Największą czułość osiągnął CVSR - 0.53.

2. Podczas oddychania regularnego 15 odd./min 3 wskaźniki HRV charakteryzują się dużą czułością na zmiany aktywności układu parasympatycznego. Są to: wcześniej znany CVS15 oraz zaproponowane w tej pracy PDIF i PD8. Wartości ich współczynników czułości wynoszą odpowiednio 0.51, 0.55, 0.55. CVS15 osiągnął najlepszą czułość wśród wszystkich wskaźników HRV omawianych w tej pracy.

3. Wolne oddychanie, 6 odd./min zmniejsza - w porównaniu z oddychaniem spontanicznym i oddychaniem regularnym 15 odd./min - czułość większości wskaźników HRV na zmiany aktywności układu parasympatycznego

Często używany do oceny HRV w czasie wolnego oddychania wskaźnik LSDHR nie powinien być używany do oceny aktywności układu parasympatycznego (współczynnik czułości 1.06).

Zaproponowane w tej pracy wskaźniki oparte na ocenie przebiegu zmian długości interwałów RR w czasie cyklu

oddechowego wolnego oddychania - RIFC i DIS - charakteryzują się większą czułością na zmianę pozycji ciała niż LSDHR, ale ustępują pod względem czułości tradycyjnemu wskaźnikowi CVDIF i nowym wskaźnikom PDIF, PD8 i INCMX. Dla wolnego oddychania wskaźnikiem o najlepszej czułości (0.63) jest PDIF. Różnice pomiędzy czułością najlepszych wskaźników tej grupy są niewielkie: 0.66 - 0.63.

4. Korelacja pomiędzy wartościami różnych wskaźników w tym samym badaniu jest wyraźnie większa (0.80 - 0.97) niż korelacja pomiędzy wartościami tego samego wskaźnika w dwóch kolejnych badaniach tej samej osoby (0.57 - 0.69).

5. Większość wskaźników HRV określa w podobny sposób chwilowy poziom aktywności układu parasympatycznego zaś powtarzalność wartości wskaźników w dwóch identycznych testach u tych samych osób nie zależy od konstrukcji i czułości wskaźników.

6. Większość wskaźników HRV wiarygodnie określa chwilowy poziom aktywności układu parasympatycznego, natomiast różne wartości wskaźnika w dwóch kolejnych badaniach u tej samej osoby są spowodowane różną aktywnością tego układu.

7. Należy wątpić w możliwość wykrycia przy pomocy tych wskaźników niewielkich, wolno zachodzących uszkodzeń układu autonomicznego nie wykluczając ich zastosowania do wykrywania neuropatii wegetatywnej oraz w badaniach klinicznych ukierunkowanych na ocenę aktualnej aktywności układu parasympatycznego np. u chorych po zawale serca.

2. WSTĘP

2.1. Ogólna charakterystyka zmienności rytmu serca

Zmiennością rytmu serca (heart rate variability, HRV) nazywamy niewielkie, kilkuprocentowe odchylenia długości cyklu pracy serca od średniego czasu jego trwania. Odchylenia te są spowodowane przede wszystkim wahaniami poziomu aktywności parasympatycznego i sympatycznego unerwienia serca, choć przypuszcza się, że w pewnych przypadkach np. u osób z przeszczepionym sercem odchylenia te mogą być powodowane przez mechanizmy wewnątrzsercowe (Hrushesky i wsp. 1984, Bernardi i wsp. 1990).

Występowanie HRV jest zjawiskiem prawidłowym. Jest ona największa u dzieci i maleje z wiekiem (Schwartz i wsp. 1991). Jej brak może, choć nie musi świadczyć (Eckberg 1984) o uszkodzeniu unerwienia autonomicznego serca.

Fluktuacje długości interwałów RR¹ wokół wartości średniej nie mają charakteru przypadkowego. Całkowita HRV jest złożeniem kilku rytmicznych zmian długości interwału RR. Występowanie charakterystycznych cykli zmian rytmu serca jest bardzo ważną cechą HRV. U pacjentów z przeszczepionym sercem początkowo również obserwuje się niewielkie, przypadkowe zmiany rytmu serca. U niektórych pacjentów w późniejszym okresie zaczynają pojawiać się wyraźne cykle w zmienności rytmu, co traktowane jest jako dowód reinerwacji serca przez układ autonomiczny

1 Często utożsamia się długość cyklu pracy serca z długością interwału RR, czyli z czasem jaki upływa pomiędzy dwoma kolejnymi załamkami R sygnału EKG. W zasadzie powinno się brać pod uwagę czas jaki upływa pomiędzy kolejnymi załamkami P (np. Eckberg 1983), gdyż HRV jest wynikiem modulacji czynności węzła zatokowo - przedsionkowego, podczas gdy moment pojawienia się załamka R zależy dodatkowo od prędkości przewodzenia stanu czynnego z przedsionków do komór. Jednakże względy techniczne - trudniejsze automatyczne wykrywanie załamka P w porównaniu z załamkiem R sprawiają, że właśnie ten załamek używany jest do wyznaczania częstości rytmu zatokowego.

(Fallen i wsp. 1988).

Najszybsze rytmiczne zmiany długości interwału RR związane są z oddychaniem i noszą nazwę arytmii oddechowej. W spoczynku człowiek dorosły oddycha 12 - 15 razy na minutę. Cykl oddechowy zatem trwa 5 - 4 sekundy i w tym czasie rytm serca ulega przyspieszeniu i zwolnieniu. Oznacza to, że częstotliwość cyklicznych zmian rytmu serca spowodowana oddychaniem wynosi 0.2 - 0.25 Hz.

Obserwuje się też wolniejsze rytmiczne zmiany długości interwału RR o 10 sekundowym okresie (0.1 Hz), nazywane rytmem 10 sekundowym (oznaczany dalej jako rytm 10 s.) oraz rytmy o okresie dłuższym niż 20 sekund (patrz Saul 1990b).

2.2. Podstawowe metody analizy HRV

Do tradycyjnych wskaźników charakteryzujących HRV należą : odchylenie standardowe średniego interwału RR, średnia z bezwzględnych wartości różnic pomiędzy kolejnymi interwałami RR a w przypadku HRV w czasie wolnego oddychania średnia różnica pomiędzy najdłuższym i najkrótszym interwałem RR z każdego cyklu oddechowego.

W ostatnich 10 latach coraz częściej do analizy HRV wykorzystywana jest analiza widmowa. Pozwala ona rozdzielić sygnał na poszczególne rytmiczne fluktuacje przez określenie ich częstotliwości i amplitud. Gdyby sygnał składał się z fluktuacji o idealnie stałej częstotliwości i amplitudzie i o idealnie sinusoidalnym przebiegu to widmo składałoby się z izolowanych prążków o ściśle określonej częstotliwości. Składowe zmienności rytmu serca nie spełniają tych warunków. Dlatego też, jeżeli np. średnia częstotliwość oddychania wynosi np 0.25 Hz, to zamiast prążka o tej częstotliwości otrzymamy szczyt o kształcie zbliżonym do krzywej Gaussa, którego środek będzie miał częstotliwość 0.25 Hz a szerokość (stopień rozmycia) zależec będzie od stopnia w jakim przebieg arytmii oddechowej odbiega od przebiegu idealnego. Opisując wyniki analizy widmowej bardzo często, zamiast operować konkretnymi częstotliwościami operuje się pasmami częstotliwości położonymi

wokół częstotliwości centralnej. Bywa też, że określa się tylko granice pasma. Jest to przydatne wtedy, gdy przedmiotem zainteresowania jest rozkład całkowitej zmienności sygnału (całkowita zmienność sygnału liczbowo równa jest jego wariancji) w poszczególnych zakresach częstotliwości. Analiza widmowa pozwala zatem obiektywnie i ilościowo określić, jaka część całkowitej zmienności sygnału przypada na interesujący nas zakres częstotliwości.

2.3. Geneza HRV

Arytmia oddechowa polega na przyspieszeniu rytmu serca w czasie wdechu i spowolnieniu w czasie wydechu. Amplituda tych zmian zależy od częstości i głębokości oddechów. W miarę zmniejszania się częstości oddechów rośnie amplituda zmian rytmu serca osiągając maksimum przy 5 - 6 oddechach na minutę. Dalsze spowalnianie oddechów nie zwiększa już amplitudy zmian rytmu serca. Zwiększanie głębokości oddechów również prowadzi do wzrostu amplitudy zmian rytmu serca. Osiąga ona maksimum przy objętości oddechowej równej połowie pojemności życiowej (Hilsted 1984). Częstość oddechów wpływa nie tylko na wielkość amplitudy ale i na zależności czasowe pomiędzy przyspieszeniem i spowalnianiem rytmu serca a fazami wdechu i wydechu (Eckberg 1983).

Znajomość opisu zjawiska nie bardzo pomaga w poznaniu mechanizmu jego powstawania. Melcher (1976) wymienia wśród możliwych mechanizmów powstawania arytmii oddechowej: odruch z mechanoreceptorów płuc, efekt Bainbridge'a, skutek rozciągnięcia węzła zatokowego, oddziaływanie na poziomie mózgu pomiędzy strukturami generującymi oddech a strukturami regulującymi rytm serca i wreszcie odruch z baroreceptorów. Warto zauważyć, że te mechanizmy mogą działać łącznie. Melcher opowiada się za decydującym znaczeniem zmian ciśnienia w klatce piersiowej. Spadek tego ciśnienia w czasie wdechu ma zwiększać rozciągnięcie prawego przedsionka serca, co z kolei drogą odruchu z mechanoreceptorów przedsionkowych powoduje przyspieszenie rytmu serca (efekt Bainbridge'a). Sugeruje on

też, że odruch ten powoduje zahamowanie odruchu z baroreceptorów, co również prowadzić może do przyspieszenia rytmu serca. Wg. Melchera mechanizmy te ułatwiają przepompowanie do płuc zwiększonej, na skutek większego rozciągnięcia prawego przedsionka, ilości krwi. Efektownym dowodem na słuszność jego hipotezy jest to, że podczas sztucznej wentylacji, kiedy to ciśnienie w klatce piersiowej jest dodatnie w czasie wdechu a ujemne w czasie wydechu, a więc odwrotnie niż w czasie normalnego oddychania, rytm serca zwalnia się podczas wdechu a przyspiesza podczas wydechu, a więc również odwrotnie niż podczas normalnego oddychania. Hipoteza Melchera nie jest powszechnie przyjęta, choć też nie została obalona. Geneza arytmii oddechowej pozostaje nadal niewyjaśniona (patrz np Saul. 1990b).

Mniej jeszcze wiadomo o genezie rytmu 10 s.. Zaobserwowano, że skurczowe ciśnienie krwi podlega cyklicznym zmianom o okresie ok. 10 s, znanymi jako fale Traube-Meyera-Heringa. Zmiany rytmu serca mogą być więc efektem wtórnym zmian ciśnienia tętniczego, zwłaszcza że poprzedzają one zmiany rytmu serca (de Boer i wsp. 1985). Wykryto jednak istnienie spontanicznego rytmu 10 s. w impulsacji sympatycznej do mięśni, np w nerwie strzałkowym (Saul i wsp. 1990a), co może oznaczać, że rytm 10 s. obserwowany w HRV nie musi być pochodną takiegoż rytmu ciśnienia krwi.

Niewiele wiadomo o rytmach jeszcze wolniejszych. Kitney (1975) powiązał te rytmy z oscylacjami temperatury ciała i reakcjami naczynioruchowymi. Akselrod i wsp. (1981) odkryli związek pomiędzy tymi fluktuacjami a układem renina - angiotenzyna. Dodać można, że w wielu pracach w ogóle nie analizuje się rytmów o częstotliwości poniżej 0.04 Hz.

Udział układu parasympatycznego i sympatycznego w powstawaniu HRV wymaga dokładniejszego omówienia, gdyż zrozumienie tego zagadnienia jest niezbędne do właściwej interpretacji wyników analizy tego zjawiska.

Najprostszą i bardzo skuteczną metodą zmiany charakteru HRV jest czynna lub bierna zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą. Powoduje ona, że wzrasta napięcie układu sympatycznego

i maleje napięcie układu parasympatycznego. W efekcie rośnie częstość skurczów serca, zmniejsza się amplituda zmian rytmu serca wywołanych oddychaniem a zwiększa amplituda rytmu 10 s. (Pomeranz i wsp. 1985, Pagani i wsp. 1989). Obserwacja ta zachęca do zwodniczej choć bardzo eleganckiej interpretacji obrazu HRV. Zgodnie z tą interpretacją arytmia oddechowa jest tworzona przez układ parasympatyczny, zaś wolniejszy rytm 10 sekundowy przez układ sympatyczny. A zatem obserwując zmiany amplitud tych dwu rytmów moglibyśmy wnioskować o zmianach napięcia układu parasympatycznego i sympatycznego. Pogląd ten reprezentowany jest przez wielu autorów np. Nademane i wsp. 1988, Guzzetti i wsp. 1988. Niestety, taka interpretacja nie jest uzasadniona.

Pomeranz i wsp. (1985), stwierdzili, iż fluktuacje w paśmie 0.224 - 0.28 Hz są - niezależnie od pozycji ciała - powodowane wyłącznie przez układ parasympatyczny natomiast fluktuacje w paśmie 0.04 - 0.12 Hz są - w pozycji leżącej - powodowane głównie przez układ parasympatyczny, zaś w pozycji stojącej zarówno przez układ parasympatyczny jak i sympatyczny.

Wynika to z następujących obserwacji: u ludzi w pozycji leżącej zablokowanie atropiną wpływu układu parasympatycznego powoduje bardzo znaczne zmniejszenie amplitudy fluktuacji rytmu serca w paśmie 0.224 - 0.28 Hz, to jest wahań szybkich, wywołanych oddychaniem oraz znaczną redukcję fluktuacji wolniejszych, z pasma 0.04 - 0.12 Hz zawierającego rytm 10 s. (0.1 Hz). Blokada beta - adrenergiczna propranololem nie redukuje fluktuacji rytmu serca w żadnym z tych pasm.

U ludzi w pozycji stojącej blokada atropiną zmniejsza jeszcze bardziej fluktuacje w paśmie 0.224 - 0.28 już zredukowane zajęciem tej pozycji. Blokada ta zmniejsza też fluktuacje w paśmie 0.04 - 0.12 Hz znacznie zwiększone w wyniku przyjęcia pozycji stojącej. Jednak teraz blokada beta - adrenergiczna choć nadal nie wpływa na fluktuacje szybkie to jednak wywołuje znaczne zmniejszenie fluktuacji wolniejszych, z pasma 0.04 - 0.12 Hz.

Warto zwrócić uwagę na pewną obserwację zawartą w pracy tych autorów, której jednak oni nie komentują i która, na

skutek przyjętego przez autorów sposobu podania wyników można tylko domniemywać. Obserwacja ta dotyczy interesującej kwestii: czy efekt wywierany na HRV przez obciążenie ortostatyczne, w szczególności na rytm 10 s., winien być wyjaśniany wyłącznie przez zmianę napięcia obu części układu autonomicznego czy też rolę mogą odgrywać specyficzne efekty związane z rodzajem obciążenia. Wydaje się, że należy przychylić się do tej drugiej hipotezy. Jak bowiem inaczej niż specyficznym efektem obciążenia ortostatycznego na rytm 10 s. można wyjaśnić fakt, że fluktuacje związane z rytmem 10 s., zwiększone w wyniku pionizacji, pozostały większe od fluktuacji w pozycji leżącej nawet po zastosowaniu blokady beta - adrenergicznej mimo, że napięcie układu parasympatycznego, w tej sytuacji wyłącznie tworzącego rytm 10 sekundowy, maleje.

O złożoności wpływu układu parasympatycznego i sympatycznego na rytmu 10 s. świadczy zaskakująca obserwacja Weise i wsp. (1989) poczyniona w czasie farmakologicznego zwiększenia napięcia układu parasympatycznego przez podanie badanemu niewielkiej dawki atropiny, która w niskim stężeniu działa parasympatykomimetycznie. Zgodnie z oczekiwaniem taka dawka atropiny spowodowała zmniejszenie częstości skurczów serca i zwiększenie arytmii oddechowej zarówno w pozycji stojącej jak i leżącej oraz - również zgodnie z przewidywaniem - zmniejszenie (niewielkie) amplitudy rytmu 10 s. w pozycji leżącej. W obliczu tak jednoznacznych dowodów zwiększonej aktywności parasympatycznej zaskakujące było to, że w pozycji stojącej amplituda rytmu 10 sekundowego była większa. Efekt ten trudny jest do pogodzenia z mniemaniem jakoby na podstawie wzrostu amplitudy tego rytmu można było wnioskować o wzroście napięcia układu sympatycznego.

Innym argumentem, przemawiającym za koniecznością traktowania z wielką ostrożnością relacji pomiędzy amplitudą rytmu 10 s. a napięciem układu sympatycznego jest obserwacja Arai i wsp. (1989). Stwierdzili oni, że podczas wysiłku fizycznego o stopniowo narastającej intensywności, pomimo wzrostu częstości skurczów serca, co można uważać za dowód wzrostu napięcia sympatycznego, fluktuacje rytmu serca w paśmie

0.03 - 0.15 Hz nie tylko nie wzrastają, ale przeciwnie, maleją i to w sposób prawie identyczny do szybkich fluktuacji z pasma 0.15 - 0.8 Hz. Stopniowe zmniejszanie się fluktuacji w paśmie 0.03 - 0.15 autorzy tłumaczą stopniowym obniżaniem się aktywności układu parasympatycznego. Przyjmując bowiem, że fluktuacje w tym paśmie są współtworzone przez oba układy, bardzo znaczne zmniejszenie aktywności układu parasympatycznego mogłoby zmniejszyć amplitudę tych fluktuacji pomimo wzrostu napięcia układu sympatycznego.

Dlaczego jednak arytmia oddechowa jest powodowana wyłącznie przez układ parasympatyczny podczas gdy rytm 10 sekundowy powodowany jest zarówno przez układ parasympatyczny jak i sympatyczny? Przecież aktywność układu sympatycznego może zmieniać się z równie dużą częstotliwością jak aktywność układu parasympatycznego. U ludzi zmiany aktywności w nerwach współczulnych unerwiających łożysko naczyniowe mięśni zawierają nie tylko rytm 10 s. ale i fluktuacje w rytmie oddychania (ok. 0.2 Hz) a nawet jeszcze szybsze fluktuacje w rytmie uderzeń serca (1 Hz) (Saul i wsp. 1990a). Jakkolwiek obserwacja ta nie odnosi się wprost do zmian aktywności w sercowych nerwach współczulnych człowieka to przecież nie ma podstaw aby wątpić, że również w tych nerwach występują zmiany aktywności o częstotliwości większej niż 0.1 Hz, tym bardziej, że takie zmiany obserwuje się we współczulnych nerwach sercowych zwierząt, np u psa (Koizumi i wsp 1985).

To, że arytmia oddechowa tworzona jest wyłącznie przez układ parasympatyczny podczas gdy rytm 10 s. jest tworzony zarówno przez układ parasympatyczny jak i sympatyczny nie wynika z rodzaju bodźca zmieniającego rytm serca. Powodem tego jest właściwość węzła zatokowo-przedsionkowego. Można go traktować jako filtr, który pozwala na przekształcenie szybkich i wolnych wahań poziomu aktywności układu parasympatycznego na odpowiednio szybkie i wolne wahania rytmu serca, ale "zatrzymuje" szybkie wahania aktywności układu sympatycznego pozwalając aby tylko wolne wahania jego aktywności znalazły odzwierciedlenie w odpowiadających im wahaniami rytmu serca. Przyjmuje się, że graniczną częstotliwością, do której są

"przepuszczane" wahania poziomu aktywności układu sympatycznego jest 0.15 Hz (okres ok. 7 sekundowy) (Saul u wsp 1989).

W efekcie szybkie, cykliczne zmiany poziomu aktywności parasympatycznej (np. o częstotliwości 0.2 Hz tj. o okresie 5 s) powodują cykliczne zmiany rytmu serca o tej samej częstotliwości, natomiast zmiany poziomu aktywności sympatycznej zachodzące z taką częstotliwością (0.2 Hz) nie wywołują zmian rytmu serca. Gdy jednak zmiany aktywności układu parasympatycznego i sympatycznego są wolniejsze np. mają częstotliwość 0.1 Hz (tj okres 10 s) wtedy zmiany rytmu serca o tej częstotliwości są powodowane przez oba układy.

Wykonanie analizy HRV jest proste natomiast prawidłowa interpretacja uzyskanych wyników jest trudna na skutek ciągle jeszcze niejasnego udziału układu sympatycznego w jej tworzeniu, szczególnie w tworzeniu fluktuacji wolniejszych. Nie jest też jasne czy HRV zależy wyłącznie od napięć tych układów lub czy trzeba jednak uwzględniać specyficzny wpływ bodźca.

Interpretacja HRV wymaga zatem wielkiej ostrożności.

2.4. Zastosowanie analizy HRV w badaniach klinicznych.

Naturalnym obszarem zastosowania analizy HRV stała się klinika cukrzycy. U wielu chorych na cukrzycę stwierdza się powolnie postępujące uszkodzenie obwodowego układu nerwowego w tym układu autonomicznego. Sądzi się, że uszkodzenie układu parasympatycznego następuje szybciej niż sympatycznego (Ewing i wsp. 1981), choć spotkać można pogląd, że czasami uszkodzenie układu parasympatycznego poprzedza uszkodzenie układu sympatycznego (Saul 1990b). Uszkodzenie układu autonomicznego może spowodować zaburzenia czynności układu pokarmowego, zaburzenia w oddawaniu moczu, niedociśnienie ortostatyczne, spoczynkową tachykardię, impotencję, skłonność do zatrzymania oddechu szczególnie po podaniu leków wywołujących znieczulenie ogólne oraz charakterystyczne, intensywne wydzielanie potu na twarzy w czasie jedzenia. Objawy te podobne są do objawów chorób o zupełnie innej etiologii, dlatego też wykrycie uszkodzenia układu autonomicznego ma ważne znaczenie

diagnostyczne. Łatwą i wiarygodną metodą wykrywania neuropatii cukrzycowej jest analiza HRV.

Najwcześniejszą często cytowaną pracą, w której opisano zmniejszenie się HRV u chorych na cukrzycę jest praca Murray'a i wsp. z 1975. Badali oni HRV podczas stania u osób młodych, chorych na cukrzycę typu I lecz bez objawów neuropatii cukrzycowej. Miarą HRV było dchylenie standardowe średniego interwału RR (SDRR). W grupie chorych SDRR było mniejsze od najmniejszego SDRR w grupie kontrolnej u ponad połowy chorych natomiast tylko wyjątkowo średni interwał RR w grupie chorych był krótszy od najmniejszego średniego interwału RR w grupie kontrolnej.

Wykazanie lepszej zdolności różnicowania przez wskaźnik HRV (SDRR) niż przez średni interwał RR osób bez uszkodzeń układu autonomicznego i osób z uszkodzeniem tego układu stanowi do dziś aktualną zachętę do zajmowania się HRV.

Z punktu widzenia obecnego stanu wiedzy o HRV można by mieć dwa zastrzeżenia do metodyki przedstawionej w tej pracy. Pierwsze zastrzeżenie dotyczy wyboru pozycji ciała. Pozycja stojąca zmniejszając napięcie parasympatyczne i zwiększając napięcie sympatyczne mogłaby upodobnić obraz HRV osób zdrowych do obrazu HRV osób z już uszkodzonym układem parasympatycznym i jeszcze nienaruszonym układem sympatycznym poprzez zmniejszenie amplitudy szybkich fluktuacji rytmu serca i zwiększenie amplitudy wolniejszych. Jest oczywiste także, że SDRR nie zawiera w sobie informacji pozwalającej określić udział szybkich i wolnych fluktuacji w całkowitej HRV. Użycie tego wskaźnika powoduje zagubienie informacji niezbędnych do prawidłowej interpretacji HRV i uniemożliwia wnioskowanie o udziale w jej tworzeniu układu parasympatycznego i sympatycznego.

Wyniki dalszych badań przypominają trochę spór o właściwy sposób stosowania analizy HRV w diagnozowaniu neuropatii autonomicznej. I tak Bennett i wsp. (1977) badając dwie niewielkie grupy chorych na cukrzycę z nieuszkodzonym unerwieniem parasympatycznym serca i chorych na cukrzycę z funkcjonalnym brakiem unerwienia parasympatycznego serca

stwierdzili, że istotna różnica w wielkości SDRR wystąpiła w pozycji leżącej (odpowiednio 29 vs. 15 ms), natomiast różnica taka (25 vs 17 ms) w pozycji stojącej nie była istotna. Równocześnie stwierdzili oni, że największa różnica w odchyleniu standardowym między grupami (39 vs. 12) wystąpiła wówczas gdy badani oddychali wolno i głęboko.

Dyskutując różnicę między swoimi a Murray'a wynikami autorzy proponują zastosowanie nowej podówczas metody analizy widmowej HRV żeby móc wydzielić z całkowitej HRV część faktycznie powodowaną przez układ parasympatyczny.

O ile istotne statystycznie różnice w odchyleniach standardowych zanotowano dla spontanicznego oddychania w pozycji leżącej i dla oddychania głębokiego to w żadnym z trzech przebadanych wariantów (oddychanie spontaniczne, pozycja leżąca i stojąca, wolne głębokie oddychanie - pozycja ciała nie podana) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między średnimi interwałami RR. A zatem również i w tych badaniach HRV lepiej różnicowała osoby z uszkodzonym od osób z nienaruszonym układem parasympatycznym niż średni interwał RR. Jednak w rok później ten sam autor ogłosił pracę (Bennett i wsp. 1978), w której stwierdził, że różnica w średnich interwałach RR (673 vs. 599) między grupą chorych na cukrzycę a kontrolną grupą osób zdrowych jest statystycznie istotna podczas gdy różnica w odchyleniach standardowych (41 vs. 38) nie.

W kolejnej rundzie Ewing i wsp. (1981) (Ewing jest drugim autorem omówionej już pracy Murray'a) porównują zdolność różnych miar HRV do różnicowania osób chorych na cukrzycę od osób zdrowych. Stwierdzają oni, że najlepiej różnicują je: średnia różnica pomiędzy maksymalną a minimalną częstością skurczów serca w cyklu oddechowym mierzona w czasie wolnego, głębokiego oddychania, w pozycji siedzącej bądź stojącej oraz SDRR zmierzone w czasie spokojnego, spontanicznego oddychania również w pozycji siedzącej bądź stojącej.

Co więcej, żadnych zdolności dyskryminującej, niezależnie od pozycji ciała, nie posiadała miara skonstruowana z różnic między kolejnymi interwałami RR. Jest to o tyle interesujące, że jak wynika z przesłanek teoretycznych miara ta winna być

właśnie bardziej czuła na brak szybkich fluktuacji charakterystyczny dla uszkodzenia układu parasympatycznego niż SDRR.

Hilsted (1984) omawiając testy diagnostyczne stosowane w celu oceny stopnia uszkodzenia układu parasympatycznego w neuropatii wegetatywnej na pierwszym miejscu wymienia analizę HRV podczas głębokiego oddychania 6 razy na minutę. Test ten jest stosowany od dawna, często i zalecany jest do dziś (Watkins 1990). Z reguły podaje się średnią różnicę pomiędzy maksymalną chwilową częstością skurczów serca - obserwowaną w czasie wdechu a minimalną częstością - obserwowaną w czasie wydechu (Wieling i wsp. 1982, Bergstrom i wsp. 1986).

Wybór tempa oddychania 6 razy na minutę nie jest przypadkowy. Jest to częstotliwość optymalna dla uzyskania maksymalnych zmian rytmu serca. Niższa częstotliwość oddychania nie powoduje zwiększenia zmian rytmu serca a jest trudna do utrzymania przez badanego. Wyższa częstotliwość powoduje zmniejszenie amplitudy zmian rytmu serca. Równocześnie, oddychając wolno łatwo można oddychać głęboko a wiadomo, że amplituda arytmii oddechowej rośnie z głębokością oddechu. Zatem wolne głębokie oddychanie powoduje największą możliwą do osiągnięcia arytmie oddechową.

Oddychanie 6 razy na minutę to oddychanie z częstotliwością 0.1 Hz która odpowiada częstotliwości spontanicznego 10 s. rytmu HRV. A zatem, przez podyktowany względami praktycznymi wybór częstotliwości oddychania, spowodowano nałożenie się arytmii oddechowej na rytm 10 s.

Nakładanie się tych dwóch rytmów na siebie badali Ahmed i wsp (1982). Stwierdzili oni, że oddychanie z częstotliwością ok. 0.1 Hz (w zakresie 0.085 - 0.12 Hz), powoduje zlanie się w obrazie widma szczytu oddechowego i szczytu rytmu 10 s. co oznacza, że oddychanie nieco modyfikuje częstotliwość własną rytmu 10 s. w taki sposób, że staje się ona taka sama jak częstotliwość oddychania. Efektem tego jest sumowanie się amplitud tych fluktuacji tak, że amplituda arytmii oddechowej jest dla częstotliwości oddychania z tego właśnie pasma największa.

Warto zastanowić się na ile słuszny jest pogląd, że test głębokiego oddychania jest rzeczywiście specyficzny w stosunku do układu parasympatycznego.

Uzyskanie maksymalnej amplitudy okupione jest bowiem brakiem pewności co do wyłącznego udziału układu parasympatycznego w tworzeniu arytmii oddechowej.

Rytm 10 s. , współtworzący teraz arytmie oddechową może być; w pewnych warunkach powodowany również przez układ sympatyczny. Co więcej, aktywność układu sympatycznego jest również modulowana przez oddychanie tyle tylko, że podczas oddychania w normalnym tempie modulacja ta, na skutek "filtrującej" właściwości węzła zatokowo - przedsionkowego nie wpływa na tworzenie arytmii oddechowej. Natomiast przy częstotliwości oddychania 0.1 Hz, a więc mniejszej od 0.15 Hz, nie ma powodu wykluczenia wpływu układu sympatycznego na tworzenie arytmii oddechowej.

