

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

DYSCYPLINA NAUKOWA – NAUKI FIZYCZNE

DZIEDZINA NAUK – NAUKI ŚCISŁE I PRZYRODNICZE

Rozprawa doktorska

mgr inż. Mateusz Ozimek

**Zastosowanie wybranych metod entropowych
w badaniach EKG.**

Promotorzy

prof. dr hab. inż. Jan Jacek Żebrowski

dr hab. inż. Teodor Buchner, prof. uczelni

WARSZAWA 2024

Podziękowania

Serdecznie dziękuję wszystkim, którzy mieli swój wkład w powstanie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Dziękuję moim promotorom: prof. dr. hab. inż. Janowi Żebrowskiemu za wieloletnią współpracę naukową oraz nieustające wsparcie merytoryczne; dr. hab. inż. Teodorowi Buchnerowi za wniesiony wkład do tej rozprawy oraz długie dyskusje na wiele zajmujących tematów z dziedziny fizjologii człowieka. Dziękuję również prof. dr. hab. n. med. Rafałowi Baranowskiemu za inspirację do zajęcia się tematyką repolaryzacji, udostępnienie danych z IK a także wartościowe uwagi.

Szczególne podziękowania należą się Małgosi Andrzejewskiej za cierpliwość oraz wsparcie, jakie okazała dla mnie w trakcie całego procesu powstawania tej rozprawy. Dziękuję również moim rodzicom oraz rodzicom Małgosi za pomoc oraz motywację do działania.

Nie mogę również zapomnieć o innych moich współpracownikach z Zakładu Fizyki Układów Złożonych, swoje ukłony kieruję zwłaszcza w kierunku dr inż. Moniki Petelczyc oraz mgr inż. Karoliny Rams, które stanowiły dla mnie wsparcie merytoryczne oraz pozwoliły ukształtować wiele elementów tej rozprawy.

Dziękuję również Oldze Śliwickiej i wszystkim pozostałym moim znajomym, rodzinie oraz każdej osobie, którą napotkałem w swoim życiu. Wszyscy stanowicie dla mnie inspirację, by z każdym dniem stawać się coraz lepszym naukowcem.

Zwracam się również do Ciebie drogi czytelniku, mam nadzieję, że w tej rozprawie znajdziesz odpowiedzi lub inspiracje, których szukasz.

Streszczenie

Choroby serca stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. W związku z tym przez wielu badaczy prowadzone są badania mające na celu opracowanie indeksów klinicznych umożliwiających wsparcie procesów decyzyjnych lekarzy w rozpoznawaniu różnych schorzeń. W rozprawie przedstawiono przegląd wybranych miar opartych na pojęciu entropii, które zostały wykorzystane do analizy zapisów pochodzących z nieinwazyjnego badania EKG. Metody nieliniowe mają przewagę nad tradycyjnymi miarami liniowymi ze względu na to, że umożliwiają szacowanie złożoności badanych szeregów czasowych. Złożoność ta jest nieodłączną cechą organizmu człowieka, wiązać ją można z tempem produkcji entropii, które będzie różne w zależności m.in. od wieku czy chorób danego pacjenta. Badanie dynamiki nieliniowej jest również motywowane opisanym w literaturze pojmowaniem organizmu jako dynamicznego układu nieliniowych sprzężeń.

W rozprawie zbadano miary oparte na pojęciach z teorii informacji, takie jak entropia Shannona i jej rozkład na m.in. entropię własną oraz transfer informacji w ujęciu dwuwymiarowym a także wielowymiarowym. Podjęto również badania w zakresie stosowalności entropii próby oraz uogólnionej entropii Tsallisa, także w ujęciu multiskalowym. Wykorzystane zostały zapisy EKG z badania holterowskiego udostępnione przez University of Rochester i Instytut Kardiologii w Aninie. Porównano ze sobą wyniki dla osób zdrowych z pacjentami z syndromem wydłużonego odstępu QT (LQTS), chorobą wieńcową oraz kardiomiopatią przerostową (KP). W przypadku LQTS oraz KP określono, które markery mogą być wykorzystane jako markery arytmogenności serca (tzw. substrat arytmii).

Wyniki wskazują na istniejący potencjał w wykorzystaniu markerów nieliniowych. Wykazano, że zdefiniowana w rozprawie sieć fizjologiczna, stanowiąca próbę opisu procesów zachodzących w mięśniu sercowym, może stanowić podstawę do dalszych badań w celu zdefiniowania zakresu nieinwazyjnych markerów dla badań przesiewowych. Uzyskano również obiecujące wyniki w zakresie różnicowania LQTS i osób zdrowych z wykorzystaniem metod uczenia maszynowego. Otrzymane w rozprawie rezultaty mogą być wykorzystane w dalszych etapach do stratyfikacji opisanych schorzeń. Przedstawiona została również obszerna dyskusja na temat wstępnego przygotowania danych, które ma kluczową rolę w dalszej interpretacji wyników.

Słowa kluczowe: przepływ informacji, EKG, analiza szeregów czasowych, LQTS, entropia próby.

Abstract

Heart disease is one of the leading causes of death worldwide. Consequently, many researchers develop clinical indices to support physicians' decision-making processes in diagnosing various conditions. The dissertation presents an overview of selected measures based on the concept of entropy to analyse records derived from non-invasive ECG. Nonlinear methods have advantages over traditional linear measures since they allow the assessment of complexity of the time series under study. This complexity is inherent in the human body and can be related to the rate of entropy production, which will vary depending on the age or diseases of a given patient, among other factors. Moreover, the study of nonlinear dynamics is also motivated by the concept of the organism as a dynamic system of nonlinear couplings described in the literature.

The dissertation examines measures based on concepts from information theory, such as Shannon entropy and its decomposition into, e.g., self entropy and information transfer, in two-dimensional and multidimensional terms. The applicability of sample entropy and generalized Tsallis entropy, including the multiscale approach, was also discussed. Holter ECG recordings from the University of Rochester and the National Institute of Cardiology in Anin were used. The results of patients with a prolonged QT syndrome (LQTS), coronary artery disease and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) were compared to healthy subjects. For LQTS and HCM, it was determined which markers could be used as arrhythmia substrate markers.

The results indicate that there is potential for the use of nonlinear markers. It was shown that the physiological network defined in the dissertation, which attempts to describe cardiac processes, can provide a basis for further research to define the range of non-invasive markers for screening. Furthermore, the promising results have also been obtained for differentiating LQTS and healthy subjects using machine learning methods. The results obtained in the dissertation can be used in further steps to stratify the described conditions. An extensive discussion of data preprocessing, which has a key role in further interpretation of the obtained results, is also presented.

Keywords: information flow, ECG, time series analysis, LQTS, sample entropy.

Spis treści

1. Cele i motywacje pracy	1
1.1. Cele i motywacje	1
1.2. Tezy pracy	2
1.3. Zakres i układ pracy	2
2. Wprowadzenie	4
2.1. Badanie EKG.....	4
2.2. Syndrom wydłużonego odstępu QT (LQTS)	8
2.3. Choroba wieńcowa	10
2.4. Kardiomiopatia przerostowa	10
3. Metody liniowe i nieliniowe	12
3.1. Metody liniowe	12
3.2. Metody dekompozycji entropii	13
3.3. Entropia próby	18
3.4. Nieaddytywna entropia Tsallisa	20
3.5. Metody klasyfikacji.....	24
3.5.1. Lasy losowe [71], [72]	25
3.5.2. Maszyna wektorów podpierających [76]	27
4. Dane medyczne oraz ich przygotowanie	30
4.1. Metody wyznaczania badanych zmiennych	34
4.1.1. Kryterium wyboru odprowadzenia.....	34
4.1.2. Wyznaczanie interwałów RR i QT.....	35
4.1.3. Wyznaczanie interwałów DI	37
4.1.4. Wyznaczanie szeregów czasowych amplitud	37
4.2. Kryterium wyboru fragmentu badanych zapisów	37
4.3. Wybór metody usuwania trendów.....	38

4.4.	Parametry estymacji metod entropowych	39
4.5.	Metody analizy statystycznej	39
4.6.	Dyskusja zależności od długości okna	40
4.7.	Wpływ korekcji QT na metody entropowe	41
4.8.	Zależność od metod usuwania niestacjonarności	43
4.9.	Porównanie algorytmów wyznaczania interwałów QT.....	46
5.	Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS z bazy THEW	48
5.1.	Metody liniowe	48
5.2.	Entropie jednowymiarowe	52
5.3.	Dwuwymiarowy transfer entropii	55
5.4.	Indeks kierunkowości dla dwuwymiarowego transferu entropii	62
5.5.	Porównanie LQTS1 i LQTS2.....	64
5.6.	Entropie trójwymiarowe.....	69
5.7.	Oddziaływania synergiczne i redundantne.....	72
5.8.	Wpływ leczenia lekami β -adrenolitycznymi.....	72
5.9.	LQTS THEW – przepływy informacji a omdlenia	74
5.10.	Klasyfikator z wykorzystaniem metod uczenia maszynowego.....	75
5.11.	Entropia próby	76
5.12.	Nieaddytywna entropia Tsallisa	79
6.	Porównanie zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową z bazy THEW	88
6.1.	Metody liniowe	88
6.2.	Entropie jednowymiarowe	89
6.3.	Entropie dwuwymiarowe	91
6.4.	Indeks kierunkowości.....	95
6.5.	Entropia próby	98
7.	Dane z Instytutu Kardiologii – Kardiomiopatia przerostowa	100
7.1.	Miary liniowe	100

7.2.	Analiza jednowymiarowa.....	101
7.3.	Dwuwymiarowe przepływy informacji.....	103
7.4.	Entropia próby	106
7.5.	Entropia Tsallisa.....	107
8.	Podsumowanie i wnioski końcowe	109
8.1.	Syndrom wydłużonego odstępu QT (LQTS)	109
8.2.	Choroba wieńcowa	112
8.3.	Kardiomiopatia przerostowa	113
8.4.	Wnioski ogólne	114
9.	Dalsze kierunki rozwoju badań.....	116
10.	Bibliografia.....	118
11.	Wykaz rysunków	133
12.	Wykaz tabel.....	139
13.	Osiągnięcia naukowe.....	140

1. Cele i motywacje pracy

1.1. Cele i motywacje

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów na świecie i odpowiadają za około jedną trzecią z nich. W 2021 roku szacuje się, że w ich następstwie zmarło około 20,5 miliona osób, co stanowi wzrost w stosunku do danych z 1990 roku [1]. Spośród wszystkich schorzeń największe wyzwanie stanowi walka z chorobą wieńcową. Pomimo rosnących liczb bezwzględnych, po uwzględnieniu faktu starzenia się społeczeństwa, widać poprawę w postaci spadających współczynników śmiertelności po standaryzacji wieku chorych. Dotyczy to jednak głównie krajów wysoko rozwiniętych, co wskazuje na potrzebę zwiększenia nakładów prac uwzględniających kraje biedne oraz rozwijające się. Jednym z elementów takiej strategii może być próba opracowania nieinwazyjnych, szybkich i wykorzystujących tanie badania metod pozwalających na stratyfikację ryzyka chorób układu krążenia. Analiza zmienności zapisów pochodzących z badania EKG z wykorzystaniem metod nieliniowych może stanowić odpowiedź na tak zdefiniowane potrzeby.

Metody te w swojej genezie są oparte na fakcie, że jedną z cech organizmów żywych jest ich złożoność. Wiąże się to z tym, że każdy organizm zbudowany jest z wielu podsystemów, które współpracując ze sobą powodują powstawanie nieliniowych zależności między nimi. Badanie tych interakcji jest możliwe dzięki wykorzystaniu teorii sieci fizjologicznych [2]. Głównym celem moich badań w rozprawie doktorskiej jest zbadanie przepływu informacji pomiędzy rytmem serca a repolaryzacją komórek serca. Badania te mają na celu zdefiniowanie parametrów mogących wskazywać na występowanie zaburzeń elektrycznej aktywności serca powiązanych na przykład ze stanami chorobowymi.

Dodatkowo zbadany został zakres stosowalności markerów entropowych opartych na koncepcji uogólnionych entropii. Wykorzystano estymator entropii próby [3] do obliczania nieaddytywnej entropii Tsallisa [4]. W badaniach skupiłem się głównie na interakcji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów opisujących zmienność rytmu serca, procesy repolaryzacji i depolaryzacji oraz czas odpoczynku mięśnia sercowego. Są one częścią połączeń w sieci fizjologicznej, która reguluje cykl pracy serca. Analizę tych przepływów rozszerzyłem też o badanie szeregów czasowych amplitud wybranych załamków uzyskanych z EKG.

1.2. Tezy pracy

Najważniejsze tezy postawione w niniejszej rozprawie doktorskiej są następujące:

- Teoria przepływu informacji umożliwia za pomocą markerów entropowych opisanie połączeń w sieci fizjologicznej i ich interpretację, które ulegają zmianie w zależności od stanów chorobowych.
- Markery entropowe są miarami dającymi powtarzalne rezultaty, które po opracowaniu ściśle określonego protokołu obróbki danych mogą stanowić wsparcie w procesach decyzyjnych dla lekarza i umożliwiają uzyskanie dodatkowej informacji ponad to, co dają metody liniowe.
- Parametry uzyskane z wykorzystania nieaddytywnej entropii Tsallisa można również wykorzystać jako markery zdrowia/chorób oraz znaleźć ich interpretację fizjologiczną.

1.3. Zakres i układ pracy

W rozdziale drugim, w ramach wprowadzenia, opisane są podstawy teoretyczne dotyczące badania EKG, z którego zapisy są przedmiotem badań przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej. Następnie przedstawiony jest opis analizowanych schorzeń, głównie syndromu wydłużonego odstępu QT (LQTS). Zdefiniowane zostały również szeregi czasowe, które zostały wykorzystane w rozprawie.

Rozdział trzeci to wstęp teoretyczny obejmujący opis metod liniowych oraz nieliniowych wykorzystanych w rozprawie doktorskiej. Przedstawiony został tam rozkład entropii Shannona na składowe w oparciu o publikacje m.in. [5], [6], [7], [8], [9], [10]. W ramach metod entropowych wykorzystane zostały również entropia próby [3], [11] oraz uogólniona jej postać oparta na nieaddytywnej entropii Tsallisa [4], [12], [13].

W rozdziale czwartym znajduje się opis wykorzystanych danych medycznych, które obejmują bazy udostępnione w ramach dostępu uzyskanego do THEW Project, jak również zapisy otrzymane dzięki współpracy z Instytutem Kardiologii w Aninie. Bazy THEW zawierają EKG, co wymagało odpowiedniego przygotowania tych danych, wyznaczenia szeregów czasowych pożądaných interwałów i amplitud załamków. Przedstawiony został szczegółowy opis przeprowadzonych kroków dotyczących przygotowania zapisów oraz uzasadnienie wyboru danych do dalszej analizy. Obejmuje on filtrację sygnału, redukcję szumów i niestacjonarności a także dyskusję odnośnie do metod wyznaczania odpowiednich interwałów. Kolejne rozdziały od 5 do 8 to prezentacja wyników.

Rozdział piąty stanowi główną część rozprawy i oparty jest na poszerzonych badaniach, które zostały opublikowane przez autora w podstawowej wersji w czasopiśmie *Frontiers in Physiology* w artykule „*Information Flow Between Heart Rhythm, Repolarization, and the Diastolic Interval Series for Healthy Individuals and LQTS1 Patients*” [14]. Jest to opis oddziaływań w sieci fizjologicznej zdefiniowanej jako połączenia pomiędzy procesami stochastycznymi, których realizacją są szeregi czasowe interwałów RR, QT oraz DI a także amplitud załamków T oraz R (definicje są opisane w rozdziale 2.). Mogą one być powiązane z odpowiednimi podukładami wymieniającymi ze sobą informację mającymi wpływ na fizjologię układu krążenia człowieka. Jest to porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą LQTS, dane pochodzą z baz THEW [15], [16].

W rozdziale szóstym zdrowi ze wspomnianej bazy zostali porównani z osobami z chorobą wieńcową [17]. Wyniki zostały przedstawione osobno, bez porównania z wynikami dla pacjentów z LQTS, ze względu na to, że poprzedni rozdział stanowi główną część rozprawy, jest to poszerzenie badań ze wspomnianej wcześniej publikacji tudzież w celu zachowania przejrzystości prezentowanych rezultatów.

W rozdziale siódmym porównane zostały ze sobą osoby zdrowe z chorymi na kardiomiopatię przerostową. Zapisy pochodzą ze zbiorów Instytutu Kardiologii w Aninie. W tym przypadku zbudowana została mniejsza sieć fizjologiczna, ze względu na brak dostępu do oryginalnych zapisów EKG.

Rozdział ósmy obejmuje interpretację otrzymanych wyników oraz ich podsumowanie.

W rozdziale dziewiątym przedstawiono możliwe kierunki dalszego rozwoju przedstawionych badań, natomiast w rozdziale dziesiątym znajduje się bibliografia.

2. Wprowadzenie

W rozdziale tym opisane zostało badanie EKG, które stanowi nieinwazyjny sposób pomiaru aktywności elektrycznej serca. Na podstawie przykładowego fragmentu zapisu wprowadzone zostały pojęcia dotyczące badanych w rozprawie składowych sygnału EKG wraz z ich opisem. Następnie przedstawiony został opis medyczny schorzeń pacjentów z wykorzystanych w rozprawie baz danych.

2.1. Badanie EKG

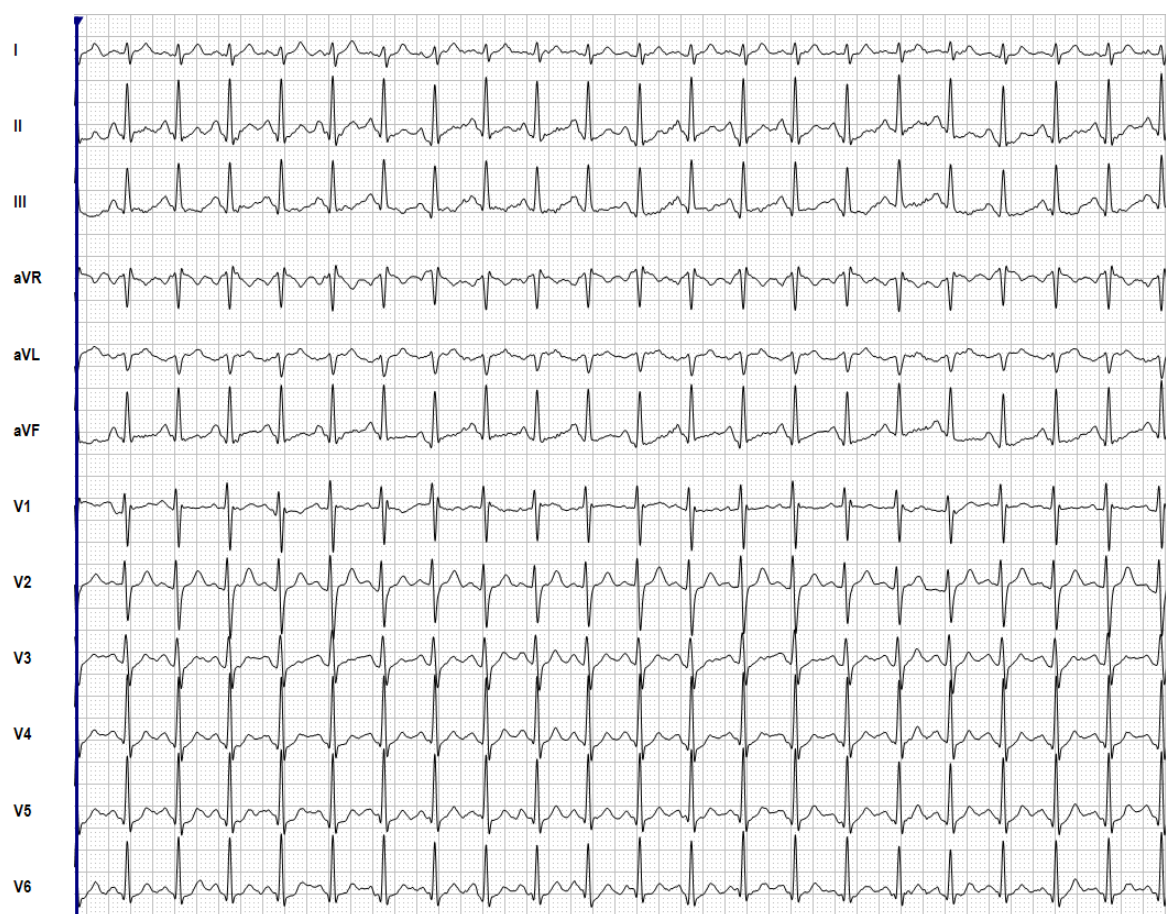
Badanie EKG umożliwia rejestrację aktywności elektrycznej serca w sposób bezinwazyjny. Wynikiem badania EKG jest elektrokardiogram, który pokazuje zmiany napięć elektrycznych w sercu w czasie. Pierwsze wzmianki o tym, że istnieje aktywność elektryczna mięśni szkieletowych datuje się już na końcówkę XIX wieku [18]. Pierwszy w historii elektrokardiogram został zarejestrowany przez Augustusa D. Wallera w 1887 roku, lecz pojęcie to zostało wprowadzone później, w 1893 przez Einthovena. Skonstruował on następnie, w 1901 roku pierwsze profesjonalne urządzenie służące do rejestracji EKG. Był to galwanometr strunowy składający się z cienkiego, pokrytego srebrem żarnika kwarcowego, który przechodził pomiędzy dwoma elektromagnesami [19], [20]. Za swoje badania dotyczące możliwości diagnostycznych EKG Einthoven został uhonorowany nagrodą Nobla w 1924 roku.

Ponad sto lat od momentu powstawania pierwszych urządzeń, EKG nadal jest szeroko stosowanym badaniem, które dostarcza w nieinwazyjny, niedrogi i bezpieczny sposób wielu informacji diagnostycznych. Do niedawna jednym sposobem rejestracji zapisów był papier milimetrowy z najczęściej stosowaną wartością przesuwu 25 mm/s. Współcześnie coraz bardziej popularne stają się cyfrowe metody rejestracji i archiwizacji danych. Obecnie, w 2024 roku coraz większy udział w rynku zyskują tzw. urządzenia ubieralne, wśród których znajdują się inteligentne zegarki (z ang. *smartwatch*). Szereg z nich, na przykład Apple Watch, umożliwia rejestrację jedno-odprowadzeniowego EKG, który jest w stanie wykrywać migotanie przedsionków [21]. Urządzenia takie mogą stanowić wsparcie dla lekarza prowadzącego danego pacjenta i w przyszłości mają potencjał jako cenne źródło danych medycznych.

Do standardowego zapisu sygnału EKG w badaniu spoczynkowym wykorzystywane jest 12 odprowadzeń będących elektrodami rejestrującymi różnicę potencjałów pomiędzy punktami rozmieszczonymi na ciele pacjenta w ściśle określony w standardach sposób [22]. Składają się na nie trzy dwubiegunowe odprowadzenia kończynowe (I, II, III), trzy jednobiegunowe

odprowadzenia kończynowe (aVR, aVL, aVF) oraz sześć jednobiegunowych odprowadzeń przedsercowych (V1-V6) [22]. Odprowadzenia I, II oraz III tworzą tzw. trójkąt Einthovena [23]. Przykładowy zapis spoczynkowego EKG zaprezentowany został na Rys. 2.1. Istnieje wiele różnych techniki elektrokardiografii oprócz spoczynkowej (2-15 min) do których należą m.in. pomiary EKG podczas wysiłku [24], monitorowanie EKG metodą Holtera [25] czy wektokardiografia [26].

Pomimo stosunkowo prostej metody pomiarowej, kompletny opis uzyskanych wyników może być nietrywialny i stanowi wyzwanie nawet dla doświadczonych kardiologów.



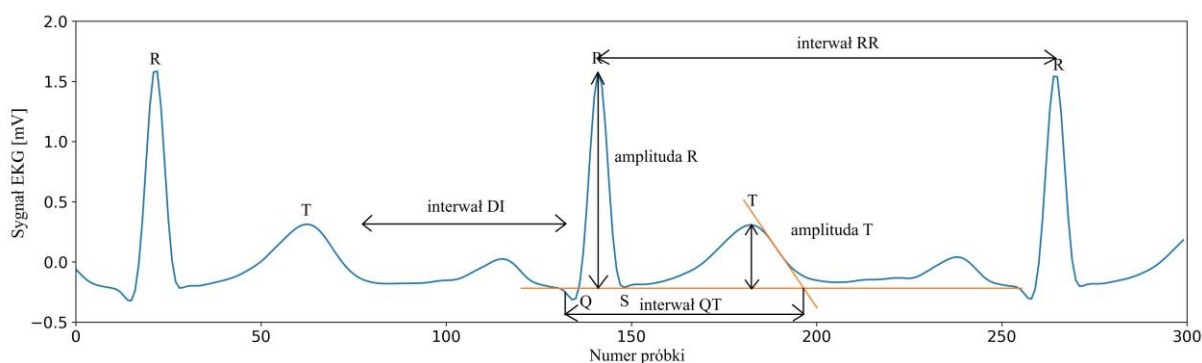
Rys. 2.1. Przykładowy zapis EKG wykonany u młodej osoby podczas wysiłku (przesuw 25 mm/s), materiał uzyskany dzięki uprzejmości dr Moniki Petelczyc z Laboratorium Wysiłku Fizycznego, Wydział Fizyki PW. Zapis zarejestrowany z wykorzystaniem urządzenia CardioPart 12 Blue.