Wyłączny udział układu parasympatycznego w tworzeniu arytmii oddechowej podczas wolnego oddychania jest najbardziej prawdopodobny wtedy, gdy napięcie układu parasympatycznego jest wysokie zaś napięcie układu sympatycznego niskie.

Wynika to ze wspomnianej już obserwacji Pomeranza i wsp. (1985), że w pozycji leżącej, podczas oddychania w normalnym tempie, nie tylko arytmia oddechowa ale również rytm 10 s. powodowany jest wyłącznie przez układ parasympatyczny. Brak udziału układu sympatycznego w tworzeniu rytmu 10 s. u ludzi w spoczynku potwierdza również obserwacja Saula i wsp. (1990a), że u osób w pozycji leżącej oddychających w normalnym tempie poziom aktywności sympatycznej w nerwie strzałkowym nie koreluje z wielkością amplitudy HRV w paśmie 0.01 - 0.15. Taka korelacja występowała dopiero wtedy gdy poziom aktywności sympatycznej był wysoki.

Pozostaje otwartą kwestią czy i udział układu sympatycznego w tworzeniu arytmii oddechowej podczas wolnego oddychania jest też niewielki gdy aktywności tego układu jest niska.

Jeżeli warunkiem wyłącznego tworzenia arytmii oddechowej przez układ parasympatyczny podczas wolnego oddychania jest niska aktywność układu sympatycznego to można się spodziewać,

że w warunkach podwyższonej aktywności układu sympatycznego będzie i on mógł mieć swój udział w tworzeniu tej arytmii. Wybiral i wsp. (1989) byli, jak piszą, zaskoczeni tym, że wskaźnik głębokości modulacji rytmu serca w czasie wolnego oddychania, wyrażony jako stosunek najdłuższego interwału RR w czasie wydechu do najkrótszego interwału RR podczas wdechu wzrósł statystycznie istotnie z 1.3 do 1.5 na skutek biernej pionizacji. Wnioskuje oni, że jest to skutek działania układu sympatycznego, który w tych warunkach współtworzy fluktuacje rytmu serca i to na tyle skutecznie, że rekompensuje to obniżenie się aktywności układu parasympatycznego.

Pozostaje zatem kwestią otwartą czy wielkość amplitudy arytmii oddechowej w czasie wolnego oddychania jest specyficzną i czułą miarą aktywności układu parasympatycznego. Wiarygodność oceny uszkodzenia tego układu zależna będzie od tego czy spadkowi aktywności układu parasympatycznego wywołanej jego uszkodzeniem w cukrzycy nie towarzyszy wzrost aktywności układu sympatycznego. W pierwszej fazie rozwoju neuropatii autonomicznej, w której uszkodzeniu ulega głównie układ parasympatyczny wzrasta znacznie częstość skurczów serca. Jest to niewątpliwie efekt zanikania spowalniającego rytm serca wpływu układu parasympatycznego, lecz sytuacja taka utrudnia stwierdzenie czy aktywność sympatyczna nie zmienia się, w szczególności zaś czy nie wzrasta ona podczas postępującego uszkodzenia układu parasympatycznego.

Rozwiązaniem tego problemu jest po prostu jego obejście przez zastosowanie szybszego oddychania, co wprawdzie zmniejszy amplitudę arytmii oddechowej ale za to usuwa możliwość niespecyficznego testu głębokiego oddychania w stosunku do układu parasympatycznego. Ta potencjalna przewaga stosowania do oceny aktywności układu parasympatycznego arytmii oddechowej wywołanej oddychaniem z częstotliwością wyraźnie większą od 0.15 Hz prowadzi wprost do badania HRV występującej w czasie oddychania spontanicznego bądź w czasie oddychania według zadanej, odpowiednio wysokiej, częstotliwości.

Metodą, która doskonale nadaje się do oceny arytmii oddechowej tak w czasie oddychania spontanicznego jak i

regularnego z częstością podobną do przyjmowanej spontanicznie (np. 15 razy na minutę) jest analiza widmowa HRV. Analiza ta oddaje złożony charakter HRV i jest w stanie - między innymi - ilościowo opisać arytmie oddechową.

Lishner i wsp. (1987) zastosowali analizę widmową do porównania HRV u osób chorych na cukrzycę i u osób zdrowych. Obliczano HRV w paśmie oddechowym, którego położenie określano dla każdego widma oddzielnie w zależności od aktualnego położenia szczytu oddechowego i w dwóch pasmach o ustalonych granicach, w paśmie 0.09 - 0.15 Hz (rytm 10 s.) oraz w paśmie 0.02 - 0.09 Hz zawierającym fluktuacje wolne. Zaobserwowali oni, że HRV była we wszystkich trzech pasmach mniejsza u chorych na cukrzycę w porównaniu ze zdrowymi. Największą jednak różnicę znaleziono w paśmie oddechowym. Stwierdzono ponadto, że różnice w wielkości HRV między chorymi a zdrowymi są znacznie większe w grupie osób młodszych (do 65 lat) niż w grupie osób starszych (powyżej 65 lat). Autorzy sądzą, że tłumaczyć to można dużą HRV u młodych zdrowych osób, która z wiekiem maleje asymptotycznie do wartości reprezentujących stan prawie całkowitego braku HRV. Pewną wskazówką co do wartości analizy widmowej HRV jest porównanie uzyskanych dzięki niej wyników, z wynikami polecanego przez niektórych badaczy (Bennet i wsp. (1978), Mehlsen i wsp. (1987)) testu "jednego głębokiego oddechu". Lishner i wsp. podają, że grupie 23 chorych wyniki obu testów były zgodne u 15 osób. Tylko jeden chory z wynikiem testu "jednego głębokiego oddechu" poza normą miał normalny wynik w analizie widmowej HRV, podczas gdy 6 chorych z wynikami analizy widmowej poniżej normy miało normalne wyniki testu "jednego głębokiego oddechu".

Ten klarowny obraz nie powtarza się w kolejnej pracy, w której za pomocą analizy widmowej badano HRV u pacjentów z cukrzycą (Pagani i wsp. 1988). W pracy tej autorzy zdecydowali się na podawanie wartości wariancji związanej z arytmia oddechową i wartości wariancji związanej z rytmem 10 s. nie w jednostkach bezwzględnych (np. w msek^2) ale jako części wariancji całkowitej. Przy takim podejściu okazało się, że chociaż całkowita wariancja interwałów RR w grupie chorych na

cukrzyce była mniejsza to udział omawianych rytmów w całkowitej wariancji był bardzo podobny. W pozycji stojącej udział fluktuacji rytmu 10 s. w wariancji całkowitej był nieco, choć statystycznie istotnie, mniejszy od udziału tych fluktuacji w wariancji całkowitej u osób zdrowych, natomiast w przypadku udziału arytmii oddechowej w wariancji całkowitej było odwrotnie tj. jej udział był wyraźnie, choć statystycznie nieistotnie, większy u chorych na cukrzyce. W efekcie, w pozycji stojącej, iloraz wariancji związanej z rytmem 10 s. i wariancji związanej z arytmia oddechową był statystycznie istotnie mniejszy u chorych na cukrzyce w porównaniu z osobami zdrowymi. Wywołana pionizacją zmiana obrazu HRV polegająca na zwiększeniu się udziału fluktuacji wolniejszych kosztem szybszych w całkowitej HRV była zatem mniej wyraźna u osób chorych na cukrzyce niż u osób zdrowych. Autorzy sądzą, że jest to dowód na bliżej nie określoną kompleksową modyfikację mechanizmów nerwowej kontroli częstości skurczów serca.

Porównanie wyników analizy widmowej HRV z wynikami klinicznych testów czynnościowych służących do oceny stanu układu autonomicznego u chorych z neuropatią cukrzycową przeprowadzili Freeman i wsp. (1991). W widmie wyróżnili oni wariancję związaną z pasmem 0.02 - 0.15 Hz, tworzoną przez fluktuacje wolniejsze a w szczególności przez rytm 10 s. i wariancję związaną z pasmem 0.15 - 1.0 Hz, tworzoną głównie przez arytmia oddechową. Wyniki testów oceniających stan układu parasympatycznego: stosunek najdłuższego do najkrótszego interwału RR w cyklu oddechowym w czasie wolnego, głębokiego oddychania, stosunek najdłuższego interwału RR w pobliżu 30 skurczu serca po wstaniu do najkrótszego interwału RR w pobliżu 15 skurczu serca po wstaniu i iloraz Valsalvy (stosunek maksymalnej częstości rytmu serca w czasie trwania próby Valsalvy do minimalnej częstości rytmu serca zanotowanej po zakończeniu próby) wykazywały wysoki stopień zgodności z wariancją pasma 0.15 - 1.0 Hz indywidualnych widm HRV w pozycji leżącej. Podobnie było w przypadku całkowitej wariancji i wariancji pasma 0.02 - 0.15 Hz.

Autorzy zbadali także korelację między wielkością wzrostu

wariancji pasma 0.02 - 0.15, spowodowanego pionizacją, a wynikami testów, które pozwalają ocenić stan układu sympatycznego tj. obniżeniem się ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w wyniku pionizacji biernej, wzrostem ciśnienia rozkurczowego w czasie trwania wysiłku statycznego i wzrostem ciśnienia skurczowego po zanurzeniu ręki w zimnej wodzie. Wzrost wariancji pasma 0.02 - 0.15 spowodowany pionizacją korelował w umiarkowanym stopniu z obniżeniem się ciśnienia skurczowego i rozkurczowego spowodowanym pionizacją i w niewielkim stopniu ze zmianą ciśnienia tętniczego wywołaną wysiłkiem statycznym i zanurzeniem ręki w zimnej wodzie.

Autorzy konkludują, że wskaźniki wyprowadzone z analizy widmowej HRV silnie korelują z wynikami niektórych tradycyjnych testów fizjologicznych służących do oceny stanu układu autonomicznego. Łatwość uzyskania danych do analizy widmowej, szczególnie brak konieczności aktywnego udziału badanego rekompensuje nieodzowność użycia techniki komputerowej.

Hilsted (1984) uzasadniając przydatność oceny stanu układu autonomicznego u chorych na cukrzycę, prócz pomocy w diagnozowaniu objawów spowodowanych jego uszkodzeniem wymienia powód drugi: występowanie neuropatii autonomicznej wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem skrócenia okresu przeżycia. Chorzy na cukrzycę z neuropatią autonomiczną często umierają nagłą śmiercią (patrz Niakan i wsp. 1986). Choć przyczyna tej śmierci nie jest znana, sugeruje się, że może być nią zawał serca, często bezbolesny, prawdopodobnie na skutek uszkodzenia układu autonomicznego. Niakan i wsp. przebadali 73 chorych na cukrzycę z objawami neuropatii obwodowej. Wśród pacjentów tej grupy 25 miało również wyraźnie zmniejszony iloraz Valsalvy wskazujący na uszkodzenie układu parasympatycznego, przy czym u 7 zapis EKG wskazywał na przebycie zawału, który w 5 przypadkach był bezbolesny. Wśród pozostałych 48 chorych u 3 zapis EKG wskazywał na przebycie zawału, który miał przebieg bezbolesny u 2 osob. Zatem 20 % pacjentów ze zmniejszonym ilorazem Valsalvy przeszło bezbolesny zawał serca w porównaniu z 4.2 % pacjentów z normalnym ilorazem. Mamy tu do czynienia z potencjalnie zgubnym skojarzeniem dwóch czynników; istnienie

neuropatii autonomicznej zwiększa prawdopodobieństwo zawału serca i równocześnie uniemożliwia powstanie sygnału alarmowego, mogącego zainicjować terapię przeciwważową.

Czy rzeczywiście neuropatia autonomiczna może zwiększać prawdopodobieństwo zawału serca, a jeśli tak to jaki może być tego mechanizm? Te pytania wiodą wprost do obserwacji wiążących aktywność obu części układu autonomicznego z występowaniem chorób serca. Powiązania te dotyczą nie tylko chorych na cukrzycę, lecz odnoszą się do wszystkich osób z chorobami serca stając się przedmiotem zainteresowania kardiologów.

Pytania jakie stawia kardiologia analizie HRV są nieco inne niż te stawiane przez diabetologię. Nie chodzi tu już o określenie stopnia uszkodzenia układu autonomicznego. Chodzi o określenie poziomu aktywności obu części tego układu przy czym niezwykle istotne staje się rozróżnienie aktywności parasympatycznej od sympatycznej. Znaczenie rozróżnienia tych aktywności wynika z przypisywanego im przeciwstawnego znaczenia w rozwoju chorób serca. Sądzi się, że wzmożona aktywność unerwienia sympatycznego jest arytmioгена natomiast aktywność parasympatyczna chroni przed zaburzeniami rytmu serca. Jest to szczególnie istotne w ostrej fazie zawału serca, w której często występują groźne dla życia zaburzenia rytmu (patrz Hull i wsp. 1990).

Przed analizą HRV stoją zatem dwa zadania; znalezienie wskaźników specyficznych w stosunku do aktywności układu parasympatycznego i wskaźników specyficznych w stosunku do aktywności układu sympatycznego oraz powiązanie wartości tych wskaźników z poziomem aktywności odpowiedniego układu. Wydaje się, że o ile te dwa zadania w odniesieniu do układu parasympatycznego znalazły rozwiązanie, to w odniesieniu do układu sympatycznego problem pozostaje otwarty.

Ustalenia związku szybkich fluktuacji z poziomem aktywności układu parasympatycznego podjęli się Katona i Jih (1975) w pionierskiej pracy na psach zreplikowanej następnie u ludzi przez Fouda i wsp.(1984). Badacze ci stwierdzili, że istnieje wprost proporcjonalna zależność pomiędzy amplitudą arytmii oddechowej a poziomem aktywności układu parasympatycznego.

Poziom aktywności był utożsamiony z wielkością spowolnienia rytmu serca przez układ parasympatyczny, określonego jako różnica pomiędzy średnim interwałem RR przed podaniem atropiny a średnim interwałem RR po dojściu częstości rytmu serca do wartości najwyższej możliwej do osiągnięcia po zastosowaniu atropiny .

Opisana wyżej metoda ilościowego określania średniego poziomu aktywności parasympatycznej zostało niedawno ponownie zastosowana przez Hayano i wsp. (1991a). Zbadali oni u ludzi zależność pomiędzy średnim poziomem aktywności układu parasympatycznego a wartością kilku wskaźników HRV. Autorzy wykazali, że trzy często używane wskaźniki HRV: odchylenie standardowe (SD) i współczynnik zmienności (CV) średniego interwału RR oraz średnia z wartości bezwzględnych różnic między kolejnymi interwałami RR korelowały istotnie (r odpowiednio równe 0.91, 0.85 i 0.86) ze średnim poziomem aktywności parasympatycznej. Podobnie wysokie korelacje uzyskano dla wskaźników arytmii oddechowej uzyskanych przy pomocy analizy widmowej. Analizę widmową HRV wykonano dwiema metodami: autoregresyjną i przy pomocy szybkiej transformaty Fouriera. W tej drugiej metodzie w celu obliczenia wskaźnika arytmii oddechowej brano pod uwagę pasmo 0.2 - 0.3 Hz. Współczynnik korelacji r wynosił odpowiednio 0.91 i 0.86. Wskaźniki HRV dla fluktuacji wolniejszych z pasma 0.03 - 0.15 Hz liczone tymi dwoma metodami korelowały słabiej (odpowiednio $r = 0.69$ i 0.70) ze średnim poziomem aktywności parasympatycznej. Procentowe udziały fluktuacji z tych dwóch pasm w całkowitej HRV nie wykazały żadnej współzależności z napięciem parasympatycznym. Każę to wątpić w słuszność - zastosowanego w niektórych pracach - przedstawiania wariancji związanej z wybranym pasmem częstotliwości jako części całkowitej wariancji. Ten brak współzależności może być powodem, dla którego Paganiego i wsp. (1988) nie znaleźli różnicy między wartościami udziałów fluktuacji o różnej częstotliwości w całkowitej HRV u chorych na cukrzycę i u osób zdrowych.

Hayano i wsp. konkludują, że trzy, wspomniane jako

pierwsze, tradycyjne wskaźniki HRV i wskaźniki uzyskane dzięki analizie widmowej a odnoszące się do szybkich fluktuacji określają prawidłowo poziom aktywności parasympatycznej. Ten wniosek uzupełniają oni jednak ważną uwagą - iż odnosi się on tylko do warunków badania porównywalnych do tych, które stworzyli. Charakteryzowały się one staranną eliminacją możliwego udziału układu sympatycznego w powstawaniu HRV. Badano osoby zdrowe, w pozycji leżącej, po blokadzie receptorów β -adrenergicznych propranololem. Badani oddychali regularnie z częstotliwością 0.25 Hz co gwarantowało, że arytmia oddechowa nie mogła być współtworzona przez układ sympatyczny. Autorzy zwracają uwagę na stosunkowo wysoką korelację amplitudy fluktuacji rytmu serca z pasma 0.03 - 0.15 Hz z aktywnością parasympatyczną. Właśnie dzięki tej korelacji odchylenie standardowe średniego interwału RR zależne i od fluktuacji z pasma 0.15 - 1.0 Hz i od fluktuacji z pasma 0.03 - 0.15 Hz może tak dobrze, nie gorzej od wskaźników teoretycznie bardziej specyficznych w stosunku do układu parasympatycznego, korelować z aktywnością tego układu. W czasie badań rutynowych należy oczekiwać, że poziom aktywności sympatycznej nie będzie tak niski, jak w opisywanych badaniach. Powstaje pytanie jak różne wskaźniki HRV korelują ze średnim poziomem aktywności układu parasympatycznego w warunkach normalnej lub zwiększonej aktywności układu sympatycznego.

Pośrednią odpowiedź na to pytanie można znaleźć w pracy Wybiralą i wsp. z 1989. Rozumowanie autorów było następujące: jeżeli spowoduje się znaczne obniżenie aktywności parasympatycznej przy równoczesnym wzroście aktywności sympatycznej to wówczas wartość wskaźników HRV specyficznych w stosunku do układu parasympatycznego wyraźnie zmaleje. Te zaś wskaźniki, których wartość nie zmieni się a może nawet wzrośnie uważać trzeba za niespecyficzne. Autorzy określili więc wartości wskaźników u zdrowych osób w pozycji leżącej i podczas pionizacji biernej (70°). Stwierdzili, że odchylenie standardowe średniego interwału RR zmalało z 49 do 40 msek., średnia z wartości bezwzględnych różnic między kolejnymi interwałami RR zmalała po pionizacji z 29 do 12 msek. Wskaźniki

wyprowadzone z analizy widmowej były skonstruowane nieco inaczej niż się przyjęło a mianowicie były to: wysokość najwyższego prążka z otocznia 0.1 Hz i wysokość prążka dla 0.25 Hz. Wysokość prążka związanego z rytmem 10 s. w wyniku pionizacji wzrosła (z 5 do 16 jednostek umownych), wysokość prążka związanego z arytmia oddechową zmalała (z 5 do 1.5 jednostek umownych). Wynika stąd, że odchylenie standardowe zmalało w wyniku pionizacji w mniejszym stopniu niż średnia z wartości bezwzględnych różnic między kolejnymi interwałami RR i wysokość prążka dla 0.25 Hz. Autorzy uważają więc, że odchylenie standardowe jest najmniej czułym wskaźnikiem zmiany stanu układu parasympatycznego.

Zestawiając obserwacje uzyskane przez zespoły badawcze Fouada, Hayano i Vybirala, można przyjąć, że istnieją wskaźniki ilościowo i wiarygodnie określające poziom aktywności parasympatycznej, natomiast określenie poziomu aktywności sympatycznej na podstawie analizy HRV nie wydaje się możliwe. Wynika to ze współdziałania układu parasympatycznego w tworzeniu tych fluktuacji rytmu serca, które mogłyby zawierać informacje o aktywności układu sympatycznego, złożonej interakcji tych układów w tworzeniu fluktuacji rytmu serca, wreszcie ze słabej korelacji pomiędzy uśrednionym poziomem napięcia sympatycznego a amplitudą wolniejszych fluktuacji. Uświadomienie sobie możliwości ale i problemów w stosowaniu analizy HRV do oceny aktywności parasympatycznej i sympatycznej pozwala na krytyczne spojrzenie na opisywane korelacje pomiędzy wielkością HRV a chorobami serca.

Już dość dawno zauważono, że pacjenci kardiologiczni po przebytym zawale serca mają mniejsze szanse przeżycia następnego zawału gdy ich HRV jest zmniejszona. Wolf i wsp. (1978) jako pierwsi dostarczyli dowodów że brak HRV u chorych w pierwszej dobie zawału serca jest związany ze znacznie większą śmiertelnością w porównaniu ze śmiertelnością pacjentów u których HRV obserwowano (15.5 % vs. 4 %), przy czym ta zależność pozostawało również po uwzględnieniu wpływu innych czynników (rozległość zawału, stopień niewydolności serca) na śmiertelność. Kleiger i wsp. (1987) oceniali u dużej grupy

chorych (850) po przebytych zawale serca współzależność między śmiertelnością a odchyleniem standardowym (SD) średniego interwału RR z 24 godzinnego zapisu EKG dzieląc tychże pacjentów na trzy grupy; tych u których SD było > 100 ms, tych u których SD mieściło się w zakresie 50 - 100 ms i tych u których SD < 50 ms. Śmiertelność w grupie pierwszej była czterokrotnie mniejsza niż w grupie trzeciej. Korelacja śmiertelności z SD była wyższa niż korelacja śmiertelności z frakcją wyrzutową, długością średniego interwału RR i występowaniem komorowych zaburzeń rytmu.

Te obserwacje są przekonującym argumentem za tym, że ocena HRV pozwala przewidywać szanse przeżycia osób z przebyłym zawałem serca. Próba wyjaśnienia tych obserwacji jest hipoteza według której osoby o większej HRV mają wyższe napięcie parasympatyczne, które chroni je przed zaburzeniami rytmu w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego.

Znaczenie wysokiej aktywności parasympatycznej w przeciwdziałaniu wystąpienia migotania komór podczas niedokrwienia mięśnia sercowego efektownie potwierdza doświadczenie Vanoli i wsp. (1991). Stworzyli oni grupę 54 psów, które przeżyły doświadczalny zawał przedniej ściany serca i u których wystąpiło migotanie komór wywołane okluzją tętnicy wieńcowej okężnej podczas testu wysiłkowego. Psy przydzielono do grupy kontrolnej i do grupy, w której stymulowano prawy nerw błędny przy pomocy wszczepionego urządzenia. Powtórzona kombinacja okluzji i testu wysiłkowego spowodowała migotanie komór u 22 z 24 psów grupy kontrolnej, zaś w grupie, w której stymulowano nerw błędny u 3 z 30. Psy z grupy, w której stymulowano nerw błędny poddano raz jeszcze takiemu samemu doświadczeniu jednak bez stymulacji nerwu błędnego. Tym razem migotanie komór wystąpiło u 26 psów.

Związek między wielkością HRV a podatnością na wystąpienie migotania komór wywołanego niedokrwieniem mięśnia sercowego w czasie wysiłku fizycznego badali Hull i wsp. (1990). Wywoływali oni doświadczalny zawał serca u psów a po miesiącu badali czy niedokrwienie mięśnia sercowego w połączeniu z wysiłkiem fizycznym jest w stanie spowodować migotanie komór. Migotanie

komór wystąpiło u połowy psów. Te psy określone zostały jako podatne na wystąpienie migotania komór, pozostałe zaś jako odporne. HRV badano na parę dni przed doświadczalnym zawałem i w miesiąc po zawale a więc bezpośrednio przed próbą wywołania migotania komór. Określano długość średniego interwału RR, jego odchylenie standardowe i współczynnik zmienności. Wielkości te przed zawałem nie różniły się w grupie psów podatnych i odpornych na migotanie komór. Zawał wywoływał znaczne i statystycznie istotne zmniejszenie tych wskaźników w grupie psów podatnych na migotanie podczas gdy w grupie psów odpornych na migotanie zmiany te nie wystąpiły. W efekcie w 30 dni po zawale średni interwał RR, jego odchylenie standardowe i współczynnik zmienności były mniejsze w grupie psów podatnych w porównaniu z grupą psów odpornych. Autorzy twierdzą jednak na podstawie swoich wcześniejszych badań (również na psach), że czułość odruchu z baroreceptorów, w części eferentnej tworzonego przez układ parasympatyczny, pozwala na określenie ryzyka nagłej śmierci sercowej nie tylko po zawale ale również przed zawałem. Ocena tej czułości ma więc wyższą wartość niż analiza HRV.

Powstaje pytanie, czy zastosowanie innych wskaźników HRV, o większej specyficzności w stosunku do układu parasympatycznego nie spowodowałoby, że również i te wskaźniki miałyby większe znaczenie rokownicze w przewidywaniu nagłej śmierci sercowej jeszcze przed zawałem serca.

Niejasny jest związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy chorobami serca (niewydolność, choroba wieńcowa, zawał) a zmniejszoną HRV. Istnieją argumenty, przemawiające za tym, że choroby te są przyczyną zmniejszenia HRV. Przykładem takiego argumentu jest obserwacja z omawianej już pracy Hulla, wskazująca że istotne zmniejszenie HRV wystąpiło u części zwierząt po zawale serca. Wiadomo też, że u osób po zawale przedniej ściany mięśnia sercowego HRV jest mniejsza niżli u osób po zawale dolnej ściany mięśnia sercowego oraz, że różnica ta w miarę zdrowienia serca maleje. (Lombardi i wsp. 1987).

Istnieje jednak pogląd przeciwny. Hayano i wsp. (1991) dokonując analizy widmowej HRV stwierdzili, że amplituda

arytmii oddechowej koreluje ujemnie z rozległością zmian miażdżycowych i że korelacja ta jest silniejsza niż korelacja ze stopniem zwężenia tętnic wieńcowych. W opinii autorów przemawia to za tym, że zmniejszenie HRV (czyli zmniejszenie aktywności parasympatycznej) może być przyczyną choroby wieńcowej.

Podsumowując: jest prawdopodobne, że zmniejszenie HRV i zmniejszenie aktywności parasympatycznej może być zarówno skutkiem jak i przyczyną chorób serca.

Niezależnie od tego czy zmniejszona aktywność parasympatyczna zwiększa ryzyko groźnych dla życia arytmii lub/i sprzyja powstawaniu zmian miażdżycowych, może się okazać, że wzrost tej aktywności ma znaczenie terapeutyczne. Możliwość farmakologicznego zwiększenia aktywności parasympatycznej opisali Wybiral i wsp. (1990) podając przezskórnie w sposób ciągły niewielką dawkę skopolaminy, która podobnie jak atropina, w niewielkim stężeniu ma efekt parasympatykomimetyczny. Podawana skopolamina spowodowała w spoczynku, w pozycji leżącej wzrost średniego interwału RR o 19%, odchylenia standardowego średniego interwału RR o 39 %, średniej z bezwzględnych wartości różnic między kolejnymi interwałami RR o 85%, prążka odpowiadającego 0.1 Hz w widmie HRV o 86% i prążka odpowiadającego 0.25 Hz aż o 251%. Wzrost aktywności parasympatycznej był jednak okupiony współwystępującymi efektami antycholinergicznymi: suchością ust i nieostrym widzeniem co raczej eliminuje ten sposób zwiększania napięcia parasympatycznego z praktyki lekarskiej. Nasuwa się pytanie, czy np. techniki relaksacyjne, zmiana trybu życia itp. mogłyby spowodować wzrost aktywności parasympatycznej.

Podobnie jak w diabetologii, tak i w kardiologii trwa poszukiwanie najlepszych metod określenia HRV. Wielu badaczy wykorzystuje do tego celu 24 godzinny zapis EKG. Stosowano różne metody analizy HRV (patrz HRV Physician's Guide, 1990; Van Hoogenhuyze i wsp. 1989), najczęściej obliczając, na różne sposoby, odchylenie standardowe średniego interwału RR, konstruując ponadto wskaźniki oparte na badaniu różnic pomiędzy

kolejnymi interwałami RR. W nowszych badaniach zastosowano również analizę widmową tych zapisów (Nademanee i wsp. (1988), Guzzetti i wsp. (1988)).

Możliwość analizy 24-godzinnej zapisu EKG pozwala postawić pytanie jaka pora doby jest najbardziej korzystna dla przeprowadzenia analizy HRV i jak długi okres należy brać pod uwagę. Malik i wsp. (1990) porównując zapisy EKG dwóch grup chorych po zawałe serca, jednej w której badani zmarli bądź wystąpił u nich utrzymujący się częstoskurcz komorowy i drugiej, w której u pacjentów nie wystąpiły powikłania, stwierdzili, że największe różnice w HRV wyrażone jako odchylenie standardowe otrzymuje się biorąc pod uwagę 8 - godzinne zapisy, rozpoczynające się o 6 rano. Pipilis i wsp. (1991) porównując pacjentów z zawałem przedniej ściany serca z pacjentami z zawałem dolnej ściany serca stwierdzili, że odchylenie standardowe średniego interwału RR obliczone dla pomiaru trwającego 4 godziny w nocy (od 1 do 5 rano) bardziej się różni między tymi grupami niż odchylenie standardowe dla okresu 8 - 12 rano. Ponadto badacze ci stwierdzili, że większą wartość rokowniczą wystąpienia powikłań ma odchylenie standardowe średniego interwału niż odchylenie standardowe średniej różnicy między kolejnymi interwałami. Ta ostatnia obserwacja wskazuje, że drugi z wymienionych wskaźników HRV, bardziej specyficzny w stosunku do układu parasympatycznego, w tej sytuacji okazuje się gorszy od wskaźnika mniej specyficznego.