Rezultaty przedstawione w tej rozprawie skupiają się głównie na długotrwałych zapisach elektrokardiograficznych z badania holterowskiego. Jest to typ EKG, który polega na rejestracji aktywności elektrycznej serca pacjenta podczas wykonywania codziennych czynności (od kilku godzin do kilku dób). Umożliwia to nie tylko uzyskanie znacznie dłuższych zapisów, co może

ujawnić problemy zdrowotne niewidoczne w badaniu spoczynkowym, lecz także daje możliwość powiązania niekorzystnych zmian w EKG z aktywnością pacjenta [25]. Zapis EKG jest rejestrowany w sposób cyfrowy w urządzeniu a następnie dane zgrywane są z nośnika pamięci do komputera wyposażonego w odpowiednie oprogramowanie umożliwiające analizę sygnału. W jej ramach wykonywana jest m.in. klasyfikacja zespołów QRS, identyfikacja arytmii, szacowanie zmienności rytmu serca czy ocena czasu trwania odstępów QT [25]. Należy wspomnieć, że dokładna automatyczna analiza wysoce zmiennego i zaszumionego sygnału EKG jest nietrywialnym zagadnieniem dla twórców odpowiedniego oprogramowania.

W niniejszej rozprawie skupiłem się na wykorzystaniu zapisów EKG do badania rytmu serca, mierzonego jako seria odstępów pomiędzy kolejnymi skurczami komór serca oraz innych interwałów opisujących procesy zachodzące podczas propagacji potencjału czynnościowego przez tkankę sercową, jak np. repolaryzacja mięśnia sercowego (interwały QT). Rytm serca otrzymuje się w postaci serii odstępów RR, czyli odległości między dwoma kolejnymi załamkami R krzywej EKG (Rys. 2.2). Rytm serca generowany jest w zdrowym sercu przez węzeł zatokowy (węzeł SA), w którym rozpoczyna się cykl serca [27]. Znajduje się on w górnej części prawego przedsionka serca [23].

Częstość prawidłowego rytmu zatokowego wynosi około 60-100/min. Jest to normalny fizjologiczny rytm. W sytuacjach patologicznych może jednak dochodzić do uaktywnienia się innych ośrodków bodźcotwórczych generujących tak zwane rytmy zastępcze [23]. Ponadto u osób zdrowych można wyróżnić tachykardię zatokową, np. podczas wysiłku fizycznego (przyspieszenie rytmu zatokowego w wyniku zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego powyżej 100 skurczy na minutę) lub bradykardię zatokową podczas snu (spowolnienie rytmu zatokowego do wartości poniżej 60 skurczy na minutę, przyczyną mogą być czynniki chorobowe lub zewnętrzne). Są to przykłady arytmii, czyli zaburzeń prawidłowego rytmu serca. Osoby aktywne fizycznie również mają tendencję do niższej częstości rytmu [27]. Przykładowy analizowany zapis EKG wraz z zaznaczonymi odpowiednimi załamkami, interwałami oraz amplitudami wybranych załamków znajduje się na rysunku 2.2. Składowe sygnały EKG zostały szerzej opisane poniżej.



Rys. 2.2. Schematyczny rysunek sygnału EKG z zaznaczonymi interwałami RR, QT, DI a także amplitudami załamków R i T.

Interwał RR: jest to czas pomiędzy dwoma kolejnymi wystąpieniami załamka R, innymi słowy pomiędzy kolejnymi skurczami komór serca. Umożliwia on określenie zmienności rytmu serca, która zależy od aktywności autonomicznego układu nerwowego [25]. W literaturze szeroko opisany został zakres wykorzystania tej zmienności do budowania diagnostyki z wykorzystaniem szerokiego spektrum indeksów klinicznych [28]. Taka analiza może być przeprowadzona zarówno w dziedzinie czasu (metody liniowe takie jak średnie odchylenie długości odstępów NN (są to szeregi czasowe RR bez arytmii), czyli SDNN [29], czy też rMSSD [30]). W dziedzinie częstotliwości z pomocą szybkiej transformaty Fouriera tworzone jest widmo mocy sygnału, które można podzielić na pasma w zakresie różnych częstotliwości. Opisują one aktywność odpowiednio układu współczulnego, przywspółczulnego lub obu [25], [31], [32].

Interwał QT: jest to odstęp mierzony od początku załamka Q do końca załamka T (Rys. 2.2). Obejmuje on czas, w którym następuje depolaryzacja oraz repolaryzacja komórek mięśnia sercowego.

Interwał DI: zdefiniowany jest jako czas od końca poprzedniego załamka T do początku następnego załamka Q. W tym przypadku jest to interwał obejmujący odpoczynek mięśnia sercowego. W przygotowanych danych, zgodnie z zaznaczeniem na rys. 2.2, interwał DI jest przesunięty względem RR i QT, aby uniknąć prostej zależności $RR = QT + DI$.

Analizie poddane będą również szeregi czasowe amplitud wybranych załamków EKG. Jest to motywowane faktem, że autonomiczna regulacja zmienia nie tylko rytm serca (regulacja dromotropowa), ale także kurczliwość (regulacja inotropowa). Wymaga to zwiększonej fosforylacji kanałów jonowych, a produktem ubocznym tej regulacji jest wzrost depolaryzacji potencjału błonowego. W konsekwencji wzrost wszystkich amplitud związanych z EKG

powinien być obserwowany jako objaw regulacji inotropowej, co zostało pokazane w pracy [33], której jestem jednym ze współautorów.

Amplituda załamka T: wyznaczona jest w postaci różnicy w wartości sygnału dla maksimum załamka T oraz wartości bazowej linii izoelektrycznej (zaznaczonej na rysunku 2.2 jako pozioma pomarańczowa linia).

Amplituda załamka R: wyznaczona jest w postaci różnicy w wartości sygnału dla maksimum załamka R oraz wartości bazowej linii izoelektrycznej (zaznaczonej na rysunku 2.2 jako pozioma pomarańczowa linia).

2.2. Syndrom wydłużonego odstępu QT (LQTS)

Jest to schorzenie, zazwyczaj uwarunkowane genetycznie, które wynika z wydłużonego czasu repolaryzacji kardiomiocytów (komórek mięśnia sercowego) wywołanego zaburzeniem czynności odpowiednich kanałów jonowych (różnych w zależności od konkretnego typu LQTS) [25], [27]. Prowadzi to do różnego czasu trwania potencjału czynnościowego w różnych rejonach mięśnia sercowego [34]. Zaburzenia repolaryzacji znajdują swoje odzwierciedlenie w zapisie EKG w postaci wydłużonego odstępu QT oraz zmian w morfologii załamka T [34]. U osób chorych występują arytmie, które są związane z wydłużeniem czasu repolaryzacji, w tym arytmie komorowe pod postacią częstoskurczu torsade de pointes [35], [36]. LQTS jest chorobą, która występuje u jednego na około 2500 noworodków, więc kluczowe w jej leczeniu jest wczesne rozpoznanie [37]. Najczęściej jest ona przekazywana z pokolenia na pokolenie [25].

Do najczęstszych objawów należą omdlenia, kołatanie serca oraz nagłe zatrzymanie krążenia [34], [35]. W zależności od tego, jaki gen uległ mutacji wyróżniane są różne typy syndromu wydłużonego odstępu QT, które różnią się od siebie przebiegiem klinicznym. Najczęściej występujący LQTS1 wynika z mutacji genu KCNQ1 w której wyniku zaburzeniu ulega wolny prąd potasowy. Objawy występują zazwyczaj podczas wysiłku. W przypadku LQTS2 są one zazwyczaj obserwowane podczas zwiększonego wyrzutu katecholamin, a w LQTS3 w spoczynku, np. podczas snu [34].

Najbardziej znanym kryterium diagnostycznym są kryteria Schwartza [38], które opierają się głównie na pomiarze wartości skorygowanego względem częstości rytmu serca interwału QT (tzw. interwał QT_c), a także innych cech sygnału EKG, takich jak m.in. naprzemiennosc załamków T, czy zazębienie się załamków T w trzech odprowadzeniach [34]. Dodatkowo pod uwagę brany jest wywiad z pacjentem oraz wywiad rodzinny. Podejście to jest jednak

niewystarczające do zastosowania klinicznego. W publikacji [39] wskazano, że dla grupy badawczej 77 chorych wraz z 513 osobami zdrowymi z nimi spokrewnionymi, wykorzystując kryteria Schwartza, mimo tego, że uzyskano 99% specyficzności, to czułość wynosiła jedynie 19%, co powoduje, że metoda ta nie jest odpowiednia do zastosowania klinicznego. Ponadto, histogramy wartości QT_c u osób zdrowych i pacjentów z LQTS nakładają się. Nie pozwala to na jednoznaczne rozpoznanie schorzenia bez dalszych badań genetycznych [40]. Oznacza to, że wbrew przypuszczeniom morfologia EKG nie wystarczy do oceny LQTS. W związku z tym niniejsze badania mogą stanowić pomoc jako wsparcie badań przesiewowych w celu zwiększenia ich jakości.

Podstawową formą leczenia jest podawanie leków β -adrenolitycznych (nazywanych również beta-blokerami) [34], [40]. Jednak taka forma leczenia ma ograniczoną skuteczność i może powodować szereg efektów ubocznych [41], [42]. W przypadku braku rezultatów leczenia beta-blokerami, stanowi to wskazanie do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora lub do zabiegu lewostronnego współczulnego odnerwienia serca [42]. Drugi ze wspomnianych zabiegów powoduje skrócenie odstępu QT oraz zmniejsza dyspersję repolaryzacji, czyli różnicę w czasie repolaryzacji między różnymi obszarami serca. Zmniejsza się w związku z tym ryzyko arytmii, co wynika ze zmniejszonego uwalniania noradrenaliny do komórek mięśnia sercowego [42].

Jednym z kierunków rozwoju badań jest stratyfikacja ryzyka arytmii u pacjentów z LQTS, zwłaszcza w grupie osób bezobjawowych [40]. Objawy LQTS mogą wynikać ze stanu mięśnia sercowego lub autonomicznego układu nerwowego. Intuicyjnie, objawy związane z odstępami RR nie powinny być zmieniane przez kanałopatię mięśnia sercowego, ponieważ jest to tylko efektor. Z drugiej strony, te związane z załamkiem T zależą głównie od stanu efektora, jednak należy zauważyć silny związek między odstępami RR i QT [33].

Pełna analiza ryzyka wymaga prospektywnego badania, a takie dane nie są częste. Wstępnym krokiem do uzasadnienia przydatności niektórych miar jako wskaźników klinicznych jest badanie retrospektywne, które pokazuje, że różnicują one przypadki patologiczne od prawidłowych [33].

2.3. Choroba wieńcowa

Zadaniem krążenia wieńcowego jest doprowadzenie utlenowanej krwi oraz substancji odżywczych do komórek mięśnia sercowego. Dzieje się to za pomocą dwóch tętnic wieńcowych, prawej i lewej. Krążenie wieńcowe stanowi około 5% całkowitego rzutu serca, wynosi około 0,8 ml/min/g [43]. Całkowita ekstrakcja tlenu w krążeniu wieńcowym wynosi około 70-80% i jest proporcjonalna do zużycia tlenu w mięśniu sercowym. W sytuacji, w której zapotrzebowanie na tlen jest większe niż możliwość podaży uruchamia się wewnętrzny mechanizm kontrolujący (z ang. *intrinsic mechanism*). Utrzymujące się zwężenie lub niedrożność naczyń krwionośnych (spowodowane płytką miażdżycową) oraz nieprawidłowe napięcie tych naczyń prowadzą do zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego dostarczaniem, co wywołuje sekwencję zdarzeń prowadzących do niedokrwienia [44], [45].

Zaburzenia w EKG widoczne są dosyć późno, u pacjentów z chorobą wieńcową badanie to może być prawidłowe, w związku z czym ma ograniczoną wartość diagnostyczną. Mimo tego, u takich pacjentów w okresie bólu, w EKG pojawiają się cechy niedokrwienia. Głównym badaniem diagnostycznym jest koronarografia lub wielorzędowa tomografia komputerowa [25]. W EKG niekorzystne zmiany przejawiają się jako m.in. dodatkowe pobudzenia komorowe, dodatkowe załamki Q oraz cechy zaburzenia procesów repolaryzacji: odwrócenie załamków T, obniżenie odcinka ST (odstęp pomiędzy końcem zespołu QRS a początkiem załamka T) [25], [46].

2.4. Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa jest schorzeniem, które polega na przeroście mięśnia sercowego, a zwłaszcza mięśnia lewej komory serca wraz z asymetrycznym zgrubieniem przegrody międzykomorowej [25], [47]. Śmiertelność choroby szacowana jest na 1 na 500 osób i także jest schorzeniem o podłożu genetycznym [48]. Przebieg choroby jest znacznie zróżnicowany. Niektórzy pacjenci mogą nie wykazywać żadnych symptomów, natomiast do głównych objawów należą: duszność, ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, nieregularne tętno i omdlenia [25]. Do badań podstawowych wykonywanych w celu wykrycia tej choroby należą EKG, echokardiografia, RTG klatki piersiowej oraz elektrokardiograficzna próba wysiłkowa. W badaniu EKG nieprawidłowości związane z kardiomiopatią przerostową obejmują m.in. cechy przerostu lewej komory jak również nieprawidłowe kształty załamków Q oraz zaburzenia związane z repolaryzacją komór. Do tych ostatnich należą np. głębokie ujemne załamki T, szczególnie obecne w odprowadzeniach V2 – V4 [25], [46]. Często zdarza się, że

nieprawidłowości w badaniu EKG wyprzedzają wystąpienie cech choroby w badaniu echokardiograficznym. Może to być związane z tym, że zmiany w EKG nie wynikają bezpośrednio z przerostu mięśnia sercowego, lecz z jego nieprawidłowej struktury [46]. Przerost lewej komory jest związany z wieloma schorzeniami i objawiać się może w EKG głównie przez zwiększone wartości amplitud zespołów QRS. W tym przypadku EKG dostarcza informacji o procesach elektrycznych zachodzących w sercu, które mogą stanowić wskaźniki oceny ryzyka, lecz obraz jest niejednoznaczny [49]. Prócz zwiększonej amplitudy QRS obserwuje się również wydłużony czas trwania zespołów QRS ich fragmentację oraz zmiany w repolaryzacji np. wydłużenie odstępu QT. Należy jednak zauważyć, że u części pacjentów EKG nie wskaże nieprawidłowości [49].

3. Metody liniowe i nieliniowe

Podstawowy zbiór wskaźników opisujących badane szeregi czasowe stanowią metody liniowe, które mogą być wykorzystywane, np. w kontekście zmienności rytmu serca, do opisu stanu zdrowia badanej osoby. Metody bazujące na interwałach RR zostały szeroko opisane w wytycznych [28]. Umożliwiają one badanie stanu autonomicznego układu nerwowego oraz jego wpływu na obecność arytmii. Są to jednak metody uproszczone i dające niejednoznaczne wyniki. Z natury szeregi czasowe pochodzące z zapisów EKG są niestacjonarne oraz nieliniowe. Istnieje więc potrzeba opracowania bardziej złożonych metod, które będą w stanie badać tę dynamikę nieliniową będącą pochodną faktu, że można opisywać organizm jako sumę podukładów razem ze skomplikowaną siecią nieliniowych połączeń pomiędzy nimi [50].

3.1. Metody liniowe

Przed skorzystaniem z bardziej zaawansowanych metod nieliniowych, warto pochylić się nad informacjami, które można uzyskać z prostszych metod liniowych. W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej wykorzystane zostały wybrane metody opisane w tym rozdziale, obejmujące analizę szeregów czasowych w dziedzinie czasu. Definicje podane poniżej odnoszące się do zmienności rytmu serca przyjmują na wejściu interwały NN, zamiast RR, czyli po usunięciu pobudzeń mięśnia sercowego, które nie pochodzą z węzła zatokowego. Innymi słowy, brane są wtedy takie wartości szczytowe załamków R, które nie zostały zaklasyfikowane jako przedwczesne (czyli ektopowe), oraz nie zostały wyodrębnione ze znanych dysfunkcji elektrycznych serca, takich jak na przykład migotanie przedsionków [51]. W tym miejscu należy podkreślić, że analizy wykonane w tej rozprawie doktorskiej odnosiły się do zmienności rytmu serca bez usuwania arytmii, czyli do interwałów RR, a nie NN.

W tym rozdziale przedstawione zostaną metody analizy szeregów czasowych. Szereg taki jest definiowany jako sekwencja danych numerycznych $X = x_1, x_2, x_3, \dots, x_N$, które przedstawiają zmienność w czasie danej zmiennej X . W analizie danych kardiologicznych należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nie wszystkie są próbkowane równomiernie. O ile sygnał EKG ma ściśle określoną częstotliwość próbkowania (czyli liczbę próbek w jednostce czasu), to szereg czasowy zmienności rytmu serca (HRV, z ang. *heart rate variability*, definiowane jako interwały RR) nie jest równomiernie próbkowany, gdyż załamki R powtarzają się z różnym odstępem czasu.

Metody liniowe znalazły szereg zastosowań, m.in. w badaniach HRV. Pierwszą z nich jest średnia badanego szeregu czasowego (Równanie 3.1), miara ta polega na zsumowaniu wszystkich jego wartości x_i gdzie $i = 1 \dots N$ a następnie podzieleniu przez długość N :

$$X_{sr} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (3.1)$$

Kolejną miarą jest odchylenie standardowe wartości badanego szeregu czasowego (z ang. SDNN, z ang. *Standard Deviation of Normal to Normal RR intervals*, Równanie 3.2) [31]:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_{sr} - x_i)^2} \quad (3.2)$$

Dwie ostatnie przedstawione miary liniowe to RMSSD (z ang. *Root Mean Square of the Successive Differences*, Równanie 3.3) [31], które można wiązać z aktywnością nerwu błędnego oraz pNN50 (z ang. *Percent of NN intervals that differ by more than 50 ms*) [28], zdefiniowane w równaniach 3.4 - 3.6. W przypadku właściwego rytmu zatokowego i prawidłowej funkcji węzła przedsionkowo-komorowego, obie te miary ilościowo opisują wpływ układu przywspółczulnego na normalne odstępy RR pod wpływem oddychania [52].

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (x_{i+1} - x_i)^2} \quad (3.3)$$

$$NN50 = \sum_{i=1}^{N-1} f_i \quad (3.4)$$

$$f_i = \begin{cases} 1, & \text{gdy } |x_{i+1} - x_i| > 50 \text{ ms} \\ 0, & \text{gdy } |x_{i+1} - x_i| \leq 50 \text{ ms} \end{cases} \quad (3.5)$$

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} * 100\% \quad (3.6)$$

3.2. Metody dekompozycji entropii

Główną oś rozprawy stanowią metody nieliniowe oparte na pojęciu entropii. Są to miary dynamiki informacji, które opisują ewolucję w czasie układów jedno lub wielowymiarowych w ujęciu statystycznym i w języku prawdopodobieństwa. Teoria informacji dostarcza narzędzi, które pozwalają na wyznaczanie informacji zawartej w wybranych zmiennych losowych, których realizacje w postaci szeregów czasowych są badane w niniejszej rozprawie bądź też

zestawu takich zmiennych, które wymieniają ze sobą informację. Zostały one wykorzystane zarówno dla układów jednowymiarowych (zdefiniowanych jako analiza pojedynczych szeregów czasowych pochodzących będącą realizacją procesów w wybranym podukładzie bez uwzględniania wpływu pozostałych podukładów) jak również dwuwymiarowych (relacja pomiędzy szeregami czasowymi będącymi realizacją dwóch podukładów wchodzących ze sobą w interakcję). W przypadku jednowymiarowym dokonywana jest analiza procesu źródłowego Y_j , którego realizacją jest szereg czasowy y_n , przyjmujący wartości $y_1, y_2, y_3, \dots, y_N$, gdzie N to długość sygnału. Dla systemu jednowymiarowego możemy oszacować informację przechowywaną przez proces Y . Jest to entropia Shannona H_Y (równanie 3.7), która wyraża ilość informacji przenoszonej przez proces docelowy w kategoriach średniej niepewności dotyczącej Y . W tym ujęciu pojęcie entropii określa miarę informacji, która jest dostarczana przez ostatnią próbkę danego szeregu czasowego [53].

Informacja generowana przez proces Y_j dana jest równaniem 3.7:

$$H_Y = - \sum_n p(y_n) \log(p(y_n)) \quad (3.7)$$

Estymacja zarówno elementów składowych entropii jednowymiarowej jak też dwuwymiarowych entropii wymaga wykorzystania prawdopodobieństwa warunkowego. W tym przypadku entropia warunkowa jest obliczana jako informacja niesiona przez daną wartość szeregu czasowego pod warunkiem dostępności wiedzy na temat wartości znajdujących się w „wektorze warunkowym”. W poniższym wzorze $p(y_n|y_n^-)$ wyraża prawdopodobieństwo zaobserwowania y_n przy założeniu, że zaobserwowano y_n^- . Przeszłe wartości oznaczone są poprzez znak minus w indeksie górnym. Entropia własna jest zdefiniowana w następujący sposób:

$$S_Y = \sum_n p(y_n|y_n^-) \log \frac{p(y_n|y_n^-)}{p(y_n)} \quad (3.8)$$

i jest ona interpretowana jako miara tej części informacji całkowitej H_Y w bieżącej chwili, która może być wyjaśniona poprzez historię procesu Y . Entropia własna określa ilościowo część informacji przenoszonej przez teraźniejszość procesu docelowego Y , którą można przewidzieć na podstawie jego własnej przeszłości. Jest to miara regularności danego szeregu czasowego [54], [55], [56].

Nowa informacja:

$$N_Y = H(y_n | y_n^-), \quad (3.9)$$

N_Y to informacja wygenerowana w czasie n i która nie może zostać wyjaśniona na podstawie przeszłości danego procesu [5].

W ogólności zachodzi następująca relacja [5]:

$$H_Y = N_Y + S_Y \quad (3.10)$$

Przechodząc do analizy dwuwymiarowej, rozważamy dwa układy X oraz Y , które mogą na siebie oddziaływać. Realizacją ewolucji obu układów w czasie są, odpowiednio, szeregi czasowe $X = x_1, x_2, x_3, \dots, x_N$ oraz $Y = y_1, y_2, y_3, \dots, y_N$. Przyjmując za n pewien punkt w czasie, y_n to wartość szeregu czasowego odpowiadająca realizacji procesu Y w tej chwili, a $\mathbf{x}_n^-$ oraz $\mathbf{y}_n^-$ są wektorami zawierającymi poprzedzające ten punkt czasowy wartości szeregów czasowych, np. $\mathbf{x}_n^- = x_{n-1}, x_{n-2}, x_{n-3}, \dots$ [57]. Przyjmując, że celem jest zmierzenie wpływu przeszłości jednego z procesów źródłowych (np. X) na bieżący stan innego procesu (np. Y) może on być szacowany za pomocą entropii transferu (oznaczano w rozprawie również jako TE):

$$T_{X \rightarrow Y} = \sum_n p(y_n, \mathbf{y}_n^-, \mathbf{x}_n^-) \log \frac{p(y_n | \mathbf{x}_n^-, \mathbf{y}_n^-)}{p(y_n | \mathbf{y}_n^-)} \quad (3.11)$$

Równanie to można również zapisać za pomocą entropii wzajemnej I jako:

$$T_{X \rightarrow Y} = I(Y_n; X_n | \mathbf{X}_n^-) - H(Y_n | \mathbf{X}_n^-, \mathbf{Y}_n^-) \quad (3.12)$$

gdzie informacja wzajemna zdefiniowana jest dla pary zmiennych losowych X oraz Y w następujący sposób [57], [58]:

$$I(X; Y) = \sum_i \sum_j p(x_i, y_j) \log \frac{p(x_i, y_j)}{p(x_i)p(y_j)} \quad (3.13a)$$

$$I(X; Y | Z) = H(Y | Z) - H(Y | X, Z) \quad (3.13b)$$

Natomiast entropia H wyrażona jest w postaci [57]:

$$H(X | Y) = \sum_y p(y) H(X | Y = y) \quad (3.14)$$

$$H(X|Y = y) = - \sum_x p(x|y) \log(p(x|y)) \quad (3.15)$$

Dodatkowo zbadane zostały asymetrie przepływów informacji, tzn. dla każdej pary wartości transferu entropii dla szeregów czasowych będących realizacjami procesów X oraz Y wyznaczony został indeks kierunkowości (ang. *directionality index*), wskazujący, w którą stronę przepływ w każdej z par wartości dominuje [59]. Jest on zadany wzorem 3.16:

$$dTE(X, Y) = T_{X \rightarrow Y} - T_{Y \rightarrow X} \quad (3.16)$$

Dodatnie wartości dTE implikują jednokierunkowe sprzężenie od X do Y , a ujemne w przeciwnym kierunku. Gdy różnica ta wynosi zero, wtedy mamy do czynienia z dwukierunkowym sprzężeniem [59]. Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na to, że czym innym jest dyskusja opisująca wartości bezwzględne transferu entropii w kierunkach $X \rightarrow Y$ oraz $Y \rightarrow X$. Zbliżone do zera dTE wskaże przepływ dwukierunkowy, gdy dla każdego z kierunków wartości entropii będą istotnie niezerowe. Może jednak okazać się, że będzie on zachowywał się w ten sam sposób w momencie, gdy każdy z transferów informacji będzie znikomy. Dlatego zasadnym według autora jest charakteryzowanie dwuwymiarowych przepływów informacji zarówno korzystając z bezwzględnych wartości TE jak również indeksu kierunkowości.