2.5. Zmiany HRV w ciągu doby

Kwestia wyboru odpowiedniej pory do badania HRV ma oczywiste znaczenie. Wiąże się ona z pytaniem czy HRV podlega zmianom okołodobowym. Malpas i Purdie (1990) badając zmiany okołodobowe odchylenia standardowego średniej różnicy pomiędzy kolejnymi interwałami RR stwierdzili występowanie wyraźnego cyklu charakteryzującego się wzrostem wartości tego wskaźnika w czasie snu. Przebieg zmian dobowych tego wskaźnika podobny był do przebiegu zmian długości średniego interwału RR. Podobnie

Pipilis i wsp. (1991) badając osoby po przeżytym zawale wykazali różnicę w odchyleniu standardowym pomiędzy godzinami nocnymi (1 - 5) a godzinami przedpołudniowymi (8 - 12), przy czym stwierdzili oni, iż odchylenie standardowe było większe nocą. Do innych wniosków prowadzą badania Malik i wsp. (1990), którzy określając HRV u chorych po zawale serca stwierdzili, że jest ona większa w ciągu dnia, ze szczególnie wyraźnym wzrostem między godziną 4 a 6. Nademmanee (1988) na podstawie analizy widmowej 24 godzinnego zapisu EKG stwierdził, że zmiany dobowe występują tylko w amplitudzie fluktuacji szybkich, amplituda ta była wyższa w nocy niż w dzień. Amplituda rytmu 10 s. nie podlegała zmianom dobowym. Hayano i wsp. (1990), którzy przeprowadzili analizę widmową HRV w okresie od 7 rano do 23 a więc bez 8 godzin nocy stwierdzili, że amplituda arytmii oddechowej wyrażona jako procent długości średniego interwału RR, istotnie zmniejszała się w ciągu dnia (od 3.2 % wczesnym rankiem do 2.7 % późnym popołudniem) natomiast amplituda rytmu 10 s. nie zmieniała się w ciągu dnia. Do częściowo odmiennego wniosku doprowadziła Guzzettiego i wsp. (1988) analiza widmowa 24 godzinnego zapisu EKG. Podobnie jak w badaniach Nademmanee stwierdzili oni, że amplituda szybkich fluktuacji była wyższa nocą niż za dnia, ale jednocześnie wykazali, że amplituda fluktuacji wolniejszych wykazuje wyraźne zmiany dobowe i jest większa w ciągu dnia niż nocą. Wreszcie Van Hoogenhuyze i wsp. (1989) twierdzi, że gdyby zamiast przebiegu odchylenia standardowego wzięłoby się pod uwagę współczynnik zmienności średniego interwału RR wówczas zmienność okołodobowa widoczna dla odchylenia standardowego uległaby zanikowi. Innymi słowy rytm dobowy zmienności rytmu serca jest wynikiem zmian długości średniego interwału RR.

Pewna sprzeczność, w jakiej do siebie pozostają powyżej cytowane obserwacje, wynikać może ze stosowania różnych wskaźników HRV bądź różnych metod ich obliczania. Wiadomo także, że poziom aktywności fizycznej, pozycja ciała, czas i wielkość spożywanych posiłków a prawdopodobnie wiele innych czynników kształtować może dobowy obraz HRV. Obserwacje Hayano i wsp. (1990) wskazują z jak skomplikowaną materią mają do

czynienia badacze HRV. Autorzy ci zbadali wpływ spożycia posiłku na HRV; arytmia oddechowa malała w 30 minut po spożyciu posiłku ale zmniejszenie to było widoczne tylko w pozycji leżącej natomiast amplituda rytmu 10 s. wzrastała w 90 minut po spożyciu posiłku i efekt ten występował zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.

Wygląda na to, że uzgodnienie opisu zmian dobowych HRV musi poczekać, aż co najmniej dwie grupy badaczy zastosują w swoich badaniach identyczną metodę określania HRV i podobny schemat codziennych czynności.

Obserwacje 24 godzinne są konieczne gdy chcemy dowiedzieć się jaki jest poziom aktywności parasympatycznej i sympatycznej w czasie normalnej aktywności człowieka; szczególnie ważne będzie to wtedy, gdy potwierdzona zostanie hipoteza w myśl której wpływ wysokiej aktywności parasympatycznego miałby działanie chroniące przed chorobami serca. Jeszcze większego znaczenie w kardiologii nabierze analiza HRV wówczas gdy ustalone zostaną metody utrzymywania aktywności układu parasympatycznego na wysokim poziomie.

2.6. Międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza zmienność obrazu HRV

Na wstępie należy zdać sobie sprawę, że powtarzający się w kolejnych pracach opis widma HRV jako składającego się ze szczytu związanego z arytmia oddechową, ze szczytu rytmu 10 - sekundowego i ze szczytu związanego z różnymi, praktycznie już między sobą nierozróżnialnymi wolnymi fluktuacjami jest opisem wyidealizowanym, nie zawsze zgodnym z obrazem widma HRV obserwowanym w rzeczywistości. Taki wyidealizowany obraz widma HRV stanowi jednak użyteczny schemat opisu rzeczywistych widm HRV.

Rompelman i wsp. (1980) analizując widma HRV u 40 osób wyróżnili 4 typy widm; pierwszy, o niskich szczytach arytmii oddechowej i rytmu 10 s., drugi charakteryzujący się wysokim szczytem 0.1 Hz i przeciętnie wysokim szczytem arytmii oddechowej, trzeci, w którym szczyt arytmii oddechowej był wysoki a szczyt 0.1 Hz niski, wreszcie typ czwarty o wysokich

obu szczytach. Autorzy próbowali znaleźć związek pomiędzy typem widma HRV a charakterystyką badanych. Wyraźną różnicę stwierdzili tylko pomiędzy badanymi z widmem HRV pierwszego i czwartego typu; ci pierwsi byli starsi i mniej sprawni intelektualnie.

Autorzy nie wspominają czy charakterystyka indywidualnego widma HRV była powtarzalna choć przecież tylko stwierdzenie powtarzalności widma uzasadnia traktowanie jego charakterystyki jako cechy osobniczej i porównywanie jej z innymi cechami osobniczymi. Kwestia czy indywidualna HRV jest powtarzalna ma fundamentalne znaczenie dla interpretacji informacji zawartych w HRV. Zagadnienie to jest jednak dość konsekwentnie pomijane bądź traktowane wymijająco.

Wynika to zapewne z implicite przyjętego założenia, że charakterystyka HRV zależy wyłącznie od chwilowego poziomu aktywności układu autonomicznego. Alternatywą założenia o istnieniu "standardowego modelu" widma jest założenie istnienia osobniczej charakterystyki widma albo/i indywidualnego, charakterystycznego dla konkretnej osoby sposobu transformowania zmian aktywności układu autonomicznego w HRV. Oczywiście, pragnąc stosować analizę HRV do oceny stanu układu autonomicznego wygodniej byłoby przyjąć to pierwsze założenie lecz jak na razie brak dowodu, że jest ono prawdziwe.

Ewing i wsp. (1981) porównali wyniki różnych sposobów analizy HRV uzyskane w dwóch kolejnych dniach i stwierdzili brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy wynikami z różnych dni. Ten brak różnic jest co prawda warunkiem koniecznym istnienia powtarzalności wewnątrzosobniczej ale nie wystarcza on do stwierdzenia powtarzalności wyników a świadczy jedynie o braku określonego trendu zmian. Podobny sposób podejścia do powtarzalności wskaźników HRV prezentują Pagani i wsp. (1986). Autorzy ci nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy wartościami średnimi różnych wskaźników HRV u 10 badanych w dwóch testach wykonanych w odstępie od tygodnia do roku.

Ci sami autorzy opisując metodykę, podają, że aby ocenić stopień stacjonarności charakterystyki HRV sprawdzali czy

poszczególne składowe dwóch widm HRV dwóch po sobie następujących 5-cio minutowych okresów różniły się o więcej niż 5%. Wielka szkoda, że autorzy nie podali wartości średniej tych różnic i zakresu w jakim się one mieszczą, można jedynie przypuszczać, że próg 5% różnicy rzadko był osiągniany, skoro wprowadzono go jako kryterium.

Wysoką korelację ($r = 0.97$) dla obserwacji kilkuminutowych i dokonywanych w odstępie kilku dni uzyskał Kenney (1985) badając amplitudę arytmii oddechowej podczas oddychania w tempie wyznaczonym przez prowadzącego badanie.

Trochę inne wrażenie na temat powtarzalności składowych widma można odnieść na podstawie informacji zawartej w pracy Rompelmana i wsp. (1982). Przedstawiono w niej dwa widma charakteryzujące HRV w kolejno po sobie następujących okresach. Szczyt 0.1 Hz jest w pierwszym widmie 3 - 4 krotnie wyższy niż w drugim. Jest to jednak tylko przykład ilustrujący możliwości techniczne, praca ma charakter metodyczny i autorzy nie zajmują się systematycznie powtarzalnością kształtu widma toteż nie wiadomo czy cytowana wyżej obserwacja reprezentuje zwykły czy raczej wyjątkowy stan rzeczy.

Wewnętrznie sprzeczne wydają się być natomiast dane uzyskane przez Van Hoogenhuyze i wsp (1989), którzy scharakteryzowali powtarzalność miar HRV na podstawie 24 godzinnego EKG. Miary te były pewnymi modyfikacjami odchylenia standardowego średniego interwału RR. Z jednej strony autorzy podają wyniki świadczące o dużej powtarzalności wartości wskaźników HRV; różnice pomiędzy średnimi wartościami wskaźników, obliczonymi dla dwóch, bezpośrednio po sobie następujących dób, mieściły się w zakresie 2 - 4 % dla osób zdrowych a współczynniki korelacji pomiędzy wartościami z pierwszej i z drugiej doby w zakresie 0.88 - 0.90. Z drugiej strony autorzy stwierdzają u osób z dużą HRV różnice między wartościami wskaźników dla dwóch kolejnych dni sięgające 40 % zaś u osób z małą HRV - 19%. Jak pogodzić te dane z podanymi wysokimi korelacjami - nie wiadomo.

Jedną z przyczyn zmniejszających powtarzalność wskaźników HRV mógłby być stan emocjonalny badanego, czynnik trudny do

określenia a tym bardziej do kontrolowania. Hull i wsp. (1990) określali zdolność wskaźnika HRV do przewidywania wystąpienia migotania komór sprowokowanego niedokrwieniem mięśnia sercowego u psów, które przeżyły doświadczalnie wywołany zawał serca. Wartości tego wskaźnika obliczali dla dwóch identycznych testów, przeprowadzonych dzień po dniu. Stwierdzili, że trafność przewidywania była znacznie większa wtedy, gdy pod uwagę brano wartość wskaźnika uzyskaną w czasie powtórnego testu co implikuje, że wartości wskaźników dla testu pierwszego i drugiego różniły się. Oznacza to, że w przypadku psów na HRV miała wpływ reakcja na nową sytuację a zatem winno się brać pod uwagę wyniki uzyskane dopiero po przyzwyczajeniu zwierzęcia do otoczenia i procedury doświadczalnej.

Nie ma powodu aby sądzić, że powtarzalność wszystkich wskaźników HRV jest jednakowa. Być może powtarzalność niektórych z nich jest mniejsza, np na skutek większej czułości w stosunku do, z natury swojej, labilnego czynnika. Wybiral i wsp (1990) badali przy pomocy analizy wariancji powtarzalność niektórych wskaźników HRV, porównując dane z 3 ciągów, każdy po 128, interwałów RR, oddzielonych od siebie 30 minutowymi przerwami. W nadzwyczaj lakonicznym opisie wyników podają oni, jak można domniemywać, prawdopodobieństwo przypadkowego powstania zaobserwowanych różnic. Autorzy nie wyjaśniają związku pomiędzy takim prawdopodobieństwem a powtarzalnością wskaźników. Interesująca jest gradacja prawdopodobieństw; średni interwał RR: $p = 0.98$, jego odchylenie standardowe: $p = 0.91$, średnia z wartości bezwzględnych różnic między kolejnymi interwałami RR: $p = 0.89$, miara amplitudy rytmu 10 s. : $p = 0.7$, miara amplitudy arytmii oddechowej: $p = 0.35$. Można sądzić, że szczególnie ważna z uwagi na swoją specyficzną w stosunku do układu parasympatycznego, miara amplitudy arytmii oddechowej ma najmniejszą powtarzalność. Dziwić jednak może duża różnica w wartościach prawdopodobieństwa p pomiędzy średnią z wartości bezwzględnych różnic między kolejnymi interwałami a miarą amplitudy arytmii oddechowej (0.89 vs. 0.35), gdyż wartości tych dwu wskaźników zależą (choć nie w jednakowym stopniu) od amplitudy szybkich fluktuacji rytmu

serca. Nieoczekiwana jest też konkluzja autorów, że wyniki ich są zgodne z danymi o długookresowej powtarzalności parametrów HRV podanymi przez Paganiego i wsp. (1986), a dotyczącymi powtarzalności pomiarów wykonywanych w odstępie wielu dni a nawet miesięcy.

2.7. Cel pracy

Przedstawione wyżej dane wskazują na to, że wykorzystanie HRV w badaniach naukowych i w praktyce klinicznej zależy w znacznym stopniu od sposobu analizy tego zjawiska. HRV ma swoją - dość złożoną - charakterystykę, której obraz zależy od aktywności układu sympatycznego i parasympatycznego oraz od właściwości węzła zatokowo - przedsionkowego. Bardzo wiele czynników wpływa na HRV : począwszy od łatwej do kontrolowania pozycji ciała a skończywszy na nieznanym badającemu stanie emocjonalnym badanego. Analiza HRV sprowadza się do konstrukcji wskaźników ilościowo charakteryzujących to zjawisko bądź jako całość bądź opisujących poszczególne elementy jego charakterystyki. Dobry wskaźnik, tak jak każda miara, powinien pozwalać na pomiary wiarygodne i dające się interpretować. Musi on zatem być specyficzny w stosunku do czynnika, którego wielkość ma zmierzyć i musi być czuły na zmiany wielkości tego czynnika. W przypadku HRV ideałem byłoby skonstruowanie wskaźników określających poziom aktywności parasympatycznej i sympatycznej. Wydaje się jednak, że możliwe jest wydzielenie tylko tej składowej HRV, która tworzona jest wyłącznie przez układ parasympatyczny i oszacowanie przy pomocy różnie konstruowanych wskaźników poziomu aktywności tego układu. Związek pomiędzy aktywnością sympatyczną a HRV pozostaje niejasny a rozdzielenie wpływu układu sympatycznego i parasympatycznego na powstawanie zmian rytmu serca jest trudne z powodu ich interakcji. Bardzo często o przydatności pomiaru decyduje jego powtarzalność np. gdy chodzi o śledzenie wolno postępujących zmian lub o stwierdzenie wpływu jakiegoś czynnika. Jest oczywiste, że nie powinno się dążyć do zwiększenia powtarzalności pomiarów kosztem konstruowania

wskaźników o zmniejszonej specyficzności i czułości. Właściwą drogą jest określenie takich warunków, w którym pomiar przy użyciu danego wskaźnika osiągnie największą powtarzalność. Zanim jednak takie warunki zostaną określone, można porównać powtarzalność pomiarów wykonanych w tych samych warunkach przy użyciu różnych wskaźników. Pozwoli to sprawdzić czy istnieje związek pomiędzy czułością i specyficznością wskaźnika a powtarzalnością pomiarów uzyskanych przy jego pomocy.

Cel obecnej pracy można zatem ująć w czterech punktach:

- 1) opracowanie metody automatycznego obliczania wybranych wskaźników HRV przy użyciu prostego w użyciu systemu pomiarowo-obliczeniowego składającego się z komputera zgodnego ze standardem IBM, wyposażonego w przetwornik analogowo - cyfrowy i wykorzystującego standardowy apart EKG,
- 2) porównanie tych wskaźników pod względem czułości na zmiany aktywności układu parasympatycznego i powtarzalności wewnątrzsobniczej ich wartości,
- 3) ocena specyficzności w stosunku do układu parasympatycznego tradycyjnych wskaźników HRV,
- 4) konstrukcja i ocena nowych wskaźników.

3. METODA

3.1. Badani i przebieg badania.

W badaniach wzięło udział 25 zdrowych, młodych (średni wiek 22 ± 2 lata, masa ciała 75 ± 6 kg, wzrost 175 ± 5 cm) mężczyzn. Badani poddawani byli trzem rodzajom testów, w których oceniano HRV przy różnej częstotliwości i głębokości oddechów:

1. oddychanie spontaniczne,
2. oddychanie wolne i głębokie, zgodnie z sygnałem z generatora wyświetlanym na monitorze, z częstotliwością 6 razy na minutę (0.1 Hz), objętość oddechowa ok. $1/2$ pojemności życiowej płuc,
3. oddychanie 15 razy na minutę (0.25 Hz), zgodnie z sygnałem generatora wyświetlanym na monitorze, objętość oddechowa ok. $1/4$ pojemności życiowej płuc.

Objętość oddechową kontrolowano przy pomocy pneumatowolumetru PTV-2 produkcji WIML.

Każdy z tych testów został przeprowadzony w pozycji leżącej i stojącej. Badania wykonano u każdego badanego dwukrotnie. Sesja badawcza miała następujący przebieg: badany wykonywał trzy wyżej opisane testy na leżąco a następnie na stojąco. Pierwszym testem było oddychanie spontaniczne, drugim oddychanie wolne zaś trzecim oddychanie 15 razy na minutę. Kolejność testów w pozycji stojącej była taka sama jak w leżącej. Przerwy pomiędzy testami były nie mniejsze niż 2 minuty, a po zmianie pozycji z leżącej na stojącą rejestracji dokonywano po upływie 5 minut. Druga identyczna sesja była powtarzana najwcześniej dnia następnego, o podobnej porze dnia, między godziną 10 a 12. Starano się też zachować identyczne warunki w pomieszczeniu, w którym przeprowadzano badania.

Sygnał EKG zbierano przy pomocy standardowego monitora EKG i rejestrowano przez 3 minuty na taśmie magnetycznej w technice FM. Tak zebrane zapisy sygnału EKG analizowano później przy pomocy odpowiednio zaprogramowanego komputera zgodnego ze standardem IBM XT wyposażonego w przetwornik analogowo-cyfrowy.

Program, napisany przez autora pracy w języku Turbo Pascal, umożliwia określenie on-line długości interwałów RR, zapamiętanie ich w pamięci komputera i w razie potrzeby zapisanie ich na dyskietce. Program pozwala na sprawdzenie poprawności określenia długości interwałów RR i korektę błędów. Program umożliwia różnorodną analizę HRV oraz zapisanie wyników w sposób pozwalający na ich import przez komercyjne programy statystyczne. Dalsze informacje o programie znajdują się w rozdziale następnym.

3.2. Definicje wskaźników HRV.

Poniżej przedstawiono wskaźniki HRV zastosowane do opisu wyników testów, ich definicje oraz, gdy to konieczne, sposób przetworzenia danych prowadzący do obliczenia danego wskaźnika. Wskaźniki zostały podzielone na cztery grupy.

3.2.1. Grupa A.

Do grupy A zaliczone zostały 4, proste w konstrukcji, tradycyjne wskaźniki HRV.

1. SDRR - odchylenie standardowe średniego interwału RR obliczane według następującego wzoru:

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

gdzie: n - liczba interwałów RR, RR_i - długość i-tego interwału, \overline{RR} - średni interwał RR. SDRR wyrażone jest w milisekundach.

2. CVRR - współczynnik zmienności średniego interwału RR obliczany według następującego wzoru:

$$CVRR = \frac{SDRR}{\overline{RR}} * 100\%$$

CVRR jest wskaźnikiem bezwymiarowym, wyrażonym w procentach długości średniego interwału RR.

3. SDDIF - odchylenie standardowe średniej różnicy między kolejnymi interwałami RR obliczane według następującego wzoru:

$$SDDIF = \sqrt{\frac{1}{n-2} \sum_{i=1}^{n-1} (D_{RR_i} - \overline{D_{RR}})^2}$$

gdzie $DRR_i = RR_{i+1} - RR_i$, n - ilość interwałów RR, \overline{DRR} - średnia różnica DRR obliczana według poniższego wzoru

$$\overline{DRR} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} DRR_i$$

SDDIF wyrażony jest w milisekundach. \overline{DRR} jest na ogół bliska zeru, tak więc SDDIF to praktycznie pierwiastek kwadratowy ze średniego kwadratu DRR.

4. CVDIF - współczynnik zmienności średniej różnicy między kolejnymi interwałami RR obliczany według następującego wzoru:

$$CVDIF = \frac{SDDIF}{\overline{RR}} * 100\%$$

CVDIF jest wskaźnikiem bezwymiarowym, wyrażonym w procentach długości średniego interwału RR.

Uwagi.

SDRR jest bardzo często używanym wskaźnikiem HRV. Zależy jest zarówno szybkich jak i wolnych zmian rytmu serca. CVRR powstał przez podzielenie SDRR przez średni interwał RR - \overline{RR} . Dzielenie to uzasadnia się tym, że skoro - jak wynika to z obserwacji - wraz ze wzrostem \overline{RR} rośnie SDRR, to podzielenie SDRR przez \overline{RR} winno sprawić, że iloraz tj. CVRR nie będzie zależny od \overline{RR} i nie będzie zawierał już informacji niesionej przez \overline{RR} .

SDDIF zależy, w odróżnieniu od SDRR, przede wszystkim od szybkich zmian rytmu serca i teoretycznie winno lepiej niż SDRR oddawać zmiany napięcia układu parasympatycznego. CVDIF powstał, podobnie jak CVRR z SDRR, przez podzielenie SDDIF przez \overline{RR} . Dzielenie to uzasadnia się tym, że wraz ze wzrostem \overline{RR} rosną różnice między kolejnymi interwałami a więc i SDDIF rośnie. Zatem dzielenie to winno usuwać wpływ \overline{RR} na CVSDIF.

3.2.2 Grupa B

Do grupy B należą wskaźniki oparte na analizie rozkładu dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR. Przez różnicę dodatnią rozumie się wydłużenie następnego interwału RR w stosunku do interwału poprzedzającego go albo, inaczej, zwolnienie rytmu serca. Różnicą ujemną jest skrócenie

następnego interwału RR czyli przyspieszenie rytmu serca. Są to nowe wskaźniki, wprowadzone w tej pracy.

Wprowadzenie tych wskaźników jest próbą wykorzystania następującej obserwacji. Często rozkład dodatnich i ujemnych różnic zmieniał się wyraźnie pod wpływem zmiany pozycji ciała przy czym zmiana rozkładu różnic dodatnich bywała wyraźniejsza niż zmiana rozkładu różnic ujemnych. Oznacza to, że wskaźniki oparte na rozkładzie różnic dodatnich winne być bardziej czułe na zmianę pozycji niż wskaźniki oparte na rozkładzie różnic ujemnych.

Wielkościami wybranymi w tej pracy do opisu rozkładu różnic dodatnich i do rozkładu różnic ujemnych są: średnia tych różnic, percentyl 80% (tj. taka wartość różnicy, powyżej której znajduje się 20% różnic od niej większych) oraz różnica maksymalna.

Czułość wymienionych tu wielkości na zmianę pozycji ciała można wyrazić jako iloraz: wartość w czasie stania przez wartość w czasie leżenia. Obliczając takie ilorazy dla wszystkich badanych, okazało się, że istotnie większą czułość na zmianę pozycji mają wielkości skonstruowane z różnic dodatnich.

Postanowiono zatem przyjąć za wskaźniki HRV następujące wielkości skonstruowane z różnic dodatnich: średnią, percentyl 80% i różnicę maksymalną. Ich cechą szczególną jest to, że odnoszą się do charakterystyki spowalniania rytmu serca.

Warto zauważyć, że spowalnianie rytmu serca jest przejawem wzrostu aktywności układu parasympatycznego, tak jak przyspieszanie rytmu serca jest efektem zmniejszenia tej aktywności. Co ciekawe, zaobserwowano - u psów - wyraźną asymetrię pomiędzy efektem skokowego wzrostu aktywności układu parasympatycznego a efektem skokowego zmniejszenia aktywności parasympatycznej (Przybyszewski 1982). Asymetria ta polega na tym, że częstość skurczów serca szybciej maleje (i szybciej osiąga nową, niższą wartość) na skutek skokowego wzrostu napięcia parasympatycznego aniżeli rośnie w wyniku skokowego obniżenia tego napięcia. Być może asymetria ta tłumaczyć by mogła mniejszą liczbę większych różnic dodatnich w porównaniu z większą liczbą mniejszych różnic ujemnych obserwowaną w pozycji

leżącej a więc w sytuacji gdy HRV powodowana jest głównie przez układ parasympatyczny. Zmniejszenie różnicy między liczbą i wielkością różnic dodatnich i ujemnych, obserwowane w pozycji stojącej mogłoby dowodzić mniejszej asymetrii pomiędzy spowalnianiem i przyspieszaniem rytmu serca a w konsekwencji mniejszego udziału układu parasympatycznego w tworzeniu HRV.

Do grupy B należą 3 wskaźniki związane z rozkładem dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR. Są to:

1. PDIF - średnia różnic dodatnich między kolejnymi interwałami RR, wyrażona w milisekundach. Oznaczenie PDIF albo -jak niżej- jego początek PD wyprowadzone jest od słów: positive differences.
2. PD8 - percentyl 80% różnic dodatnich między kolejnymi interwałami RR., wyrażony w milisekundach.
3. PDMX - maksymalna różnica dodatnia między kolejnymi interwałami RR, wyrażona w milisekundach.

3.2.2 Grupa C

Do grupy tej zaliczono wskaźniki wymagające wykonania analizy widmowej ciągu interwałów RR. Analiza widmowa umożliwia obiektywne i ilościowe określenie charakterystyki HRV poprzez określenie częstotliwości i amplitud fluktuacji rytmu serca składających się na HRV.

Dzięki analizie widmowej możemy całą zmienność analizowanego sygnału rozdzielić na poszczególne częstotliwości i związać z wybranymi zakresami (czyli pasmami) częstotliwości sumując wszystkie amplitudy (częściej ich kwadraty) związane z częstotliwościami zawartymi w wybranym paśmie.

Istnieją różne metody uzyskania widma HRV. Często stosuje się szybką transformatę Fouriera (Fast Fourier Transform - FFT) ze względu na, jak wskazuje nazwa, krótki czas obliczeń. Ta właśnie metodę zastosowano w niniejszej pracy.

W metodzie FFT zakłada się, że wartości transformowanej funkcji pochodzą z równo od siebie odległych momentów, jednakże informacja o HRV zapisana jest w postaci ciągu liczb oznaczających kolejne długości interwałów RR z natury rzeczy mających różne długości. Aby obliczyć wartość nowej, przeznaczonej do transformacji funkcji w chwili t_j , oznaczonej

przez $RR(t_j)$, zastosowano następującą regułę:

$$RR(t_j) = RR_i \text{ o ile } \sum_{k=1}^{i-1} RR_k < t_j \leq \sum_{k=1}^i RR_k$$

Wzór ten mówi, że j -ta próbka w czasie $t_j = \Delta t * j$, gdzie Δt interwał pomiędzy kolejnymi próbkami, ma wartość taką, jaką ma i -ty interwał RR , na czas trwania którego wypadło j -te próbkowanie.

Częstość próbkowania dobrana jest tak aby w ciągu 180 sek uzyskać 512 próbek. Ta liczba próbek (równa 2^9) jest potęgą liczby dwa, dzięki czemu możliwe jest zastosowanie standardowego algorytmu FFT. Taka częstotliwość próbkowania oznacza, że kolejne próbki są pobierane mniej więcej 3 razy na sekundę, a to z kolei oznacza, że nawet gdyby serce biło 2.5 razy na sekundę to jest 150 razy na minutę, to i tak każdy interwał RR byłby co najmniej raz spróbkowany.

Występowanie trendu liniowego zniekształca wyniki analizy widmowej. Zastosowano następujące postępowanie: w skonstruowanej w wyżej opisany sposób funkcji interwałów RR obliczono współczynniki a i b równania $y'(t_j) = a + b * t_j$ minimalizujące wyrażenie

$$G(a,b) = \sum_{j=0}^N (RR(t_j) - y'(t_j))^2$$

Zastosowano następujące wzory :

$$a = \frac{2 * (2 * N + 1) * \sum_{j=0}^N RR(t_j) - 6 * \sum_{j=0}^N RR(t_j) * j}{(N + 1) * (N + 2)}$$

$$b = \frac{6 * (2 * \sum_{j=0}^N RR(t_j) * j - N * \sum_{j=0}^N RR(t_j))}{N * (N + 1) * (N + 2)}$$

a następnie funkcję $RR(t_j)$ przekształcono w funkcję $rr(t_j)$:

$$rr(t_j) = RR(t_j) - a - b * j$$

Ta nowa funkcja ma wartość średnią równą 0 i pozbawiona

jest trendu liniowego.

Z uwagi na czas trwania próbkowania - 180 sekund - rozdzielczość widma wynosi $1/180$ s, t.j. $\Delta f = 0.0056$ Hz. Z kolei z faktu, iż częstość próbkowania wynosi $180s/512$ tzn. kolejne próbki pobierane są co 0.351 s t.j. z częstotliwością ok 3 Hz wynika, że zakres analizy rozciąga się od 0 do 1.5 Hz. Przyjmuje się jednak, że informacja zawarta w paśmie $0 - 0.4$ Hz całkowicie wystarcza do opisanego typowych fluktuacji rytmu serca. Interpretując dyskretne widmo mocy funkcji $rr(t_j)$ należy pamiętać, że wartości funkcji $hrv(f_k)$, będącej transformata funkcji $rr(t_j)$, są w istocie wartościami scałkowanej w kolejnych pasmach o szerokości 0.0056 Hz funkcji gęstości mocy funkcji $rr(t_j)$.