W ramach dalszej dekompozycji, tym razem skupiając się na samym przepływie informacji pomiędzy dwoma układami, uzyskać można dalsze składowe. Dopuszczają one m.in. obecność trzeciego układu, który wnosi dodatkową informację. Opierając się na pracy [5], zdefiniować można w ogólności, że dwa układy X oraz Y wpływają na Z . Wtedy następująca dekompozycja może wskazać wpływ dodatkowych oddziaływań pomiędzy X i Y a także ich oddziaływanie na proces Z :

$$I_{X,Y|Z}^Z = T_{X,Y \rightarrow Z} - (T_{X \rightarrow Z|Y} + T_{Y \rightarrow Z|X}) \quad (3.17a)$$

gdzie:

$$T_{X \rightarrow Y|Z} = I(Y_n; X_n^- | Y_n^-, Z_n^-) = H(Y_n | Y_n^-, Z_n^-) - H(Y_n | X_n^-, Y_n^-, Z_n^-) \quad (3.17b)$$

$$T_{X,Y \rightarrow Z} = I(Z_n; X_n^-, Y_n^- | Z_n^-) \quad (3.17c)$$

Wielkość $I_{X,Y|Z}^Z$ opisuje miarę redukcji niepewności na temat bieżącego stanu procesu Z biorąc pod uwagę wzajemne oddziaływania pomiędzy X i Y . W rozprawie analiza ta została przeprowadzona dla ograniczonej podsieci zdefiniowanej sieci fizjologicznej, tzn. tylko dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI, wyznaczone zostały następujące miary entropowe, zdefiniowane w Równaniach 3.18-3.20.

$$I_{RR,QT|DI}^{DI} = T_{RR,QT \rightarrow DI} - (T_{RR \rightarrow DI|QT} + T_{QT \rightarrow DI|RR}) \quad (3.18)$$

$$I_{QT,DI|RR}^{RR} = T_{QT,DI \rightarrow RR} - (T_{QT \rightarrow RR|DI} + T_{DI \rightarrow RR|QT}) \quad (3.19)$$

$$I_{DI,RR|QT}^{QT} = T_{DI,RR \rightarrow QT} - (T_{DI \rightarrow QT|RR} + T_{RR \rightarrow QT|DI}) \quad (3.20)$$

Inny sposób analizy relacji trójwymiarowych, bez wykorzystania warunkowej entropii transferu opiera się na obliczeniu różnicy pomiędzy wspólnym transferem informacji (z ang. *joint information transfer*) $T_{X,Y \rightarrow Z}$, który opisuje wspólny wpływ układów X i Y na Z a sumą dwuwymiarowej entropii transferu pojedynczo dla każdego ze źródeł $T_{X \rightarrow Z}$ oraz $T_{Y \rightarrow Z}$ [10] jako miary „interaction transfer” $I_{X,Y}^Z$.

Dodatnie wartości $I_{X,Y}^Z$ oznaczają synergiczne oddziaływanie pomiędzy X oraz Y , natomiast ujemne to oddziaływanie redundantne [10]. W rozprawie również zostały one wyznaczone tylko dla interwałów RR, QT oraz DI, zdefiniowane są one w Równaniach 3.21-3.23.

$$I_{RR,DI}^{QT} = T_{RR,DI \rightarrow QT} - (T_{RR \rightarrow QT} + T_{DI \rightarrow QT}) \quad (3.21)$$

$$I_{RR,QT}^{DI} = T_{RR,QT \rightarrow DI} - (T_{RR \rightarrow DI} + T_{QT \rightarrow DI}) \quad (3.22)$$

$$I_{QT,DI}^{RR} = T_{QT,DI \rightarrow RR} - (T_{QT \rightarrow RR} + T_{DI \rightarrow RR}) \quad (3.23)$$

Istnieją różne techniki estymacji entropii. Doskonałe źródło informacji w tej dziedzinie stanowi publikacja [55], w której autorzy szeroko omówili wady oraz zalety estymatorów liniowych a także opartych na funkcjach jądrowych i metodzie k-najbliższych sąsiadów. W tej rozprawie wybrano estymator oparty na metodzie histogramowania, szerzej opisany w rozdziale 4.4. Zakłada on estymację prawdopodobieństwa jako względną częstotliwość występowania wartości danego szeregu czasowego w hipersześcianach w wielowymiarowej przestrzeni rozpiętej przez zmienne [60].

3.3. Entropia próby

Entropia próby (z ang. *Sample Entropy*, *SampEn*) jest jednym z estymatorów entropii warunkowej. Wprowadzona ona została w pracach Moormana [3], [61], gdzie została zaproponowana jako ulepszona wersja estymatora *Approximate Entropy* (ApEn), która nie uwzględnia nadmiarowych zliczeń prowadzących do jego obciążenia.

Ponadto, entropia próby jest bardziej odporna na długość badanych szeregów czasowych [3], [61]. Jeżeli długości te są podobne, można go z powodzeniem stosować do krótkich szeregów czasowych z nawet około 200 punktami danych [62]. Entropia próby mierzy regularność szeregów czasowych i zazwyczaj jej wzrost można interpretować jako wzrost złożoności danych, a spadek jako zwiększenie się samopodobieństwa. Relacja ta nie jest jednak oczywista, ze względu na obserwowane większe wartości SampEn dla danych zastępczych niż oryginalnych zapisów [63]. Motywacje do wykorzystania entropii próby w rozprawie stanowi jej popularność jako nieliniowej miary złożoności szeregów czasowych, prostota implementacji oraz szereg implementacji w literaturze krótko przedstawionych poniżej.

W kontekście analizy szeregów czasowych interwałów QT została ona wykorzystana np. w pracy [11], gdzie większa złożoność danych dotyczących repolaryzacji jest wyjaśniana przez wpływ układu autonomicznego na mięsień sercowy.

W przeglądowej publikacji [64] autorzy wskazali, że miary entropowe mogą być wykorzystane do różnicowania pacjentów z chorobą wieńcową od osób zdrowych. Wskazano jednak, że o ile chorych cechuje mniejsza entropia, to obecność arytmii może zwiększać jej wartość ze względu na swoją chaotyczną naturę. W [64] opisano badania, które miały na celu stworzenie klasyfikatora wykrywającego chorobę wieńcową w oparciu o m.in. entropię próby jako jedną z miar entropowych. Udało się uzyskać jakość, czułość oraz specyficzność na poziomie powyżej 90%. W pracy [65] w oparciu o dekompozycję EKG z wykorzystaniem dyskretnej transformaty falkowej, przy użyciu nieliniowych miar entropowych, w tym również entropii próby, uzyskano także bardzo wysokiej jakości klasyfikatory rozróżniające m.in. pacjentów z kardiomiopatią przerostową od zdrowych.

Entropia próby to estymator jądrowy, który wykorzystuje jądro Heaviside'a oraz normy maksimum (w opisanym poniżej przypadku jest to norma Czebyszewa [55]). Wykazuje on silną zależność od parametrów, którymi w tym przypadku są wymiar zanurzenia $m \in \mathbb{N}$ oraz promień $r \in \mathbb{R}$.

Wektor

$$X_m = \{x_m(1), x_m(2), \dots, x_m(N - m + 1)\} \quad (3.24)$$

wyznacza zbiór fragmentów analizowanego szeregu czasowego X o długości m każdy. Analogiczny zbiór jest następnie tworzony dla fragmentów o długości $m + 1$. W oparciu o normę maksimum jest następnie obliczana odległość pomiędzy każdą parą wektorów w postaci:

$$d[x_m(i), x_m(j)] = \max_{k=1, \dots, m} (|x(i + k - 1) - x(j + k - 1)|) \quad (3.25)$$

Odległość ta musi spełniać warunek wyrażony w postaci:

$$d[x_m(i), x_m(j)] \leq r \quad (3.26)$$

W kolejnym kroku dla szeregów o długości m (generowanych zgodnie z równaniem 3.24) wyznaczane są wartości:

$$U^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} U_i^m \quad (3.27)$$

$$U^m = \frac{[\# x_m \text{ takich że } d[x_m(i), x_m(j)] \leq r]}{N - m - 1} \quad (3.28)$$

analogiczne obliczenia są przeprowadzane dla szeregów o długości $m + 1$. Można z nich następnie wyznaczyć entropię próby jako

$$SampEn = -\ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)} \quad (3.29)$$

Do obliczeń wykorzystano również dane zastępcze wygenerowane poprzez losowe wymieszanie oryginalnych szeregów czasowych w celu zniszczenia korelacji pomiędzy kolejnymi próbkami. W każdym przypadku generowanych było 10 szeregów zastępczych (dla każdego obliczono entropię próby $SampEn_{surr}$ i następnie obliczana była średnia) z analizowanych danych oryginalnych. Do dalszej analizy wykorzystano następujące miary entropowe:

$$SampEnDiff = SampEn_{\text{dane oryginalne}} - \langle SampEn_{surr} \rangle \quad (3.30)$$

$$SampRatio = \frac{SampEn_{\text{dane oryginalne}} - \langle SampEn_{surr} \rangle}{SampEn_{\text{dane oryginalne}}} \quad (3.31)$$

3.4. Nieaddytywna entropia Tsallisa

W celu zbadania metod entropowych opartych na pojęciach uogólnionych entropii wykorzystałem entropię Tsallisa. Jest to uogólnienie entropii Boltzmanna-Gibbsa zaproponowane w 1988 r. przez Constantino Tsallisa [4].

Dla zadanego rozkładu dyskretnego $\{p_i\}$ entropię Tsallisa opisana jest równaniem (gdzie k_B to stała Boltzmanna):

$$S_q(p_i) = \frac{k_B}{q-1} (1 - \sum_i p_i^q) \quad (3.32)$$

gdzie:

$$\sum_i p_i = 1, q \in \mathbb{R} \quad (3.33)$$

W granicy dla $q \rightarrow 1$ jest ona zbieżna do entropii Shannona:

$$S_1 \equiv \lim_{q \rightarrow 1} S_q = - \sum_i p_i \ln p_i \quad (3.34)$$

Entropia Tsallisa jest nieaddytywna:

$$\frac{S_q(A+B)}{k_B} = \frac{S_q(A)}{k_B} + \frac{S_q(B)}{k_B} + (1-q) \frac{S_q(A)}{k_B} \frac{S_q(B)}{k_B} \quad (3.35)$$

Estymatorem używanym do wyznaczania entropii Tsallisa w tej rozprawie jest zmodyfikowana entropia próby (SampEn_q) (równanie 3.37) w oparciu o q -algebrę [13]. Służy ona do badania złożoności sygnałów czasowych. Im większa jest wartość SampEn_q , tym bardziej nieprzewidywalny i nieregularny sygnał, lecz dyskusja w tym zakresie jest zbliżona do tej opisaną w rozdziale 3.3 w kontekście SampEn [63]. Dla danego wymiaru zanurzenia $m \in \mathbb{N}$ (długość wzorca), tolerancji $r \in \mathbb{R}$ (kryterium podobieństwa) oraz szeregu czasowego $X = \{x_1, x_2, x_3, \dots, x_N\}$ o długości N :

$$X_m(i) = \{x_i, x_{i+1}, x_{i+2}, \dots, x_{i+m-1}\} \quad (3.36)$$

Analogicznie jak w rozdziale 3.3 entropię próby w oparciu o nieaddytywną entropię Tsallisa można wyznaczyć jako:

$$\text{SampEn}_q(m, r, N) = \log_q [U^m(r) \oslash_q U^{m+1}(r)] \quad (3.37)$$

Natomiast q -logarytm jest zdefiniowany jako:

$$\log_q(x) = \frac{x^{1-q} - 1}{1-q}, [x \in \mathbb{R}_+^*; q \in \mathbb{R}; \log_1(x) = \ln(x)] \quad (3.38)$$

$U^m(r)$ oraz $U^{m+1}(r)$ są odpowiednikami badanych wzorców w metodzie SampEn [3], a także

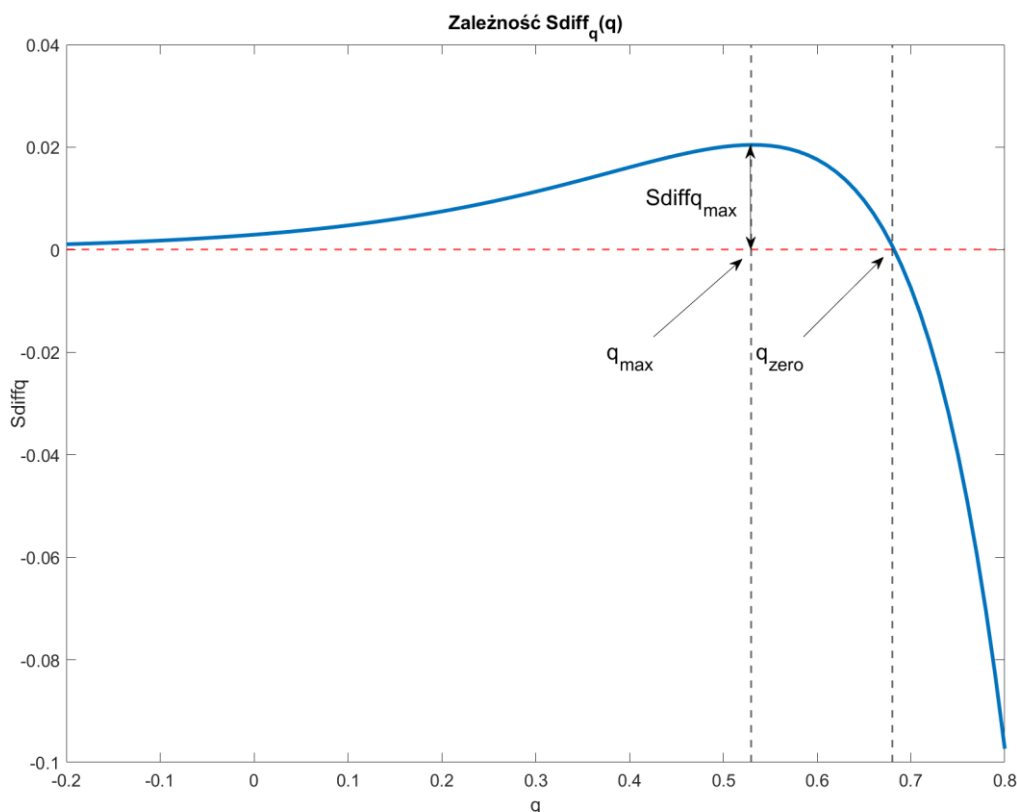
$$x \oslash_q y = [x^{1-q} - y^{1-q} + 1]_+^{\frac{1}{1-q}} \text{ zakładając } x, y > 0 \quad (3.39)$$

Norma maksymalna została wykorzystana do obliczenia odległości między wzorcami analogicznie jak w algorytmie entropii próby [55], [63].

Na podstawie SampEn_q zdefiniować można w sposób analogiczny miary entropowe uwzględniające dane zastępcze oraz inne miary obliczając entropię z parametrem q zmieniającym się od -1 do 1 . Są to [12], [13]:

- q_{max} : wartość parametru q , dla którego różnica w uogólnionej entropii próby pomiędzy danymi oryginalnymi a zastępczymi jest największa. Jest to moment, w którym można zaobserwować największą różnicę w dynamice badanego sygnału, która nie pochodzi od procesów losowych.
- $Sdiffq_{max}$: wartość uogólnionej entropii próby dla $q = q_{max}$.
- q_{zero} : parametr q , dla którego po przekroczeniu $Sdiffq_{max}$ wartości uogólnionej entropii próby dla danych oryginalnych oraz zastępczych są równe, przez co wtedy $Sdiffq = 0$. Należy w tym miejscu wspomnieć o fakcie, że q_{zero} oraz q_{max} są ze sobą liniowo skorelowane [12], [13].

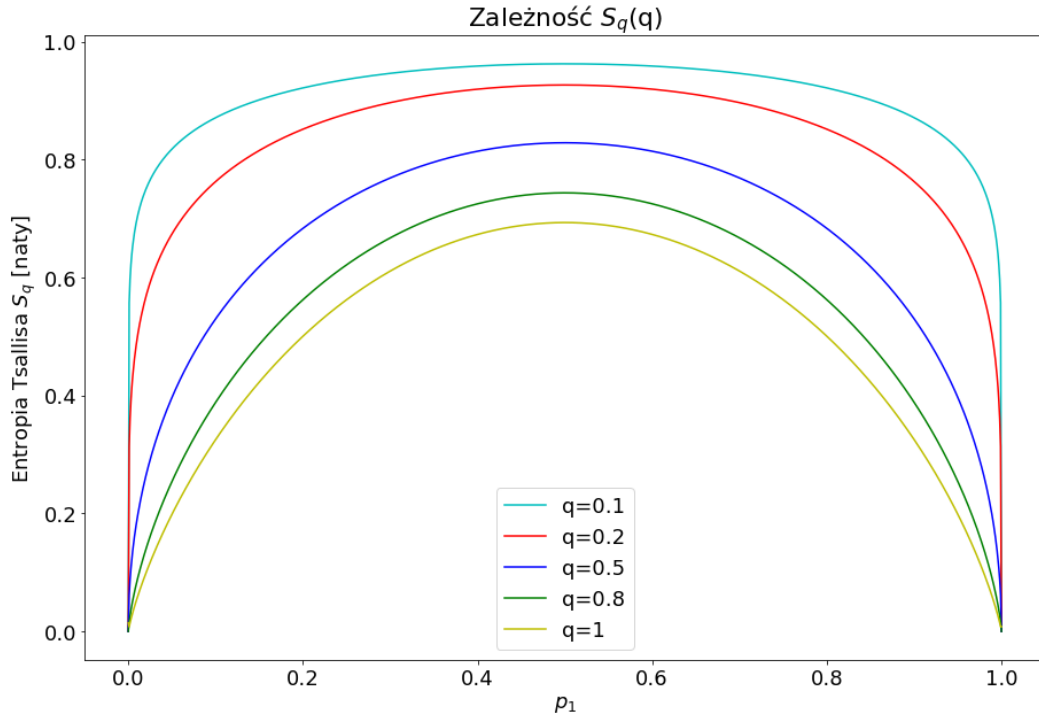
Na rysunku 3.1 przedstawiono przykładową zależność $Sdiffq(q)$ dla fragmentu szeregu czasowego interwałów RR osoby z badanej grupy zdrowych z bazy THEW wraz z naniesionymi trzema parametrami wykorzystanymi w rozprawie.



Rys. 3.1. Przykładowa zależność $Sdiff_q(q)$ dla fragmentu szeregu czasowego interwałów RR osoby z badanej grupy zdrowych z bazy THEW.

Badania w tym zakresie stanowią rozwinięcie tych wykonanych w ramach mojej pracy magisterskiej [66], gdzie przeprowadzone zostały analizy z wykorzystaniem sztucznie generowanych szeregów czasowych oraz szacowania ryzyka zgonu po operacji wymiany zastawki aortalnej i ryzyka nagłego zatrzymania krążenia. W tej pracy zakres dostępnych danych medycznych był znacznie mniejszy, lecz otrzymane wyniki wskazywały na potencjał tych metod w badaniach zapisów kardiologicznych. W związku z tym w rozprawie znalazło się rozwinięcie tych badań.

W entropii Tsallisa parametr q pozwala na swoiste sterowanie jaki wkład do entropii wynikowej mają zdarzenia rzadkie (znajdujące się w ogonach rozkładu prawdopodobieństwa, należy w tym miejscu zaznaczyć możliwość badania rozkładów tzw. długoogonowych) oraz zdarzenia częste, stanowiące największą masę funkcji rozkładu prawdopodobieństwa. Na rys. 3.2 zostały wykreślone wartości entropii Tsallisa dla różnych parametrów q dla układu z dwoma mikrostanami o prawdopodobieństwach p_1 i $p_2 = 1 - p_1$ (należy dodać, że $p_1 + p_2 = 1$) na bazie pracy [67] dla przedziału parametru q badanego w rozprawie.



Rys. 3.2. Zależność entropii Tsallisa od parametru q dla wybranych wartości.

W podejściu analizy multiskalowej wartości entropii nieaddytywnej wyznaczone były dla szeregów czasowych, które zostały przeskalowane względem wyjściowego szeregu zgodnie ze wzorem:

$$x_\tau(j) = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x(i) \quad (3.40)$$

dla $1 \leq j \leq \frac{N}{\tau}$ [12]. Parametr τ jest skalą czasową, który został przyjęty jako liczby naturalne w przedziale od $\tau = 1$ do $\tau = 20$ włącznie.

Zagadnienie multiskalowej analizy szeregów czasowych interwałów RR i QT w kontekście pacjentów z LQTS1 zostało podjęte m.in. w publikacji [68]. Autorzy wskazali, że indeksy złożoności oparte o multiskalowość różnicują pacjentów asymptomatycznych od tych z symptomami schorzenia i ci z większą złożonością mają większe prawdopodobieństwo do przynależności do drugiej ze wspomnianych grup. Wykorzystanie różnych skal czasowych umożliwia szacowanie złożoności sterowanej przez nerw błędny (małe τ) lub przez układ współczulny (duże τ).

3.5. Metody klasyfikacji

W rozprawie, do oceny zakresu stosowalności wykorzystanych metod entropowych, wykorzystano dwie metody klasyfikacji pod nadzorem. Należą do nich drzewa klasyfikacyjne [69] oraz metoda wektorów podpierających (SVM) [69]. Jako dane wejściowe wykorzystano otrzymane wartości z metod liniowych (średnia i odchylenie standardowe badanych szeregów czasowych), jednowymiarowych metod entropowych (całkowita entropia oraz jej rozkład na nową informację oraz entropię własną), dwuwymiarowych i trójwymiarowych składników, na jakie można zdekomponować przepływ informacji w zdefiniowanej sieci fizjologicznej (entropia transferu, jak również entropia warunkowa oraz interakcyjny transfer informacji [5], [57]).

Rozważany jest problem klasyfikacji obserwacji pochodzących z dwóch prób losowych, mianowicie osób zdrowych oraz pacjentów z syndromem wydłużonego odstępu QT (LQTS) bez podziału na jego typy.

Zbiór rozważanych danych można zapisać w postaci:

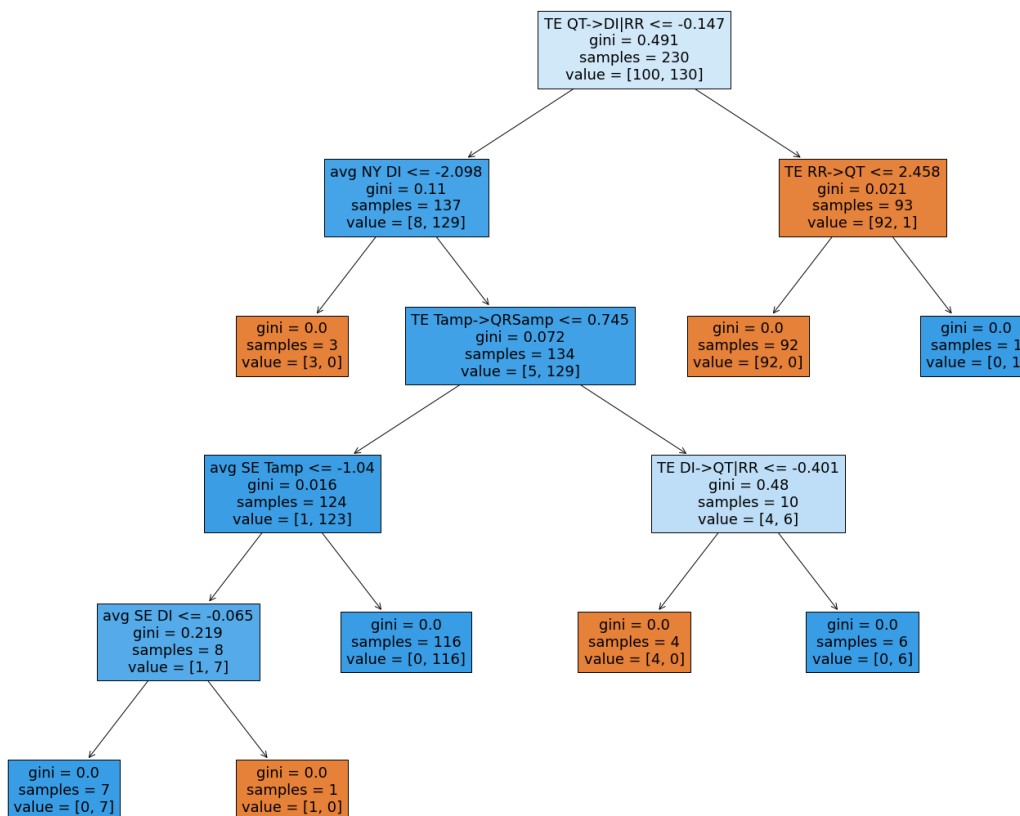
$$(\vec{x}_1, y_1, \vec{x}_2, y_2, \dots, \vec{x}_n, y_n) \quad (3.41)$$

gdzie $\vec{x}_i, i = 1 \dots n$ oznacza i -tą obserwację, czyli zestaw parametrów wyznaczonych dla badanego zapisu EKG. Z kolei $y_i, i = 1 \dots n$ jest etykietą klasy, do której ona należy. W klasyfikacji binarnej, rozważanej w tej rozprawie, badanym zbiorom odpowiadają etykiety $y_i \in \{+1, -1\}$ [70]. W badanym problemie są dwie klasy: +1 – zapisy pochodzące od osób zdrowych oraz -1 – zapisy pochodzące od osób z LQTS.