Jeżeli zdefiniujemy wariancję funkcji $rr(t_j)$ oznaczoną przez var (pamiętając, że wartość średnia $rr(t_j) = 0$) przy pomocy poniższego wzoru

$$var = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N rr^2(t_j)$$

to zgodnie z twierdzeniem Parsewala zachodzi następująca równość

$$var = \frac{1}{N^2} \sum_{k=1}^N |hrv(f_k)|^2$$

Jak widać, całkowita zmienność (t.j. var) funkcji $rr(t_j)$ równa jest sumie kwadratów modułów wartości funkcji hrv dla N dyskretnych częstotliwości f_k , gdzie $f_k = \Delta f * k$ czyli $f_k = k/(\Delta t * N)$. Kwadrat modułu wartości $hrv(f_k)$ t.j. $|hrv(f_k)|^2$ mówi ile zmienności funkcji rr wiąże się z częstotliwością f_k . A zatem twierdzenie Parsewala oznacza, że całkowita zmienność sygnału równa się sumie zmienności związanych z poszczególnymi częstotliwościami widma sygnału. Można zatem z całej zmienności sygnału, t.j. z jego wariancji, wydzielić wariancje cząstkowe będące zsumowanymi zmiennościami związanymi z częstotliwościami zawartymi w wybranych pasmach częstotliwości. Przy okazji warto zwrócić uwagę, że z twierdzenia Parsewala wynika, że odchylenie standardowe średniego interwału RR jest pierwiastkiem kwadratowym z całkowitej wariancji HRV a zatem zawiera w sobie wszystkie fluktuacje, zarówno szybkie jak i wolne.

W analizie widmowej HRV w czasie oddychania spontanicznego

przyjęto podział na pasma częstotliwości spełniający dwa kryteria. Po pierwsze: pasmo wyższych częstotliwości zawiera możliwe częstości oddechowe, spotykane zazwyczaj w czasie spontanicznego oddychania w spoczynku tj częstości wokół 15 oddechów na minutę - 0.25 Hz, zaś pasmo częstotliwości niższych zawiera częstotliwość 0.1 Hz, tj. częstotliwość tzw. rytmu 10 sekundowego. Po drugie: pasma te przylegają do siebie. Przyjęto arbitralnie następujące granice pasm: pasmo M 0.07 - 0.15 Hz, pasmo R 0.15 - 0.4 Hz. Moc związana z częstotliwościami niższymi niż 0.07 Hz nie była poddawana analizie.

Wariancja cząstkowa pasma M - P_M - obliczana jest według poniższego wzoru:

$$P_M = \frac{1}{N^2} \sum_{k=a}^b |hrv(f_k)|^2$$

Wartości a i b otrzymuje się dzieląc wartość granicy pasma np. 0.07 Hz przez rozdzielczość widma Δf wynoszącą 0.0056 Hz. Zatem wartości a i b to odpowiednio 13 (0.07/0.0056) i 27 (0.15/0.0056). Wzór opisujący P_R - wariancję cząstkową pasma R jest taki sam jak wzór na P_M z tym, że a = 28 (0.15/0.0056) a b = 74 (0.4/0.0056). Oczywiście graniczne częstotliwości są wielokrotnościami Δf a więc np. początek pasma M to w istocie nie 0.07 Hz a $13 * 0.0056$ tj. 0.0728 Hz a początek następnego pasma jest o Δf większy od wartości końcowej pasma poprzedzającego.

Zamiast używać wariancji cząstkowych P_M i P_R postanowiono w tej pracy używać wskaźników nazwanych współczynnikami zmienności cząstkowej. Nazwa: współczynnik zmienności cząstkowej uzasadniona jest tym, że relacja pomiędzy współczynnikiem zmienności cząstkowej a wariancją cząstkową jest analogiczna do relacji pomiędzy współczynnikiem zmienności a wariancją. Współczynniki zmienności cząstkowej oznaczono odpowiednio przez CVS_M i CVS_R . Współczynniki te obliczane są według następujących wzorów:

$$CVS_M = \sqrt{\frac{P_M}{\overline{RR}^2}} * 100\% \quad CVS_R = \sqrt{\frac{P_R}{\overline{RR}^2}} * 100\%$$

Jak widać wariancje cząstkowe P_M i P_R zostały podzielone przez kwadrat średniego interwału RR tj. przez \overline{RR}^2 a następnie z tak otrzymanego ilorazu wyciągnięty został pierwiastek kwadratowy. Takie postępowanie uzasadnione jest następująco. W licznych pracach stwierdzono, że wariancja jest tym większa im większy średni interwał RR - \overline{RR} . Ponieważ badającym HRV chodziło o znalezienie informacji ponad te zawarte w \overline{RR} przyjęto standaryzować wariancję lub wariancje cząstkowe dzieląc je przez \overline{RR}^2 co usuwało w pewnym stopniu wpływ \overline{RR} na wartość wariancji. Dzięki wyciągnięciu pierwiastka kwadratowego otrzymujemy współczynnik zmienności cząstkowej, który lepiej niż wariancja cząstkowa oddaje stosunek amplitud fluktuacji o różnych częstotliwościach. Gdyby np. amplituda fluktuacji o częstotliwości 0.1 Hz była dwukrotnie większa niż amplituda fluktuacji o częstotliwości 0.25 to stosunek współczynników zmienności cząstkowej byłby jak 2 : 1, zaś stosunek wariancji cząstkowych byłby jak 4 : 1.

Dwa kolejne wskaźniki to CVS_6 i CVS_{15} - współczynniki zmienności cząstkowej obliczne w analogiczny sposób jak współczynniki zmienności cząstkowej CVS_M i CVS_R . Wskaźnik CVS_6 służy do opisu HRV podczas wolnego - 6 odd./min oddychania, zaś wskaźnik CVS_{15} służy do opisu HRV podczas oddychania 15 odd./min. CVS_6 obliczany jest dla dla pasma 0.1 Hz +/- 0.022 Hz, zaś CVS_{15} dla pasma 0.25 Hz +/- 0.022 Hz. Pasma te mają szerokość 0.044 Hz a więc są znacznie węższe od pasma M o szerokości 0.08 Hz i od pasma R o szerokości 0.25 Hz. Pasma dla wskaźników CVS_6 i CVS_{15} mogą być wąskie, gdyż z reguły podczas oddychania regularnego 6 bądź 15 razy na minutę zmienność sygnału jest silnie skupiona wokół częstotliwości oddechowej i prawie cała zawiera się w przyjętej tu szerokości pasma.

Ostatnim ze wskaźników grupy C jest wprowadzony w tej pracy współczynnik rozproszenia oznaczony przez DIS (dispersion). Służy on do opisu HRV podczas oddychania 6 odd./min. Współczynnik rozproszenia DIS to stosunek łącznej mocy w paśmie 0.2 Hz +/- 0.022 Hz i w paśmie 0.3 Hz +/- 0.022 Hz do mocy w paśmie 0.1 Hz +/- 0.022 Hz. Sens tego współczynnika będzie wyjaśnony w następnym rozdziale.

Podsumowując; do grupy C należy 5 wskaźników HRV:

1. CVS_M - współczynnik zmienności cząstkowej związanej z pasmem M (0.07 - 0.15 Hz), wyrażony w procentach, obliczany tylko dla oddychania spontanicznego,
2. CVS_R - współczynnik zmienności cząstkowej związanej z pasmem R (0.15 - 0.4 Hz), wyrażony w procentach, obliczany tylko dla oddychania spontanicznego,
3. CVS_6 - współczynnik zmienności cząstkowej związanej z pasmem wokół częstości oddechowej 6 min^{-1} (0.1 Hz \pm 0.022), wyrażony w procentach, obliczany tylko dla oddychania 6 odd/min.
4. CVS_{15} - współczynnik zmienności cząstkowej związanej z pasmem wokół częstości oddechowej 15 min^{-1} (0.25 Hz \pm 0.022), wyrażony w procentach, obliczany tylko dla oddychania 15 odd/min.
5. DIS - współczynnik rozproszenia zdefiniowany jako stosunek łącznej mocy HRV zawartej w pasmach 0.2 \pm 0.022 i 0.3 \pm 0.022 do mocy zmienności rytmu serca zawartej w paśmie 0.1 \pm 0.022 Hz. Współczynnik jest bezwymiarowy i jest obliczany tylko dla oddychania 6 odd./min.

3.2.4 Grupa D

Do grupy tej należą wskaźniki, których konstrukcja wymaga rozdzielenia ciągu interwałów RR na grupy odpowiadające kolejnym cyklom oddechowym. Taki rozdział jest - gdy nie prowadzi się równoczesnej rejestracji czynności oddechowej - praktycznie możliwy jedynie w czasie wolnego głębokiego oddychania. W czasie takiego oddychania cykliczne zmiany długości interwałów RR, zgodne z rytmem oddechów, są z reguły wyraźnie widoczne. Stąd wskaźniki grupy D były obliczane tylko w przypadku oddychania 6 odd/min.

Bardzo często spotykanym w piśmiennictwie wskaźnikiem HRV jest średnia z kilku różnic - dla kilku cykli oddechowych - pomiędzy maksymalnym i minimalnym interwałem RR, należącym do tego samego cyklu oddechowego. Wskaźnik będący średnią takich różnic był obliczany także w tej pracy i został oznaczony jako LSDI.

W literaturze dotyczącej arytmii oddechowej w czasie głębokiego, wolnego oddychania bardzo często czas trwania testu

wynosi jedną minutę. Dlatego miary stosowane do opisu wyników tego testu to z reguły wartości średnie z 6 cykli zmian interwałów RR (w jednej minucie mieści się 6 dziesięciosekundowych cykli). Ponieważ w badaniach tu opisywanych test trwał 3 minuty przyjęto, że wszystkie miary opisywane w tym punkcie będą liczone w dwóch wersjach; jako średnie odpowiednich wartości z 6 pierwszych cykli i jako średnie ze wszystkich cykli. Chodziło tu o wykorzystanie okazji do sprawdzenia czy wskaźniki będące średnimi z 18 wartości będą miały taką samą powtarzalność wewnątrzsobniczą jak wskaźniki tradycyjne będące średnią z trzykrotnie mniejszej liczby wartości.

Oznaczenia wskaźników odnoszących się do 6 pierwszych cykli składają się z oznaczenia wskaźnika odnoszącego się do 3 minut (np LSDI) i dodanej na końcu tego oznaczenia litery F symbolizującej pierwszą (first) minutę; (np LSDIF). Zatem w przypadku LSDIF średnia różnica obliczana jest tylko dla 6 pierwszych cykli oddechowych.

Odmianą wskaźnika LSDI, częściej nawet spotykaną niż ten wskaźnik, jest wskaźnik skonstruowany z tych samych danych ale przedstawionych w inny sposób. Zamiast operować długością interwałów RR operuje się ilością uderzeń serca na minutę. Również i taki wskaźnik był obliczany w tej pracy i został oznaczony jako LSDHR.

Zaproponowano w tej pracy wskaźnik nazwany INCMX a będący średnią maksymalnych wydłużeń interwałów RR, przyczym z każdej grupy interwałów związanych z kolejnym cyklem oddechowym brano jedno, maksymalne dla tej właśnie grupy, wydłużenie.

Obserwacje cyklicznych zmian długości interwałów RR w czasie głębokiego oddychania wskazują, że często czas upływający pomiędzy najkrótszym a najdłuższym interwałem cyklu oddechowego jest krótszy od czasu upływającego pomiędzy interwałem najdłuższym a najkrótszym. Asymetria ta jest szczególnie wyraźna w pozycji leżącej, zmniejsza się zaś w pozycji stojącej. W tej pracy zaproponowano wskaźnik oznaczony przez RIFC, będący średnim ilorazem długości fazy wydłużania się interwałów RR do długości całego cyklu oddechowego.

Podsumowując: do grupy D należą 4 pary wskaźników,

wskaźniki z tej samej pary są obliczona w identyczny sposób, tyle że wskaźnik z literą F na końcu nazwy obliczany jest tylko z wartości uzyskanych w pierwszej minucie testu:

1. LSDI i LSDIF - średnia różnic pomiędzy maksymalnymi i minimalnymi interwałami RR, przy czym każda z takich par: najkrótszy i najdłuższy interwał RR należy do tej samej grupy interwałów związanych z kolejnym cyklem oddechowym. Mianem wskaźnika są milisekundy.

2. LSDHR i LSDHRF - średnia różnic pomiędzy maksymalną a minimalną częstością skurczów serca HR - z każdej grupy interwałów związanych z kolejnym cyklem oddechowym pochodzi jedna taka różnica. Mianem wskaźnika są skurcze serca na minutę.

3. INCMX i INCMXF - średnia maksymalnych wydłużeń interwałów RR, z każdej grupy interwałów związanych z kolejnym cyklem oddechowym pochodzi jedno, maksymalne dla tej właśnie grupy, wydłużenie. Mianem wskaźnika są milisekundy.

4. RIFC i RIFCF - średnia ilorazów długości fazy wzrostu długości interwałów RR do długości całego cyklu oddechowego. Wskaźnik ten jest wielkością bezwymiarową.

3.2.5 System oznaczania wskaźników.

Oznaczenia wskaźników zostały rozszerzone przez dodanie na koniec oznaczenia litery U bądź liczby 6 albo 15. Rozszerzenie to mówi dla jakiego rodzaju oddychania wskaźnik był wyznaczany: U - oddychanie spontaniczne, 15 - 15 odd./min, 6 - 6 odd./min. Przykład pełnych oznaczeń: PD8U, PD815, PD86. Takie rozszerzenie jest niezbędne dla wskaźników z grup A i B gdyż wskaźniki te były używane dla wszystkich rodzajów oddychania. W przypadku wskaźników z grupy C i D rozszerzenia te można traktować jako dodatkowe przypomnienie gdyż wskaźniki z tych grup były używane tylko do jednego, wynikającego z ich definicji, rodzaju oddychania.

3.3. Współczynniki czułości i powtarzalności.

Celem pracy było zbadanie czułości wskaźników HRV na zmianę napięcia parasympatycznego osiąganą przez zmianę pozycji

badanego z leżącej na stojącą. Drugim celem było zbadanie powtarzalności wewnątrzsobniczej wskaźników przez porównanie ich wartości uzyskanych w czasie dwóch takich samych badań na tej samej osobie przeprowadzonych w odstępie kilku dni. Wszystkie badania wykonane po raz pierwszy zostały nazwane serią A, wszystkie badania powtórzone - serią B. Litery A i B użyte jako indeksy oznaczają, że oznaczony nim współczynnik bądź wskaźnik odnosi się odpowiednio do pierwszej bądź do drugiej serii badań.

Aby móc porównywać wpływ zmiany pozycji ciała na wartość różnych wskaźników, często o odmiennych wymiarach, postanowiono określać ten wpływ przez obliczanie ilorazu: wartość wskaźnika w pozycji stojącej do wartości tego wskaźnika w pozycji leżącej. W niżej podanych wzorach wartość wskaźnika dla i-tego badanego oznaczona przez W_i . W oznacza ogólnie wartość któregośkolwiek ze wskaźników, gdyż niżej podane wzory są stosowane bez zmian do wszystkich rodzajów wskaźników. Pełny indeks zawiera też oznaczenie pozycji ciała dla jakiej dany wskaźnik był obliczany: L - pozycja leżąca, S - pozycja stojąca i oznaczenie serii badań. W_{LBi} oznacza zatem wartość wskaźnika obliczoną dla i-tego badanego, w pozycji leżącej, w drugiej serii badań. Wszystkie niżej zdefiniowane współczynniki są wielkościami bezwymiarowymi.

W celu porównywania czułości i powtarzalności wskaźników HRV zdefiniowano następujące współczynniki:

1. R_A i R_B - współczynniki czułości w serii odpowiednio pierwszej (A) i drugiej (B) wskaźnika HRV na zmianę pozycji ciała z leżącej na stojącą, współczynniki te obliczane są według następujących wzorów:

$$R_A = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{W_{SAi}}{W_{LAi}} \qquad R_B = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{W_{SBi}}{W_{LBi}}$$

gdzie n - liczba badanych.

2. S - współczynnik czułości uśrednionej wskaźnika HRV na zmianę pozycji ciała z leżącej na stojącą jest zdefiniowany następująco:

$$S = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \left(\frac{W_{SAi}}{W_{LAi}} + \frac{W_{SBi}}{W_{LBi}} \right)$$

3. S^* - współczynnik skorygowanej czułości uśrednionej wskaźnika HRV na zmianę pozycji ciała z leżącej na stojącą jest zdefiniowany następująco:

$$S = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \left(\frac{W_{SAi} * \overline{RR}_{LAi}}{W_{LAi} * \overline{RR}_{SAi}} + \frac{W_{SBi} * \overline{RR}_{LBi}}{W_{LBi} * \overline{RR}_{SBi}} \right)$$

Skorygowanie czułości jest konieczne gdy chce się porównywać czułość wskaźnika zależnego od długości interwału RR (np. SDRR) z czułością wskaźnika niezależnego od długości interwału RR (np. CVSR). Czułość wskaźnika zależnego od długości interwału będzie polepszona o wpływ zmiany pozycji na długość średniego interwału RR. Korekcja polega na podzieleniu wartości wskaźnika otrzymanej dla pozycji leżącej przez \overline{RR} zmierzony dla tej pozycji i wykonaniu analogicznego zabiegu na wartości wskaźnika dla pozycji stojącej. Ponieważ \overline{RR} w pozycji leżącej jest większe niż w stojącej korekcja prowadzi do zwiększenia wartości współczynnika czułości co oznacza pogorszenie czułości wskaźnika na zmianę pozycji - efekt jaki powinien właśnie nastąpić po eliminacji wpływu zmiany długości średniego interwału RR na czułość wskaźnika.

4. V_L i V_S - współczynniki powtarzalności międzyseryjnej wskaźnika HRV dla odpowiednio pozycji leżącej i stojącej są zdefiniowane następująco:

$$V_L = \frac{2}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{W_{LAi} - W_{LBi}}{W_{LAi} + W_{LBi}} \right| * 100\%$$

$$V_S = \frac{2}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{W_{SAi} - W_{SBi}}{W_{SAi} + W_{SBi}} \right| * 100\%$$

Należy zwrócić uwagę na fakt, że im większa powtarzalność wskaźnika tym wartość współczynnika jest mniejsza - w przypadku powtarzalności idealnej wartość współczynnika byłaby równa zeru.

Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami sparowanych danych była określana testem t Studenta.

4. DZIAŁANIE PROGRAMU

Zadaniem tego rozdziału jest przedstawienie możliwości napisanego przez autora pracy programu obliczającego wskaźniki HRV i równocześnie omówienie i zilustrowanie niektórych zagadnień i zjawisk omawianych w tej pracy.

Rysunek 1 przedstawia dwukrotnie (góra, dół) wygląd ekranu monitora podczas pracy programu. Ekran podzielony jest na trzy okna: górne - okno informacyjne, środkowe - okno wizualizacji, dolne - okno menu zawierające zestaw dostępnych rozkazów. Taki układ okien jest zawsze zachowywany.

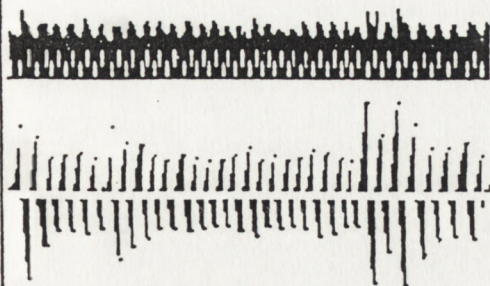
W oknie informacyjnym wyświetlana jest nazwa pliku zawierającego dane uzyskane z jednego testu. Nazwa pliku jest równocześnie identyfikatorem badanego i testu. Rysunek 1 w górnej części pokazuje ekran prezentujący dane uzyskane podczas oddychania spontanicznego w pozycji leżącej, w dolnej ekran prezentujący dane uzyskane podczas oddychania spontanicznego w pozycji stojącej. Badana była osoba o inicjałach os, oznaczenie s11 oznacza oddychanie spontaniczne, pozycję leżącą, pierwsze badanie, oznaczenie ss1 oznacza oddychanie spontaniczne, pozycję stojącą, pierwsze badanie.

Okno informacyjne podaje też ilość wykrytych interwałów RR w ciągu trwania 180 sekund testu; tu 202 interwały w pozycji leżącej i 281 interwałów w pozycji stojącej.

Program może analizować również sygnał oddechowy z pneumatachowolumetru, jednakże w tej pracy zrezygnowano z danych uzyskanych z analizy sygnału oddechowego z uwagi na niepewność co do prawidłowości tego sygnału (dryf linii zerowej, niestabilne wzmocnienie). Należy jednak podkreślić, że od strony software'owej program jest w stanie prowadzić analizę on-line sygnału oddechowego: określenie początku i końca faz oddechu oraz objętości oddechu. Dzięki temu będzie możliwa w przyszłości dokładna analiza arytmii oddechowej. Właśnie z uwagi na opcję analizy sygnału oddechowego komputer wyświetla również pewne informacje dotyczące tego sygnału. Nie będą one omawiane.

Środkowe okno zawiera wizualizację HRV. Wizualizacja polega

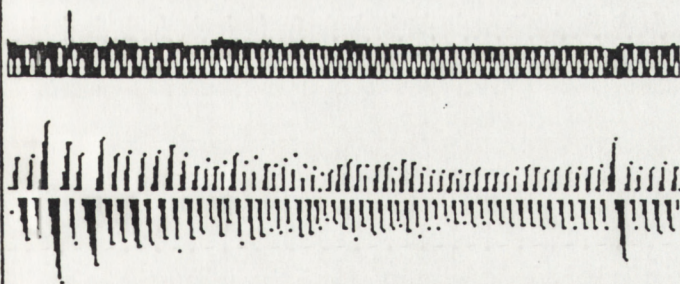
MainInfo File: os35a.s11
 Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
 RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
 resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 97,22.000,1000,400
 202 RR intervals detected , 66 breathes detected



RR intervals display	: d	*	Read file(GC)	: rfg
Identifier	: i	*	Read file	: r
Correction	: co	*	Plot	: pl
FFT	: f	*	Print Numbers	: n
Classic	: c	*	Gen. Presentation	: g
Histogram	: h	*	Text file	: t
Quit	: q	*		
		*		
		*		

Press:

MainInfo File: os35a.ss1
 Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
 RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
 resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 102,22.000,1000,400
 281 RR intervals detected , 122 breathes detected



RR intervals display	: d	*	Read file(GC)	: rfg
Identifier	: i	*	Read file	: r
Correction	: co	*	Plot	: pl
FFT	: f	*	Print Numbers	: n
Classic	: c	*	Gen. Presentation	: g
Histogram	: h	*	Text file	: t
Quit	: q	*		
		*		
		*		

Press:

Rys. 1

na ustawieniu pionowo, jeden za drugim odcinków proporcjonalnych do długości interwałów RR. Dzięki takiemu sposobowi wizualizacji łatwo dostrzec można fluktuacje długości interwałów RR i opisać ich charakter. Na rysunku 1 widoczna jest wyraźna HRV u badanego w pozycji leżącej przyczyną najistotniejszym komponentem wydaje się być arytmia oddechowa. Widoczne są też nieregularności w przebiegu HRV spowodowane prawdopodobnie nieregularnością oddychania.

W pozycji stojącej HRV u tego badanego praktycznie zanika, interwały RR są znacznie krótsze i jest ich znacznie więcej co uwidacznia się jako wydłużenie szeregu skróconych odcinków. Należy pamiętać, że łączna długość tych odcinków jest taka sama dla pozycji leżącej i stojącej i odpowiada czasowi trwania testu tj. 180 sekundom. W ciągu interwałów RR jeden z nich jest dwukrotnie dłuższy. O konieczności korekty takiego błędu, wynikającego zapewne z nierozpoznanie jednego załamka R i połączenia dwóch interwałów RR w jeden mowa będzie później.

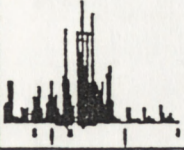
Dolne okno zawiera menu. Wyboru polecenia dokonuje się wypisując na ekranie odpowiednią literę lub litery.

Pierwszym etapem analizy HRV jest korekta błędów, np. takich jak wyżej wspomniane. Aby jednak pokazać jej konieczność najpierw zostanie omówiona realizacja analizy widmowej HRV. Wynik analizy widmowej pokazany jest na rysunku 2. W jego górnej części pokazane jest widmo HRV w czasie leżenia, w dolnej w pozycji stojącej.

Prawie całkowitemu zanikowi HRV w pozycji stojącej odpowiada praktyczne zniknięcie prążków widma wyjąwszy fluktuacje o częstotliwości nieco niższej od 0.1 Hz. Średnia długość interwału zmalała z 919 ms do 654 ms zaś współczynnik zmienności z 12.7 % do 4.8 %. Dokładniejszej analizie poddane zostały dwa pasma: M (0.07 - 0.15 Hz) oznaczone tu przez R1 i R (0.15 - 0.4 Hz) oznaczone przez R2. Położenie pasm jest tu opisane przez podanie częstotliwość centralnej i szerokości pasma - np. dla pasma M (R1) jest to 0.111 ± 0.039 . Takie określenia szerokości pasma wynika ze sposobu określenia położenia i szerokości pasma. Użytkownik wyznacza położenie pasma nie przez określenie wartości granicznych pasma ale przez umiejscowienie na osi częstotliwości jego środka a następnie

MainInfo File: os35a.s11
 Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
 RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
 resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 97,22.000,1000,400
 202 RR intervals detected , 66 breathes detected

os35a.s11 m:919.47 v:13547 sd:116.39 cv:12.66
 R1:0.111±0.039 3235 56.88 6.10
 b:0.122-0.165;0.033,p:692(2.99),coh:0.429
 fmax:0.144,in:y
 R2:0.277±0.122 7695 87.72 9.42
 b:0.172-0.211;0.039,p:916(5.24),coh:0.159
 fmax:0.183,in:y

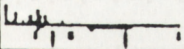


RR intervals display	: d	*	Read file(GC)	: rfg
Identifier	: i	*	Read file	: r
Correction	: co	*	Plot	: pl
FFT	: f	*	Print Numbers	: n
Classic	: c	*	Gen. Presentation	: g
Histogram	: h	*	Text file	: t
Quit	: q	*		
		*		
		*		

Press:

MainInfo File: os35a.ss1
 Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
 RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
 resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 102,22.000,1000,400
 281 RR intervals detected , 122 breathes detected

os35a.ss1 m:653.95 v:990 sd:31.46 cv:4.81
 R1:0.111±0.039 283 16.83 2.57
 b:0.078-0.089;0.011,p:92(4.53),coh:0.143
 fmax:0.078,in:y
 R2:0.277±0.122 104 10.17 1.55
 b:0.194-0.289;0.094,p:8(3.59),coh:0.386
 fmax:0.200,in:y



RR intervals display	: d	*	Read file(GC)	: rfg
Identifier	: i	*	Read file	: r
Correction	: co	*	Plot	: pl
FFT	: f	*	Print Numbers	: n
Classic	: c	*	Gen. Presentation	: g
Histogram	: h	*	Text file	: t
Quit	: q	*		
		*		
		*		

Press:

ustalenie szerokości. Użytkownik może wyznaczyć na raz dowolne trzy nie zachodzące na siebie pasma i zażądać wykonania obliczeń dla tych pasm. Wyznaczanie położenia pasm zabiera nieco czasu i dlatego w przypadkach takich jak ma to miejsce w tej pracy tj. gdy dla tego samego rodzaju testu częstotliwość centralna i szerokość pasma są takie same wyznaczenia położenia pasma dokonuje się przez jedno naciśnięciem klawisza.

Granice pasma zaznaczone są dwiema małymi pionowymi kreseczkami umieszczonymi pod osią częstotliwości. Nieco dłuższa pionowa kreseczka między nimi oznacza częstotliwość centralną. Wyznaczanie częstotliwość centralnej polega na ustawieniu właśnie tej kreseczki przy pomocy klawiszy przesuwania kursora (lewo, prawo) na wybranym miejscu. Następnie zwiększa się lub zmniejsza szerokość pasma krokowo o $2 \times \Delta f$ przez naciskanie klawiszy przesuwania kursora (w górę - zwiększenie, w dół - zmniejszenie).

Powracając do przykładu z rysunku 2 widzimy, że współczynnik zmienności pasma M czyli CVSM maleje z 6.1 % do 2.57 % natomiast współczynnik zmienności pasma R czyli CVSR maleje z 9.42 % do 1.55 %. Świadczy to o bardzo dużej redukcji fluktuacji szybszych i mniejszej nieco redukcji fluktuacji wolniejszych.

Prócz obliczania cząstkowych wariancji, odchylenia standardowego i współczynnika zmienności program oblicza inne jeszcze wielkości charakteryzujące rozkład wariancji w paśmie.

Zgodnie z przyjętym zwyczajem zamiast mówić część wariancji zawarta w prążku lub w paśmie używać się będzie określić moc prążka albo moc w paśmie pamiętając, że moc całkowita równa jest wariancji.

Stopień skupienia mocy badany jest w ten sposób, że szukany jest najkrótszy odcinek pasma zawierający co najmniej połowę mocy zawartej w paśmie. W pokazanym w górnej części rysunku widmie najkrótszy taki odcinek dla pasma M zawiera się pomiędzy 0.122 Hz i 0.155 Hz, a zatem ma szerokość 0.033 Hz co stanowi 0.429 całkowitej szerokości pasma wynoszącej 0.078 Hz. Iloraz tych szerokości - właśnie 0.429 - został nazwany współczynnikiem skupienia i oznaczony przez coh. Wartość współczynnika skupienia bliska 0.5 oznacza brak wyraźnego

skupienia mocy wokół jednej częstotliwości, gdyż przy całkowicie równomiernym rozkładzie mocy w paśmie wartość coh jest równa 0.5.

W paśmie R moc jest wyraźnie skupiona tak, że jej połowa zawarta jest w odcinku o długości 0.039 Hz co przy szerokości tego przedziału 0.244 Hz daje coh równe 0.159, wartość zdecydowanie mniejszą od 0.5. Ponadto program oblicza częstotliwość, dla której wystąpił prążek o maksymalnej mocy, podaje moc (msek^2) tego prążka i stosunek jego wysokości do średniej wysokości prążków w tym paśmie. Dla pasma M w omawianym przykładzie odpowiednie wartości wynoszą 0.144 Hz, 692 msek^2 , 2.99 a dla pasma R 0.183 Hz, 916 msek^2 , 5.24.