Rozpatrywane jest zagadnienie klasyfikacji pod nadzorem, która w ogólności polega na znalezieniu odpowiedniej reguły decyzyjnej przypisującej obserwację do jednej z określonych etykiet klas [69]. Jest ona tworzona na podstawie danych należących do próby uczącej. Regułę decyzyjną (inaczej nazywaną też klasyfikacyjną) można w skrócie określić mianem klasyfikatora. Ocena otrzymanego rozwiązania z kolei dokonywana jest na podstawie próby testowej. Pozwala to na obliczenie prawdopodobieństwa błędnej klasyfikacji przez wybrany klasyfikator [69].

3.5.1. Lasy losowe [71], [72]

Pierwszą z wykorzystanych metod uczenia maszynowego są lasy losowe (z ang. *random forest*), które są stosowane zarówno w zagadnieniach klasyfikacji, jak i regresji. Każdy las losowy składa się z wielu drzew decyzyjnych trenowanych na innym podzbiorze danych (losowo wybranym z oryginalnego zestawu danych losując ze zwracaniem próbki danych z takim samym prawdopodobieństwem dla każdej z nich [72], [73]). Następnie wyniki z tych drzew są łączone w celu uzyskania końcowej prognozy. Pojedyncze drzewo decyzyjne jest skierowanym i spójnym grafem acyklicznym [69]. Wierzchołek początkowy drzewa nazywany jest korzeniem, od którego można przemieszczać się do kolejnych wierzchołków będących gałęziami. Wierzchołek, z którego nie wychodzą kolejne, nazywany jest liściem drzewa decyzyjnego. Proces budowania drzewa polega na umieszczeniu w jego korzeniu całej próby uczącej, która następnie jest dzielona na podgrupy w kolejnych gałęziach zgodnie z kryterium podziału. W danym węźle odbywa się podział danej podgrupy całej próby uczącej, która się w nim znalazła. Wykorzystane kryteria wykonują optymalizację lokalną, która polega na maksymalizacji kryterium różnorodności zdefiniowanego np. jako entropia lub indeks Giniego [72]. Pozostałe elementy próby uczącej przesuwane są kolejno przez gałęzie (czyli kolejne krawędzie grafu) do momentu osiągnięcia jednego z wierzchołków końcowych [69]. Następnie może być ono wykorzystane do klasyfikacji nowych, nieznanych obserwacji na podstawie wartości cech wektora danej obserwacji. Dobry algorytm drzewa klasyfikującego jest skonstruowany w taki sposób, aby stosować odpowiednie reguły przycinania drzewa w celu uniknięcia przetrenowania [69], [71]. Przykładowe drzewo decyzyjne zostało przedstawione na Rys. 3.3.



Rys. 3.3. Przykład drzewa decyzyjnego zbudowanego na podstawie danych wykorzystanych w rozprawie. Korzeń stanowi wierzchołek początkowy na górze grafu, kolejne węzły są punktami podziału na podgrupy na podstawie zadanych cech. Rysunek poglądowy, drzewo to nie zostało wykorzystane w budowie klasyfikatora opisanego w rozdziale 5.9.

Pojedynczy las losowy to zbiór wielu drzew decyzyjnych, z których każde jest niezależnie trenowane na różnych podzbiorach danych, losowanych spośród zbioru treningowego. Ten proces, zwany baggingiem (Bootstrap Aggregating), polega na losowym wyborze danych i zmiennych podczas treningu każdego drzewa [69], [74]. Podczas tworzenia struktury drzewa decyzyjnego dla każdego drzewa, używane są losowe podzbiory zarówno danych, jak i zmiennych. Po zbudowaniu wszystkich drzew, wykonywane są prognozy dla każdego drzewa. W przypadku klasyfikacji, która jest przedmiotem jednego z rozdziałów niniejszej rozprawy, zazwyczaj stosuje się zasadę głosowania większościowego, natomiast w przypadku regresji wykorzystuje się średnią przewidywań wszystkich drzew [69], [71]. W niniejszej rozprawie do znalezienia optymalnego klasyfikatora opartego na metodzie lasów losowych, jak i SVM opisaną poniżej, wykorzystano funkcje dostępne w darmowej bibliotece Scikit-Learn. GridSearchCV, o którym mowa, jest narzędziem pozwalającym dokonać automatycznej optymalizacji hiperparametrów danego klasyfikatora z puli zdefiniowanych wcześniej przez

użytkownika wartości. W przypadku lasów losowych do przestrzeni poszukiwań optymalnych hiperparametrów wzięto pod uwagę parametry „n_estimators” – liczba drzew decyzyjnych w ramach lasu losowego, „criterion” – kryterium podziału elementów próby uczącej w danym węźle drzewa, „max_depth” – maksymalny rozmiar drzewa oraz „max_features” [75].

3.5.2. Maszyna wektorów podpierających [76]

Metoda maszyny wektorów podpierających (z ang. SVM, *support vector machines*) polega na rozważeniu konstrukcji hiperpłaszczyzny dyskryminacyjnej, która w optymalny sposób rozdziela obserwacje należące do dwóch analizowanych klas. W podstawowym podejściu, zakładającym możliwość ich liniowej separowalności, zagadnienie to dla danej próby uczącej [69]:

$$(\vec{x}_1, y_1, \vec{x}_2, y_2, \dots, \vec{x}_n, y_n), y_i \in \{-1, 1\}, \vec{x}_i \in \mathbb{R}^p \quad (3.42)$$

polega na znalezieniu hiperpłaszczyzny rozdzielającej punkty w p-wymiarowej (p – liczba zmiennych opisujących obserwacje) przestrzeni danej równaniem:

$$\vec{w}^T \vec{x} + b \equiv \vec{w} \cdot \vec{x} + b = 0 \quad (3.43)$$

Gdzie wektor $\vec{w}$ jest prostopadły do tej hiperpłaszczyzny i $\vec{w} \in \mathbb{R}^p$ [70]. Dla każdej obserwacji z próby uczącej muszą być spełnione następujące nierówności [69], [70]:

$$y_i(\vec{x}_i \cdot \vec{w} + b) - 1 \geq 0, \text{ gdy } y_n = +1 \quad (3.44)$$

$$y_i(\vec{x}_i \cdot \vec{w} + b) - 1 < 0, \text{ gdy } y_n = -1 \quad (3.45)$$

Wartość 1 w równaniu (3.44) i (3.45) została zapisana za [69], w ogólności jest to pewna wartość stała, która jest równa jedności po odpowiednim przeskalowaniu $\vec{w}$ oraz b. Gdy rozważany problem jest liniowo separowalny, możliwe jest znalezienie nieskończenie wielu hiperpłaszczyzn spełniających ten warunek. Koncepcja na znalezienie optymalnego rozwiązania jest następująca: chcemy znaleźć takie rozwiązanie, dla którego przykłady z badanych grup oddzielone będą szerokim marginesem [70]. Sam margines to odległość wyznaczonej hiperpłaszczyzny od badanych danych, którą należy maksymalizować. Rozwiązanie problemu stanowi znalezienie odpowiedniego wektora $\vec{w}$ oraz stałej b przez minimalizację funkcji:

$$\frac{\|w\|^2}{2} \quad (3.46)$$

Jest to realizowane przy pomocy twierdzenia Mercera, który umożliwia zapisanie iloczynu skalarnego znajdującego się w powyższym równaniu za pomocą operatora jądrowego [69].

W ogólnym przypadku, liniowa separowalność nie jest możliwa, co wymaga uogólnienia przedstawionego podejścia. Polega ona na dodaniu współczynników określających „karę” za brak spełnienia założenia o pełnej separowalności klas. W związku z tym nierówności (3.44) i (3.45) przyjmują tu postać następujących nierówności:

$$y_i(\vec{x}_i \cdot \vec{w} + b) \geq 1 - \varepsilon_i, \text{ dla } y_i = +1 \quad (3.47)$$

$$y_i(\vec{x}_i \cdot \vec{w} + b) \geq -1 + \varepsilon_i, \text{ dla } y_i = -1 \quad (3.48)$$

Zagadnienie minimalizacji w tym przypadku polega na minimalizacji funkcji:

$$\frac{\|w\|^2}{2} + C \sum_{i=1}^n \xi_i \quad (3.49)$$

gdzie C to ustalony współczynnik kary [69].

Hiperpłaszczyznę można dalej uogólniać na bardziej skomplikowane kształty, które pozwalają uzyskać bardziej złożoną granicę rozdzielającą badane klasy (należy jednak pamiętać, by jej kształt nie był za bardzo dopasowany do danych z próby uczącej) [69]. Jest to zrealizowane w ogólności poprzez zastąpienie wektorów $\vec{x}$ z przestrzeni $\mathbb{R}^p$, funkcjami wektorowymi $\vec{h}(\vec{x})$ w rozszerzonej przestrzeni z użyciem odpowiedniej funkcji jądrowej [69].

Dokumentacja biblioteki [75], [77] definiuje trzy wymagane parametry, które zostały wykorzystane do optymalizacji z użyciem *GridSearchCV*. Pierwszym z nich jest rodzaj użytej funkcji jądrowej, która jest wykorzystywana do takiego przekształcenia danych ze zbioru uczącego, by nieliniową płaszczyznę dyskryminacyjną zamienić na równanie liniowe w większej liczbie wymiarów [69], [70]. Dostępne jest jądro liniowe (mające zastosowanie tylko do problemów separowalnych liniowo), wielomianowe, sigmoidalne oraz wykorzystujące radialną funkcję bazową (rbf, z ang. *Gaussian kernel radial basis function*).

Krytyczne dla poprawnego działania takiego klasyfikatora są również dwa kolejne parametry liczbowe [78]:

C – określające wysokość „kary” za niepoprawną klasyfikację danych treningowych przy wyznaczaniu optymalnej hiperpłaszczyzny

Gamma – kontrolujący wpływ pojedynczego punktu danych na kształt granicy decyzyjnej.

Odpowiedni dobór metod oceny klasyfikacji jest bardzo istotny, zwłaszcza w momencie, gdy badane zdarzenia występują rzadko. W celu oceny jakości wykorzystywanych klasyfikatorów binarnych wykorzystane zostały miary zbudowane na podstawie macierzy pomyłek. Jest to tabela, która zestawia ze sobą prognozy przygotowanego modelu z danymi rzeczywistymi i można ją przedstawić w postaci takiej, jak w tabeli 3.1 poniżej [79], [80].

Tabela 3.1. Macierz pomyłek.

Stan rzeczywisty	Stan przewidywany	
	Dodatni	Ujemny
Dodatni	Prawdziwie dodatni (TP)	Fałszywie ujemny (FN)
Ujemny	Fałszywie dodatni (FP)	Prawdziwie ujemny (TN)

Najbardziej podstawową [79], [80] jak również podatną na błędną interpretację jest jakość klasyfikatora (*ACC*) mierzona jako suma przypadków prawdziwie dodatnich i prawdziwie ujemnych w stosunku do sumy wszystkich przypadków:

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + FN + FP + TN} \quad (3.50)$$

Jest to miara szczególnie podatna na obciążenie związane z brakiem równolicznych klas.

Inne miary wykorzystane w rozprawie to czułość, która opisuje odsetek poprawnie rozpoznanych przypadków pozytywnych w badanej grupie:

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad (3.51)$$

Specyficzność, opisująca odsetek poprawnie rozpoznanych przypadków negatywnych w badanej grupie:

$$TNR = \frac{TN}{TP + FN} \quad (3.52)$$

A także miara F1:

$$F1 = \frac{2 \cdot TP}{2 \cdot TP + FP + FN} \quad (3.53)$$

4. Dane medyczne oraz ich przygotowanie

Do badań obejmujących syndrom wydłużonego odstępu QT (LQTS) oraz chorobę wieńcową wykorzystane zostały zapisy EKG z badania holterowskiego pochodzące z baz Telemetric and Holter ECG Warehouse (THEW) [15], [16]. Zapisy pacjentów z LQTS pochodzą z bazy E-HOL-03-0480-013, która obejmuje 480 zapisów dwu- lub trzy-odprowadzeniowych. Jednemu pacjentowi może odpowiadać więcej niż jeden zapis, w związku z czym liczba badanych osób wynosi 307. Rozkład rodzajów LQTS jest następujący: najwięcej zapisów obejmuje LQTS typu 1 (246 plików, 171 badanych), mniejszość stanowią typy LQTS2 (odpowiednio 145 oraz 89), a także LQTS3 (odpowiednio 35 i 14). Z zasobów projektu THEW wykorzystano także bazę E-HOL-03-0202-003 zawierającą 202 zapisy holterowskie osób zdrowych (100 mężczyzn i 100 kobiet, 2 zapisy bez informacji o płci), których opis dostępny jest na stronie [16]. Aby zostać zakwalifikowanym do tego badania, potencjalni pacjenci musieli spełnić szereg wymagań opisanych we wspomnianym źródle, między innymi zalicza się do nich brak przyjmowania leków, brak historii chorób układu krążenia oraz chorób przewlekłych. Ostatnią bazą z zasobów THEW, która została wykorzystana do przygotowania niniejszej rozprawy doktorskiej jest E-HOL-03-0271-002, która składa się z 271 zapisów holterowskich osób (223 mężczyzn i 48 kobiet) ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową.

Drugi zestaw wykorzystanych danych stanowią zapisy pochodzące z Instytutu Kardiologii (IK) w Aninie. W przeciwieństwie do bazy THEW, nie są to zapisy EKG, lecz szeregi czasowe nienotowanych interwałów, między innymi RR, QT oraz DI. Udostępnione zostały zapisy osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową.

Głównym wyzwaniem badawczym w kontekście analizy otrzymanych zapisów był skomplikowany proces wyznaczania wartości interwałów QT dla EKG z bazy THEW i zastosowanie w tym celu metody automatycznej (której niewątpliwą zaletą jest szybkość działania oraz brak konieczności manualnej oceny poprawności wyznaczenia każdego z załamków T). Został on szerzej opisany w rozdziale 4.1. Ograniczyło to w sposób istotny liczbę zapisów, które można wykorzystać do dalszych badań. Przyjęto również ograniczenie na wiek badanych pacjentów: wykorzystano zapisy osób z przedziału 18 – 60 lat, co zwłaszcza w przypadku LQTS, miało wpływ na ostateczną liczbę zapisów wynikowych. Ograniczenie wieku zostało zastosowane zarówno dla danych z bazy THEW jak i IK. Należy w tym miejscu wspomnieć również, że w dalszych krokach podjęto decyzję o pozostawieniu wszystkich zapisów danego pacjenta, które zostały zakwalifikowane do dalszej analizy. Głównym powodem była potrzeba uniknięcia i tak niewielkiej, liczby wykorzystanych zapisów.

Ostatecznie ze zbiorów THEW wykorzystano 158 zapisów osób z syndromem wydłużonego odstępu QT (LQTS, baza E-HOL-03-0480-013), w tym 99 kobiet. Średni wiek wyniósł $34,8 \pm 10,5$ lat. Najczęstszym występującym genotypem jest LQT1 (101 przypadków), rzadziej występują LQT2 (35 przypadków) oraz LQT3 (8 przypadków). Do grupy badawczej osób zdrowych zaliczone zostało 138 zapisów (69 kobiet) o średniej wieku $35,9 \pm 11,2$ lat.

Z bazy E-HOL-03-0202-003 po opisanych wcześniej ograniczeniach uzyskano do dalszych badań 150 zapisów osób zdrowych o średniej wieku $36,2 \pm 11,4$ lat. W grupie były zapisy pochodzące od 76 mężczyzn oraz 74 kobiet.

Ze zbioru pacjentów z chorobą wieńcową (baza E-HOL-03-0480-002) zapisy do dalszej pracy udało się uzyskać dla 76 osób, w tym 9 kobiet. Średni wiek wyniósł w tej grupie $50,8 \pm 6,3$ lat. W porównaniu do pozostałych baz jest znaczna przewaga mężczyzn oraz wyższy wiek pacjentów.

Dla danych pochodzących z Instytutu Kardiologii po zastosowaniu ograniczeń związanych z wiekiem wykorzystano 59 zapisów osób zdrowych w średnim wieku $36,4 \pm 12,2$ lat. Grupa ta składała się z 27 kobiet oraz 32 mężczyzn. Dla grupy osób z kardiomiopatią przerostową udało się uzyskać zapisy nocne dla 106 osób (51 kobiet, 55 mężczyzn) o średniej wieku $32,0 \pm 9,8$ lat.

W tabelach 4.1 – 4.3 przedstawiono analizę potencjalnego wpływu arytmii na wyniki badań. Wykorzystano w tym celu pliki z anotacjami dołączone do badanych zapisów EKG z bazy THEW, ograniczono się przy tym do sygnałów nocnych (24:00 – 6:00). Anotacje te nie zostały wykorzystane w dalszych krokach obróbki danych, gdyż położenia pików R były wyznaczane za pomocą biblioteki Neorukit2. Opis skrótów odnoszących się do poszczególnych anotacji, za dokumentacją THEW, jest następujący: N: Normalne pobudzenie, V: Przedwczesne skurcze komór, S: Przedwczesne lub ektopowe skurcze przedsionkowe, C: Kalibracja, B: Blokada odgałęzienia wiązki Hisa, P: Pobudzenie, X: Artefakt, !: Przekroczenie czasu oczekiwania, U: nieznany, ?: brak informacji na stronie THEW.

Tabela 4.1. Statystyki pobudzeń w zapisach osób zdrowych z bazy THEW.

Zdrowi	N	V	S	C	B	P	U	?	!
Średnia	98,98	0,12	0,08	0	0	0	0,8	0	0,02
Odch. Std.	2,22	0,94	0,57	0	0	0	1,84	0	0,22
Minimum	86,34	0	0	0	0	0	0	0	0
Maksimum	99,98	11,27	5,24	0	0	0	13,65	0	2,68

Tabela 4.2. Statystyki pobudzeń w zapisach pacjentów z LQTS z bazy THEW.

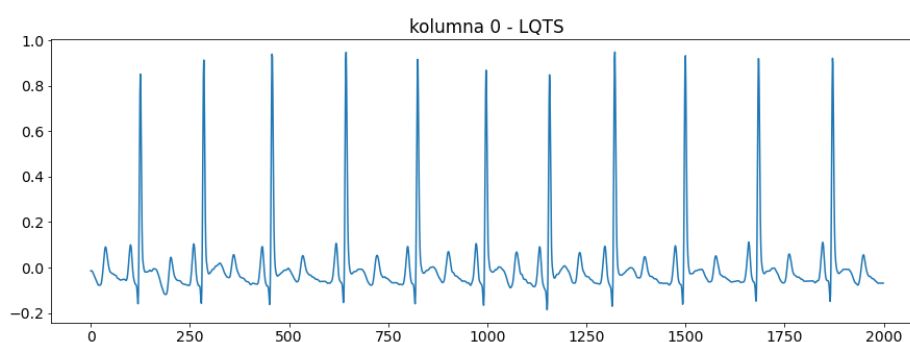
LQTS	N	V	S	C	B	P	U	?	!
Średnia	94,41	0	0,09	0	0	0	0	5,3	0
Odch. Std.	8,63	0	0,25	0	0	0	0	8,47	0
Minimum	53,35	0	0	0	0	0	0	0	0
Maksimum	100	0	2,18	0	0	0	0	46,63	0

Tabela 4.3. Statystyki pobudzeń w zapisach pacjentów z chorobą wieńcową z bazy THEW.

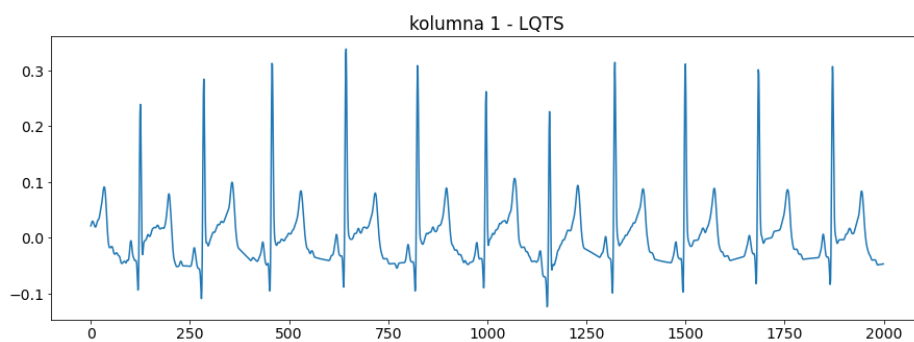
Choroba wieńcowa	N	V	S	C	B	P	U	?	!
Średnia	98,86	0,41	0,24	0	0	0	1,49	0	0
Odch. Std.	4,11	1,43	1,08	0	0	0	3,32	0	0
Minimum	79,71	0	0	0	0	0	0	0	0
Maksimum	99,99	7,67	6,35	0	0	0	20,29	0	0

Prócz skrajnych przypadków, zdecydowaną większość zapisów we wszystkich trzech grupach cechuje niewielka zawartość arytmii.

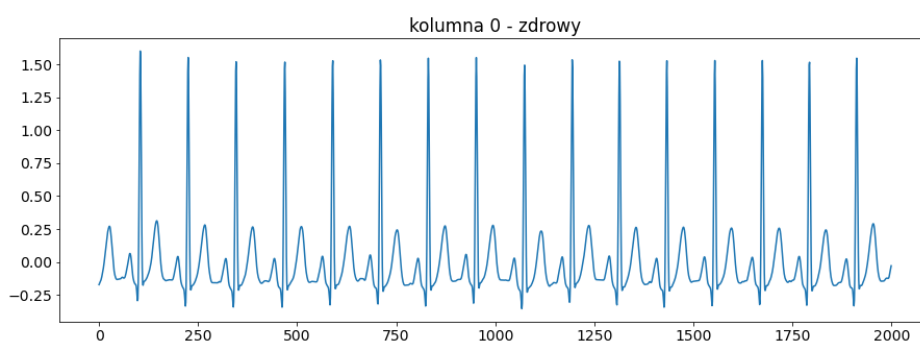
Wykresy ilustrujące przykłady każdego z sygnałów składowych EKG pochodzących z bazy THEW umieszczono na rysunkach 4.1 – 4.5.



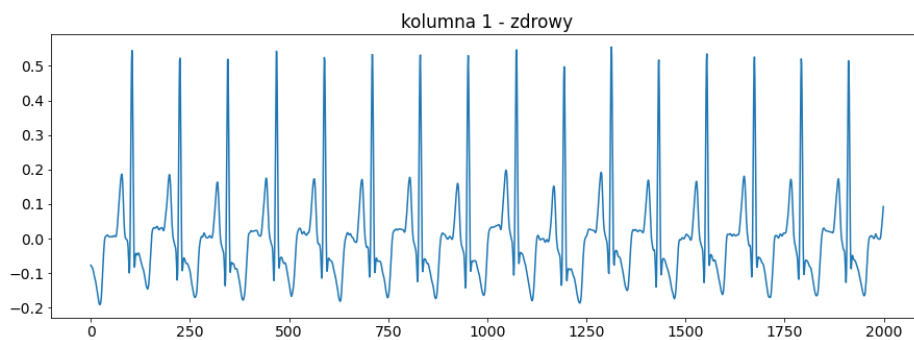
Rys. 4.1. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia „I” z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0480-013 [15].
Pierwsze 2000 wartości.



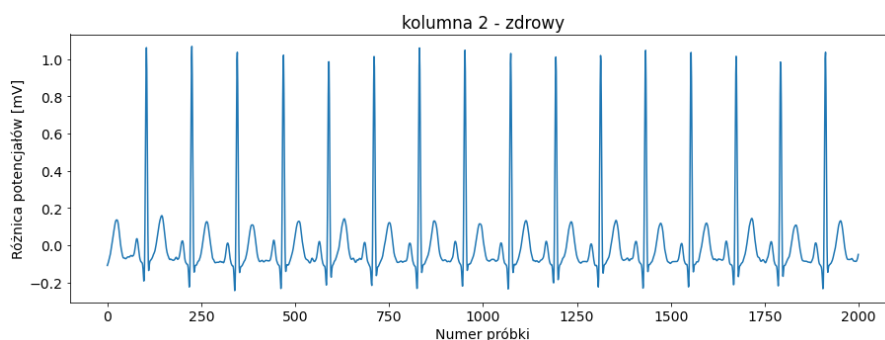
Rys. 4.2. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia „2” z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0480-013 [15].
Pierwsze 2000 wartości.



Rys. 4.3. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia X z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0202-003 [16].
Pierwsze 2000 wartości.