W pracy te wielkości nie zostały użyte. Ze względu na podział fluktuacji na zależne wyłącznie od układu parasympatycznego i pozostałe wystarczy podział fluktuacji na te o częstotliwości powyżej i na te poniżej 0.15 Hz co odpowiada podziałowi na pasmo R i M. Nie wiadomo czy podział taki jest najlepszą podstawą konstruowania wskaźników. Jak już wspomniano Wybiral i wsp (1990) w swoich pracach jako wskaźnika HRV używali mocy najwyższych prążków w paśmie częstotliwości wyższych i niższych zaś Weise i wsp. (1989) w paśmie częstotliwości niższych. Program podaje te wielkości a więc możliwym będzie ich ocena jako wskaźników HRV.

Narzuca się pytanie czy nie słuszniej byłoby brać pod uwagę łączną moc skupioną w kilku sąsiednich prążkach niż moc najwyższego prążka, który czasami może tylko nieznacznie różnić się od swoich sąsiadów. Może się zdarzyć, że na skutek pojawienia się nieregularności w HRV moc skupiona w jednym prążku ulegnie rozmyciu na kilka sąsiednich prążków co spowoduje znaczne obniżenie mocy w prążku najwyższym mimo że aktywność układu autonomicznego nie zmieniła się. Ustalenie, które prążki należałoby brać pod uwagę, aby otrzymane wartości mocy z nimi związanej można było sensownie porównywać ze sobą wymaga obszernego studium. Program umożliwia pracę nad tym zagadnieniem.

Warto dodać, że o ile użycie jako wskaźnika HRV mocy maksymalnego prążka w wybranym paśmie podczas spontanicznego oddychania budzi wątpliwości to podejście takie w odniesieniu

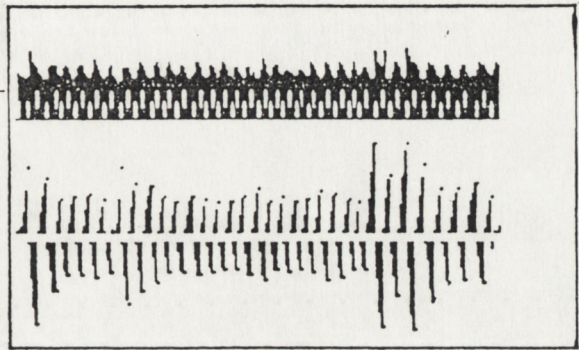
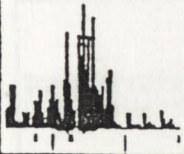
do oddychania regularnego jest o wiele bardziej uzasadnione.

Ilustruje to rysunek 3. Przedstawia on w górnej części przebieg HRV i jego widmo podczas spontanicznego oddychania a w dolnej części podczas oddychania 15 odd/min u tego samego badanego (os), podczas tego samego (pierwszego) badania w pozycji leżącej. Średni RR jest podobny: 919 ms podczas oddychania spontanicznego i nieco krótszy bo wynoszący 896 ms podczas oddychania regularnego. Widoczna jest zdecydowanie większa regularność HRV podczas regularnego oddychania. Znajduje to potwierdzenie w widmach. Wariancja HRV jest nieco większa dla oddychania spontanicznego niż dla oddychania regularnego (13547 ms^2 vs. 12712 ms^2). Podobnie ma się rzecz z mocą związaną z szybkimi fluktuacjami (7695 ms^2 vs. 6688 ms^2). Jednak o ile w przypadku oddychania spontanicznego moc ta jest rozproszona w paśmie o szerokości 0.244 Hz to w przypadku oddychania regularnego jest ona zawarta w paśmie o szerokości 0.034 a więc siedmiokrotnie węższym. Co więcej znaczna jej część jest skupiona w najwyższym prażku położonym dokładnie w 0.25 Hz (15 min^{-1}).

A zatem o ile w przypadku oddychania regularnego branie pod uwagę wysokości najwyższego prażka wydaje się być uzasadnione skupieniem mocy w jednym prażku to takie postępowanie w przypadku oddychania spontanicznego nie jest sensowne ponieważ brak jednego, wyraźnie wyższego od innych prażka. Wspomniani wyżej Wybiral i wsp. stosowali właśnie oddychanie regularne 15 odd/min. W górnej części rysunku 4 przedstawiono raz jeszcze HRV badanego os podczas spontanicznego oddychania w pozycji stojącej. Widoczny jest jeden artefakt, interwał RR o podwojonej długości. Pozostałe 280 interwałów jest prawidłowe. Środkowa część rysunku pokazuje widmo tego odcinka HRV bez korekcji artefaktu, dolna po korekcji polegającej na zastąpieniu tego interwału dwoma równymi sobie interwałami o długości będącej połową interwału nieprawidłowego. Użycie danych bez korekcji daje wartość współczynnika zmienności 7.5%. Po korekcji wartość współczynnika wynosi 4.8%. Większym zmianom ulegają po korekcji wartości współczynników zmienności cząstkowej; CVSM z 4.48% przed korekcją na 2.67% po korekcji i odpowiednio dla CVSR z 5.68% na 1.55%.

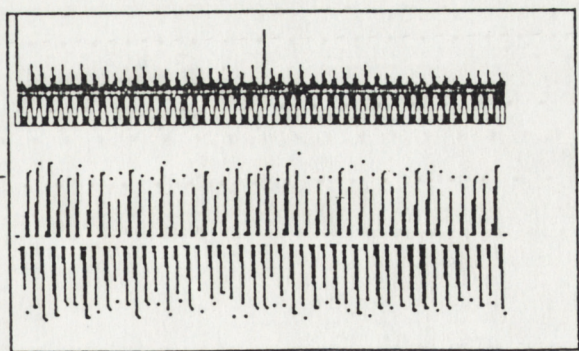
MainInfo File: os35a.s11
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 97,22.000,1000,400
202 RR intervals detected , 66 breathes detected

os35a.s11 m:919.47 v:13547 sd:116.39 cv:12.66
R1:0.111±0.039 3235 56.88 6.10
b:0.122-0.165;0.033,p:692(2.99),coh:0.429
fmax:0.144,in:y
R2:0.277±0.122 7695 87.72 9.42
b:0.172-0.211;0.039,p:916(5.24),coh:0.159
fmax:0.183,in:y



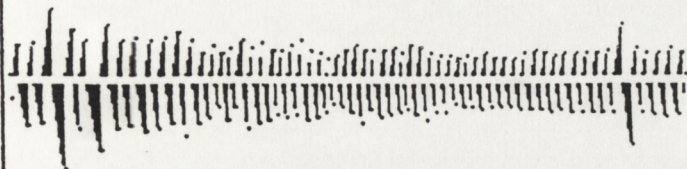
MainInfo File: os35a.111
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 101,22.000,1000,400
205 RR intervals detected , 93 breathes detected

os35a.111 m:896.38 v:12712 sd:112.75 cv:12.58
R1:0.250±0.017 6688 81.78 8.97

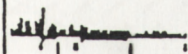


MainInfo File: os35a.ss1

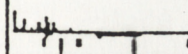
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 102,22.000,1000,400
281 RR intervals detected , 122 breathes detected



os35a.ss1 m:656.29 v:2405 sd:49.04 cv:7.47
R1:0.111±0.039 877 29.61 4.48
b:0.072-0.105;0.033,p:198(3.16),coh:0.429
fmax:0.078,in:y
R2:0.277±0.122 1409 37.54 5.68
b:0.166-0.266;0.100,p:74(2.32),coh:0.409
fmax:0.166,in:y



os35a.ss1 m:653.95 v:990 sd:31.46 cv:4.81
R1:0.111±0.039 283 16.83 2.57
b:0.078-0.089;0.011,p:92(4.53),coh:0.143
fmax:0.078,in:y
R2:0.277±0.122 104 10.17 1.55
b:0.194-0.289;0.094,p:8(3.59),coh:0.386
fmax:0.200,in:y



Rys. 4

Program umożliwia przeprowadzanie automatycznej korekcji; ilustruje to rysunek 5. Rysunek przedstawia HRV innego badanego (jm) przed i po korekcji. W oknie menu widoczne są polecenia używane do przeprowadzenia korekcji. Korekcja poprzedzona jest ustawieniem maksymalnej i minimalnej granicy długości interwału. Po lewej stronie okna wizualizacji widoczny jest długi, wąski prostokąt a w nim dwie poziome kreski. Mogą być one niezależnie przesuwane w górę i w dół. Ich położenie wyznacza granice długości interwału : górna kreska - długość maksymalną, dolna kreska długość minimalną.

Przekroczenie granic powoduje odpowiednio podzielenie interwału na dwa (lub więcej) lub połączeniu dwóch (lub więcej) interwałów w jeden. Korekcja może zmienić ilość interwałów ale nie zmienia łącznego czasu ich trwania. W przebiegu HRV przed korekcją (górna część rysunku) widoczny jest jeden zbyt długi interwał. Ponieważ jego długość przekroczyła górną granicę został on podzielony na dwa równe interwały. Przebieg HRV po korekcji widoczny jest w dolnej części rysunku.

Zbyt długi interwał, podzielony na dwie równe części, powstał zapewne z połączenia dwóch interwałów niejednakowej długości. Korekcja, choć konieczna, zniekształca prawdziwy obraz HRV. Jest rzeczą oczywistą, że większa ilość takich korekt w jednym przebiegu HRV może zafałszować jego widmo. Dlatego należy zadbać o prawidłową detekcję on-line załamek R. Odpowiednia część programu pozwalają dobrać parametry detekcji załamek R w zależności od morfologii i wielkości sygnału EKG.

Algorytm wykrywania załamek EKG jest bardzo prosty. Komputer poszukuje zbocza wstępującego o odpowiednim nachyleniu a po jego wykryciu szuka szczytu załamek i sprawdza, czy szczyt ten ma odpowiednią wysokość. Dobieranie wartości parametrów detekcji wykonywane jest metodą prób i błędów. Ilustruje to rysunek 6. Zapamiętywane są wszystkie wartości próbek z 10 sekund sygnału EKG (a także sygnału oddechowego). Sygnał EKG (i oddechowy) wyświetlane są na monitorze (co dziesiąta próbka) razem z odpowiednio względem sygnału EKG umiejscowionymi znacznikami (+) wykrycia załamek R. Załamek wykrywany jest off-line przy pomocy tego samego algorytmu który stosowany jest on-line. Wartości parametrów detekcji można zmieniać. Pozwala

MainInfo File: jm52a.6s2
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,60
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 104,20.360,1000,400
216 RR intervals detected , 45 breathes detected



Correction

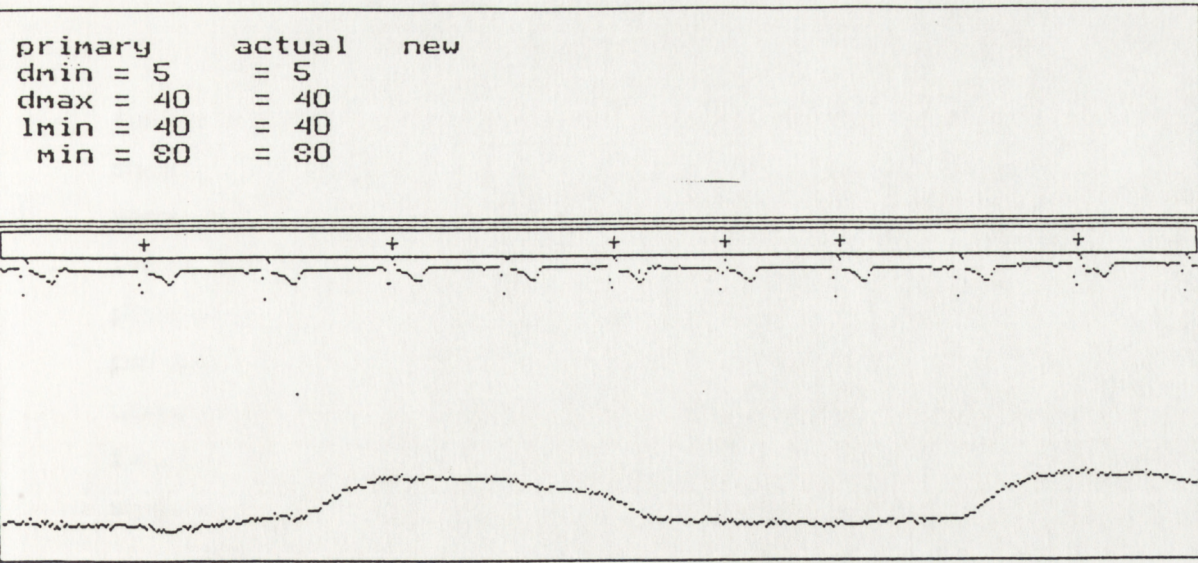
OK : 1
Change Upper Limit : 2
Change Lower Limit : 3
Automatic Correction : 4
Automatic Removal : 5
Press 1..5 :

MainInfo File: jm52a.6s2
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,60
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 104,20.360,1000,400
216 RR intervals detected , 45 breathes detected



Correction

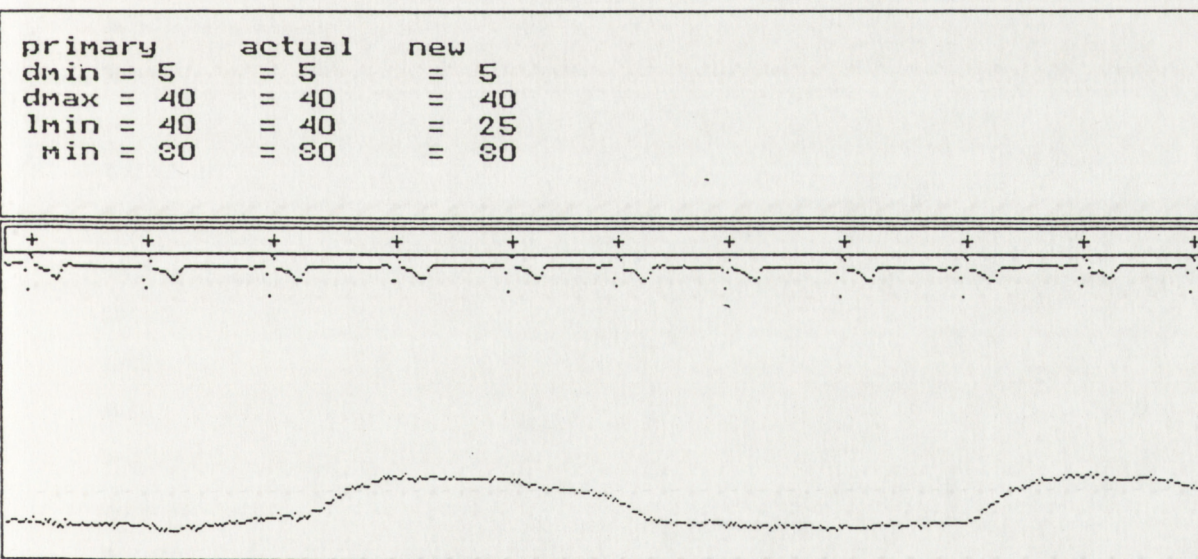
OK : 1
Change Upper Limit : 2
Change Lower Limit : 3
Automatic Correction : 4
Automatic Removal : 5
Press 1..5 :



Parameters of RR detection

c : change parameters	t : try again
l : set limits	v : detail view
s : set new para. & quit	q : quit

Press letters & Enter: hc



Parameters of RR detection

c : change parameters	t : try again
l : set limits	v : detail view
s : set new para. & quit	q : quit

Press letters & Enter: hc

Rys. 6

to przetestować różne ich kombinacje na tym samym odcinku sygnału. Jak widać w górnej części rysunku na 11 załamek R wykrytych zostało 6. Po zmianie wartości parametru detekcji l_{min} będącego wartością minimalną sumy przyrostów 4 kolejnych próbek udało się wykryć wszystkie załamki. Nowe wartości parametrów można wprowadzić do algorytmu detekcji on-line. Dla upewnienia się co do prawidłowości wyboru w programie istnieje opcja umożliwiająca równoczesne obejrzenie 20 sekund sygnału EKG i wyniku detekcji załamek R on-line.

Dalszy rozwój programu powinien pójść w kierunku nadania programowi zdolności samodzielnego doboru wartości parametrów i ograniczenia roli użytkownika do wskazania prawidłowego umiejscowienia znacznika detekcji względem załamek R i/lub w kierunku określenia położenia załamek R przez użytkownika - byłoby to użyteczne w przypadku zespołów QRS znacznie odbiegających kształtem od postaci typowej.

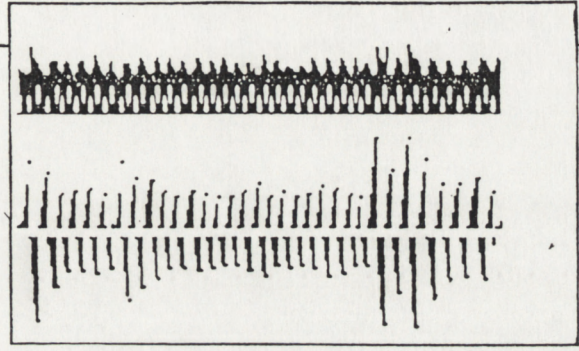
Oczyszczony z błędów ciąg interwałów czyli przebieg HRV jest analizowany na różne sposoby. Wspomniano już obliczanie wskaźników tradycyjnych takich jak współczynnik zmienności oraz analizę widmową.

Analizowany jest też rozkład różnic dodatnich pomiędzy kolejnymi interwałami RR. Ilustruje to rysunek 7. Górna część rysunku pokazuje przebieg HRV i histogram różnic pomiędzy interwałami badanego os w czasie oddychania spontanicznego dla pozycji leżącej a dolna część rysunku pokazuje to samo dla pozycji stojącej. Rozdzielczość histogramu wynosi 10 milisekund. Rozkład dodatnich i ujemnych różnic zmienił się pod wpływem zmiany pozycji ciała przy czym rozkład różnic dodatnich zmienił się bardziej niż rozkład różnic ujemnych. Wynika to stąd, że w pozycji leżącej jest więcej różnic ujemnych niż dodatnich (126 vs. 72), tym samym różnice dodatnie są większe niż różnice ujemne; średnia różnic ujemnych -42 ms, średnia różnic dodatnich 72 ms, natomiast ilość i wielkość różnic dodatnich i ujemnych jest podobna w pozycji stojącej; odpowiednie wartości to 142 vs. 120, -11 ms i 12 ms. Podobnie percentyl 80% różnic ujemnych dla pozycji leżącej to -112 ms a dla różnic dodatnich 184 ms, zaś dla pozycji stojącej wartości te to -16 ms i 20 ms. Przytoczony przykład odzwierciedla ogólny

MainInfo File: os35a.s11
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 97,22.000,1000,400
202 RR intervals detected , 66 breathes detected



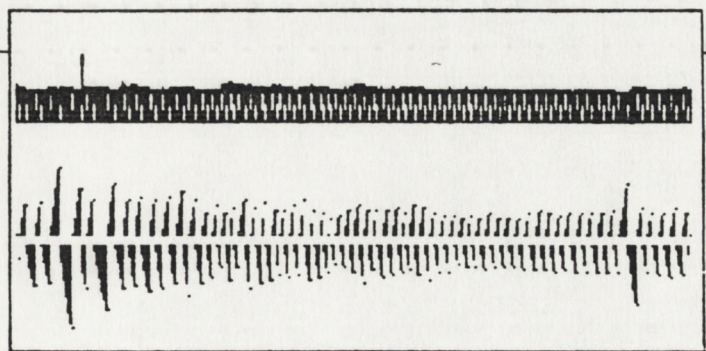
mean: 1±128
diffn: -74±60
diffp: 131±110
min,max: -512,570
Number of -,+,0,all: 126,72,2,200
Median,20%,80%
For -: 68,24,112
For +: 124,40,184
For all: -24,-92,118



MainInfo File: os35a.ss1
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,50
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 102,22.000,1000,400
281 RR intervals detected , 122 breathes detected



mean: 0±15
diffn: -11±8
diffp: 12±13
min,max: -50,80
Number of -,+,0,all: 142,120,18,280
Median,20%,80%
For -: 8,4,16
For +: 8,2,20
For all: -2,-10,8



Rys. 7

stan rzeczy i dlatego czułość wskaźników opartych na rozkładzie różnic dodatnich jest większa niż czułość wskaźników opartych na rozkładzie różnic ujemnych.

Program umożliwia klasyczną analizę arytmii oddechowej podczas głębokiego oddychania. Analiza ta polega na obliczaniu różnicy między najkrótszym i najdłuższym interwałem RR występującym w czasie cyklu oddechowego, obliczeniu średniej dla różnic z 6 takich cykli i poddaniu jej w milisekundach albo w skurczach na minutę. Rysunek 8 ilustruje to zagadnienie. Przedstawia on dwa przebiegi HRV podczas wolnego (6 oddechów ma minutę), głębokiego oddychania; górny dla pozycji leżącej, dolny dla stojącej.

Aby wykonać taką analizę konieczne jest rozdzielenia ciągu interwałów RR na grupy odpowiadające kolejnym cyklom oddechowym.

W pracy tej przyjęto, że umownymi granicami pomiędzy kolejnymi cyklami oddechowymi są kolejne najkrótsze interwały RR pomiędzy którymi następuje wydłużenie a następnie skrócenie interwałów RR. Jako pierwszy interwał cyklu przyjęto interwał graniczny. Do objaśnienia tej i dalej stosowanych reguł niech posłuży następujący przykład - dane w nim podane pochodzą z pomiaru. Oto kolejnych 15 interwałów RR (w milisekundach): I 654, II 648, III 702, IV 934, V 998, VI 954, VII 880, VIII 836, IX 820, X 748, XI 706, XII 690, XIII 670, XIV 666, XV 672. Pierwszym interwałem granicznym jest II interwał, drugim interwałem granicznym jest XIV interwał. Zgodnie z przyjętą umową cykl oddechowy rozpoczyna się II interwałem, zaś interwał XIV rozpoczyna cykl następny. W podanym na rysunku 8 przykładzie średnia długość cyklu oddechowego obliczana w wyżej opisany sposób (oznaczona przez $iiper$) tylko minimalnie różni się od teoretycznych 10000 ms wynosząc 10080 msek w pozycji leżącej i 9964 ms w pozycji stojącej.

Wartość klasycznego wskaźnika: średniej różnicy między najkrótszym i najdłuższym interwałem RR występującym w czasie cyklu oddechowego dla 6 pierwszych cykli wynosi 401 ms albo 27.3 skurczów na minutę dla pozycji leżącej i 314 ms albo 30.5 sk/min dla pozycji stojącej (kropeczki nad przebiegiem HRV zaznaczają najkrótsze i najdłuższe interwały w poszczególnych

cyklach oddechowych). Różnica ta wyrażona w ilości skurczów na minutę jest większa dla pozycji stojącej niż dla leżącej. Użycie tak wyrażonej różnicy jako wskaźnika aktywności parasympatycznej świadczyłoby o zwiększeniu się tej aktywności parasympatycznej na skutek pionizacji. Wniosek taki jest bez sensu, świadczy o tym choćby skrócenie się, w wyniku pionizacji, interwałów RR; ich średnia wartość zmalała z 922 ms do 767 ms.

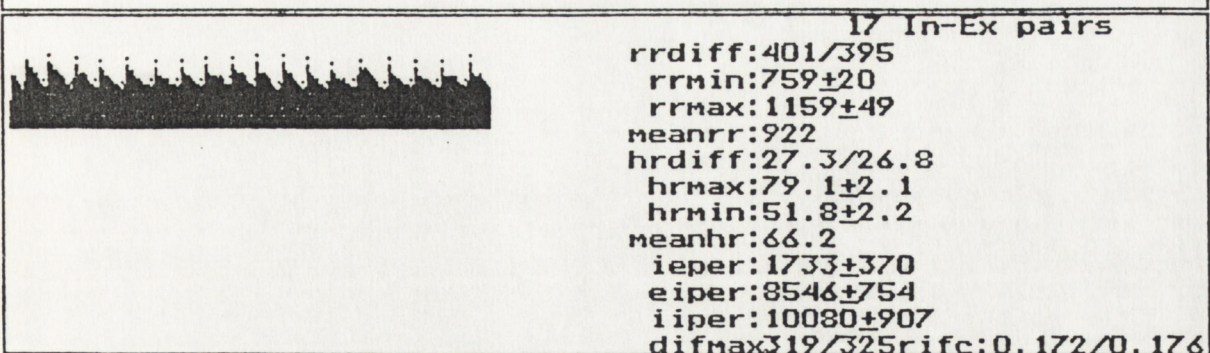
W wyniku pionizacji zmienia się także kształt przebiegu HRV w cyklu oddechowym. W pozycji leżącej zbocze wstępujące - wydłużanie się interwałów - jest bardzo strome, można tu mówić wręcz o skokowym wydłużeniu interwałów; zbocze opadające jest o wiele łagodniejsze. W pozycji stojącej zbocze wstępujące staje się łagodniejsze i kształt przebiegu HRV zbliża się nieco do sinusoidy.

Próba wykorzystania zmiany kształtu przebiegu HRV w wyniku pionizacji do oceny aktywności parasympatycznej jest wskaźnik RIFC. Jest to średnia ilorazów długości fazy wydłużania się interwałów RR do długości całego cyklu oddechowego.

Długość fazy wydłużania się interwałów zdefiniowano jako sumę wszystkich interwałów pomiędzy interwałem najkrótszym a najdłuższym plus połowa sumy interwału najkrótszego (zapoczątkowującego cykl) i najdłuższego. Dla podanego wyżej ciągu 15 interwałów będzie to suma interwałów III i IV plus połowa II i V interwału, suma ta to 2459 milisekund.

W pokazanym na rysunku przykładzie średnia długość fazy wydłużania się interwałów (oznaczona przez i_{eper}) wynosi 1733 ms dla pozycji leżącej i 2788 ms dla pozycji stojącej. Wartość RIFC wynosi odpowiednio 0.172 i 0.267 dla pozycji leżącej i stojącej (w przypadku pełnej symetrii fazy wydłużania i fazy skracania interwałów RR wskaźnik ten winien mieć wartość 0.5). Ponieważ RIFC jest jedynym wskaźnikiem, którego wartość z definicji jest większa w pozycji stojącej niż w leżącej, dlatego też współczynnik czułości tego wskaźnika zdefiniowany jest jako wartość wskaźnika w pozycji leżącej do wartości dla pozycji stojącej a więc odwrotnie niż dla pozostałych wskaźników. Wartość współczynnika czułości dla RIFC wynosi w tym przykładzie 0.64 i jest mniejsza od wartości tego

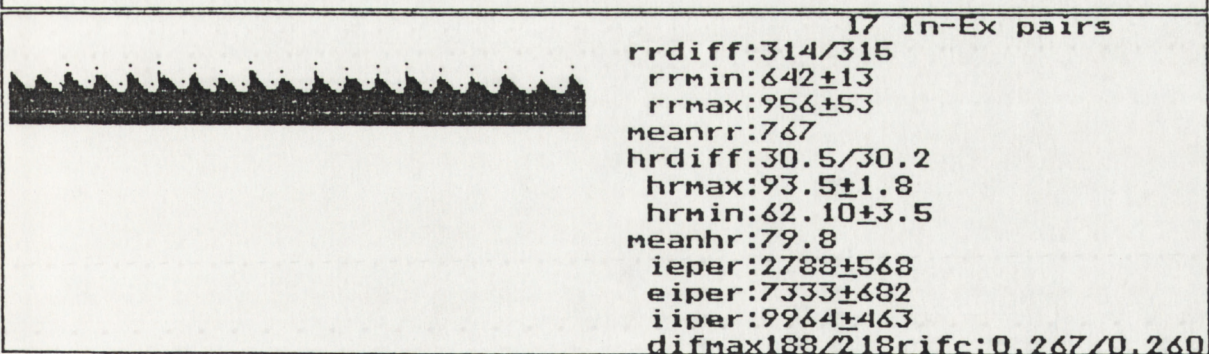
MainInfo File: rz48a.611
 Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
 RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,40
 resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 115,18.940,1000,400
 200 RR intervals detected , 37 breathes detected



RR intervals display	: d	*	Read file(GC)	: rfg
Identifier	: i	*	Read file	: r
Correction	: co	*	Plot	: pl
FFT	: f	*	Print Numbers	: n
Classic	: c	*	Gen. Presentation	: g
Histogram	: h	*	Text file	: t
Quit	: q	*		
		*		
		*		

Press:

MainInfo File: rz48a.6s1
 Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
 RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,40
 resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 117,18.940,1000,400
 240 RR intervals detected , 37 breathes detected



RR intervals display	: d	*	Read file(GC)	: rfg
Identifier	: i	*	Read file	: r
Correction	: co	*	Plot	: pl
FFT	: f	*	Print Numbers	: n
Classic	: c	*	Gen. Presentation	: g
Histogram	: h	*	Text file	: t
Quit	: q	*		
		*		
		*		

Press:

współczynnika dla średniej różnic między najkrótszym i najdłuższym interwałem RR należącym do tego samego cyklu oddechowego wynoszącej 0.78.

Podobną czułością charakteryzuje się wskaźnik INCMX - średnia maksymalnych wydłużeń interwałów RR w kolejnych cyklach oddechowych. Oznaczony na rysunku przez difmax ma wartość 319 ms w pozycji leżącej i 188 ms w stojącej, jego współczynnik czułości wynosi 0.59.

Innym sposobem ilościowego opisu kształtu przebiegu zmian interwałów RR w czasie cyklu oddechowego jest współczynnik rozproszenia DIS. Im bardziej kształt ten odbiega od sinusoidy tym więcej mocy przypada na częstotliwości 0.2 Hz i 0.3 Hz będące wielokrotnościami częstotliwości oddechowej równej 0.1 Hz.

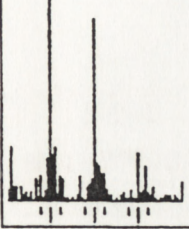
Jest to znany rezultat analizy widmowej periodycznych sygnałów niesinusoidalnych, przy czym stosuje się termin częstotliwość podstawowa na oznaczenie odwrotności okresu tego sygnału i terminu harmoniczne na oznaczenie wielokrotności częstotliwości podstawowej. Analiza widmowa nie wnosi nic nowego do spostrzeżenia, że przebieg HRV, szczególnie podczas leżenia odbiega od sinusoidy a jedynie wyraża tą obserwację ilościowo, przez możliwość określenia ilości mocy związanej z harmonicznymi i ilości mocy związanej z częstotliwością podstawową.

Na rysunku 9 przedstawiono wyniki analizy widmowej przebiegów HRV pokazanych na rys 8. W widmie HRV w czasie leżenia (górną część rysunku) widoczne są trzy wyraźne szczyty: w 0.1 Hz oraz w 0.2 Hz i 0.3 Hz. We widmie HRV w czasie stania również widoczne są te szczyty ale moc związana z 0.2 Hz i 0.3 Hz jest już znacznie mniejsza.

Przyjmując za 100% moc związaną z tymi trzema (0.1, 0.2 i 0.3 Hz) częstotliwościami, na częstotliwość podstawową (czyli oddechową) przypadło 70% a na harmoniczne oczywiście 30% a zatem wartość współczynnika rozproszenia DIS zdefiniowanego jako stosunek mocy związanej z wielokrotnościami częstotliwości oddechowej ($2 * 0.1$ Hz i $3 * 0.1$ Hz) do mocy związanej z częstotliwością oddychania (0.1 Hz) wyniosła dla pozycji leżącej 0.443. Wartość DIS dla pozycji stojącej wyniosła 0.11 co oznacza, że już tylko 10 % mocy związane jest z

MainInfo File: rz48a.611
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,40
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 115,18.940,1000,400
200 RR intervals detected , 37 breathes detected

rz48a.611 m:925.55 v:15176 sd:123.19 cv:13.31
R1:0.100±0.022 8226 90.70 9.61
dis=0.442

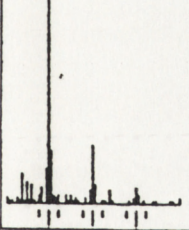


```
RR intervals display : d * Read file(GC) : rfg
Identifier           : i * Read file       : r
Correction           : co * Plot           : pl
FFT                  : f * Print Numbers  : n
Classic              : c * Gen. Presentation : g
Histogram            : h * Text file      : t
Quit                 : q *
                    : *
                    : *
```

Press:

MainInfo File: rz48a.6s1
Sample rate(in Hz) = 500 Sampled periode(in sec) = 0
RR par.- dmin,dmax,lmin,min : 10,40,4,40
resp par.- bline,alfa,calvol,minvol : 117,18.940,1000,400
240 RR intervals detected , 37 breathes detected

rz48a.6s1 m:768.51 v:11845 sd:108.83 cv:14.16
R1:0.100±0.022 9540 97.67 12.44
dis=0.110



```
RR intervals display : d * Read file(GC) : rfg
Identifier           : i * Read file       : r
Correction           : co * Plot           : pl
FFT                  : f * Print Numbers  : n
Classic              : c * Gen. Presentation : g
Histogram            : h * Text file      : t
Quit                 : q *
                    : *
                    : *
```

Press:

Rys. 9

harmonicznymi. Współczynnik czułości tego wskaźnika ma wartość 0.25 co oznacza, że wskaźnik ten dla tego badanego i w czasie tego badania osiągnął najlepszą czułość ze wskaźników tu omawianych.

Obliczane wartości wskaźników mogą być wydrukowane bez lub łącznie z odpowiednimi przebiegami, widmami lub histogramami, mogą być też zapisane na dyskietce (polecenie text file) w jednej z trzech standardowych form (dla oddychania spontanicznego, dla oddychania 15 odd/min i dla oddychania wolnego). Przy pomocy dodatkowego programu można stworzyć z wybranych plików macierze wyników, które mogą być importowane przez standardowe programy statystyczne (w tej pracy Statgraphics). Jest zatem możliwe przejście od doświadczenia do wyników obliczeń statystycznych, zapisując wyniki pośrednie nie na papierze lecz na dyskietce.

5. WYNIKI

5.1. Objaśnienie

Charakterystyki wskaźników HRV podawane będą w standardowej formie. Forma ta ma przedstawioną niżej postać. Podawane będą wartości średnie wskaźników w danej serii i pozycji ciała tu oznaczone symbolem M, wartości współczynników powtarzalności względnej V_L i V_S , wartości współczynników korelacji pomiędzy wartościami wskaźników w serii A i w serii B: r_L dla pozycji leżącej i r_S dla stojącej oraz r_R - wartość współczynnika korelacji pomiędzy wartościami wskaźników czułości w serii. Uwidocznione będą wartości p_A i p_B będące prawdopodobieństwem tego, że różnice pomiędzy wartościami wskaźnika dla pozycji leżącej i stojącej są przypadkowe - im mniejsze p tym większa pewność, że zmiana pozycji ciała istotnie zmienia wartość wskaźnika. Podane będą wartości współczynników czułości w serii R_A i R_B oraz czułości uśrednionej S, a w razie potrzeby czułości skorygowanej S^* .

nazwa wskaźnika (jednoski), rodzaj oddychania, zależność od dł. RR

	seria A	seria B	V	r
L	M +/- SD	M +/- SD	V_L +/- SD	r_L
S	M +/- SD	M +/- SD	V_S +/- SD	r_S
P	P_A	P_B		
R	R_A +/- SD	R_B +/- SD	-	r_R
czułość S		czułość skor. S^*		

5.2. Charakterystyka wskaźników HRV w czasie oddychania spontanicznego.

Podane będą poniżej charakterystyki następujących wskaźników: SDRRU i CVRRU, SDDIFU i CVRRU z grupy A, PDIFU, PDSU i PDMXU z grupy B oraz CVSMU i CVSRU z grupy C. Charakterystyki te poprzedza charakterystyka średniego interwału RR MRRU skonstruowana identycznie jak charakterystyki wskaźników HRV.

MRRU (msek), odd. spontaniczne

	seria A	seria B	V	r
L	898 +/- 124	875 +/- 116	10 +/- 7	0.62
S	719 +/- 93	699 +/- 112	8 +/- 7	0.72
p	$6.2 * 10^{-7}$	$1.6 * 10^{-6}$		
R	0.81 +/- 0.10	0.80 +/- 0.09		0.66
czułość S 0.80 +/- 0.09				

SDRRU (msek), odd. spontaniczne, zależny od dł. RR

	seria A	seria B	V	r
L	77 +/- 41	62 +/- 29	33 +/- 30	0.45
S	44 +/- 11	39 +/- 12	24 +/- 18	0.42
p	$3.3 * 10^{-4}$	$3.8 * 10^{-4}$		
R	0.70 +/- 0.36	0.69 +/- 0.26		0.40
czułość S 0.69 +/- 0.26			czułość skor. S* 0.86	

CVRRU (%), odd. spontaniczne, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	8.4 +/- 4.0	7.0 +/- 2.8	27 +/- 25	0.51
S	6.1 +/- 1.3	5.6 +/- 1.6	21 +/- 15	0.56
P	$8.3 \star 10^{-3}$	$3.0 \star 10^{-2}$		
R	0.86 +/- 0.37	0.87 +/- 0.32		0.51
czułość S 0.86 +/- 0.30				

SDDIFU (msek), odd. spontaniczne, zależny od dł. RR

	seria A	seria B	V	r
L	81 +/- 60	65 +/- 11	37 +/- 34	0.50
S	28 +/- 36	23 +/- 11	36 +/- 26	0.49
P	$7.2 \star 10^{-5}$	$1.3 \star 10^{-6}$		
R	0.50 +/- 0.36	0.41 +/- 0.16		0.30
czułość S 0.69 +/- 0.26			czułość skor. S* 0.86	

CVDFU (%), odd. spontaniczne, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	8.7 +/- 5.6	7.3 +/- 3.5	30 +/- 30	0.53
S	3.9 +/- 1.8	3.2 +/- 1.1	31 +/- 24	0.66
P	$1.0 \star 10^{-4}$	$1.7 \star 10^{-6}$		
R	0.59 +/- 0.35	0.50 +/- 0.18		0.33
czułość S 0.54 +/- 0.22				

PDIFU (msek), odd. spontaniczne, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	74 +/- 59	56 +/- 8	39 +/- 36	0.44
S	23 +/- 33	19 +/- 8	33 +/- 25	0.47
p	$1.0 * 10^{-4}$	$1.6 * 10^{-6}$		
R	0.46 +/- 0.33	0.40 +/- 0.17		0.31
czułość S 0.43 +/- 0.21			czułość skor. S* 0.54	

PDBU (msek), odd. spontaniczne, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	96 +/- 64	79 +/- 42	36 +/- 34	0.53
S	32 +/- 12	28 +/- 12	32 +/- 24	0.45
p	$1.0 * 10^{-5}$	$5.5 * 10^{-7}$		
R	0.48 +/- 0.38	0.41 +/- 0.20		0.19
czułość S 0.45 +/- 0.23			czułość skor. S* 0.56	

PDMXU (msek), odd. spontaniczne, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	282 +/- 181	242 +/- 142	39 +/- 36	0.61
S	135 +/- 75	101 +/- 86	47 +/- 38	0.24
p	$4.6 * 10^{-4}$	$4.6 * 10^{-6}$		
R	0.66 +/- 0.51	0.50 +/- 0.28		0.23
czułość S 0.58 +/- 0.32			czułość skor. S* 0.73	

CVSMU (%), odd. spontaniczne, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	4.1 +/- 2.5	3.3 +/- 2.0	41 +/- 29	0.39
S	3.6 +/- 1.1	3.4 +/- 1.5	28 +/- 18	0.65
p	NS (0.28)	NS (0.86)		
R	1.10 +/- 0.55	1.20 +/- 0.64		0.51
czułość S 1.20 +/- 0.52				

CVSRU (%), odd. spontaniczne, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	5.5 +/- 3.3	4.6 +/- 2.1	34 +/- 25	0.49
S	2.6 +/- 2.7	2.0 +/- 0.8	35 +/- 31	0.26
p	$1.5 * 10^{-4}$	$2.1 * 10^{-6}$		
R	0.60 +/- 0.32	0.47 +/- 0.17		0.07
czułość S 0.53 +/- 0.18				

5.3. Charakterystyka wskaźników HRV w czasie regularnego oddychania z częstością 15 odd./min.

Podane będą poniżej charakterystyki następujących wskaźników: SDRR15 i CVRR15, SDDIF15 i CVRR15 z grupy A, PDIF15, PD815 i PDMX15 grupy B oraz CVS15 z grupy C. Charakterystyki te poprzedza charakterystyka średniego interwału RR MRR15.

MRR15 (msek), 15 odd./min

	seria A	seria B	V	r
L	895 +/- 108	899 +/- 119	9 +/- 7	0.60
S	691 +/- 82	688 +/- 106	6 +/- 5	0.85
p	$1.3 * 10^{-9}$	$2.7 * 10^{-8}$		
R	0.78 +/- 0.11	0.76 +/- 0.08		0.63
czułość S 0.78 +/- 0.09				

SDRR15 (msek), 15 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	73 +/- 36	57 +/- 20	29 +/- 24	0.63
S	43 +/- 11	43 +/- 15	16 +/- 14	0.75
p	$2.1 * 10^{-4}$	$2.8 * 10^{-4}$		
R	0.72 +/- 0.33	0.78 +/- 0.26		0.52
czułość S 0.74 +/- 0.26			czułość skor. S* 0.95	

CVRR15 (%), odd. 15 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	8.0 +/- 3.4	6.5 +/- 1.9	25 +/- 22	0.69
S	6.3 +/- 2.2	6.3 +/- 2.3	14 +/- 15	0.76
p	$3.3 * 10^{-2}$	NS (0.37)		
R	0.91 +/- 0.39	1.02 +/- 0.36		0.68
czułość S 0.97 +/- 0.35				

SDDIF15 (msek), 15 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	88 +/- 56	66 +/- 30	37 +/- 30	0.60
S	32 +/- 15	32 +/- 36	37 +/- 40	0.08
p	$1.2 * 10^{-5}$	$7.7 * 10^{-4}$		
R	0.50 +/- 0.38	0.57 +/- 0.77		0.09
czułość S 0.53 +/- 0.44		czułość skor. S* 0.68		

CVDF15 (%), 15 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	9.5 +/- 5.3	7.3 +/- 3.1	34 +/- 27	0.67
S	4.5 +/- 3.9	4.8 +/- 2.5	34 +/- 40	0.00
p	$5.3 * 10^{-5}$	NS (0.1)		
R	0.61 +/- 0.39	0.74 +/- 1.03		0.09
czułość S 0.67 +/- 0.57				

PDIF15 (msek), 15 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	83 +/- 68	56 +/- 26	43 +/- 34	0.57
S	23 +/- 9	21 +/- 11	30 +/- 26	0.64
p	$7.5 * 10^{-5}$	$1.7 * 10^{-7}$		
R	0.43 +/- 0.33	0.44 +/- 0.22		0.44
czułość S 0.43 +/- 0.24		czułość skor. S* 0.55		

PD815 (msek), 15 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	108 +/- 32	81 +/- 26	41 +/- 31	0.60
S	33 +/- 14	33 +/- 15	31 +/- 27	0.67
p	$4.4 * 10^{-8}$	$1.4 * 10^{-7}$		
R	0.43 +/- 0.34	0.42 +/- 0.20		0.49
czułość S 0.43 +/- 0.24		czułość skor. S* 0.55		

PDMX15 (msek), 15 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	254 +/- 154	201 +/- 102	50 +/- 38	0.37
S	167 +/- 160	192 +/- 460	46 +/- 51	0.03
p	NS (0.06)	NS (0.92)		
R	0.87 +/- 0.91	1.15 +/- 3.07		0.07
czułość S 1.01 +/- 1.67		czułość skor. S* 1.28		

CVS15 (‰), 15 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	5.3 +/- 2.6	3.9 +/- 1.7	34 +/- 25	0.69
S	2.2 +/- 2.1	1.9 +/- 1.0	33 +/- 11	0.67
p	$8.8 * 10^{-7}$	$6.6 * 10^{-6}$		
R	0.50 +/- 0.32	0.53 +/- 0.22		0.64
czułość S 0.51 +/- 0.24				

5.4 Charakterystyka wskaźników HRV w czasie wolnego, głębokiego oddychania.

Podane będą poniżej charakterystyki następujących wskaźników: SDRR6 i CVRR6, SDDIF6 i CVRR6 z grupy A, PDIF6, PD86 i PDMX6 z grupy B, CVS6 i DIS6 z grupy C oraz wskaźniki z grupy D - LSDIF6 i LSDI6, LSHRF6 i LSHR6, RIFCF6 i RIFC6, INCMXF6 i INCMX6. Charakterystyki te poprzedza charakterystyka średniego interwału RR MRR6.

MRR6 (msek), 6 odd./min

	seria A	seria B	V	r
L	945 +/- 115	924 +/- 112	7 +/- 7	0.63
S	745 +/- 80	722 +/- 107	6 +/- 6	0.81
p	$3.7 * 10^{-9}$	$3.9 * 10^{-8}$		
R	0.79 +/- 0.08	0.78 +/- 0.07		0.75
czułość S 0.79 +/- 0.07				

SDRR6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	119 +/- 41	109 +/- 37	19 +/- 11	0.80
S	83 +/- 27	77 +/- 28	18 +/- 15	0.79
p	$6.0 * 10^{-4}$	$1.4 * 10^{-3}$		
R	0.73 +/- 0.23	0.73 +/- 0.20		0.62
czułość S 0.73 +/- 0.19			czułość skor. S* 0.92	

CVRR6 (%), odd. 6 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	12.5 +/- 3.6	11.6 +/- 3.6	17 +/- 11	0.81
S	11.1 +/- 3.4	10.6 +/- 3.6	17 +/- 11	0.81
p	NS (0.16)	NS (0.28)		
R	0.91 +/- 0.25	0.92 +/- 0.23		0.49
czułość S 0.92 +/- 0.21				

SDDIF6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	99 +/- 49	86 +/- 40	26 +/- 18	0.75
S	46 +/- 20	42 +/- 23	25 +/- 18	0.79
p	$7.0 * 10^{-6}$	$1.7 * 10^{-5}$		
R	0.53 +/- 0.27	0.52 +/- 0.22		0.78
czułość S 0.52 +/- 0.44			czułość skor. S* 0.66	

CVDFIF6 (%), 6 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	10.3 +/- 4.3	9.2 +/- 5.6	24 +/- 14	0.79
S	6.1 +/- 3.9	5.7 +/- 2.5	21 +/- 17	0.79
p	$9.2 * 10^{-5}$	$4.5 * 10^{-4}$		
R	0.65 +/- 0.28	0.65 +/- 0.25		0.70
czułość S 0.65 +/- 0.24				

PDIF6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	115 +/- 77	91 +/- 49	32 +/- 29	0.54
S	45 +/- 22	40 +/- 25	25 +/- 20	0.80
p	$6.4 * 10^{-5}$	$2.9 * 10^{-5}$		
R	0.50 +/- 0.35	0.49 +/- 0.24		0.72
czułość S 0.50 +/- 0.27			czułość skor. S* 0.63	

PD86 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	144 +/- 54	131 +/- 65	24 +/- 25	0.67
S	73 +/- 39	55 +/- 41	29 +/- 24	0.78
p	$2.3 * 10^{-6}$	$1.4 * 10^{-6}$		
R	0.60 +/- 0.40	0.57 +/- 0.27		0.76
czułość S 0.59 +/- 0.30			czułość skor. S* 0.75	

PDMX6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	379 +/- 170	355 +/- 172	33 +/- 26	0.71
S	198 +/- 103	188 +/- 105	28 +/- 29	0.70
p	$4.0 * 10^{-5}$	$1.3 * 10^{-4}$		
R	0.60 +/- 0.40	0.57 +/- 0.27		0.66
czułość S 0.59 +/- 0.30			czułość skor. S* 0.75	

CVS6 (‰), 6 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	9.9 +/- 2.9	9.9 +/- 2.8	20 +/- 11	0.72
S	8.9 +/- 4.4	8.7 +/- 3.3	23 +/- 23	0.78
p	NS (0.29)	NS (0.24)		
R	0.93 +/- 0.34	0.90 +/- 0.24		0.45
czułość S 0.92 +/- 0.25				

DIS6 (bezwym.), 6 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	0.21 +/- 0.13	0.16 +/- 0.09	61 +/- 42	0.40
S	0.07 +/- 0.06	0.07 +/- 0.04	41 +/- 44	0.46
p	$2.0 * 10^{-5}$	$9.2 * 10^{-5}$		
R	0.73 +/- 1.42	0.72 +/- 0.89		0.43
czułość S 0.73 +/- 0.98				

LSDIF6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	341 +/- 121	310 +/- 171	22 +/- 12	0.79
S	219 +/- 79	209 +/- 87	20 +/- 16	0.80
p	$1.0 * 10^{-4}$	$1.2 * 10^{-3}$		
R	0.70 +/- 0.32	0.65 +/- 0.28		0.77
czułość S 0.67 +/- 0.28			czułość skor. S* 0.85	

LSDI6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	333 +/- 118	310 +/- 167	21 +/- 12	0.80
S	217 +/- 77	201 +/- 85	20 +/- 17	0.78
p	3.0 * 10 ⁻⁴	4.6 * 10 ⁻⁴		
R	0.69 +/- 0.32	0.67 +/- 0.28		0.57
czułość S 0.68 +/- 0.20			czułość skor. S* 0.86	

LSDHRF6 (min⁻¹), odd. 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	23.0 +/- 6.3	21.4 +/- 6.9	21 +/- 18	0.67
S	22.7 +/- 7.6	22.9 +/- 8.9	19 +/- 16	0.76
p	NS (0.88)	NS (0.49)		
R	1.02 +/- 0.37	1.10 +/- 0.34		0.35
czułość S 1.06 +/- 0.29			czułość skor. S* 0.84	

LSDHR6 (min⁻¹), odd. 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	22.3 +/- 6.4	21.4 +/- 7.0	20 +/- 16	0.72
S	22.8 +/- 7.2	22.3 +/- 7.9	18 +/- 13	0.79
p	NS (0.79)	NS (0.67)		
R	1.05 +/- 0.29	1.07 +/- 0.29		0.29
czułość S 1.06 +/- 0.20			czułość skor. S* 0.84	

RIFCF6 (bezwym.), 6 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	0.29 +/- 0.09	0.32 +/- 0.10	25 +/- 24	0.35
S	0.40 +/- 0.09	0.39 +/- 0.09	14 +/- 15	0.58
p	$6.4 * 10^{-5}$	$8.6 * 10^{-3}$		
R	0.75 +/- 0.31	0.84 +/- 0.28		0.24
czułość S 0.79 +/- 0.23				

RIFC6 (bezwym.), 6 odd./min, niezależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	0.30 +/- 0.09	0.32 +/- 0.09	22 +/- 22	0.40
S	0.40 +/- 0.07	0.40 +/- 0.08	11 +/- 13	0.59
p	$4.8 * 10^{-5}$	$3.1 * 10^{-3}$		
R	0.76 +/- 0.25	0.83 +/- 0.20		0.27
czułość S 0.80 +/- 0.20				

INCMXF6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	244 +/- 132	200 +/- 112	29 +/- 27	0.76
S	104 +/- 56	97 +/- 59	31 +/- 21	0.78
p	$1.1 * 10^{-5}$	$1.9 * 10^{-4}$		
R	0.55 +/- 0.45	0.56 +/- 0.38		0.78
czułość S 0.56 +/- 0.39			czułość skor. S* 0.71	

INCMX6 (msek), 6 odd./min, zależny od dł.RR

	seria A	seria B	V	r
L	223 +/- 120	191 +/- 104	31 +/- 24	0.77
S	97 +/- 50	87 +/- 55	28 +/- 20	0.80
p	$1.4 * 10^{-5}$	$5.1 * 10^{-5}$		
R	0.54 +/- 0.50	0.50 +/- 0.28		0.80
czułość S 0.52 +/- 0.33			czułość skor. S* 0.66	

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wszystkie dane, prócz przedstawionych w punkcie 2 niniejszego rozdziału, są zawarte w charakterystykach wskaźników HRV. Poszczególne rodzaje danych odnoszące się do wszystkich wskaźników lub wybranych grup wskaźników zostały zebrane w tabelach w celu ułatwienia wyrobienia sobie poglądu na ich wielkość i umożliwienia porównania ich wartości.

6.1. Czułość wskaźników na zmianę pozycji ciała.

Jednym z celów tej pracy było określenie czułości różnie skonstruowanych wskaźników HRV na zmianę aktywności układu parasympatycznego. Czułość tą wyraża wartość współczynnika czułości oddająca wielkość względnej zmiany wskaźnika HRV na zmianę pozycji ciała z leżącej na stojącą.

W tabeli 1 zestawiono wartości współczynników: czułości uśrednionej S i skorygowanej czułości uśrednionej S^* dla wszystkich obliczanych w pracy wskaźników HRV. Aby ułatwić porównanie wartości współczynników czułości wskaźników HRV zależnych od długości interwału RR z wartościami współczynników czułości wskaźników HRV niezależnych od długości interwału RR, umieszczono w kolumnie wartości współczynnika S^* wartości współczynnika S wskaźników HRV niezależnych od długości interwału RR. Ponadto, aby dać pogląd na powtarzalność wewnątrzsobniczą współczynników czułości zamieszczono w tabeli wartości współczynników korelacji r_R pomiędzy współczynnikiem czułości w serii A - R_A a współczynnikiem czułości w serii B - R_B . Korelacje między tymi współczynnikami czułości w serii A i w serii B są istotne statystycznie (dla 24 stopni swobody) dla poziomów istotności α równych 0.05, 0.02 i 0.01 gdy wartości współczynnika korelacji są nie mniejsze niż odpowiednio 0.38, 0.45 i 0.49.

Tabela 1. Zestawienie wartości współczynników: czułości uśrednionej S , czułości skorygowanej S^* i korelacji r_R pomiędzy współczynnikami czułości w serii (R_A vs. R_B) dla wszystkich obliczanych w pracy wskaźników zmienności rytmu serca. Znak * przy nazwie wskaźnika oznacza, że wartość wskaźnika jest zależna od długości interwału RR

Typ wskaźnika	Rodzaj oddychania								
	spontaniczne			15 odd/min			6 odd/min		
	S	S^*	r_R	S	S^*	r_R	S	S^*	r_R
grupa A.....									
SDRR *	.69	.86	.40	.74	.95	.52	.73	.92	.62
CVRR		.86	.51		.97	.68		.92	.49
SDDIF *	.45	.56	.30	.53	.68	.09	.52	.66	.78
CVDIF		.54	.33		.67	.09		.65	.70
grupa B.....									
PDIF *	.43	.54	.31	.43	.55	.44	.50	.63	.72
PD8 *	.45	.56	.19	.43	.55	.49	.54	.68	.76
PDMX *	.58	.73	.23	1.0	1.3	.07	.59	.75	.66
grupa C.....									
CVSM		1.2	.51						
CVSR		.53	.07						
CVS15				.51	.51	.64			
CVS6							.92	.45	
DIS							.73	.43	
grupa D.....									
LSDIF *							.67	.85	.77
LSDI *							.68	.86	.57
LSDHRF *							1.06	.84	.35
LSDHR *							1.06	.84	.29
RIFCF								.79	.24
RIFC								.80	.27
INCMXF *							.56	.71	.78
INCMX *							.52	.66	.80

W kolejnych trzech podpunktach omówione zostaną zagadnienia dotyczące współczynników czułości wskaźników HRV dla trzech rodzajów oddychania.

6.1.1 Oddychanie spontaniczne

Średnia (dla 25 badanych) średniego interwału MRRU w serii A jest bardzo podobna do takiejże średniej w serii B i to zarówno dla pozycji leżącej jak i stojącej a współczynniki czułości w serii (R_A i R_B) są prawie identyczne. Przyjmując MRRU za wskaźnik aktywności układu autonomicznego można przyjąć, że aktywność ta była bardzo podobna w obu seriach badań i to zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej. Świadczy to o braku jakiegoś czynnika zmieniającego systematycznie warunki doświadczenia w serii B w porównaniu z serią A (np. habituacja) lecz nie wyklucza to różnic w aktywności autonomicznej pomiędzy serią A i B u poszczególnych badanych.

Czułość średniego interwału na zmianę pozycji wynosi 0.8. Warto zwrócić uwagę na to, że przeciwstawne zmiany aktywności dwóch części układu autonomicznego na zmianę pozycji ciała z leżącej na stojącą - zmniejszenie aktywności układu parasympatycznego i wzrost aktywności układu sympatycznego - powodują zmianę długości średniego interwału RR w tym samym kierunku - skracają jego długość. Oznacza to, że stopień skrócenia średniego interwału informuje nas o sile łącznego działania obu części układu autonomicznego lecz nie pozwala stwierdzić jaki był ich udział w tym skróceniu. Skrócenie to jest wyraźne (20%) i istotne statystycznie. Daje to pewność, że zastosowany bodziec - zmiana pozycji ciała - istotnie zmienił aktywność układu autonomicznego.

Do oceny HRV podczas oddychania spontanicznego użyto 9 wskaźników z grup A, B i C. Zdecydowanie najgorszym wskaźnikiem jest CVSM: współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.07 - 0.15 Hz. Jest to jedyny z tych 9 wskaźników, którego wartość po zmianie pozycji nie ulega znaczącej statystycznie zmianie a co więcej ma tendencję do zwiększenia się. Takie zachowanie się jest zgodne z tym, czego można się spodziewać na podstawie literatury: HRV w tym paśmie tworzona jest przez układ

parasympatyczny i sympatyczny. Czułość większa od 1 oznacza, że HRV w tym paśmie pod wpływem zmiany pozycji z leżącej na stojącą wzrosła, prawdopodobnie dzięki wzrostowi aktywności układu sympatycznego.

Wzrost wartości tego wskaźnika po zmianie pozycji z leżącej na stojącą tłumaczy też małą czułość SDRRU - odchylenie standardowe średniego interwału RR i jego wystandaryzowanego w stosunku do średniego interwału RR odpowiednika - współczynnik zmienności CVRRU. Jak już wspomniano, wartość SDRR i CVRR zależy od całkowitej HRV a ta w pewnych pasmach pod wpływem pionizacji maleje (co zostanie za chwilę omówione) a w innych, jak to zostało pokazane, rośnie. W efekcie czułość SDRR i CVRR mieścić się winna pomiędzy czułością CVSM a czułością wskaźników, których wartość zależy wyłącznie od aktywności parasympatycznej i to nie tylko w pozycji leżącej ale i stojącej.

Czułość SDRRU po skorygowaniu uwzględniającym zmianę długości średniego interwału RR zmniejsza się i staje się taka sama jak czułość CVRRU. Wynika z przyczyn arytmetycznych. Można mieć nadzieję, że taki sposób korekcji zastosowany wobec wskaźników HRV zależnych wprost od długości średniego interwału RR pozwala na porównanie ich czułości z czułością wskaźników HRV niezależnych od długości średniego interwału RR.

Czułość PDMXU to jest wskaźnika, którego wartość równa jest długości najdłuższego wydłużenia interwału RR zaobserwowanego w ciągu trzech minut badania mieści się pomiędzy czułością wskaźników wspomnianych poprzednio a czułością pozostałych wskaźników.