Rys. 4.4. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia Y z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0202-003 [16].
Pierwsze 2000 wartości.



Rys. 4.5. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia Z z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0202-003 [16].
Pierwsze 2000 wartości.

Ze względu na wybór odprowadzenia X dla grupy osób zdrowych, taki sam wybór, w celu zachowania identycznego odprowadzenia wybrano dla pacjentów z chorobą wieńcową z bazy E-HOL-03-0271-002.

4.1. Metody wyznaczania badanych zmiennych

W celu wyznaczenia odstępów RR, QT oraz DI do dalszych badań, opracowane zostały dwa algorytmy w języku programowania *Python*, które opierają się na bibliotece *Neurokit 2* [81] oraz w jednej z wersji, na publikacji [82], gdzie zaproponowany został prosty sposób na automatyczne wyznaczanie wartości interwałów QT. W oryginalnej wersji algorytmu służy on do wyznaczania długości odstępów w 12-odprowadzeniowym zapisie EKG. W tym przypadku dostępne były zapisy dwu lub trzy-odprowadzeniowe, więc został on ograniczony do analizy jednego odprowadzenia. Algorytm [82] zmodyfikowałem, ze względu na mniejszą liczbę dostępnych odprowadzeń, w taki sposób, że został wykorzystany bez obliczania średniej kwadratowej sygnału dla wszystkich odprowadzeń. Każdy sygnał z każdego odprowadzenia został potraktowany osobno i wyznaczono dla niego odstępy QT. Różnica pomiędzy oboma algorytmami sprowadza się do innego sposobu wyznaczenia końca załamka T, co zostało szerzej opisane w rozdziale 4.1.2. Pozostałe szeregi czasowe zostały wyznaczone w ten sam sposób w obu algorytmach.

4.1.1. Kryterium wyboru odprowadzenia

Dla każdego z algorytmów do analizy został wykorzystany sygnał, dla którego procent niepoprawnie wyznaczonych odstępów QT dla wszystkich badanych zapisów był najmniejszy. Wyniki dla grupy osób zdrowych oraz z LQTS przedstawione zostały w tabeli 4.1. Wybrane zostały sygnały znajdujące się w plikach z zapisami w kolumnie pierwszej, dla których załamki T były lepiej widoczne niż dla pozostałych, przez co algorytm osiągał lepsze wyniki mierzone

procentem znalezionej położenia końca załamka T w stosunku do liczby zespołów QRS. W przypadku baz E-HOL-03-0271-002 i E-HOL-03-0202-003 odpowiada to sygnałowi X w układzie odprowadzeń pseudoortogonalnych X, Y, Z [83]. W przypadku bazy E-HOL-03-0480-013 pominięto trzecie odprowadzenie, gdyż dla części zapisów było ono wyzerowane. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na możliwe źródło rozbieżności w wynikach średniej i odchylenia standardowego interwałów QT wynikające z doboru różnych odprowadzeń. W literaturze jest ono znane pod pojęciem dyspersji QT. W pracy [84] autorzy dowodzą jednak, że różnice te są mniejsze niż rozbieżności wynikające z samych metod pomiaru interwału QT. W związku z tym w tej rozprawie przyjęto podejście, dla którego wybór odprowadzenia, w którym były one wyznaczane podyktowany został głównie wydajnością użytych algorytmów.

4.1.2. Wyznaczanie interwałów RR i QT

Do wykonania filtracji wybranego sygnału EKG wykorzystany został skrypt napisany w środowisku Python oparty na bibliotece Neurokit2, natomiast tak oczyszczony sygnał został następnie wczytany w środowisku *Jupyter Lab* i dalsze obliczenia wykonane zostały z wykorzystaniem bibliotek *Neurokit2* [81], *Pandas* [85], *Numpy* [86] oraz *Matplotlib* [87].

Jako pierwszy etap przygotowania wybranych zapisów, wczytany sygnał EKG poddano filtracji z wykorzystaniem górnoprzepustowego filtra Butterwortha [88] o rzędzie 5 z częstotliwością odcięcia 0,5 Hz. Odfiltrowane zostały również zakłócenia sieci energetycznej o częstotliwości 50 Hz.

Sprawdzono również, czy sygnał EKG nie jest odwrócony. Gdy tak było, załamek T będzie zamiast maksimum miał minimum i automatyczne algorytmy wyznaczające m.in. położenie załamka T nie zadziałają w pełni poprawnie. W takim przypadku został on przemnożony przez stały czynnik -1.

W celu wykrycia załameków R w sygnale EKG zastosowany został domyślny algorytm z biblioteki *Neurokit*. Dokonano również korekcji załameków R korzystając z algorytmu [89]. Kolejnym krokiem było wyznaczenie załamka Q w oparciu o opis z pracy [82]. Polegało ono na obliczeniu drugiej pochodnej ECG w oknie poprzedzającym załamek R od 100 ms do 20 ms, w którym znajduje się początek zespołu QRS. Do wykrycia położenia załamka Q należy znaleźć jej maksimum. Następnie wyodrębniane były wartości EKG dla okna o szerokości 30 ms poprzedzającego bezpośrednio znaleziony załamek Q (stanowiący początek zespołu QRS). Linia izoelektryczna była lokalnie wyznaczana jako mediana amplitud występujących w tym przedziale [82].

Do znalezienia końca załamka T zastosowano dwa algorytmy, których efekty działania zostaną ze sobą porównane w rozdziale 4.9.

W pierwszym z nich [82], aby znaleźć załamek T, wykorzystywane są wyznaczone wcześniej położenia załamków R. Wyszukiwane jest ekstremum wartości (T_{peak}) w zakresie zaczynającym się 50 ms za załamkiem R ($R_i + 50\text{ ms}$) i kończącym się w punkcie odpowiadającym 70% odległości pomiędzy tym załamkiem a kolejnym ($R_i + 0,7R_{i+1}$). Po wyznaczeniu położenia załamka – w zakresie od znalezionej punktu (T_i) do punktu przesuniętego o wartość równą 30% odległości pomiędzy otaczającymi go załamkami R ($T_i + 0,3R_{i+1}$) – przy użyciu pochodnej numerycznej w oknie 10ms ($f'(t) = (f(t + 5) - f(t - 5))/10$) zostaje wyznaczona styczna przechodząca przez punkt o maksymalnym nachyleniu [82]. Punkt przecięcia tej stycznej z linią izoelektryczną jest zapisany jako koniec załamka T (T_{end}) [82]. Do dalszych analiz wybrano odprowadzenie, dla którego jakość działania algorytmu była najlepsza. Wyniki zostały zamieszczone w tabeli 4.4.

Tabela 4.4. Liczba niewyznaczonych odstępów QT dla zapisów z baz E-HOL-03-0480-013 i E-HOL-03-0202-003. Algorytm oparty na [82]. Pogrubieniem zaznaczono sygnały wybrane do dalszej analizy.

Grupa	Odprowadzenie	Zawartość niewyznaczonych interwałów QT [%]
LQTS	1	16,39
	2	45,4
Zdrowi	X	1,34
	Y	11,01
	V3	77,04

W drugim z algorytmów do znajdowania końca załamka T funkcję *ecg_delineate* z pakietu Neurokit2 z parametrem *methods* równym „peaks”. Analogicznie jak dla algorytmu opartego na [82] sprawdzona została jakość wyznaczania wartości interwałów QT dla każdego z odprowadzeń dostępnych w zapisach osób zdrowych i pacjentów z LQTS. Wybrano te odprowadzenie w każdej z grup, dla którego jakość działania algorytmu była najlepsza. Wyniki zostały zamieszczone w tabeli 4.5.

W przypadku algorytmu pierwszego, opartego na pracy [82], nie przyjęto progu wysokości załamka T, poniżej której dany załamek był odrzucany. Stanowić to może dodatkowe źródło rozrzutu otrzymanych wartości interwałów QT, lecz nawet bez tego ograniczenia w przypadku zapisów osób z LQTS algorytm ten radził sobie słabo (por. Tabela 4.4). Natomiast algorytm

oparty na bibliotece Neurokit2, który został wykorzystany do przygotowania wyników omawianych w niniejszej rozprawie, ma przyjęty taki próg. Należy zaznaczyć jednak, że wartości amplitudy załamka T porównywane przez Neurokit2 nie są tymi samymi, co zawarte w szeregach czasowych analizowanych w tej rozprawie.

Tabela 4.5. Liczba niewyznaczonych odstępów QT dla zapisów z baz E-HOL-03-0480-013 i E-HOL-03-0202-003. Algorytm oparty na bibliotece Neurokit2 [81]. Pogrubieniem zaznaczono sygnały wybrane do dalszej analizy.

Grupa	Odprowadzenie	Zawartość niewyznaczonych interwałów QT [%]
LQTS	1	5,96
	2	28,63
Zdrowi	X	5,07
	Y	5,62
	V3	39,11

Do dalszych badań wybrano drugi z algorytmów, który przyjęto jako lepszy, ze względu na większą liczbę poprawnie przetworzonych zapisów EKG i został on wykorzystany do przeprowadzenia badań opisanych w sekcji Wyniki tej rozprawy doktorskiej.

4.1.3. Wyznaczanie interwałów DI

Wartości szeregów czasowych interwałów DI zostały wyznaczone jako czas od końca poprzedniego załamka T do początku następnego załamka Q (Rys. 2.2).

4.1.4. Wyznaczanie szeregów czasowych amplitud

Szeregi czasowe amplitudy załamka T zostały wyznaczone jako różnica w wartości bezwzględnej sygnału EKG pomiędzy maksimum T_{peak} a linią izoelektryczną [90]. Z kolei amplituda załamka R obliczona została w postaci różnicy pomiędzy wartością najwyższego punktu fali R (R_{peak}) a linią izoelektryczną.

4.2. Kryterium wyboru fragmentu badanych zapisów

W celu uniknięcia wpływu różnorodnej aktywności dziennej na otrzymane wyniki badań, do analizy wybrano jedynie zapisy nocne. Przyjęto, że dla każdego zapisu będą one pochodziły z EKG zarejestrowanego pomiędzy godziną 24:00 a 6:00 rano. Co więcej, w trakcie snu szanse na pojawienie się arytmii są mniejsze niż w ciągu dnia [91]. Dla grupy zapisów z Instytutu Kardiologii przyjęto inny sposób wyznaczenia zapisów nocnych. Dla każdego przypadku okres nocny został zdefiniowany na podstawie średniej wartości interwału RR za pomocą algorytmu

opisanego w [92]. Różnica w sposobie wyboru wynika z innego rodzaju danych wejściowych: dla danych z THEW są to zapisy EKG, dla których, dla każdej próbki można ustalić dokładny czas jej wystąpienia. W przypadku danych z IK są to gotowe szeregi czasowe interwałów, bez informacji o czasie ich wystąpienia. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w przekroju całej rozprawy dane poddane różnym sposobom ich wstępnego przygotowania nie były ze sobą porównywane.

4.3. Wybór metody usuwania trendów

Metody entropowe są czułe na niestacjonarność obecne w sygnale, zwłaszcza te oparte na teorii przepływu informacji [55]. Przed wykorzystaniem uzyskanych szeregów czasowych należy więc skorzystać z metod usuwania niestacjonarności. W tym celu wykorzystano metodę usuwania trendu wielomianowego dla stopnia wielomianu $n = 3$ opartą na funkcjach sklepanych [93]. Krok ten umożliwia usunięcie zależnych od czasu wolnozmiennych trendów obecnych w badanych zapisach [11].

W celu wyboru szerokości okna, na które dzielone były badane sygnały wykorzystano rozszerzony test Dickey-Fullera (ADF, z ang. Augmented Dickey–Fuller test) dla niestacjonarności [94], [95]. Hipoteza zerowa w podstawowej wersji testu zakłada obecność pierwiastka jednostkowego oraz że badany szereg czasowy można opisać jako sumę modelu autoregresyjnego rzędu 1, AR(1) i szumu białego. Natomiast w wersji rozszerzonej założenie zostało uogólnione dla modeli ARMA(p,q) [96]. Innymi słowy, test wykorzystany w postaci odpowiedniej biblioteki z pakietu *statsmodels* sprawdza hipotezę zerową H_0 : badany szereg czasowy jest stacjonarny przeciwko hipotezie alternatywnej H_1 : badany szereg czasowy jest niestacjonarny. W ramach etapu przygotowania danych, zostały odrzucone te zapisy, dla których liczba okien niespełniających hipotezy zerowej przekroczyła 10% liczby wszystkich okien dla danego zapisu EKG, tzn. sprawdzano liczbę odrzuconych okien w zapisie, na który składa się pięć szeregów czasowych, a nie w pojedynczym, danym szeregu.

Przedstawione w rozprawie rezultaty miar entropowych z wykorzystaniem oknowania sygnału w każdym z przypadków, o ile nie zaznaczono inaczej, odnoszą się do średniej uzyskanej z wartości dla okien dla każdego pacjenta osobno. Przyjęcie odpowiednio wąskiego okna zapewnia ponadto uzyskanie odpowiedniej statystyki, by obliczanie średniej było zasadne. Z drugiej strony, zbyt mała szerokość okna powoduje, że otrzymywane estymacje entropii są bardzo wrażliwe na długość sygnału. Im krótszy sygnał, tym większe otrzymywane wartości

[97]. Z kolei dla okien coraz dłuższych zwiększał się procent okien, dla których spełnione było kryterium stacjonarności wybranych fragmentów szeregów czasowych.

Wszystkie badane szeregi czasowe zostały ostatecznie podzielone na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 interwałów (bądź liczby próbek odpowiednich amplitud) [14], [98]. Szerokość okna została wybrana jako 600 interwałów RR odpowiednio do zaproponowanej w [14] w celu zachowania możliwości porównania rezultatów, które dla tego okna dawały najlepsze rozróżnienie pomiędzy grupami osób zdrowych oraz z LQTS. Ponadto, taka szerokość okna umożliwia szacowanie krótkoczasowej zmienności rytmu serca w warunkach nocnych. Przekłada się ona na zapisy trwające około 10 minut każdy [99].

4.4. Parametry estymacji metod entropowych

Obliczenia rozkładu entropii Shannona na składowe jednowymiarowe, transferu entropii oraz entropii warunkowych wykonano z użyciem darmowej biblioteki ITS Toolbox udostępnionej przez Luca Faesa w środowisku MATLAB. Wykorzystana została wersja 2.0, która nie różni się od obecnie dostępnej wersji 2.1 w zakresie funkcji wykorzystanych w niniejszej rozprawie doktorskiej [60].

Parametry odnoszące się do estymatora entropii pozostały niezmiennione w stosunku do publikacji [14], [100] stanowiących punkt wyjścia tej rozprawy. Wykorzystano estymator oparty na histogramowaniu, liczba przedziałów histogramu ustawiona była na 10. Metoda zanurzania oparta jest na „*non-uniform embedding*”, maksymalne opóźnienie (*embedding lag*) wynosi 5 próbek. Dopuszczane były efekty natychmiastowe (*instantaneous effects*), które dotyczą oddziaływania z zerowym opóźnieniem [8]. Należy przy tym pamiętać, że metody estymacji entropii oparte na histogramowaniu są obciążone ze względu na oparte na histogramowaniu wyznaczanie prawdopodobieństw warunkowych. Może mieć to przełożenie na otrzymywane wyniki, zwłaszcza w obecności wartości odstających [14], [101], [102]. Zaletą tego podejścia jest z kolei niska złożoność obliczeniowa, co ma wpływ na znacznie krótszy czas obliczeń, np. w porównaniu do estymacji opartej na metodzie k-sąsiadów [103].

4.5. Metody analizy statystycznej

Otrzymane rezultaty badanych parametrów entropowych zostały porównane pomiędzy wybranymi grupami w następujący sposób. Dla każdej grupy sprawdzony został najpierw warunek, czy otrzymane rezultaty pochodzą z rozkładu normalnego z wykorzystaniem testu normalności Shapiro-Wilka [104], [105]. Hipoteza zerowa tego testu zakłada, że badana próba z populacji pochodzi z rozkładu normalnego. W przypadku uzyskania p-wartości poniżej

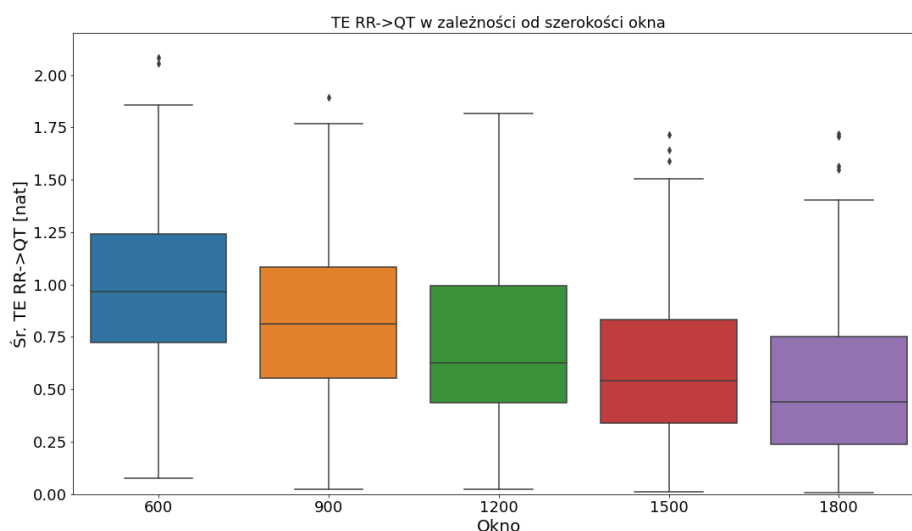
założonego poziomu (w niniejszej rozprawie wynosi on 0,05) jest ona odrzucana na rzecz hipotezy alternatywnej: rozkład statystyczny badanych danych nie jest rozkładem normalnym). W pierwszym z przedstawionych przypadków, gdy dla obu porównywanych grup nie było podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej, do określenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami wykorzystano test t-Studenta dla dwóch prób niezależnych. Hipoteza zerowa tego testu: nie ma istotnej różnicy między średnimi wartościami dla obu porównywanych grup. Hipoteza alternatywna: istnieje istotna różnica między średnimi wartościami dla obu porównywanych grup. Test t-Studenta zakłada równoliczność grup. Gdy ten warunek nie mógł być spełniony (co było regułą w badaniach przedstawionych w rozprawie) wykorzystane zostało uogólnienie tego testu w postaci testu t-Welcha, który stanowi uogólnienie testu t-Studenta na dwie populacje o różnych wariancjach [106].

W przypadku, gdy były podstawy do odrzucenia hipotezy zerowej testu normalności, do porównania grup wykorzystano nieparametryczny test Kołmogorowa-Smirnowa dla dwóch prób niezależnych [107]. Hipoteza zerowa (H_0) zakłada, że dwie analizowane próbki pochodzą z tych samych rozkładów, natomiast hipoteza alternatywna (H_1) mówi o tym, że dane analizowane z dwóch prób nie pochodzą z tych samych rozkładów. Statystyka testowa tego testu oparta jest na porównaniu dystrybuant empirycznych wyznaczonych na podstawie analizowanych zbiorów danych. Wszystkie testy statystyczne wykonane zostały przy użyciu odpowiednich funkcji pochodzących z biblioteki *SciPy*: test Shapiro-Wilka: `scipy.stats.shapiro`; test t-Studenta: `scipy.stats.ttest_ind`; test Kołmogorowa-Smirnowa: `scipy.stats.ks_2samp` [108].

4.6. Dyskusja zależności od długości okna

Pierwszym parametrem poddanym dyskusji jest długość okna. W celu analizy wpływu długości okna na wybrane parametry metod entropowych transfer informacji dla wybranej pary zmiennych, mianowicie interwałów RR oraz QT dla grupy osób zdrowych dla wybranych wartości długości okna, przedstawiony na rysunku 4.6. Dla transferu entropii $TE_{RR \rightarrow QT}$ wartość bezwzględna entropii maleje wraz ze wzrostem długości okna. Ze względu na to, że końcowe wartości przepływów obliczane są jako wartość średnia z nieprzekrywających się okien, przyjęto jako główną wartość szerokości okna 600 interwałów. Pozwala to na uzyskanie odpowiedniej liczby wyznaczonych wartości, dla których obliczanie średniej jest uzasadnione. Zwiększenie tej wartości powyżej 1200 interwałów zmniejsza znacząco liczbę okien. Tę drugą wartość przyjęto dla modelu uczenia maszynowego, dla którego wyniki opisano w rozdziale 5.9 jak i dla badań z wykorzystaniem entropii Tsallisa przy porównaniu pacjentów z LQTS ze

zdrowymi w rozdziale 5.11. Zgodność co do relacji wartości dwuwymiarowych przepływów entropii dla podziału sygnałów na okna o szerokości 600 oraz 1200 interwałów wynosi 85%. W pozostałych przypadkach zmniejszenie szerokości okna poprawiło p-wartość testów statystycznych sprawdzających hipotezę mówiącą o różnicy pomiędzy badanymi grupami osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Obie wspomniane wartości mogą być wykorzystane w dalszych badaniach.

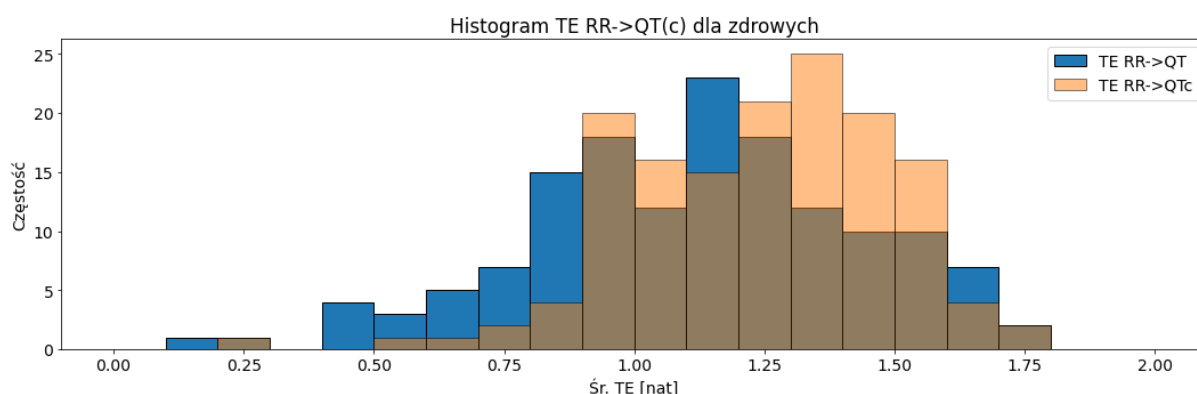


Rys. 4.6. Zależność od długości okna dla entropii transferu w kierunku RR->QT (Usuwanie niestacjonarności z wykorzystaniem dopasowania wielomianem rzędu $n=2$).

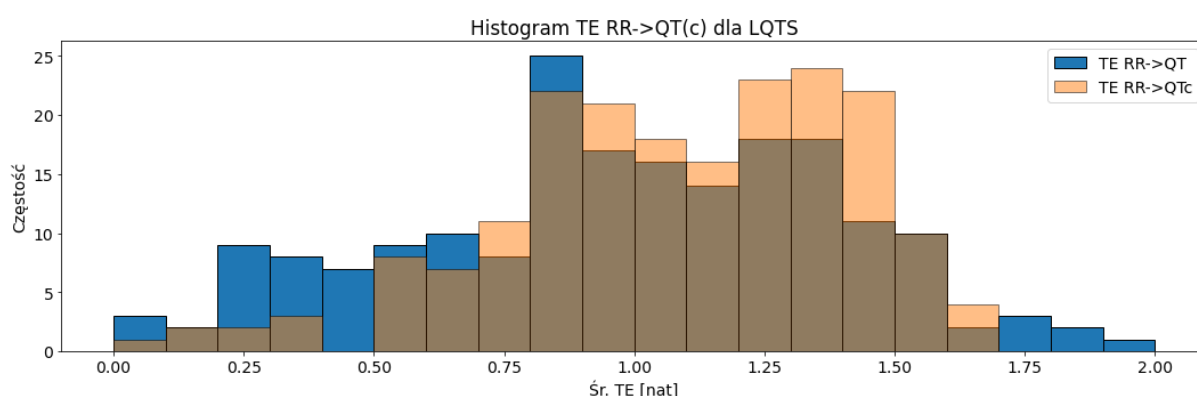
4.7. Wpływ korekcji QT na metody entropowe

Kolejnym bardzo ważnym elementem wstępnego przygotowania danych jest decyzja dotycząca korekcji interwałów QT. W kryteriach Schwartza wykorzystywana jest wartość skorygowanego odstępu QT (QT_c) [38]. Istnieje wiele wzorów korekcji QT. Najczęściej stosowanym jest wzór Bazetta: $QT_c = QT/\sqrt{RR}$. Do innych należą wzory Fredericii, Framingham oraz wzór Hodgesa [109]. Wybór odpowiedniej metody korekcji zależy od częstotliwości rytmu serca, dla wartości 50-120 na minutę stosuje się wzór Bazetta, pozostałe wykorzystywane są w momencie, gdy częstotliwość rytmu serca jest większa niż 120/min [23]. Warto zauważyć, że relacja QT-RR jest kwestią mocno indywidualną i nie jest możliwe zdefiniowanie jednej metody korekcji dla całej badanej grupy [110]. Same metody korekcji jak wskazano w [110] mają wąski zakres stosowalności, przez co korzystanie z nich w kontekście badanych w rozprawie kilkugodzinnych zapisów nocnych może prowadzić do błędnych wniosków. Na rysunkach 4.7 – 4.10 przedstawiono wpływ korekcji na otrzymane wyniki na przykładzie relacji RR-QT w postaci transferu entropii w obu kierunkach. Analiza rys. 4.7

(transfer entropii $RR \rightarrow QT_c$ dla zdrowych) oraz rys. 4.8 (transfer entropii $RR \rightarrow QT_c$ dla grupy LQTS) wskazuje, że korekcja powoduje zwiększenie wartości przepływu informacji pomiędzy badanymi zmiennymi. Wyznaczenie QT_c jest przekształceniem nieliniowym, które jest funkcją zarówno RR jak i QT .