Cztery pozostałe wskaźniki różnią się minimalnie czułością mieszczącą się w zakresie 0.56 - 0.53. Największą czułość (0.53) ma CVSR - współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.15 - 0.4 Hz, ale nie ma żadnej korelacji pomiędzy R_A i R_B : wielkościami zmniejszenia się wartości tego wskaźnika wywołanego zmianą pozycji w pierwszej i drugiej serii. Warto przypomnieć, że CVSR jest właśnie tym wskaźnikiem, który zgodnie z teorią zależy wyłącznie od aktywności parasympatycznej zarówno w pozycji leżącej (jak i stojącej).

Nieznacznie gorsze pod względem czułości (0.54) a znacznie

lepsze pod względem korelacji pomiędzy R_A i R_B są PDIF - średnia różnic dodatnich pomiędzy kolejnymi interwałami RR i CVDIF - współczynnik zmienności średniej różnicy między kolejnymi interwałami RR. PD8 - percentyl 80% różnic dodatnich ma czułość (0.56) tylko nieznacznie gorszą (0.56) od trzech poprzednich wskaźników.

Godne podkreślenia jest, że w przypadku oddychania spontanicznego czułość wskaźników HRV skonstruowanych w prosty sposób; CVDIF, PDIF i PD8 jest praktycznie taka sama jak czułość o wiele bardziej skomplikowanego CVSR. Nieco inaczej się rzeczy mają w przypadku oddychania regularnego.

6.1.2 Regularne oddychanie o częstości 15 odd/min.

Podobnie jak w czasie oddychania spontanicznego tak i w czasie oddychania 15 odd./min średnie długości interwałów RR w serii A i w serii B są bardzo do siebie podobne, zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej a współczynniki czułości w serii R_A i R_B średniego interwału RR są prawie identyczne (0.81 i 0.80).

Czułość wskaźników HRV podczas oddychania z częstością 15 odd/min zmienia się w porównaniu z czułością wskaźników podczas oddychania spontanicznego.

PDMX15, w przeciwieństwie do swego odpowiednika PDMXU, nie jest w stanie zróżnicować HRV w czasie leżenia i w czasie stania. Czułość CVRR15 jest mniejsza od czułości CVRRU, w serii B CVRR15 nie wykazywał różnicy w HRV wywołanej zmianą pozycji ciała. Wyraźnemu pogorszeniu uległa czułość SDDIF15 i CVDIF15 w stosunku do ich odpowiedników dla oddychania spontanicznego. Ponadto korelacja między czułościami tych wskaźników w serii A i B całkowicie zanikła. PDIF15 i PD815 mają praktycznie taką samą czułość jak PDIFU i PD8U ale większą korelację między wartościami współczynników czułości R_A i R_B .

Dla oddychania regularnego z częstością 15 odd/min najlepszym wskaźnikiem okazał się być CVS15 - współczynnik zmienności cząstkowej pasma 0.25 +/- 0.017 Hz. Wskaźnik ten osiągnął najwyższą czułość (0.51) nie tylko pośród wskaźników wyliczonych dla oddychania 15 odd./min ale w ogóle wśród wszystkich wskaźników HRV omawianych w tej pracy. Wskaźnik ten

wykazywał dość wysoką korelację między R_A i R_B .

6.1.3 Oddychanie o częstości 6 odd/min.

Średnie długości interwałów RR w serii A i w serii B są do siebie zbliżone, choć średnia długość w serii A jest nieco większa (o około 20 msek) niż w serii B i to zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej. Współczynniki czułości średniego interwału RR R_A i R_B są prawie identyczne (0.79 i 0.78).

Jako pierwszy zostanie omówiony wskaźnik LSDHR6 - średnia różnic między największą a najmniejszą częstością skurczów serca w tym samym cyklu oddechowym obliczona dla wszystkich cykli oddechowych z 3 minut oraz LSDHRF6 - tak samo zdefiniowana średnia ale obliczona tylko dla cykli oddechowych pierwszej minuty badania. Wskaźniki te obliczane są na podstawie tych samych danych jak - odpowiednio - LSDI - średnia różnic między najdłuższym a najkrótszym interwałem RR w tym samym cyklu oddechowym obliczona dla wszystkich cykli oddechowych z 3 minut oraz LSDIF6 - tak samo zdefiniowana średnia ale obliczona tylko dla cykli oddechowych pierwszej minuty badania. Pomimo identyczności danych wyjściowych LSDI6 i LSDIF6 wykazują różnicę pomiędzy HRV w czasie leżenia i w czasie stania podczas gdy LSDHR6 i LSDHRF6 takiej różnicy nie wykazują.

Powód tego jest czysto arytmetyczny - wyjaśnić to można na następującym przykładzie. Załóżmy, że w czasie leżenia przy średniej częstości skurczów serca 60 min^{-1} maksymalna częstość wynosiła 70 min^{-1} a minimalna wynosiła 50 min^{-1} . Załóżmy następnie, że w czasie stania średnia częstości skurczów serca wynosiła 100 min^{-1} maksymalna częstość 110 min^{-1} a minimalna 90 min^{-1} . Różnica między maksymalną a minimalną częstością skurczów serca wyniesie dokładnie tyle samo - 20 min^{-1} a czułość jest równa 1 czyli, że zmiana pozycji nie wywiera wpływu na różnicę pomiędzy maksymalną a minimalną częstością skurczów serca obserwowaną w cyklu oddechowym w czasie głębokiego, wolnego oddychania. Te same dane ale przedstawione w postaci długości interwałów RR doprowadzą nas do wniosku przeciwnego. Dla leżenia będziemy mieli odpowiednio: średni interwał 1000 msek, maksymalny 1200 msek i minimalny 857 msek a

dla stania 600, 667 i 546 msek. Różnice wynoszą odpowiednio 343 msek dla leżenia i tylko 121 msek dla stania a czułość $121/343 = 0.354$ - co oznacza, że zmiana pozycji wywiera bardzo silny wpływ na różnicę pomiędzy maksymalną a minimalną długością interwału RR obserwowaną w cyklu oddechowym w czasie głębokiego, wolnego oddychania. Sprzeczność tą można rozwiązać obliczając zmianę względnej różnicy między częstościami skurczów serca bądź interwałami RR tj. odnosząc te różnice do odpowiednio średniej częstości skurczów serca względnie średniej długości interwału RR. Tak obliczona czułość wyniesie dla częstości rytmu serca $(20/100) / (20/60) = 0.60$ a dla długości interwałów RR $(123/600) / (343/1000) = 0.59$, czyli praktycznie teraz czułość jest taka sama. Porównanie skorygowanej w ten sposób czułości LSDI6 z czułością LSDIF6 oraz czułości LSDHR6 z czułością LSDHRF6 pokazuje, że jest ona taka sama. Przypadek tych wskaźników ilustruje dwie ważne kwestie: 1^o znaczenie prawidłowej konstrukcji wskaźnika, 2^o zasadność używania do konstrukcji wskaźników wielkości względnych, odniesionych do aktualnego średniego poziomu mierzonej wielkości.

O ile brak zdolności wykrywania wpływu zmiany pozycji na zmienność rytmu serca przez LSDHR6 i LSDHRF6 można wyjaśnić niefortunna konstrukcją wskaźnika o tyle brak takiej zdolności u CVRR6 i u CVS6 (współczynnik zmienności cząstkowej pasma 0.1 +/- 0.017 Hz) wynika raczej z natury zjawiska. Czułość tych wskaźników jest nieco mniejsze od 1 (0.92) a wartości tych wskaźników nie różnią się istotnie dla stania i leżenia.

Aby wytłumaczyć tak małą czułość tych wskaźników trzeba powtórzyć rozumowanie wyjaśniające powód, dla którego współczynnik czułości wskaźnika CVSMU był większy od 1. Wartość CVS6 zależy od amplitudy arytmii oddechowej w czasie oddychania z częstością 0.1 Hz. Wartość tego wskaźnika obliczana jest poprzez obliczenie mocy sygnału HRV w paśmie 0.1 Hz +/- 0.017 Hz. Na skutek wyboru częstotliwości oddychania równej 0.1 Hz następuje pokrycie się częstości arytmii oddechowej z częstotliwością rytmu 10-sekundowego. Fakt, że częstotliwość arytmii oddechowej jest mniejsza od granicznej częstotliwości 0.15 Hz, oznacza że może być ona powodowana zarówno przez układ

parasympatyczny jak i sympatyczny. Dodatkowo na arytmie oddechową nakłada się rytm 10-sekundowy, którego amplituda może wzrosnąć po zmianie pozycji z leżącej na stojącą. Wszystko to razem sprawia, że trudno przewidzieć jak zmieni się amplituda arytmii oddechowej po zmianie pozycji gdyż zależy to od stopnia w jakim układ sympatyczny zastąpi układ parasympatyczny w tworzeniu tej arytmii. Wskaźnik CVRR6, identycznie jak wskaźnik CVRR15, zależy od wielkości wszystkich fluktuacji, również tych które mogą zwiększyć się w pozycji stojącej, w tym szczególnie od fluktuacji wokół częstotliwości 0.1 Hz, które w pozycji stojącej mogą być, jak to właśnie powiedziano, większe niż w pozycji leżącej. Wartość CVRR6 może zatem po zmianie pozycji z leżącej na stojącą nie tylko nie zmaleć, ale nawet wzrosnąć. Istotnie, na 25 badanych współczynnik czułości R_A wskaźnika CVRR6 był 9 razy większy od jedności a R_B 8 razy.

S - uśredniony współczynnik czułości CVS6 równy 0.92 sugeruje, że obniżenie amplitudy arytmii oddechowej było po wstaniu niewielkie, wiadomo też, że było ono statystycznie nieistotne. R_A był w 11 przypadkach (na 25) większy od 1, R_B w 9 przypadkach. Co ciekawe, czułość CVS6 była gorsza niż czułość LSDI - wskaźnika będącego wprost miarą amplitudy arytmii oddechowej (0.92 vs 0.85).

Można to próbować wyjaśnić następująco. Przebieg arytmii oddechowej w czasie oddychania w pozycji leżącej jest bardziej niesinusoidalny niż przebieg tej arytmii w czasie oddychania w pozycji stojącej. Potwierdzeniem tego jest mniejsza od 1 (0.73) wartość współczynnika czułości wskaźnika DIS. Wskaźnik DIS jest ilorazem mocy związanej z częstotliwościami 0.1 Hz i 0.2 Hz (wielokrotnościami 0.1 Hz będącej częstością podstawową) do mocy związanej z 0.1 Hz. Zatem wartość współczynnika czułości tego wskaźnika mniejsza od jedności świadczy o tym, że w pozycji stojącej mniejsza część mocy związana jest z wielokrotnościami mocy podstawowej niż w pozycji leżącej. Jest to dowód, że przebieg arytmii oddechowej w czasie stania jest - w porównaniu z jej przebiegiem w czasie leżenia - bardziej sinusoidalny. Wynika to stąd, że w widmie niesinusoidalnego sygnału periodycznego tylko część mocy związana jest z

częstością podstawową sygnału. Pozostała część mocy związana jest z wielokrotnościami częstotliwości podstawowej. Im sygnał bardziej niesinusoidalny tym większa część mocy sygnału związana jest z tymi wielokrotnościami. Ponieważ spora część mocy przebiegu arytmii oddechowej związana jest z wielokrotnościami częstości oddechowej to wskaźnik CVS6, którego wartość jest proporcjonalna do mocy związanej z częstością podstawową, nie zależy od całej mocy przebiegu lecz tylko od jej części. Udział tej części w całej mocy przebiegu jest mniejszy dla arytmii oddechowej w czasie leżenia niż dla arytmii oddechowej w czasie stania. Zatem wartość CVS6 jest bardziej zaniżona w leżeniu niż w staniu, a to z kolei prowadzić musi do zwiększenia wartości współczynnika czułości tj. do zmniejszenia czułości tego wskaźnika na zmianę pozycji ciała.

Prawdopodobnie, przez odpowiednie zmodyfikowanie konstrukcji wskaźnika CVS6 uwzględniające efekt niesinusoidalności, można by poprawić jego czułość. CVS6 zmodyfikowany mógłby powstać przez odpowiednie połączenie wskaźnika CVS6 i wskaźnika DIS; np. według wzoru $CVS6_{zmodyfikowane} = CVS6 * (1 + DIS)$. Taka modyfikacja koryguje zmniejszenie wartości wskaźnika spowodowane niesinusoidalnością przebiegu arytmii oddechowej. Można oszacować, że użycie tak zmodyfikowanego CVS6 dałoby zaledwie kilkuprocentowe zmniejszenie współczynnika czułości tak zmienionego wskaźnika zbliżając wartość tego współczynnika do wartości współczynnika czułości wskaźnika LSDI i pozostawiając go i tak większym niż współczynnik czułości wskaźnika DIS.

Część wskaźników nie osiąga nawet czułości lepszej niż średni interwał RR - MRR6, którego współczynnik czułości równy jest 0.79. Oprócz 7 omówionych już wskaźników: LSDHR6, LSDHRF6, LSDI6, LSDIF6, SDRR6, CVRR6 i CVS6, których współczynniki czułości uśrednionej S (lub S^* w przypadku wskaźników zależnych od długości średniego interwału RR) mieszczą się w zakresie 0.92 - 0.84, bardzo niską czułość ma RIFC będący średnim - dla wszystkich zawartych w ciągu 3 minut badania cyklów oddechowych - ilorazem długości tej części cyklu oddechowego w której zachodzi wydłużanie interwałów RR do długości całego cyklu

oddechowego oraz RIFCF - tak samo zdefiniowany średni iloraz tyle, że dla cykli oddechowych pierwszej minuty badania. Współczynniki czułości tych wskaźników to odpowiednio 0.80 i 0.79. Nieco lepszą czułość - choć gorszą od DIS - ma PDMX6, wynosi ona 0.75.

Wartości współczynnika czułości S (lub S^*) 6 najlepszych wskaźników mieszczą się w zakresie 0.71 - 0.63. Do grupy tej należą INCMX - średnia największych przyrostów długości interwału RR w kolejnych cyklach oddechowych dla wszystkich cykli oddechowych w ciągu 3 minut badania oraz INCMXF identycznie zdefiniowana średnia tyle że dla pierwszej minuty badania. Ponadto do grupy tej należą PD86, SDDIF6 i jego odpowiednik CVDIF6, oraz wskaźnik o najlepszej czułości (0.63) PDIF6, przy czym różnice w czułości najlepszych wskaźników tej grupy są niewielkie: 0.66 - 0.63. Warto zaznaczyć, że wprowadzony w tej pracy wskaźnik PDIF ma bardzo dobrą czułość we wszystkich sposobach oddychania. Pokazuje to, że warto poszukiwać nowych wskaźników HRV, gdyż nie można wykluczyć szansy znalezienia wskaźników lepszych od obecnie stosowanych.

Powstaje pytanie, czy jest sens stosowania analizy widmowej do konstruowania wskaźników HRV w czasie wolnego oddychania, skoro istnieją prostsze i bardziej czułe wskaźniki HRV dla takiego oddychania. Takie samo pytanie można zadać w odniesieniu do wskaźników grupy D, do których konstrukcji konieczne jest rozróżnienie kolejnych cykli arytmii oddechowej. Wskaźniki te mają małą czułość z wyjątkiem INCMX i INCMXF. Czułość tych dwóch wskaźników jest, zapewne nieprzypadkowo, podobna do czułości wskaźników PDIF i PD8 (0.66 i 0.71 vs. 0.63 i 0.68). Zarówno INCMX, INCMXF jak i PDIF i PD8 są zależne od wielkości dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR. Napisany przez autora program umożliwia automatyczne rozróżnienie kolejnych cykli arytmii oddechowej przez komputer, choć dodać trzeba, że procedura ta bywa zawodna gdy kolejne cykle arytmii oddechowej znacznie różnią się między sobą. Żadnego problemu nie przedstawia wykonanie analizy widmowej. Jednak o wiele prostsze i szybsze jest obliczenie wszystkich różnic dodatnich a następnie wskaźników grupy B. Równie proste jest obliczenie wskaźnika CVDIF o równie wysokiej czułości.

Uzyskane dane pozwalają sądzić, że aktywność parasympatyczną w czasie wolnego oddychania można ocenić przy pomocy prostych wskaźników (CVDIF, PDIF I PD8) a trudniejsze do obliczenia wskaźniki nie są wcale bardziej czułe na zmiany tej aktywności. Z dokonanych porównań wynika w szczególności, że wskaźniki, tradycyjnie stosowane do oceny HRV w czasie wolnego oddychania, mają niską czułość i winny być zastąpione przez wyżej wspomniane 3 wskaźniki.

Bardziej podstawowym pytaniem jest to czy wolne oddychanie stwarza korzystne warunki do oceny aktywności parasympatycznej. Warto zauważyć, że najlepsza czułość osiągnięta przez wskaźniki HRV w czasie oddychania z częstością 6 odd./min jest wyraźnie gorsza od najlepszej czułości otrzymanej dla dwóch pozostałych sposobów oddychania. Nie ma podstaw do twierdzenia, że aktywność parasympatyczna w pozycji leżącej dla takiego oddychania była mniejsza niż dla dwóch pozostałych sposobów oddychania, przeciwnie możnaby nawet sądzić, że była wyższa gdyż średni interwał RR dla tej pozycji był dłuższy w czasie oddychania wolnego niż w czasie oddychania spontanicznego i regularnego z częstością 15 odd/min. Prawdopodobnie zmiana aktywności parasympatycznej na skutek zmiany pozycji była podobna we wszystkich 3 sposobach oddychania. Wskazuje na to współczynnik czułości średniego interwału RR, którego wartość jest bardzo podobna do wartości takiego współczynnika dla dwóch pozostałych sposobów oddychania.

Zatem, być może, powodem niskiej czułości wskaźników HRV w czasie wolnego oddychania jest, spowodowane wolnym oddychaniem sprowadzenie arytmii oddechowej do takiego zakresu częstotliwości, w którym może być ona tworzona zarówno przez układ parasympatyczny jak i sympatyczny. W czasie takiego oddychania arytmia oddechowa staje się największym składnikiem HRV, lecz interpretacja zmiany jej wielkości jako spowodowanej wyłącznie zmianą aktywności parasympatycznej przestaje być prawomocna. Równocześnie brakuje komponentu HRV zależnego wyłącznie od aktywności parasympatycznej, którą to tą rolę pełni w czasie oddychania spontanicznego i oddychania z częstością 15 odd/min właśnie arytmia oddechowa. Prawidłowa ocena zmiany aktywności parasympatycznej staje się niemożliwa,

gdyż wartość wskaźników zależy nie tylko od tej aktywności ale również od aktywności sympatycznej a zmniejszeniu się jednej towarzyszy wzrost drugiej.

6.2. Korelacje między wskaźnikami HRV.

W poprzednim punkcie pokazano, że wartości współczynnika czułości różnie skonstruowanych wskaźników HRV bywają bardzo podobne. Sugeruje to istnienie korelacji pomiędzy indywidualnymi wartościami niektórych wskaźników.

Tabele 2 i 3 pokazują korelacje pomiędzy indywidualnymi wartościami wybranych wskaźników zmienności rytmu serca obliczonymi w czasie tego samego badania. W tabeli 2A pokazano wartości współczynnika korelacji r dla oddychania spontanicznego, serii A, pozycji leżącej i stojącej, w tabeli 2B podobnie tyle, że dla serii B.

Tabela 2. Korelacje pomiędzy wybranymi wskaźnikami opisującymi zmienność rytmu serca w czasie oddychania spontanicznego w pozycji leżącej L i stojącej S i pomiędzy tymi wskaźnikami a średnim interwałem RR.

2A - Seria A

	MRR		CVRR		CVSM		CVDIF		CVSR		PDIF	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
CVRR	.34	.16										
CVSM	.08	.20	.81	.79								
CVDIF	.46	.52	.93	.56	.59	.28						
CVSR	.32	.25	.90	.48	.52	.25	.94	.87				
PDIF	.58	.76	.87	.53	.52	.14	.97	.91	.85	.72		
PD8	.51	.78	.89	.46	.63	.08	.92	.85	.85	.64	.91	.98

2B - Seria B

	MRR		CVRR		CVSM		CVDIF		CVSR		PDIF	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
CVRR	.27	.11										
CVSM	.01	.25	.87	.85								
CVDIF	.42	.48	.94	.48	.69	.16						
CVSR	.34	.22	.92	.41	.65	.06	.96	.83				
PDIF	.57	.81	.88	.24	.57	.02	.97	.87	.85	.64		
PD8	.63	.77	.80	.26	.46	.09	.93	.83	.85	.60	.97	.97

Tabele 3A i 3B pokazują to samo dla oddychania 15 odd./min i nieco innego zestawu wskaźników. Zrezygnowano z podania korelacji dla SDRR i SDDIF z powodu ich a priori zależności od długości średniego interwału RR i możliwości użycia ich odpowiedników, od tego interwału niezależnych, - CVRR i CVDIF. Zrezygnowano też z PDMX jako najgorszego wskaźnika grupy B. Oprócz korelacji między wskaźnikami pokazano też korelacje tych wskaźników z MRR - średnim interwałem RR badania, w którym ten wskaźnik był obliczany.

W przypadku oddychania spontanicznego widoczna jest bardzo silna korelacja - dla pozycji leżącej - pomiędzy wszystkimi wskaźnikami z wyjątkiem CVSM. Ten wskaźnik koreluje dla tej pozycji tylko z CVRR. Sytuacja taka widoczna jest zarówno w serii A jak i w serii B. Dla pozycji stojącej sytuacja ulega zmianie: pozostaje silna korelacja pomiędzy CVSM a CVRR z jednej strony oraz pomiędzy pozostałymi wskaźnikami z drugiej strony. Zmniejszają się znacznie korelacje pomiędzy CVRR a wskaźnikami CVDIF, CVSR, PDIF i PD8. Korelacje pomiędzy CVSM a tymi czterema wskaźnikami, stosunkowo małe dla pozycji leżącej, maleją jeszcze bardziej dla pozycji stojącej. Jest to widoczne w obu seriach.

Dość podobny obraz rysuje się dla oddychania 15 odd./min - widoczne są silne korelacje pomiędzy wszystkimi wskaźnikami dla pozycji leżącej. Korelacje pomiędzy CVRR a pozostałymi wskaźnikami ulegają bardzo znacznemu osłabieniu dla pozycji stojącej, zaś korelacje pomiędzy tymi pozostałymi wskaźnikami pozostają silne, choć nieco słabsze niż dla pozycji leżącej. Obraz ten podobny jest w obydwóch seriach wyjąwszy całkowitą utratę korelacji pomiędzy CVDIF a CVS15 i PD8 w serii B dla pozycji stojącej.

Tabela 3. Korelacje pomiędzy wybranymi wskaźnikami opisującymi zmienność rytmu serca w czasie oddychania 15 odd./min w pozycji leżącej L i stojącej S i pomiędzy tymi wskaźnikami a średnim interwałem RR.

3A - Seria A

	MRR		CVRR		CVDIF		CVS15		PDIF	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
CVRR	.41	-.39								
CVDIF	.49	.17	.98	.54						
CVS15	.37	.39	.97	.18	.98	.48				
PDIF	.59	.69	.84	.04	.91	.68	.85	.77		
PD8	.54	.74	.93	.11	.94	.53	.80	.79	.93	.96

3B - Seria B

	MRR		CVRR		CVDIF		CVS15		PDIF	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
CVRR	.03	-.19								
CVDIF	.21	.14	.95	.61						
CVS15	.10	.59	.92	.16	.97	.03				
PDIF	.46	.60	.82	.49	.92	.52	.90	.80		
PD8	.46	.76	.80	.28	.91	.03	.90	.89	.99	.86

Tabela 4. Korelacje pomiędzy wybranymi wskaźnikami opisującymi zmienność rytmu serca w czasie oddychania 6 odd./min w pozycji leżącej L i stojącej S i pomiędzy tymi wskaźnikami a średnim interwałem RR.

Seria A

	MRR		CVRR		CVS6		LSDI		PD8		DIS		RIFC	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
CVRR	.18	.11												
CVS6	.08	.22	.95	.94										
LSDI	.47	.49	.94	.87	.85	.89								
PD8	.48	.58	.69	.68	.55	.71	.82	.90						
DIS	.33	.06	.38	.09	.12	.08	.53	.18	.75	.38				
RIFC	.41	.09	.38	.40	.23	.39	.56	.50	.80	.70	.76	.61		
INCMX	.55	.50	.83	.78	.69	.79	.96	.95	.89	.96	.69	.33	.73	.65

W przypadku oddychania 6 odd./min trudno dopatrzeć się wyraźnego wpływu pozycji ciała na siłę korelacji między wskaźnikami. Pokazuje to tabela 4. Pokazano tylko korelacje dla serii A, obraz dla serii B jest podobny. Wyjaśnić należy ujemną wartość współczynnika korelacji pomiędzy RIFC a pozostałymi wskaźnikami HRV. RIFC jest jedynym wskaźnikiem, którego wartość jest większa w pozycji stojącej niż w leżącej. Ujemna korelacja pomiędzy RIFC a pozostałymi wskaźnikami widoczna zarówno dla ich wartości w pozycji stojącej jak i leżącej oznacza, że malejącym wartościom wskaźnika RIFC odpowiadają rosnące wartości pozostałych wskaźników. Ponieważ zmniejszanie się wartości RIFC powinno oznaczać wzrost aktywności parasympatycznej a zwiększanie się wartości pozostałych wskaźników oznacza też wzrost tej aktywności ujemna korelacja jest dowodem, że istotnie RIFC reaguje zgodnie z założeniem - zmniejszeniem wartości - na wzrost aktywności parasympatycznej.

Korelacje pomiędzy wartościami wskaźników HRV obliczonymi dla danego badania a średnimi długościami interwałów RR dla tego badania są słabe. Korelacje te są stosunkowo najsilniejsze pomiędzy średnimi długościami interwałów a tymi wskaźnikami, które są od tych średnich długości zależne np. PDIF, PD8, LSDI, INCMX. Twierdzenie o słabości korelacji pomiędzy wskaźnikami a średnim interwałem wydaje się być słuszne dla wszystkich trzech rodzajów oddychania i obydwu pozycji ciała. Ta słaba korelacja jest istotnym argumentem, często powtarzanym w piśmiennictwie, że analiza HRV dostarcza informacji jakiej nie dostarcza długość średniego interwału RR a to z kolei ciągle podtrzymuje nadzieję na znalezienie zastosowania dla tej analizy.

6.3. Powtarzalność międzyseryjna wskaźników HRV

Drugą ważną cechą każdego wskaźnika HRV, obok czułości na zmianę aktywności parasympatycznej, jest powtarzalność wewnątrzsobnicza tego wskaźnika. Ocenie tej cechy służy zbadanie powtarzalności wartości wskaźnika uzyskanych w dwóch kolejnych takich samych badaniach u tej samej osoby. W pracy tej obliczono dla wszystkich wskaźników, dla obu pozycji ciała współczynniki korelacji pomiędzy wartościami danego wskaźnika w

dwóch seriach dla pozycji leżącej - r_L , dla pozycji stojącej - r_S oraz korelację między czułościami w seriach r_R . Wartości r_R zostały zebrane w tabeli 1.

Oprócz współczynników korelacji r_L i r_S , obliczono też współczynniki powtarzalności wskaźników HRV dla pozycji leżącej - V_L i stojącej - V_S .

Powodem użycia dwóch miar powtarzalności są pewne wady współczynnika korelacji. Jego wartość rośnie ze wzrostem powtarzalności, ale zależy też od zakresu wartości przybieranych przez badane zmienne. Może stać się tak, że współczynnik korelacji dla dwóch zbiorów danych, w których pary odpowiadających sobie danych będą miały bardzo zbliżone wartości lecz wszystkie wartości będą skupione wokół ich średniej, będzie mniejszy od współczynnika dla takich dwóch zbiorów, w których pary odpowiadających sobie danych będą miały mniej zbliżone wartości lecz wszystkie wartości będą silniej rozproszone wokół swojej średniej. Ponadto, co oczywiste współczynnik korelacji nie wykazuje przesunięcia jednego zbioru danych względem drugiego o stałą wartość bądź przemnożenia wartości grup przez różne stałe. Z tych właśnie względów obok współczynnika korelacji obliczano współczynniki powtarzalności V_L i V_S .

Te współczynniki korelacji i współczynniki powtarzalności stanowią część, przedstawionej dla każdego wskaźnika zmienności rytmu serca, charakterystyki. Wartości r_L i r_S oraz V_L i V_S dla wybranych wskaźników (tych, które są obliczane dla wszystkich sposobów oddychania i nie zależą od długości średniego interwału RR) zostały przedstawione w tabeli 5 i 6. Należy pamiętać, że im większa powtarzalność tym wartość współczynnika korelacji większa a współczynnika powtarzalności mniejsza.

Tabela 5. Zestawienie wartości (w %) współczynników korelacji r_L i r_S wybranych wskaźników HRV dla trzech sposobów oddychania.

	MRR		CVRR		CVDIF		PDIF		PDS		PDMX	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
spontaniczne	62	72	51	59	53	66	44	47	53	45	61	24
15 odd./min	69	85	69	76	67	00	57	64	60	67	37	03
6 odd./min	63	81	81	81	79	79	54	80	67	78	71	70

Tabela 6. Zestawienie wartości (w %) współczynników powtarzalności V_L i V_S wybranych wskaźników HRV dla trzech sposobów oddychania.

	MRR		CVRR		CVDIF		PDIF		PDS		PDMX	
	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
spontaniczne	10	8	27	21	30	31	39	33	36	34	39	47
15 odd./min	9	6	25	14	34	34	43	30	41	31	50	46
6 odd./min	7	6	17	17	24	21	32	25	24	29	33	28

Współczynniki korelacji pomiędzy wartościami wskaźników HRV w serii A i w serii B osiągają wartości najwyższe dla wolnego oddychania zaś najniższe dla oddychania spontanicznego. Oznacza to, że najlepszą powtarzalność wskaźników HRV osiągnięto właśnie dla takiego rodzaju oddychania, dla którego te wskaźniki mają najniższą czułość na zmianę pozycji ciała. Wydaje się też, że regularne oddychanie z częstością 15 odd/min powoduje, iż wskaźniki HRV prócz dobrej czułości na zmianę pozycji osiągają niezłą powtarzalność. Sugeruje to wybór tego oddychania do oceny aktywności parasympatycznej.