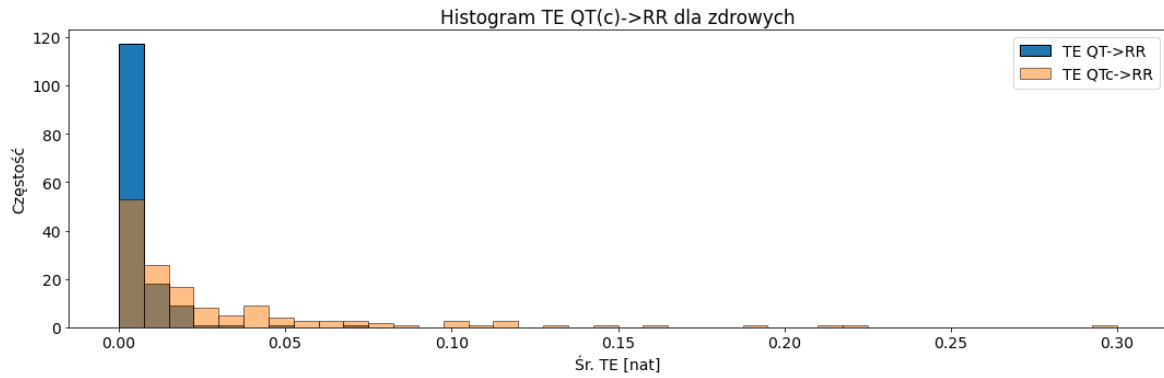


Rys. 4.7. Histogram transferu entropii $RR \rightarrow QT$ (niebieski) oraz $RR \rightarrow QT_c$ (pomarańczowy) dla grupy osób zdrowych.

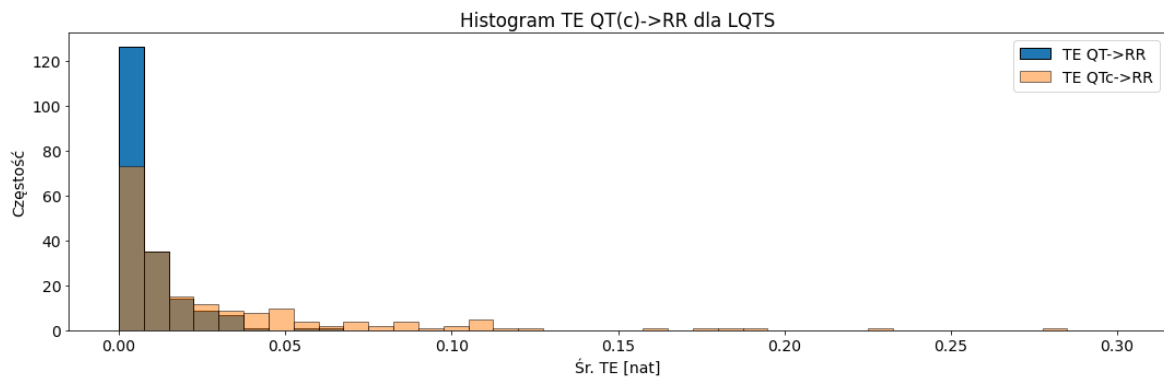


Rys. 4.8. Histogram transferu entropii $RR \rightarrow QT$ (niebieski) oraz $RR \rightarrow QT_c$ (pomarańczowy) dla pacjentów z LQTS.

Zastosowanie korekcji ma również istotny wpływ na przepływ informacji w przeciwnym kierunku. Przy jej braku transfer entropii w kierunku $QT \rightarrow RR$ jest w większości przypadków zerowy lub bliski zero (Rys. 4.9 dla osób zdrowych oraz 4.10 dla pacjentów z LQTS). Wykorzystanie korekcji powoduje, że pojawia się niezerowy przepływ, który nie ma uzasadnienia fizjologicznego. Obserwowane zjawisko wynika z faktu, że skorygowany odstęp QT zawiera informację nie tylko na temat szeregu czasowego odnoszącego się do procesów repolaryzacji, lecz również do zmienności rytmu serca [14]. W związku z powyższymi trudnościami w poprawnym określeniu metody korekcji interwałów QT , w badaniach zdecydowano się na jej usunięcie z protokołu badania.



Rys. 4.9. Histogram transferu entropii $QT \rightarrow RR$ (niebieski) oraz $QTc \rightarrow RR$ (pomarańczowy) dla grupy osób zdrowych.



Rys. 4.10. Histogram transferu entropii $QT \rightarrow RR$ (niebieski) oraz $QTc \rightarrow RR$ (pomarańczowy) dla pacjentów z LQTS.

4.8. Zależność od metod usuwania niestacjonarności

Jeden z etapów wstępnego przygotowania danych do analizy zakłada usunięcie niestacjonarności obecnych w sygnale, które mogą wynikać z obecności artefaktów lub niepożądanych trendów. Krok ten ma jednak również wpływ na otrzymane rezultaty. Wpływ ten na wyniki jednowymiarowych entropii dla szeregów czasowych interwałów QT został przedstawiony na rysunkach 4.11 – 4.13. Wyniki zbiorcze w postaci mediany oraz rozstępu międzykwartylowego znajdują się w tabeli 4.6. Porównano cztery podejścia:

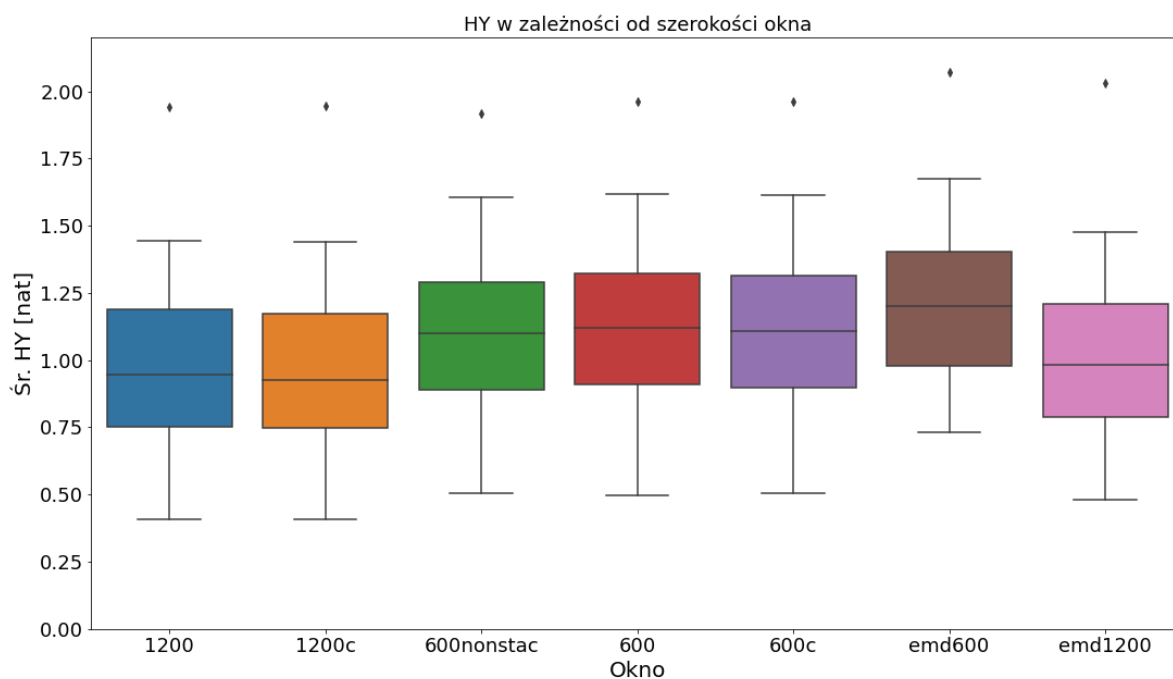
- dopasowanie wielomianem stopnia 2,
- dopasowanie wielomianem stopnia 3,
- redukcja niestacjonarności z wykorzystaniem rozkładu na mody empiryczne,
- brak redukcji niestacjonarności,

dla szeregów czasowych podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 oraz 1200 interwałów. Oznaczenie „c” przy szerokości okna oznacza wykorzystanie przy redukcji niestacjonarności dopasowania wielomianu stopnia 3, bez tego oznaczenia: stopnia 2. Przedrostek „Emd” usuwanie niestacjonarności z użyciem rozkładu na mody empiryczne, a „nonstac” brak zastosowania jakiejkolwiek metody redukcji niestacjonarności.

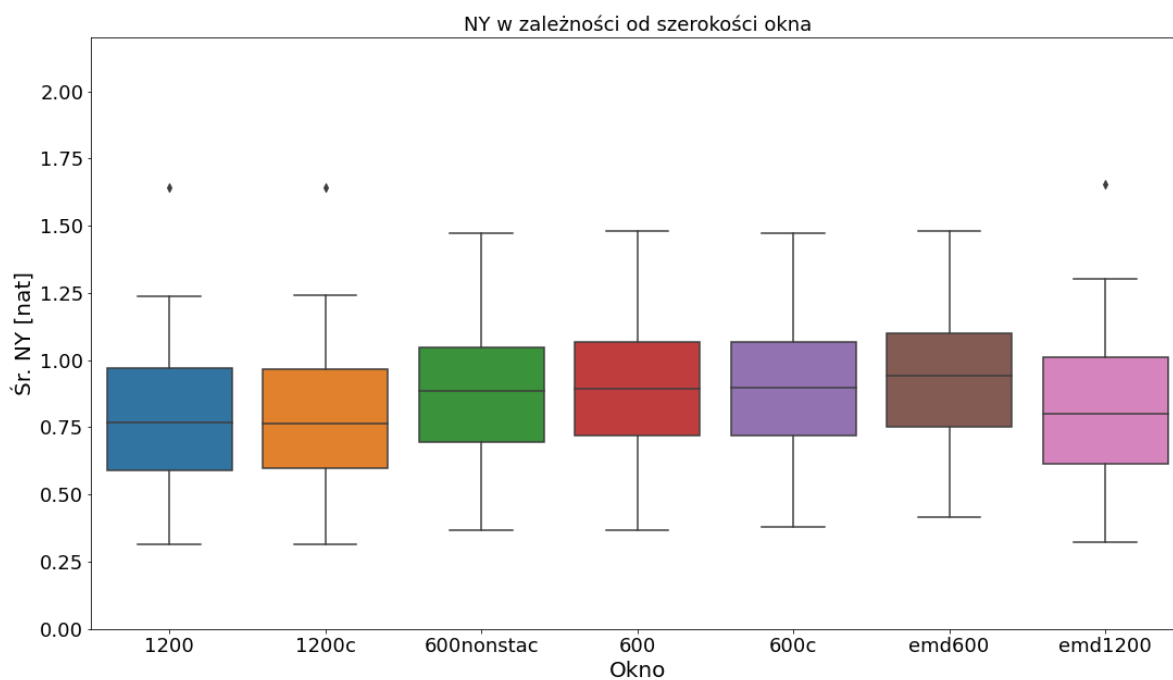
Tabela 4.6. Zależność jednowymiarowej entropii dla interwałów QT od metody usuwania niestacjonarności.

Okno	HY [nat]	NY [nat]	SY [nat]
1200 (n=2)	0,94±0,44	0,77±0,38	0,15±0,09
1200c (n=3)	0,92±0,43	0,77±0,37	0,14±0,08
600 (n=2)	1,12±0,41	0,89±0,35	0,21±0,10
600c (n=3)	1,11±0,41	0,90±0,35	0,20±0,10
600nonstac	1,10±0,40	0,89±0,35	0,22±0,10
Emd1200	0,98±0,42	0,80±0,40	0,17±0,06
Emd600	1,20±0,42	0,94±0,35	0,26±0,08

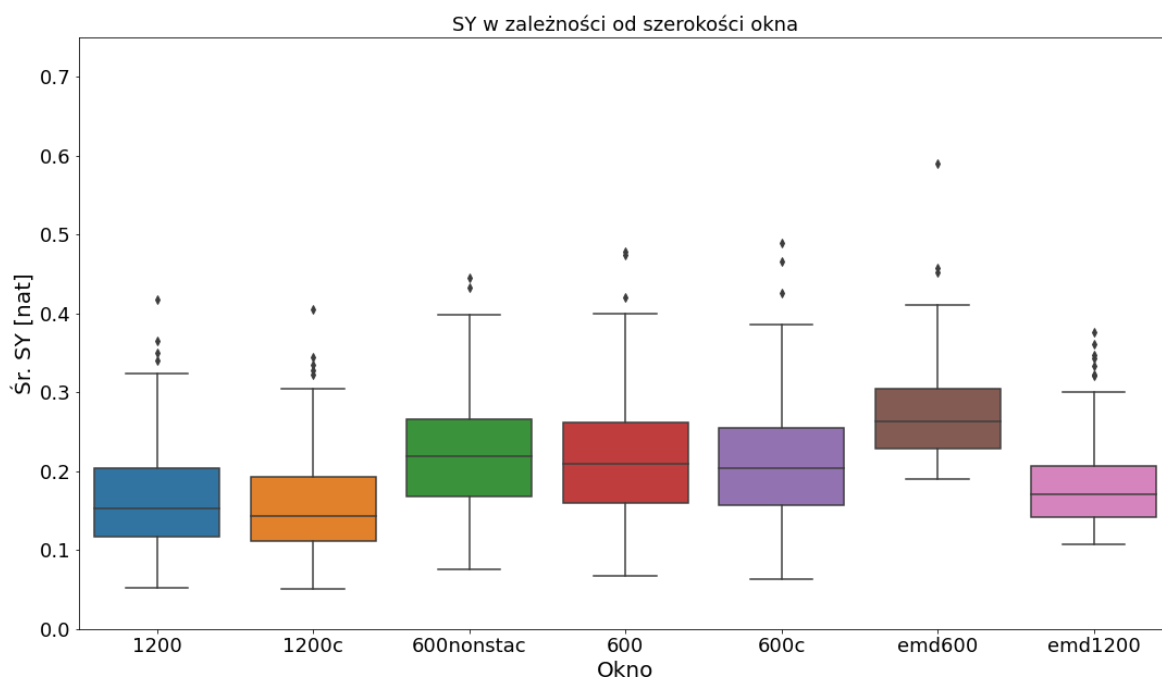
Całkowita entropia szeregów czasowych interwałów QT (Rys. 4.11) dla sygnału podzielonego na okna o szerokości 600 interwałów bez redukcji niestacjonarności wynosi 1,10±0,40 natów. Zastosowanie usuwania trendu wielomianowego z $n = 2$ (czyli trend kwadratowy) oraz $n = 3$ nie zmienia tej wartości. Dla porównania redukcja z wykorzystaniem rozkładu na mody empiryczne (EMD) powoduje wzrost entropii do 1,20 natów. Otrzymano tu rozkład na 4 mody własne plus residua. Końcowy szereg czasowy stanowi sumę dwóch pierwszych modów własnych (IMF). W tym przypadku możliwe było spełnienie warunków słabej stacjonarności [14]. Jak wskazano wcześniej, zwiększenie szerokości okna powoduje spadek wartości entropii. Podobne zależności pomiędzy sposobami redukcji niestacjonarności obserwowane są zarówno dla nowej informacji N_Y (Rys. 4.12) oraz entropii własnej S_Y (Rys. 4.13).



Rys. 4.11. Zależność od długości okna dla całkowitej entropii szeregów czasowych interwałów QT.



Rys. 4.12. Zależność od długości okna dla nowej informacji szeregów czasowych interwałów QT.



Rys. 4.13. Zależność od długości okna dla entropii własnej szeregów czasowych interwałów QT.

4.9. Porównanie algorytmów wyznaczania interwałów QT

W tabelach 4.7 i 4.8 przedstawiono porównanie wybranych jedno- i dwuwymiarowych miar entropowych, które zostały obliczone dla szeregów czasowych wyznaczonych ze źródłowych EKG dwoma metodami opisanymi w tym rozdziale. Do dalszych badań, wykorzystany został algorytm numer 2, który miał mniejsze problemy z estymacją końca załamka T, dawał bardziej porównywalne wyniki (w odniesieniu do median interwałów QT z publikacji wykorzystujących ten sam zestaw danych oraz opisanych w literaturze [34]) dla parametrów liniowych sygnałów, w postaci ich średniej i odchylenia standardowego. Pozwoliło to na powiększenie puli sygnałów, które można było dalej badać.

Porównanie wybranych jednowymiarowych miar entropowych (Tabela 4.7) wskazuje na dość dużą spójność otrzymanych rezultatów w zależności od wybranej metody. Różnice pomiędzy wersjami algorytmu wyznaczania końca załamka T występują na 10 parametrów jedynie w przypadku nowej informacji szeregów czasowych interwałów RR oraz entropii własnej interwałów QT. Dla NY QT zmienia się jednak znak tej różnicy dla porównywanych grup.

Tabela 4.7. Porównanie wybranych jednowymiarowych miar entropowych uzyskanych z analizy szeregów czasowych wyznaczonych dwoma metodami.

	p-wartość		Mediana zdrowi - LQTS	
	Wersja algorytmu		Wersja algorytmu	
Parametr	1	2	1	2
HY RR	0,0003	0,001	0,05	0,05
NY RR	0,04	0,99	-0,02	0,0006
SY RR	10^{-11}	10^{-6}	0,09	0,05
HY QT	0,003	0,001	-0,08	-0,13
NY QT	10^{-6}	0,003	-0,08	-0,11
SY QT	0,003	0,007	0,02	-0,02
HY DI	0,04	0,02	0,02	0,05
NY DI	0,0003	0,03	-0,06	-0,04
SY DI	10^{-10}	10^{-11}	0,08	0,06

Analiza dwuwymiarowych indeksów kierunkowości (Tabela 4.8) również wskazuje, że dobór algorytmu ma kluczową rolę w projektowaniu całości badania, ponieważ ma duży wpływ na dalsze wyciąganie wniosków z otrzymanych rezultatów. Dla siedmiu z dziesięciu indeksów kierunkowości otrzymane rezultaty są spójne, natomiast dla pozostałych różnice wynikają albo z braku istotności statystycznej przy identycznych znakach indeksu kierunkowości (dTE(DI, Tamp) oraz dTE(QT, Ramp)) lub zmianie znaku u pacjentów z LQTS w zależności od wybranego algorytmu estymacji końca załamka T.

Tabela 4.8. Porównanie wybranych dwuwymiarowych miar entropowych uzyskanych z analizy szeregów czasowych wyznaczonych dwoma metodami. Znak plus oznacza dodatnią wartość danej miary w odpowiedniej grupie, minus – wartość mniejszą od zera.

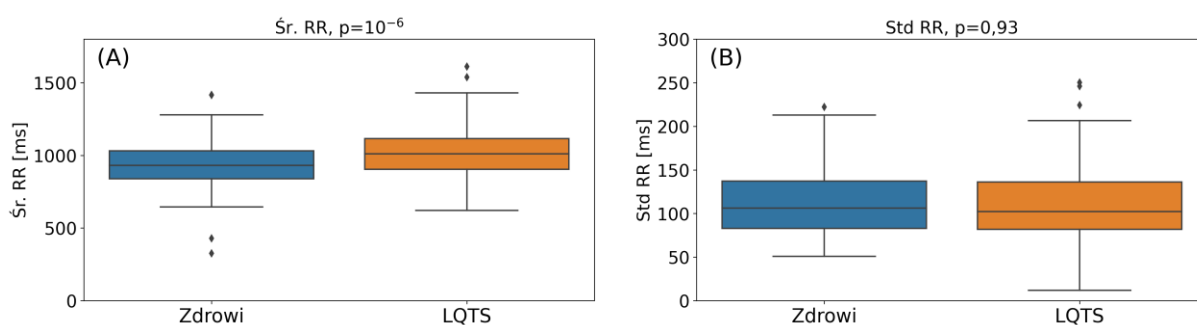
	p-wartość		Znak miary entropowej			
	Wersja algorytmu		Wersja algorytmu			
Parametr	1	2	1		2	
			Zdrowi	LQTS	Zdrowi	LQTS
dTE(RR,QT)	10^{-8}	0,0002	+	+	+	+
dTE(RR,DI)	10^{-6}	0,03	+	-	+	+
dTE(DI, QT)	10^{-7}	0,0003	+	+	+	+
dTE(RR, Ramp)	10^{-4}	0,001	+	+	+	+
dTE(RR, Tamp)	0,15	0,18	+	+	+	+
dTE(Tamp, Ramp)	10^{-4}	10^{-6}	+	+	+	+
dTE(DI, Tamp)	0,01	0,07	+	+	+	+
dTE(DI, Ramp)	0,001	0,001	+	+	+	+
dTE(QT, Ramp)	0,71	0,001	+	-	+	-
dTE(QT, Tamp)	0,01	10^{-6}	-	-	-	-

5. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS z bazy THEW

Pierwszym podjętym zagadnieniem badawczym jest ocena możliwości rozpoznania LQTS w porównaniu do osób zdrowych dla różnych metod analizy sygnałów. Na początku omówione zostały rezultaty uzyskane z wykorzystaniem podstawowych metod liniowych, a mianowicie średniej i odchylenia standardowego badanych szeregów czasowych oraz miar RMSSD i pNN50. Następnie użyte zostały metody nieliniowe. Zakres badań obejmuje zastosowanie miar entropowych opartych na dekompozycji entropii zgodnie z zakresem wybranym w ramach mojej publikacji [14]. Obliczono entropię Shannona, miary uzyskane na jej podstawie z wykorzystaniem pojedynczego szeregu czasowego oraz dokonano dekompozycji miar informacji dla sieci układów dynamicznych w przypadkach dwuwymiarowych oraz trójwymiarowych.

5.1. Metody liniowe

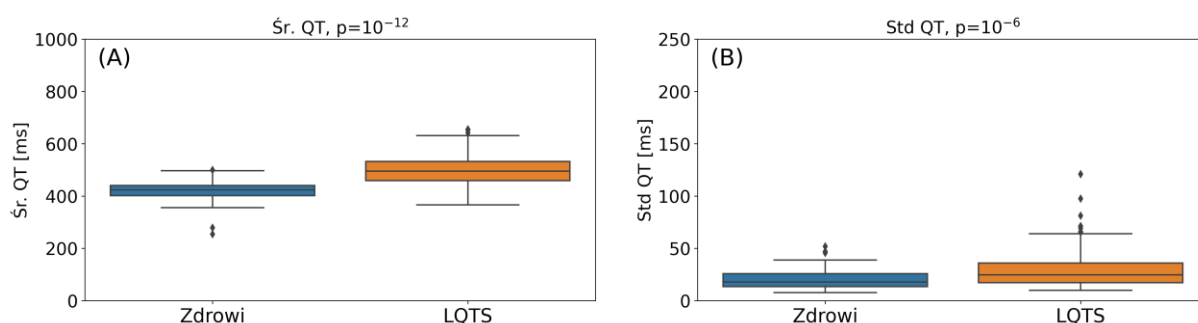
Na początku przedstawione zostaną wyniki przygotowane w oparciu o najbardziej elementarne metody liniowe, które można zastosować do tego rodzaju szeregów czasowych. Dla każdej kolumny danych wyznaczona została średnia (oznaczona jako $\bar{S}r.$) dla grupy osób zdrowych oraz chorych z LQTS oraz odchylenie standardowe (oznaczone jako Std). Rezultaty znajdują się na Rys. 5.1 – 5.5.



Rys. 5.1. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p -wartości: Średnia RR: 10^{-6} , Odchylenie standardowe: 0,93.

Dla interwałów RR (Rys. 5.1) średnia jest większa u osób z LQTS co jest zgodne z wynikami publikacji [98], gdzie wykorzystano bardzo zbliżony zestaw danych, ale inny algorytm określania zapisu nocnego. Zamiast sztywnego wyboru godzin, wyznaczono je za pomocą średniej wartości interwałów RR w oknie czasowym [111]. Inny również był algorytm określania samych pików R, gdyż w tej publikacji był on hybrydowy i opierał się zarówno na algorytmach z biblioteki Neurokit2 (jak w niniejszej rozprawie), ale także na plikach z

anotacjami dostępnymi w bazie THEW. W pracy [112] wykorzystano także tę bazę, lecz zapisy 24-godzinne dla 127 osób zdrowych i 115 z LQTS. Zakres wieku ma tylko granicę dolną równą 16 lat. Wyniki wskazują, że średnia i odchylenie standardowe RRów są większe u osób z LQTS, przy czym osoby przyjmujące beta-blokery (BB) mają te parametry jeszcze większe niż ci nieprzyjmujący BB. Z kolei w [113] średnia i odchylenie standardowe RR jest większe w grupie pacjentów z LQTS.



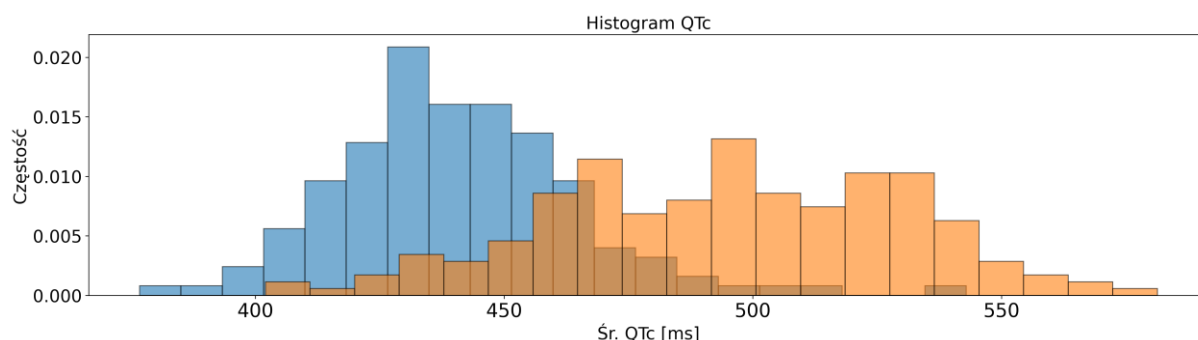
Rys. 5.2. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych interwałów QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia QT: 10^{-12} , Odchylenie standardowe QT: 10^{-6} .

Porównując rezultaty otrzymane dla szeregów czasowych QT (Rys. 5.2) z literaturą wspomnianą wcześniej, są one spójne. Zarówno w pracy [112] jak i [113] średnia i odchylenie standardowe interwałów QT są większe u osób z LQTS. Różnica w średniej stanowi definicję Syndromu Wydłużonego Odstępu QT (LQTS), przy czym należy pamiętać, że kryteria Schwartz [114] odnoszą się do skorygowanego odstępu QT_c . Wartości interwałów QT_c mogą zostać wykorzystane m.in. w stratyfikacji ryzyka nagłego zatrzymania krążenia (NZK), które jest jednym ze skutków LQTS. Długość odstępu QT_c różni się w zależności od tego, czy pacjenci są objawowi czy też bezobjawowi. W przypadku tej drugiej grupy jest on dłuższy i okazuje się niezależnym predykatorem incydentów sercowych [115].

W rozprawie doktorskiej podjąłem jednak decyzję o niekorzystaniu z metod korekcji QT, ze względu na to, że wpływa to na wyniki przepływu informacji pomiędzy QT a pozostałymi szeregami czasowymi. Innym aspektem jest trudność w doborze uniwersalnego wzoru na korekcję QT, który będzie odpowiedni dla każdego przypadku [110]. Szerszy przegląd tego zagadnienia został opisany w rozdziale 4 poświęconym wykorzystanym metodom.

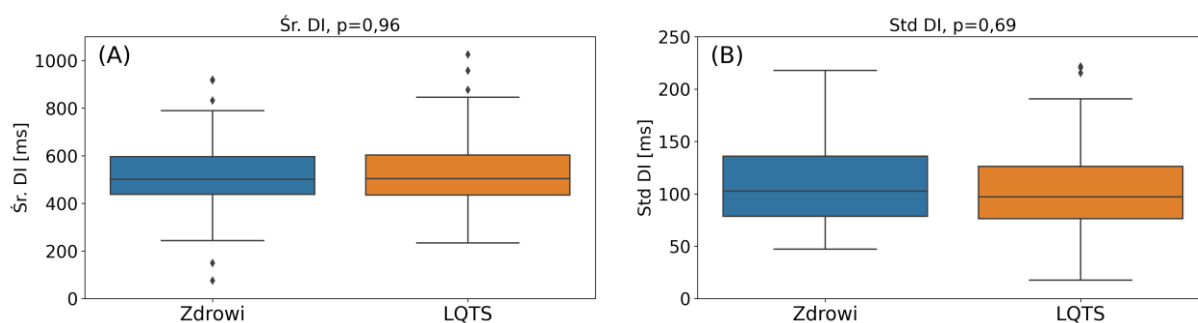
Jak zostało wspomniane w rozdziale 4.6, wartości skorygowanego odstępu QT są słabym narzędziem diagnostycznym w rozpoznaniu LQTS. Potwierdzają to także wyniki opisane w tej

rozprawie. Również dla wykorzystanych w rozprawie danych medycznych zaobserwować można przekrywanie się histogramów dla osób zdrowych oraz chorych (Rys. 5.3).



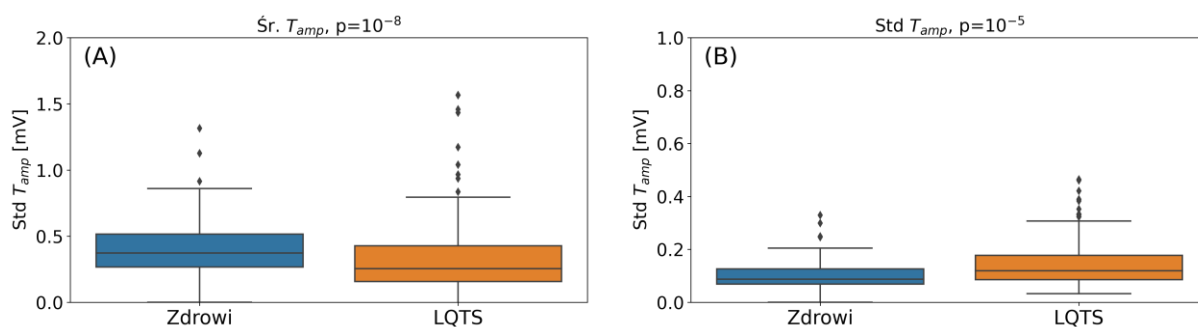
Rys. 5.3. Histogram wartości skorygowanego odstępu QT dla osób zdrowych (niebieski) oraz pacjentów z LQTS (pomarańczowy).

W przypadku szeregów czasowych interwałów DI (Rys. 5.4) brak jest różnic pomiędzy osobami zdrowymi a grupą z LQTS.



Rys. 5.4. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych interwałów DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia DI: 0,96, Odchylenie standardowe DI: 0,69.

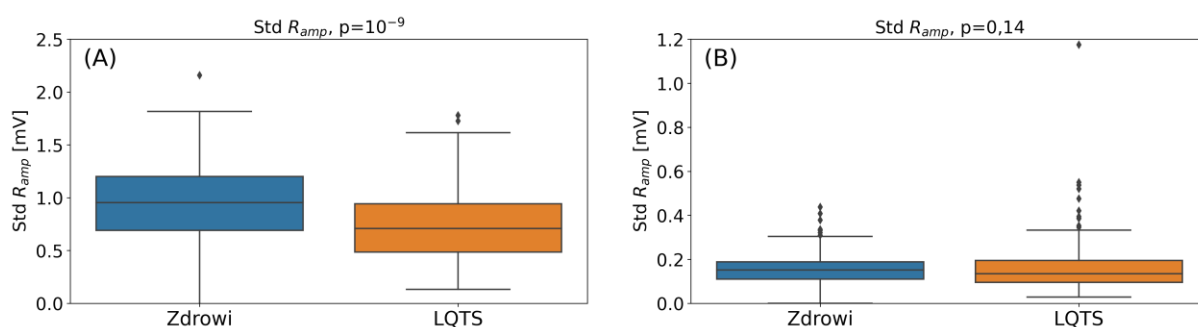
W niniejszej rozprawie zbadana została różnica w dynamice załamka T, badanej w postaci szeregu czasowego jego amplitud w jednostkach mV , pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z LQTS. Wybór takich szeregów czasowych został podyktowany faktem, że, według badań, niestandardowa morfologia załamka T związana jest z większym ryzykiem incydentów sercowych w kontekście pacjentów z LQTS typu drugiego [116].



Rys. 5.5. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych amplitud załamka T, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia T_{amp} : 10^{-8} , Odchylenie standardowe T_{amp} : 10^{-5} .

Średnia amplituda załamków T (Rys. 5.5) jest większa u osób zdrowych (mediana w tej grupie wynosi $0,37\text{ mV}$, a w grupie LQTS $0,25\text{ mV}$). Zmienność amplitud załamków T jest większa w grupie pacjentów z LQTS co nie jest w zgodzie z publikacją [117], gdzie porównywano wariancje T_{amp} dla 70 zapisów holterowskich osób z LQTS oraz 70 osób zdrowych i była ona identyczna w obu grupach. W ogólności morfologia załamka T może być wyznacznikiem syndromu wydłużonego odstępu QT, lecz wymaga to bardziej zaawansowanej analizy biorącej pod uwagę jego kształt [118]. W przypadku LQTS1, który dominuje w analizowanym zestawie danych, załamki T są zwykle szerokie, dość wysokie [34].

Ostatnim rodzajem szeregów czasowych wykorzystanych w badaniu oddziaływań pomiędzy elementami stanowiącymi fragment sieci fizjologicznej odpowiadającej za pracę serca są amplitudy załamków R. Zdefiniowane są one jako różnica w wartości sygnału w mV pomiędzy szczytem załamka R a wartością linii izoelektrycznej w tej samej chwili. Porównanie średniej oraz odchylenia standardowego (Rys. 5.6 A, B) wskazują, że osoby z syndromem wydłużonego odstępu QT cechuje obniżona wartość amplitudy załamka R, natomiast jego odchylenie standardowe jest identyczne w obu badanych grupach.



Rys. 5.6. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych amplitud załamków R, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia R_{amp} : 10^{-9} , Odchylenie standardowe R_{amp} : $0,14$.

W tabeli 5.1 przedstawiono natomiast porównanie dwóch miar liniowych wyznaczonych na podstawie szeregów czasowych interwałów RR, a mianowicie RMSSD oraz pRR50 (RR zamiast NN, ponieważ badana zmienność rytmu serca była bez usuwania arytmii z sygnału).

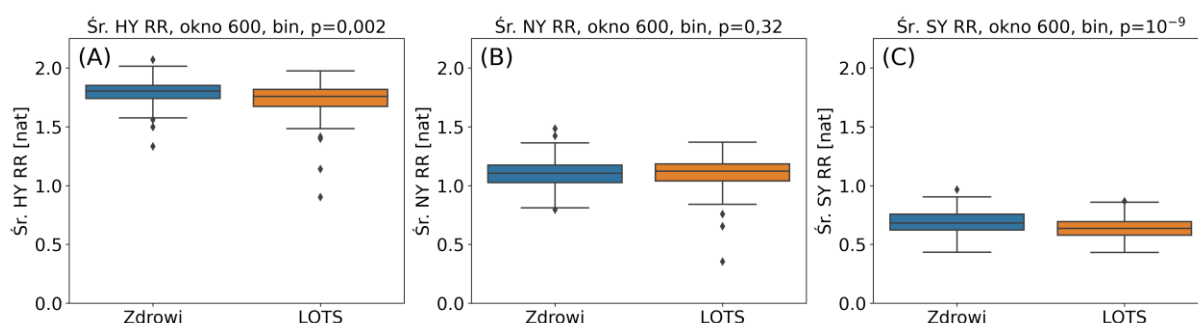
Tabela 5.1. Miary liniowe RMSSD oraz pRR50 dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS z bazy THEW.

Miara	Zdrowi	LQTS	p-wartość
RMSSD	$57,27 \pm 44,06 \text{ ms}$	$55,78 \pm 41,93 \text{ ms}$	0,46
pRR50	$22,96 \pm 20,30 \%$	$23,80 \pm 19,42 \%$	0,20

Na podstawie tych wyników można stwierdzić brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

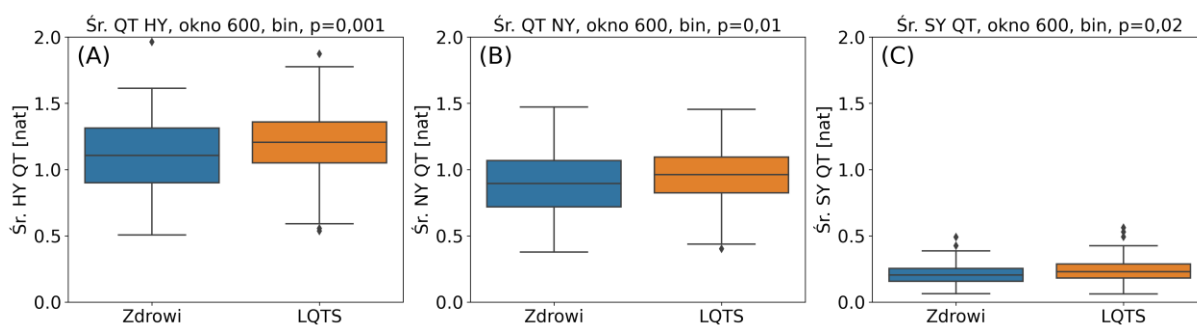
5.2. Entropie jednowymiarowe

Kolejnym etapem badań jest przejście do analizy z wykorzystaniem metod nieliniowych. Wykorzystano tutaj do porównania osób zdrowych z pacjentami z LQTS entropię Shannona H_Y oraz jej rozkład na nową informację N_Y oraz entropię własną S_Y .



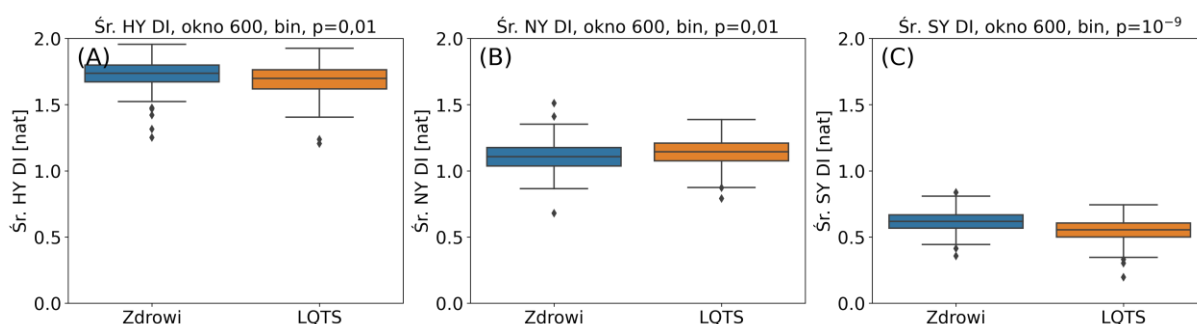
Rys. 5.7. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p-wartość = 0,002; (B) – nowa informacja N_Y , p-wartość = 0,32; (C) – entropia własna S_Y , p-wartość = 10^{-9} .

W przypadku jednowymiarowym dla interwałów RR, w dwóch przypadkach występują różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami. Okazuje się, że u osób zdrowych większa jest całkowita entropia produkowana w chwili n (oznaczona jako H_Y), jak również entropia własna (S_Y) (Rys. 5.7). Tempo powstawania nowej informacji jest takie samo w obu grupach.



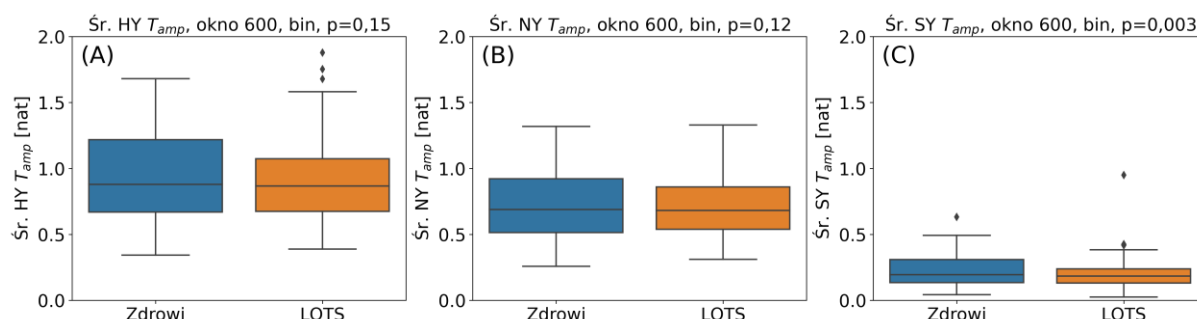
Rys. 5.8. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,001; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,01; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 0,02.

Analizując szeregi czasowe interwałów QT (Rys. 5.8), całkowita entropia jest większa u osób z LQTS w porównaniu do osób zdrowych. Stoi to w przeciwieństwie do pracy [14], gdzie różnice były obserwowane w przeciwnym kierunku. Wynikać może to z faktu badania w tej pracy innego podzbioru pacjentów z LQTS, podjęcia innych kroków w przygotowaniu danych do analizy (zwłaszcza dobór różnych metod redukcji niestacjonarności), jak również ograniczenia się w [14] tylko do osób z LQTS1. Nowa informacja N_Y dla QT jest większa u pacjentów z LQTS (Rys. 5.8A), tak jak entropia własna (Rys. 5.8C). Dla jednowymiarowych szeregów czasowych uzyskano w przypadku entropii własnej QT różnice pomiędzy zdrowymi a osobami z LQTS. Jest ona większa dla osób z LQTS (mediana 0,19 natów; dla zdrowych mediana 0,17 natów). Jako miara regularności szeregów czasowych, wskazuje ona na zwiększoną regularność interwałów QT, co jest w zgodzie z artykułami [54], [119]. Entropia własna szeregów czasowych RR, czyli zmienności rytmu serca jest z kolei większa dla osób zdrowych.



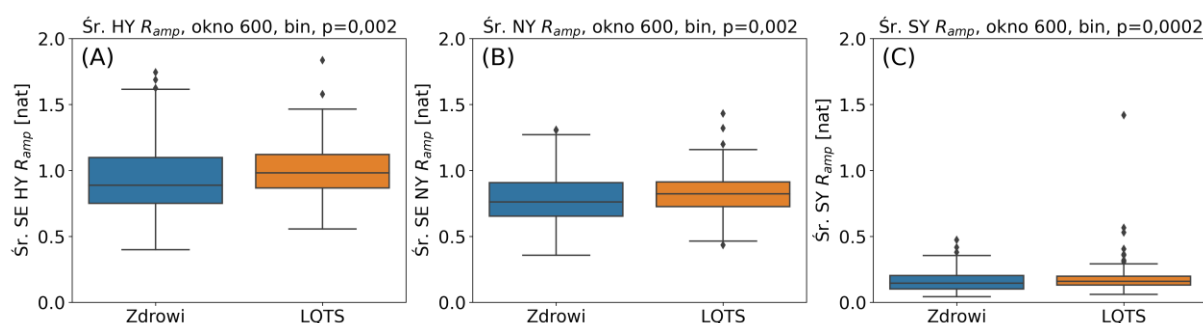
Rys. 5.9. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,01; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,01; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 10^{-9} .

Wartość H_Y jest istotnie statystycznie nieznacznie większa dla osób zdrowych dla szeregów czasowych interwałów DI (Rys. 5.9), natomiast rezultaty dla jej składowych są różne: nowa informacja N_Y (Rys. 5.9B) jest istotnie statystycznie większa u osób z LQTS, a entropia własna (Rys. 5.9C) u zdrowych.



Rys. 5.10. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych wartości amplitudy załamka T, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,15; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,12; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 0,003.

Całkowita entropia w obu grupach dla szeregów czasowych amplitud załamka T jest taka sama w obu grupach. Natomiast entropia własna (Rys. 5.10C) jest istotnie statystycznie większa w grupie zdrowych. Uzyskana w tym przypadku istotność statystyczna przy tak niewielkiej różnicy wynika z konstrukcji wykorzystanego nieparametrycznego testu Kołmogorowa-Smirnowa, który porównuje ze sobą kształty dystrybucyjności empirycznej w obu grupach, które mogą być różne pomimo zbliżonej mediany. Nowa informacja N_Y (Rys. 5.10B) w przypadku szeregów czasowych amplitud załamka T jest na tym samym poziomie u zdrowych i w grupie pacjentów z LQTS.

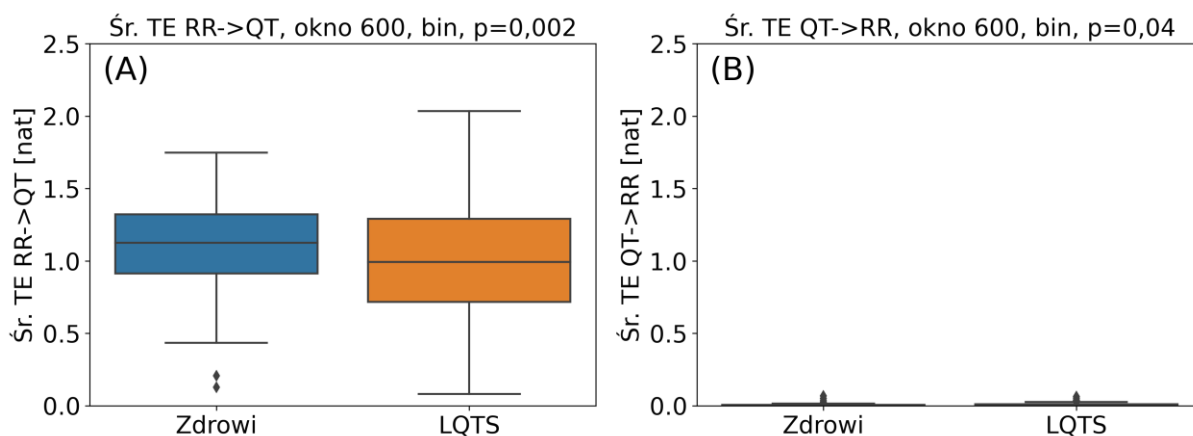


Rys. 5.11. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych wartości amplitudy załamka R, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,002; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,002; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 0,0002.

Dla szeregów czasowych amplitud załamek R (Rys. 5.11), całkowita entropia H_Y jest istotnie różna (Rys. 5.11A) jednak jest ona większa u osób z LQTS. Wynika to z większych wartości wyników N_Y w grupie osób z LQTS (Rys 5B), jak również entropii własnej (Rys. 5.11C).

5.3. Dwuwymiarowy transfer entropii

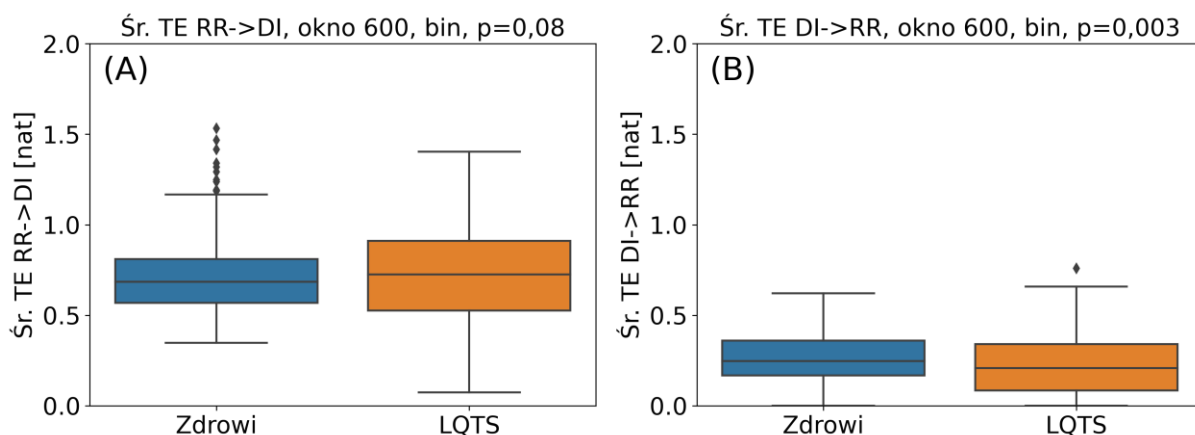
Przechodząc do przepływów dwuwymiarowych, najpierw skupiłem się na zbadaniu znanej asymetrii przepływu pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR oraz QT. Zaobserwowana została asymetria, opisana w literaturze, m.in. w pracy [56] oraz w publikacjach, na której oparta jest część wyników rozprawy, a mianowicie [14], [100]. Należy jednak wspomnieć, że w niniejszej rozprawie przedstawione są rezultaty z wykorzystaniem innej niż w [14] podgrupy dostępnych zapisów z THEW.



Rys. 5.12. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow QT$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: $RR \rightarrow QT$: 0,002; $QT \rightarrow RR$: 0,04.