Porównanie współczynników powtarzalności tylko do pewnego stopnia potwierdza wnioski wyprowadzone z porównania współczynników korelacji. Współczynniki powtarzalności osiągają najniższe wartości - a więc powtarzalność wskaźników jest największa - dla wolnego oddychania. Potwierdza to wniosek wysnuty wcześniej z porównania współczynników korelacji. Nie widać natomiast wyraźnej różnicy pomiędzy wartościami tych współczynników dla oddychania spontanicznego i oddychania

regularnego - inaczej niż to miało miejsce w przypadku współczynników korelacji.

Współczynniki korelacji różnych wskaźników choć różne, wydają się oscylować wokół 50%. Wartości współczynników powtarzalności mają, z pewnymi wyjątkami, wartości do siebie zbliżone, oscylujące wokół 30 %.

Nie wydaje się, aby istniała jakaś zależność pomiędzy czułością czy sposobem skonstruowania wskaźnika a jego powtarzalnością, raczej stwierdzić wypada zastanawiające podobieństwo wartości tych współczynników dla odmiennych wskaźników. Porównując siłę korelacji pomiędzy różnymi wskaźnikami obliczonymi w tej samej serii dla takiego samego rodzaju badania (taka sama pozycja i taki sam sposób oddychania) widać, że jest ona daleko silniejsza niż korelacje pomiędzy wartościami tego samego wskaźnika dla dwóch serii obliczonymi dla takiego samego rodzaju badania. Sugeruje to, że różnicy pomiędzy wartością wskaźnika w pierwszej i drugiej serii nie da się usunąć poprzez ulepszenie konstrukcji wskaźnika, gdyż prawdopodobnie przyczyną różnicy w jego wartości jest różnica w tym co ten wskaźnik ocenia.

7. DYSKUSJA

Użyte w tej pracy wskaźniki opisujące HRV w czasie oddychania spontanicznego i oddychania 15 odd./min dzielą się wyraźnie na dwie grupy. Do pierwszej należą wskaźniki o małej czułości na zmianę pozycji ciała. Są to SDRRU, SDRR15, CVRRU, CVRR15 i CVSM. Czułość ta jest znacznie lepsza dla wskaźników drugiej grupy, do której należą PDIFU, PDIF15, PD8U, PD815, CVSR i CVS15. Wskaźniki PDMXU i PDMX15 z uwagi na małą powtarzalność i czułość związaną prawdopodobnie z zależnością od mogących występować sporadycznie i przypadkowo dużych przyrostów długości interwału RR nie będą brane pod uwagę. Podział wskaźników na dwie grupy na podstawie ich czułości na zmianę pozycji ciała pokrywa się z podziałem opartym na stopniu skorelowania wartości wskaźników. O ile w pozycji leżącej, dla dwóch rodzajów oddychania, korelacje między wszystkimi wskaźnikami są bardzo silne (prócz korelacji z CVSM), to dla pozycji stojącej korelacje między wskaźnikami pozostają silne tylko w obrębie wskaźników tej samej grupy. Korelacje pomiędzy wskaźnikami należącymi do różnych grup ulegają znacznemu osłabieniu.

Podział wskaźników na dwie grupy z uwagi na czułość na zmianę pozycji i na stopień skorelowania wartości wskaźników pokrywa się z podziałem tych wskaźników ze względu na ich zależność od wolnych i szybkich zmian rytmu serca. Wskaźniki grupy pierwszej (SDRRU, SDRR15, CVRRU, CVRR15, CVSM) są zależne od szybkich i wolnych zmian rytmu serca. Sześć wskaźników grupy drugiej (SDDIFU, SDDIF15, CVDIFU, CVDIF15, CVSR, CVS15) jest zależnych przede wszystkim od szybkich zmian rytmu serca. Do drugiej grupy należą też nowe, wprowadzone w tej pracy wskaźniki oparte na analizie rozkładu dodatnich różnic pomiędzy kolejnymi interwałami RR - PDIFU, PDIF15, PD8U i PD815.

To trzykrotne pokrywanie się podziału wskaźników na dwie grupy ze względu na: czułość na zmianę pozycji, stopień skorelowania wartości wskaźników, zależność od wolnych i szybkich zmian rytmu serca zgodny jest z obserwacjami opisującymi naturę HRV.

Szczególnie użyteczne są tu - omówione już we Wstępie - wnioski wynikające z obserwacji Pomeranza i wsp. (1985): szybkie fluktuacje rytmu serca są powodowane wyłącznie przez układ parasympatyczny, zarówno podczas leżenia jak i stania; wolniejsze fluktuacje podczas leżenia są powodowane przez układ parasympatyczny, natomiast podczas stania są one powodowane zarówno przez układ parasympatyczny jak i sympatyczny.

Wskaźniki z pierwszej grupy są zależne od fluktuacji szybkich i wolnych. Wyjątek stanowi tu wskaźnik CVSM zawierający w sobie fluktuacje wolniejsze (z pasma 0.07 Hz - 0.15 Hz) a nie zawierający fluktuacji szybkich. Wskaźniki z drugiej grupy (w tym także wskaźniki oparte na analizie rozkładu dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR) są zależne przede wszystkim od fluktuacji szybkich. W przypadku CVSR (pasmo 0.15 Hz - 0.4 Hz) i CVS15 (pasmo 0.228 Hz - 0.272 Hz) wynika to wprost z ich definicji. Wskaźniki typu SDDIF i CVDIF opisują rozkład wartości sygnału pochodnego w stosunku do ciągu interwałów RR - sygnału będącego ciągiem różnic pomiędzy kolejnymi interwałami RR. Wiadomo, że taki sygnał zawiera znacznie mniej wolnych fluktuacji. Jest to tak jakby przepuścić sygnał pierwotny przez niezbyt doskonały filtr górnoprzepustowy. W efekcie SDDIF i CVDIF zależą również głównie od fluktuacji szybkich. Podobnie wskaźniki typu PDIF i PDS oparte są na analizie rozkładu różnic pomiędzy kolejnymi interwałami RR, tyle że są to tylko różnice dodatnie.

Zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą powoduje zmniejszenie amplitudy fluktuacji szybkich i zwiększenie amplitudy fluktuacji wolniejszych. Po zmianie pozycji ciała wartości wskaźników grupy drugiej winny zatem maleć. Wartości wskaźników grupy pierwszej zależą też od fluktuacji wolnych, których amplituda rośnie, a zatem wartość tych wskaźników winna maleć w mniejszym stopniu niż wartość wskaźników grupy drugiej. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy odpowiadają w pełni tym przewidywaniom.

W pozycji leżącej wolne i szybkie fluktuacje zależą prawie wyłącznie od aktywności układu parasympatycznego. Gdy aktywność tego układu rośnie rośnie amplituda szybkich fluktuacji. Kwestia wzrostu bądź spadku amplitudy wolniejszych fluktuacji

pod wpływem wzrostu aktywności parasympatycznej nie jest jasna.

Opierając się na wspomnianej już we Wstępie obserwacji Weise i wsp. (1989) należałoby się spodziewać zmniejszenia amplitudy wolniejszych fluktuacji. Z kolei obserwacja Hayano i wsp. (1991a), że amplituda wolniejszych fluktuacji dodatnio koreluje (choć słabiej niż amplituda fluktuacji szybkich) z poziomem aktywności układu parasympatycznego każe spodziewać się wzrostu amplitudy wolniejszych fluktuacji.

Dane przedstawione w tabeli 2 pozwalają ustosunkować się do tych hipotez. Wskaźnik CVRR jest przestawicielem wskaźników grupy pierwszej, wskaźniki CVDIF, CVSR, PDIF, PD8 są przedstawicielami wskaźników grupy drugiej.

Fakt istnienia dla pozycji leżącej korelacji CVSM (wskaźnika zależnego wyłącznie od fluktuacji wolniejszych) ze wskaźnikami grupy drugiej (zależnymi od fluktuacji szybkich), korelacji słabszej jednak od korelacji tych wskaźników między sobą świadczyby na korzyść hipotezy o wzroście amplitudy wolniejszych fluktuacji pod wpływem wzrostu napięcia parasympatycznego, przy czym należałoby przyjąć, że wzrost ten nie jest tak wyraźny jak wzrost amplitudy fluktuacji szybkich.

Hipoteza ta wyjaśnia dlaczego: (1) CVRR (wskaźnik zależny od szybkich i wolnych fluktuacji) dobrze koreluje CVSM - bo oba wskaźniki zależą od amplitudy wolnych fluktuacji, (2) CVSM koreluje w pewnym stopniu ze wskaźnikami grupy drugiej - bo amplituda fluktuacji szybkich i amplituda fluktuacji wolniejszych zależą w podobny sposób od aktywności układu parasympatycznego, (3) CVRR koreluje lepiej niż CVSM ze wskaźnikami grupy drugiej - bo wartość CVRR zależy nie tylko od amplitudy fluktuacji wolniejszych ale i od amplitudy fluktuacji szybkich.

Wprowadzona tu konkluzja o istnieniu dodatniej korelacji pomiędzy aktywnością układu parasympatycznego a wielkością amplitudy wolniejszych fluktuacji w pozycji leżącej zaprzecza podejściu traktującemu tę amplitudę jako miarę aktywności układu sympatycznego - przynajmniej w tej pozycji.

W pozycji stojącej wartości wskaźników grupy drugiej są nadal dobrze skorelowane. Zanika korelacja pomiędzy CVSM a tymi wskaźnikami. Słabnie korelacja pomiędzy wskaźnikami grupy

pierwszej i drugiej, utrzymuje się korelacja pomiędzy CVSM a wskaźnikami grupy pierwszej.

Taki obraz zgodny jest z założeniem, że w pozycji stojącej wolniejsze fluktuacje zależą w dużym stopniu od układu sympatycznego, szybkie - nadal od układu parasympatycznego. Wartości wskaźników grupy drugiej zależą od aktywności układu parasympatycznego, CVSM od aktywności układu sympatycznego, stąd brak korelacji między tymi wskaźnikami. Utrzymanie się pewnej, słabszej jednak niż w pozycji leżącej korelacji pomiędzy wskaźnikami grupy pierwszej i drugiej tłumaczy częściowa zależność wskaźników grupy pierwszej od aktywności układu parasympatycznego, zależność znacznie jednak mniejsza niż w pozycji stojącej. O zależności wskaźników grupy pierwszej od aktywności układu sympatycznego świadczyłaby ich dobra korelacja (co ciekawe taka sama jak w pozycji leżącej) z CVSM.

Na podstawie powyższych rozważań można stwierdzić, że wskaźniki należące do grupy drugiej są specyficznym czułym na zmiany aktywności układu parasympatycznego. To z kolei pozwala sądzić, że nowe, wprowadzone w tej pracy, wskaźniki zmienności rytmu serca oparte na analizie dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR są również specyficznym czułym na zmiany aktywności układu parasympatycznego. Warto zauważyć, PDIF i PD8 osiągają dla oddychania 15 odd./min wyższą czułość niż CVDIF (odpowiednie wartości współczynników czułości: 0.55 i 0.55 vs 0.67), choć ta przewaga znika dla oddychania spontanicznego.

Poprawne określenie aktywności układu parasympatycznego w pozycji innej niż leżąca jest, jak to wynika z dotychczasowych rozważań, możliwe wyłącznie przy pomocy wskaźników grupy drugiej. Z drugiej strony można by sądzić, że wskaźniki obu grup mogą spełniać to zadanie równie dobrze podczas badania w pozycji leżącej. Tak nie jest, bowiem jak zaobserwował Hayano i wsp. (1990) w pozycji leżącej możliwy jest wzrost amplitudy wolnych fluktuacji bez zmiany amplitudy fluktuacji szybkich, co można jedynie interpretować jako wzrost aktywności układu sympatycznego przy nie zmienionej aktywności układu parasympatycznego. Jest oczywiste, że zastosowanie wskaźnika z grupy pierwszej doprowadziłoby do błędnego wniosku.

Warto zauważyć, że analiza HRV niesie informacje, których nie ma w długości średniego interwału RR. Nie można na przykład sądzić, że osoby o dłuższym średnim interwale RR mają większą HRV. Jak o tym przekonują tabele 2, 3 i 4 korelacje pomiędzy różnymi wskaźnikami HRV a długością średniego interwału RR są słabe. Jest to zgodne z tym, co pokazuje wspomniana już praca Hayano i wsp. Wynika z niej, iż wyraźne zmiany poziomu amplitudy wolnych bądź szybkich fluktuacji rytmu serca nie znajdują odzwierciedlenia w długości średniego interwału RR.

Zaskakujące jest to, że tradycyjne wskaźniki z grupy A (SDRR, CVRR, SDDIF, CVDIF) mają najmniejszą czułość dla regularnego oddychania 15 odd/min, mimo że to dla tego właśnie sposobu oddychania osiągnięta została największa czułość (0.51 dla CVS15) a wskaźniki PDIF i PD8 nie zmieniły w porównaniu z oddychaniem spontanicznym swojej czułości.

Wyraźny i czytelny podział wskaźników na dwie grupy, różniące się czułością na zmianę pozycji i siłą korelacji wewnątrz grupy w porównaniu z siłą korelacji pomiędzy grupami, widoczny dla oddychania spontanicznego i oddychania regularnego 15 odd./min zamazuje się w przypadku głębokiego, wolnego oddychania 6 odd./min. Mimo to, biorąc pod uwagę czułość można i tu mówić o dwóch grupach. Do pierwszej należą: SDRR6, CVRR6, CVS6, LSDIF6, LSDI6, LSDHRF6 i LSDHR6. Do drugiej zaliczyć można SDDIF6, CVDIF6, PDIF6, PD86, INCMXF6 oraz INCMX6. Czułość pozostałych wskaźników umieszczają je pomiędzy tymi grupami. Podział ten nie znajduje potwierdzenia w układzie korelacji, trudno w nim bowiem dopatrzeć się jakiegokolwiek prawidłowości. Wydaje się, że w przypadku tego oddychania trudno z taką pewnością jak poprzednio twierdzić, że niektóre wskaźniki są selektywnie czułe na zmiany aktywności układu parasympatycznego.

Warto przypomnieć, że głębokie, wolne oddychanie powoduje bardzo dużą arytmie oddechową, znacznie większą niż częstsze oddychanie. Z drugiej strony, ta arytmia oddechowa jest tak wolna, iż może ona być powodowana zarówno przez układ parasympatyczny jak i sympatyczny. Tradycyjny wskaźnik tej arytmii - LSDIF6 słabo reaguje na zmianę pozycji ciała. Równie tradycyjny LSDHRF6 z przyczyn arytmicznych jest (o ile nie przeprowadzi się korekcji) wyjątkowo niefortunnym wskaźnikiem.

Jeszcze gorszym wskaźnikiem okazał się (zgodnie z oczekiwaniem) być CVS6. Jest to zgodne ze wspomnianą we Wstępie obserwacją Vybiralá i wsp. (1989) o wzroście w wyniku pionizacji amplitudy arytmii oddechowej dla tego sposobu oddychania i potwierdza hipotezę o zastępowaniu w tworzeniu arytmii oddechowej układu parasympatycznego przez układ sympatyczny przy czym zastępowanie to jest na tyle skuteczne, że amplituda arytmii może być w pozycji stojącej większa nawet niż w leżącej.

Fakt, iż zmiana pozycji ciała wyraźnie wpływa na kształt przebiegu ciągu interwałów w czasie wolnego oddychania stwarza nadzieję, że wskaźniki zależne od tego kształtu: DIS i RIFC będą lepiej reagować na zmianę pozycji niż uprzednio wymienione wskaźniki. Jest tak w istocie, ale przewaga okazała się niezbyt wielka. Najczulsze okazały się proste w konstrukcji, wskaźniki zaliczone do grupy drugiej.

Zaden z analizowanych wskaźników HRV w czasie wolnego oddychania nie osiągnął tak wysokiej czułości jaka osiągana była przy oddychaniu wolnym. Być może wolne oddychanie zmniejsza czułość wskaźników na zmiany aktywności układu parasympatycznego. Wolne oddychanie powoduje to, że większość fluktuacji składających się na HRV ma niskie częstotliwości, niższe niż progowa częstotliwość 0.15 Hz, powyżej której fluktuacje tworzone są już tylko przez układ parasympatyczny. Fluktuacje te są tworzone w pozycji leżącej głównie przez układ parasympatyczny, w pozycji stojącej są one w jakiejś części współtworzone przez układ sympatyczny. Brak jest tu, charakterystycznego dla szybszego oddychania, zwiększenia na skutek pionizacji udziału w HRV fluktuacji wolniejszych kosztem fluktuacji szybszych, gdyż fluktuacje mają niskie częstotliwości już w czasie leżenia. Nie ma więc sposobu rozróżnienia fluktuacji powodowanych przez układ parasympatyczny od fluktuacji powodowanych przez układ sympatyczny. W konkluzji, wolne oddychanie może pogarszać - w porównaniu z oddychaniem spontanicznym i oddychaniem regularnym 15 odd./min - zdolność wskaźników HRV do selektywnego reagowania na zmiany aktywności układu parasympatycznego. Warto jednak zwrócić uwagę na to, że wartości współczynnika czułości są, choć w różnym stopniu dla różnych wskaźników, mniejsze

jednak od jedności. Oznacza to, że jest możliwe określanie aktywności układu parasympatycznego w czasie wolnego oddychania, tyle tylko że oznacza to stosowanie mniej czułej metody.

Drugą, ocenianą w tej pracy cechą wskaźników była powtarzalność ich wartości w dwóch seriach badań. Oceniano względną powtarzalność wartości wskaźników dla pozycji leżącej - V_L i dla pozycji stojącej - V_S . Generalnie, V_L i V_S nie różnią się od siebie istotnie i są dość podobne dla wszystkich rodzajów wskaźników i wszystkich rodzajów oddychania. Sugeruje to, że przyczyna różnic między wartościami wskaźników w dwóch seriach nie leży w ich niewłaściwej konstrukcji (wyjątek - PDMX) lecz raczej w różnicy aktywności układu autonomicznego między pierwszą a drugą serią badań. Potwierdzeniem tej hipotezy może być fakt, że korelacje pomiędzy różnymi wskaźnikami dla danej pozycji i dla danego badania są znacznie silniejsze niż korelacje dla danej pozycji między wartościami w dwóch seriach tego samego wskaźnika. Silne korelacje między wskaźnikami w pierwszym przypadku oznaczają, że większość wskaźników podobnie i co ważniejsze precyzyjnie określa poziom aktywności układu autonomicznego. Jeżeli jest to prawda to słabe korelacje w drugim przypadku oznaczają różnicę w aktywności układu autonomicznego między dwoma seriami. Każę to wątpić w możliwość wykrycia niewielkich, wolno zachodzących uszkodzeń układu autonomicznego. Nawet stworzenie identycznych warunków do przeprowadzenia badania nie gwarantuje identycznego stanu układu autonomicznego w czasie kolejnych badań, a różnice w stanie tego układu mogą skutecznie maskować zmiany w nim zachodzące. Z drugiej strony zdolność wskaźników do precyzyjnej oceny chwilowego stanu układu autonomicznego może być cenna wszędzie tam, gdzie ocena stanu tego układu jest potrzebna.

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI

1. Podczas oddychania spontanicznego 4 wskaźniki HRV charakteryzują się dużą i selektywną czułością na zmiany aktywności układu parasympatycznego. Są to: CVSR - cząstkowy współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.15 - 0.4 Hz oraz 3 zaproponowane w tej pracy wskaźniki oparte na rozkładzie dodatnich różnic między kolejnymi interwałami RR - PDIFU i PD8U (średnia i percentyl 80% tych różnic) oraz CVDIFU (współczynnik zmienności różnic między kolejnymi interwałami RR). Wartości współczynników czułości tych wskaźników różnią się nieznacznie i mieszczą się w zakresie 0.53 - 0.56. Największą czułość osiągnął CVSR - 0.53.

2. Podczas oddychania regularnego 15 odd./min 3 wskaźniki HRV charakteryzują się dużą i selektywną czułością na zmiany aktywności układu parasympatycznego. Są to: CVS15 - współczynnik zmienności cząstkowej dla pasma 0.25 +/- 0.017 Hz oraz PDIF15 i PD815 (odpowiedniki PDIFU i PD8U) Wartości ich współczynników czułości wynoszą odpowiednio 0.51, 0.55, 0.55. CVS15 osiągnął najlepszą czułość wśród wszystkich wskaźników HRV omawianych w tej pracy.

3. Wolne oddychanie z częstością 6 odd./min zmniejsza - w porównaniu z oddychaniem spontanicznym i oddychaniem regularnym z częstością 15 odd./min - czułość niektórych wskaźników na zmiany aktywności układu parasympatycznego i prawdopodobnie pogarsza zdolność tych wskaźników do selektywnego reagowania na zmiany aktywności tego układu. Najlepsza czułość osiągnięta przez wskaźniki HRV dla oddychania z częstością 6 odd./min jest wyraźnie gorsza od najlepszej czułości otrzymanej dla dwóch pozostałych sposobów oddychania.

4. Często używany do oceny HRV w czasie wolnego oddychania wskaźnik LSDHR - średnia różnica między największą i najmniejszą częstością skurczów serca w cyklu oddechowym nie powinien być używany do oceny aktywności układu

parasympatycznego.

5. Zaproponowane w tej pracy wskaźniki oparte na ocenie kształtu przebiegu zmian długości interwałów RR w czasie cyklu oddechowego wolnego oddychania - RIFC6 i DIS - charakteryzują się większą czułością na zmianę pozycji ciała niż LSDHR ale ustępują pod względem czułości wskaźnikom CVDIF6, PDIF6 i PD86 będących odpowiednikami dla wolnego oddychania poprzednio wymienionych wskaźników tego typu oraz wskaźnikowi INCMX będącemu średnią największych przyrostów długości interwału RR w kolejnych cyklach oddechowych. Dla wolnego oddychania wskaźnikiem o najlepszej czułości (0.63) jest PDIF6. Różnice pomiędzy czułościami najlepszych wskaźników tej grupy są niewielkie: 0.66 - 0.63.

6. Współczynniki powtarzalności i korelacji analizowanych w tej pracy wskaźników mają, niezależne od konstrukcji i czułości wskaźników, wartości do siebie zbliżone. Korelacja pomiędzy wartościami różnych wskaźników w tym samym badaniu jest wyraźnie większa niż korelacja pomiędzy wartościami tego samego wskaźnika w dwóch kolejnych badaniach tej samej osoby.

7. Skłania to do przypuszczenia że większość wskaźników precyzyjnie określa chwilowy poziom aktywności układu parasympatycznego i że przyczyna różnic między wartościami wskaźników w dwóch seriach nie leży w niewłaściwej konstrukcji wskaźników lecz raczej w różnicy aktywności układu autonomicznego między pierwszą a drugą serią badań.

8. Ten wniosek każe wątpić w możliwość wykrycia przy pomocy tych wskaźników HRV niewielkich, wolno zachodzących uszkodzeń układu autonomicznego gdyż różnice w aktywności tego układu mogą skutecznie maskować zmiany w nim zachodzące. Wydaje się natomiast, że wskaźniki te umożliwiają określanie chwilowego poziomu aktywności układu parasympatycznego.

9. PIŚMIENICTWO

Ahmed AK, Harness JB, Mearns AJ. Respiratory control of heart rate. *European Journal of Applied Physiology*. 1982;50:95-104.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science Wash. DC* 1981;213:220-222

Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *American Journal of Physiology* 1989;256:H132-H141.

Bennett T, Fentem PH, Fitton D, Hampton JR, Hosking DJ, Riggott PA. Assessment of vagal control of heart in diabetes. Measures of R-R interval variation under different conditions. *British Heart Journal* 1977;39:25-28

Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR. Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1978;27:1167-1174.

Bergstrom B, Lilja B, Rosberg K, Sundkvist G. Autonomic nerve function tests. Reference values in healthy subjects. *Clinical Physiology* 1986;6:523-528.

Bernardi L, Salvucci F, Suardi R, Solda PR, Calciati A, Perlini S, Falcone C, Riccardi L. Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal exercise? *Cardiovascular Research* 1990;24:969-981

DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Relationship between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects I: a spectral analysis

approach. Medical & Biological Engineering & Computing 1985;23:352-358.

Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. Journal of Applied Physiology 1983;54:961-966.

Eckberg DL. Respiratory sinus arrhythmia: a window on central autonomic regulation in man. in Hunyor S. and others (eds) The peripheral circulation. Elsevier Science Publishers B.V.,pp 274-267,1984.

Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. Lancet 1981;181-186.

Ewing DJ, Borseley DQ, Bellavere F, Clarke BF. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. Diabetologia 1981;21:18-24.

Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. Spectral analysis of heart variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. Journal of the Autonomic Nervous System 1988;23:199-206.

Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. Archives of Neurology 1991; 48:185-190.

Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, Fighaly S, Alicandri C. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. American Journal of Physiology 1984;246:H838-H842.

Guzzetti S, Dassi S, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. 24 hour spectral analysis of heart rate regulation. Circulation 1988;78,supplement II:611

Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Kamiya T, Fujinami T,

Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control. *American Journal of Physiology* 1990;258:H642-H646.

Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *The American of Cardiology* 1991a;67:199-204.

Hayano J, Yamada A, Mukai S, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Hashimoto T, Fujinami T, Takata K. Severity of coronary atherosclerosis correlates with the respiratory component of heart rate variability. *American Heart Journal* 1991b;121:1070-1079.

Heart rate variability physician's guide. Marquette 1990.

Hilsted J. Testing for autonomic neuropathy. *Annals of Clinical Research* 1984;16:128-135

Hrushesky WJM, Fader D, Schmitt O, Gilbertsen. The respiratory sinus arrhythmia: a measure of cardiac age. *Science* 1984;224:1001-1004

Hull SS, Evans A, Vanoli E, Adamson PB, Stramba-Badiale M, Albert DE, Foreman RD, Schwartz PJ. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *Journal of American College of Cardiology* 1990;16:978-985.

Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of Applied Physiology* 1975;39:801-805.

Kitney RI. The analysis of the simulation of the human thermoregulatory control system. *Medical and Biological Engineering* 1975;12:57-64.

Kenney WL. Parasympathetic control of resting heart rate: relationship to aerobic power. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1985;17:451-455.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, i The Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and it's association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 1987;59:256-262.

Koizumi K, Terui N, Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *Journal of Autonomic Nervous System* 1985;12:251-259.

Lishner M, Akselrod S, Mor Avi V, Oz O, Divon M, Ravid M. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1987;19:119-125.

Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Maliani A. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 1987;60:1239-1245.

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. *The American Journal of Cardiology* 1990;66:1049-1054.

Malpas SC, Purdie GL. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovascular Research* 1990;24:210-213.

Mehlsen J, Pagh K, Nielsen JS, Sestoft L, Nielsen SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clinical Physiology* 1987;7:115-124.

Melcher A. Respiratory sinus arrhythmia in man. A study in heart rate regulating mechanisms. Acta Physiologica Scandinavica 1976; suppl 453.

Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JMM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. British Heart Journal 1975;37:882-885.

Nademanee K, Christenson PS, Robertson HA, Intarachot V, Harwood BJ, Feild DQ. Role of parasympathetic activity in the diurnal variation of heart rate in man: heart rate spectrum analysis of Holter monitoring. Circulation 1988;78,supplement II:610

Niakan E, Harati Y, Rolak LA, Comstock JP, Rokey R. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Archives of Internal Medicine 1986;146:2229-2230.

Pagani M, Lombardi F, Guzzeti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti G, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circulation Research 1986;59:178-193.

Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. Journal of Autonomic Nervous System 1988;23:143-153.

Pipilis A, Flather M, Ormerod O, Sleight P. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct size and clinical course. The American Journal of Cardiology 1991;67:1137-1139.

Pomeranz B, Macaulay JB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H.

Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. American Journal of Physiology. 1985;248:H151-H153.

Przybyszewski A. Modelowanie odruchów baroreceptorów tętniczych. Prace Wrocławskiego Towarzystwa Naukowego 1982 Seria B. Nr 206.

Rompelman O, Kampen WHA van, Becker E. Heart rate variability in relation to psychological factors. Ergonomics 1980;23:1101-1115.

Rompelman O, Snijders JBIM, Spronsen CJ van. The measurement of heart rate variability spectra with the help of a personal computer. IEEE Transaction on Biomedical Engineering 1982;29:503-510.

Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. American Journal of Physiology. 1989;256:H153-H161.

Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. American Journal of Physiology. 1990a;258:H713-H721.

Saul JP. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. News in Physiological Sciences 1990b;5:32-37.

Schwartz JB, Gibb WJ, Ton Tran. Aging effects on heart rate variation. Journal of Gerontology 1991;46:M99-M106.

Van Hoogenhuyze D, Martin GJ, Weiss JR, Schaad J, Fintel D, Singer DH. Heart rate variability 1989. An update. Journal of Electrocardiology 22;suppl 204-208.

Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Foreman

RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circulation Research* 1991;68:1471-1481.

Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *The American Journal of Cardiology* 1989;63:1117-1120.

Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Bhasin SS, Cronin S, Boden WE, Lehmann MH. Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *The American Journal of Cardiology* 1990;65:604-608.

Watkins PJ. Diabetic neuropathy - II. *Br. Med. J.* 1982;285:557-559.

Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. *The New England Journal of Medicine* 1990;322:1078-1079.

Weise F, Baltrusch K, Heydenreich F. Effect of low-dose atropine on heart rate fluctuations during orthostatic load: a spectral analysis. *Journal of Autonomic Nervous System* 1989;26:223-230.

Wieling W, Brederode JFM van, Rijk LG de, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* 1982;22:163-166.

Wolf M, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Medical Journal of Australia* 1978;2:52-53.