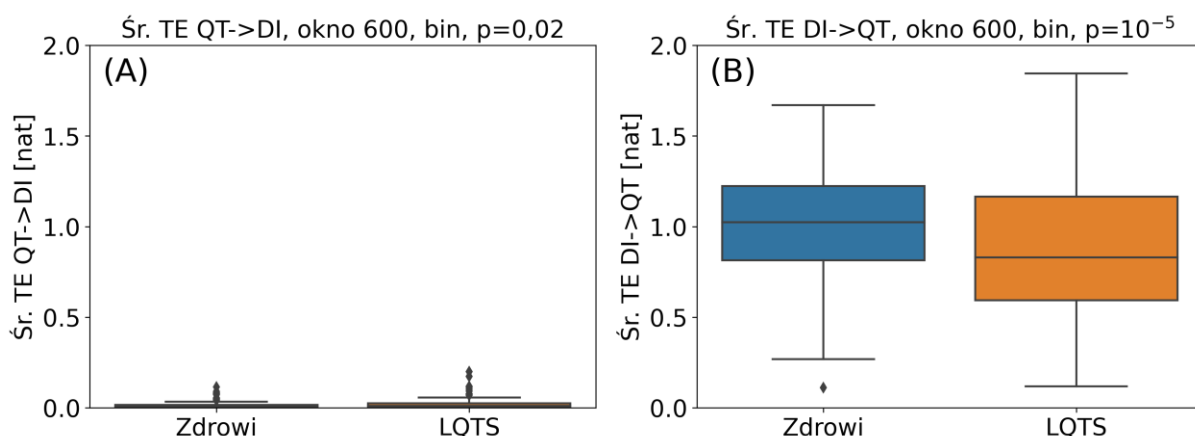
Dla przepływów na tym wykresie zaobserwować można asymetrię RR, QT, która wskazuje na dominujący przepływ od RR do QT (Rys. 5.12A), podczas gdy w przeciwnym kierunku przepływu tego nie ma (Rys. 5.12B) [56]. Istotna statystycznie jest różnica w poziomie przepływu informacji $RR \rightarrow QT$ pomiędzy grupami. Mediany w grupach wskazują, że jest on większy w przypadku osób zdrowych.

Potencjalnym źródłem zmiany w relacji pomiędzy RR a QT może być opóźniona zmiana w wartościach interwałów QT w stosunku do zmian RR. Osoby, które mają więcej krótkich przyspieszeń rytmu serca będą mieć inną zależność QT od RR w porównaniu do tych, którzy mają mniej dłuższych zmian.



Rys. 5.13. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: $RR \rightarrow DI$: 0,08; $DI \rightarrow RR$: 0,003.

Przepływ entropii pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR oraz DI różni się pomiędzy osobami zdrowymi oraz pacjentami z LQTS. Dla kierunku $DI \rightarrow RR$ jest on istotnie statystycznie nieznacznie większy w grupie osób zdrowych (Rys. 5.13B), natomiast brak różnic dla transferu informacji $RR \rightarrow DI$ (Rys. 5.13A).



Rys. 5.14. (A) Entropia transferu dla $QT \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: $QT \rightarrow DI$: 0,02; $DI \rightarrow QT$: 10^{-5} .

Porównanie przepływu informacji dla pary szeregów czasowych interwałów QT oraz DI wskazuje na istnienie wyraźniej asymetrii. Dominuje transfer entropii w kierunku $DI \rightarrow QT$ (Rys. 5.14B), natomiast wpływ QT na DI jest znacznie mniejszy i większy dla chorych z LQTS (Rys. 5.14A). Ponadto wartości transferu entropii $DI \rightarrow QT$ są istotnie statystycznie większe dla osób z grupy zdrowych.

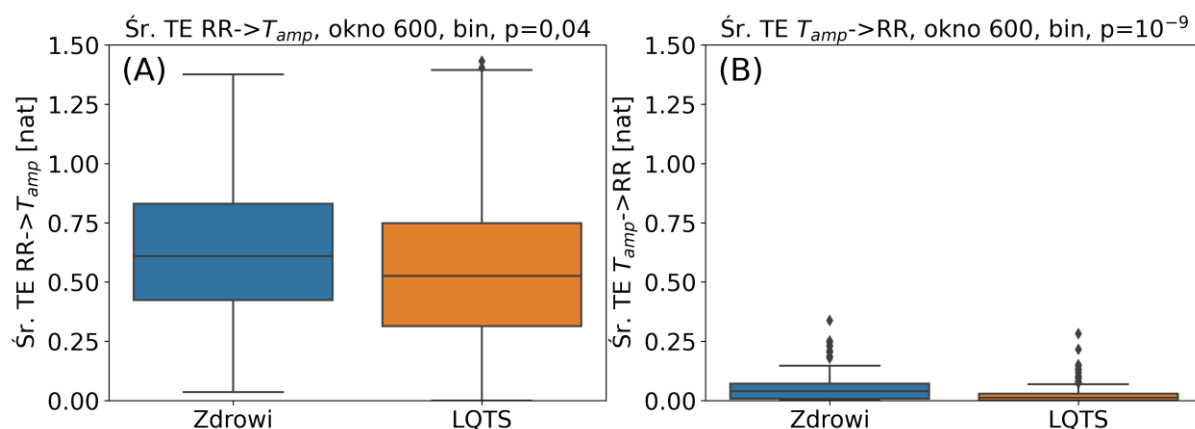
Z wyników tych można wysnuć wniosek, że zaburzenia repolaryzacji w syndromie wydłużonego odstępu QT mają wpływ na zmianę sprzężeń w sieci fizjologicznej zdefiniowanej poprzez szeregi czasowe interwałów RR, QT oraz DI. Pomijając śladowe przepływy, u pacjentów z LQTS zmianie ulega relacja $RR \rightarrow QT$, $DI \rightarrow QT$ a także $DI \rightarrow RR$.

Oszacowane wielkości przepływu informacji pomiędzy interwałami RR a QT potwierdzają znane już rezultaty dotyczące asymetrii tej relacji [120]. Zachowanie szeregów czasowych interwałów DI jest podobne do wyników otrzymanych dla interwałów RR (por. rys. 5.12 i rys. 5.14). Jest to oczekiwany rezultat, natomiast warto zauważyć, że wielkości te interpretuje się w elektrofizjologii odmiennie. Odstęp RR jest moderowany przez regulację autonomiczną w zależności od wymagań dotyczących funkcjonowania organizmu, podczas gdy DI jest bardziej związany z wewnętrznymi procesami zachodzącymi w sercu [14]. Asymetria relacji RR z DI wskazuje na większy wpływ rytmu serca na interwały DI. Jest to zgodne z wynikami otrzymanymi wcześniej w naszej publikacji [14].

W tej grupie pacjentów zaburzenia są mocno zróżnicowane i zalecane jest stosowanie różnych metod oceny zaburzeń stanu funkcjonalnego serca [121], które przekładają się np. na możliwości wystąpienia groźnych dla życia arytmii. Widać, że metody oparte na przepływie entropii mogą mieć udział w odnajdowaniu tych zmian. Niniejsze wyniki można zatem uważać za miarę arytmogenności serca, określanej przez kardiologów jako tzw. substrat arytmii. Występowanie obserwowanych w LQTS zmian asymetrii u pacjenta może oznaczać zwiększenie zagrożenia wystąpienia arytmii. Warto podkreślić, że miary te obliczane są na podstawie zapisów holterowskiego EKG, gdzie badany jest głównie rytm zatokowy, a więc w stanie przed wystąpieniem niebezpiecznych dla zdrowia i życia pacjenta arytmii. Ich moc prognostyczną należałoby następnie potwierdzić w badaniu prospektywnym.

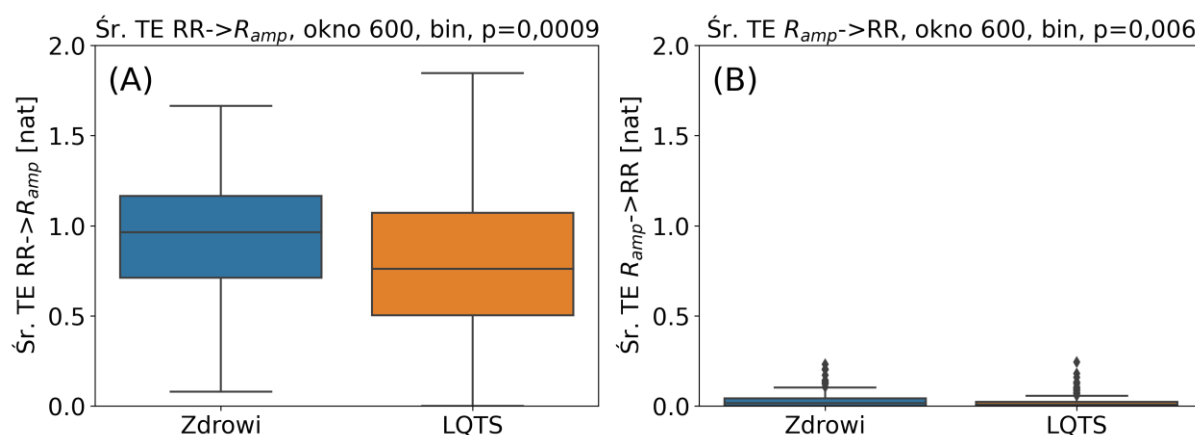
Wyniki przedstawione do tej pory odnosiły się do badania przepływu informacji pomiędzy procesami, których realizacją są szeregi czasowe interwałów odczytywane z zapisów EKG. W celu zbadania różnicy w procesach depolaryzacji oraz repolaryzacji mięśnia sercowego, do badanego fragmentu skonstruowanej w niniejszej rozprawie sieci fizjologicznej dołączone zostały estymowane wartości entropii dla szeregów czasowych amplitud załamka T oraz załamków R. Wartość amplitudy T na elektrokardiogramie może zmieniać się pod wpływem wielu czynników, wśród których można wymienić m.in. zmienność rytmu serca (zwiększone tętno skraca czas trwania fazy repolaryzacji, co obniża załamek T), zmiany tempa repolaryzacji w zależności od obszaru w sercu, jej przedłużenie zwiększa wartość amplitudy załamka T oraz

wpływ leków: beta-blokery mogą wpływać na zmianę wysokości załamka T [122]. Z kolei na wartości amplitudy załamka R mogą wpływać m.in. szybkość przewodzenia impulsów elektrycznych oraz zaburzenia przewodnictwa serca [123], [124].



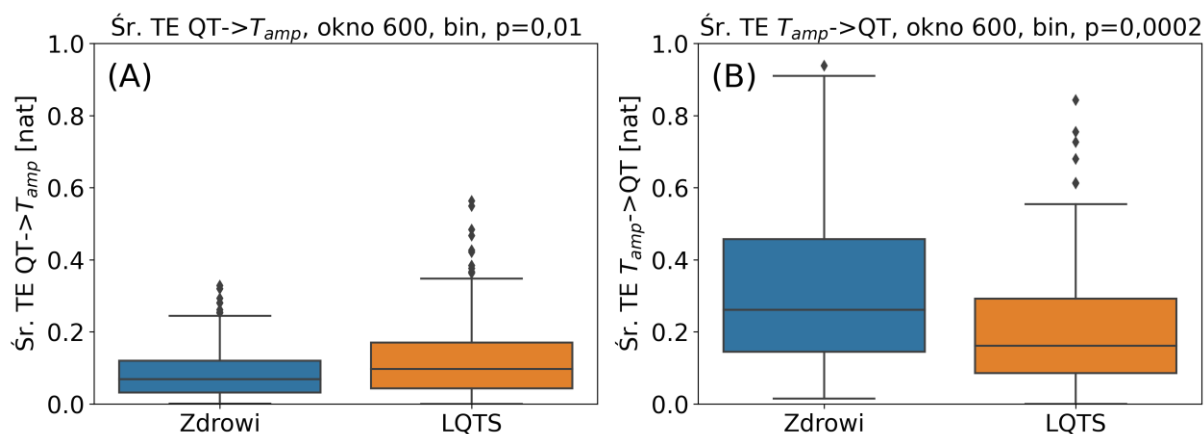
Rys. 5.15. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow T_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: $RR \rightarrow T_{amp}$: 0,04; $T_{amp} \rightarrow RR$: 10^{-9} .

Na Rys. 5.15 zamieszczone zostało porównanie przepływu informacji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR (reprezentującymi zmienność rytmu serca) oraz amplitudą załamka T. Przepływ ten jest silnie asymetryczny, większe wartości są w przypadku kierunku $RR \rightarrow T_{amp}$ (Rys. 5.15A). Niewielkie wartości przepływu dla $T_{amp} \rightarrow RR$ (Rys. 5.15B), istotnie statystycznie są wyższe u osób zdrowych, również podobną obserwację można odnotować dla wartości entropii transferu $RR \rightarrow T_{amp}$ pomiędzy badanymi grupami.



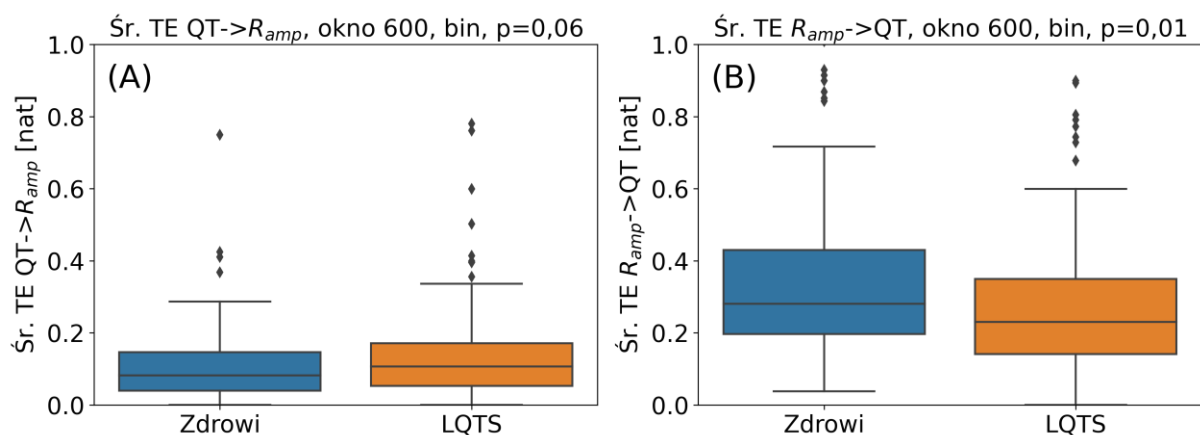
Rys. 5.16. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: $RR \rightarrow R_{amp}$: 0,0009; $R_{amp} \rightarrow RR$: 0,006.

Zbliżone zachowanie można zaobserwować dla kolejnej pary szeregów czasowych na Rys. 5.16. Przepływ w kierunku $RR \rightarrow R_{amp}$ jest większy niż dla $R_{amp} \rightarrow RR$. Pierwszy z nich jest statystycznie większy dla osób zdrowych (Rys. 5.16A), w przeciwnym kierunku także zachodzi istotnie statystyczna różnica pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z LQTS (Rys. 5.16B).



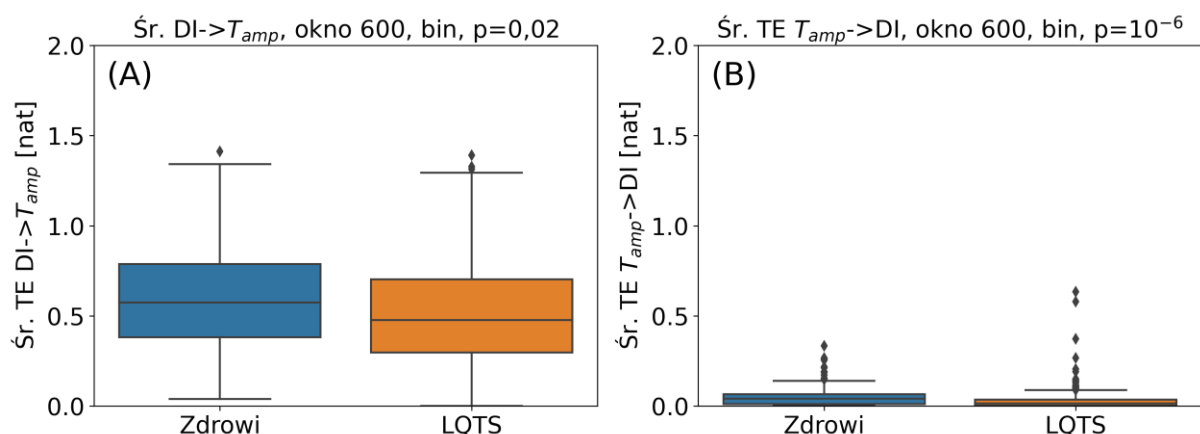
Rys. 5.17. (A) Entropia transferu dla $QT \rightarrow T_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: $QT \rightarrow T_{amp}$: 0,01; $T_{amp} \rightarrow QT$: 0,0002.

Zestawienie ze sobą wartości interwałów QT oraz amplitudy samego załamka T wskazuje, że przepływ informacji pomiędzy takimi szeregami czasowymi istnieje w obu kierunkach i jest istotnie statystycznie różny pomiędzy osobami zdrowymi oraz pacjentami z LQTS dla kierunku $T_{amp} \rightarrow QT$ (Rys. 5.17B) oraz $QT \rightarrow T_{amp}$ (Rys. 5.17A). Wynik ten jest zgodny ze stanem wiedzy klinicznej, jako że ta para wartości nie jest zupełnie niezależna. Istnieje ścisła korelacja pomiędzy amplitudą załamka T a zmiennością QT (mierzoną na przykład poprzez miarę QTV) [125]. Przepływ w kierunku $QT \rightarrow T_{amp}$ jest większy u pacjentów z LQTS (Rys. 5.17A), natomiast w przeciwnym kierunku jest większy dla osób zdrowych (Rys. 5.17B).



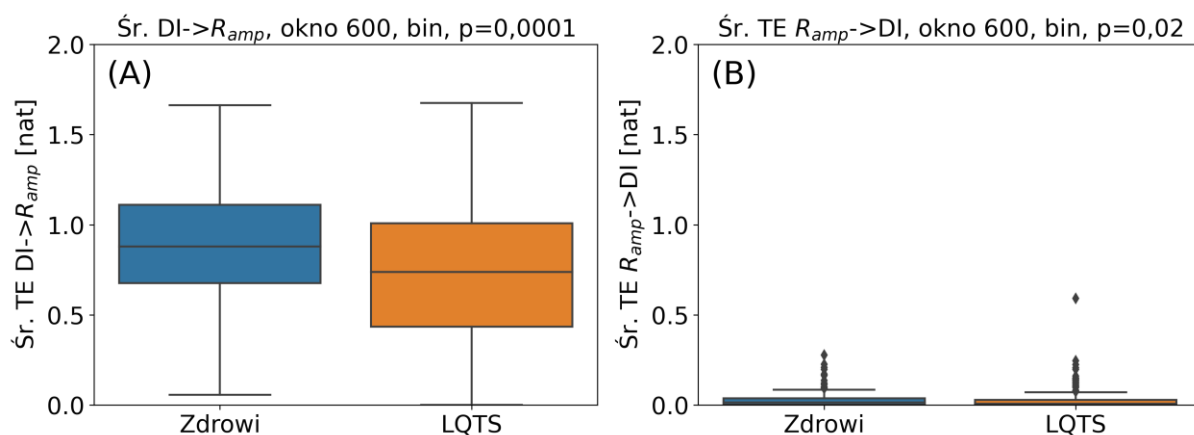
Rys. 5.18. (A) Entropia transferu dla QT- $\rightarrow$ R_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: QT- $\rightarrow$ R_{amp} : 0,06; R_{amp} - $\rightarrow$ QT: 0,01.

Asymetria przepływu obecna jest również dla pary szeregów czasowych interwałów QT oraz amplitud załamka R, ale jest mniejsza niż w innych przypadkach. Przepływ $R_{amp} \rightarrow QT$ jest większy (Rys. 5.18B) niż w przeciwnym kierunku (Rys. 5.18A). Jest on również statystycznie większy dla osób zdrowych.



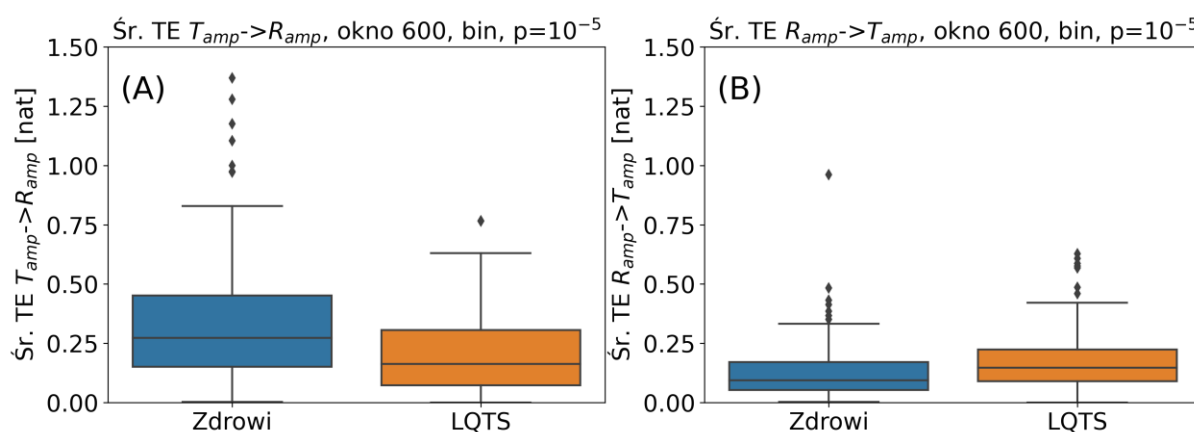
Rys. 5.19. (A) Entropia transferu dla DI- $\rightarrow$ T_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: DI- $\rightarrow$ T_{amp} : 0,02; T_{amp} - $\rightarrow$ DI: 10^{-6} .

Kolejną parę badanych szeregów czasowych stanowią amplitudy załamków T oraz interwały DI, które obejmują czas odpoczynku serca [126]. Informacja transferowana od DI do T_{amp} jest większa niż w przeciwnym kierunku (Rys 5.19AB), różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami zdrowych i osób z LQTS występują zarówno dla przepływu $DI \rightarrow T_{amp}$, jak i $T_{amp} \rightarrow DI$.



Rys. 5.20. (A) Entropia transferu dla $DI \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p -wartości: $DI \rightarrow R_{amp}$: 0,001; $R_{amp} \rightarrow DI$: 0,02.

Kolejnym silnie asymetrycznym w kontekście transferu informacji zestawieniem szeregów czasowych jest para: interwały DI, amplitudy R. Przepływ w kierunku $DI \rightarrow R_{amp}$ (Rys. 5.20A) jest znacząco większy niż $R_{amp} \rightarrow DI$ (Rys. 5.20B). Okazuje się też, że entropia transferu $DI \rightarrow R_{amp}$ jest większa u osób zdrowych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi dwoma grupami są dla każdego z kierunków. Warto zauważyć, że badanie szeregów czasowych amplitud, a nie tylko interwałów, które przyniosło wyniki o niskich p -wartościach, zostało zaproponowane w naszej pracy [33]. Wcześniej badano miary wyłącznie dla interwałów.

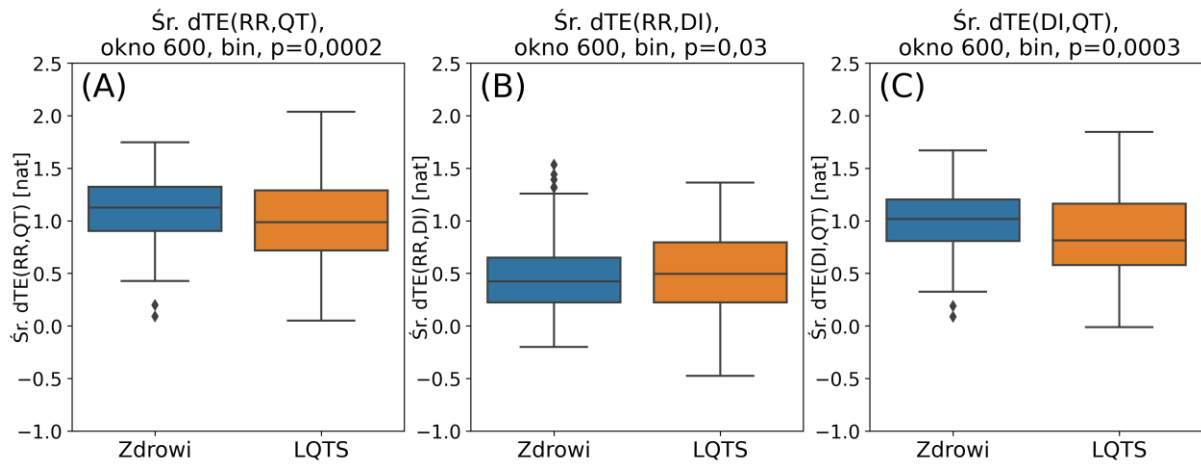


Rys. 5.21. (A) Entropia transferu dla $T_{amp} \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p -wartości: $T_{amp} \rightarrow R_{amp}$: 10^{-5} ; $R_{amp} \rightarrow T_{amp}$: 10^{-5} .

Ostatnią badaną parą szeregów czasowych w tym podrozdziale jest zestawienie amplitud załamek T oraz R (Rys. 5.21AB). Kolejny raz zaobserwować można znaczne różnice w otrzymanych wartościach transferu entropii pomiędzy przeciwnymi kierunkami, w tym przypadku dla osób zdrowych. Przepływ informacji od amplitud T do amplitud R (Rys. 5.21A) jest większy u osób zdrowych, natomiast entropia transferu $R_{amp} \rightarrow T_{amp}$ jest większa u pacjentów z LQTS.

5.4. Indeks kierunkowości dla dwuwymiarowego transferu entropii

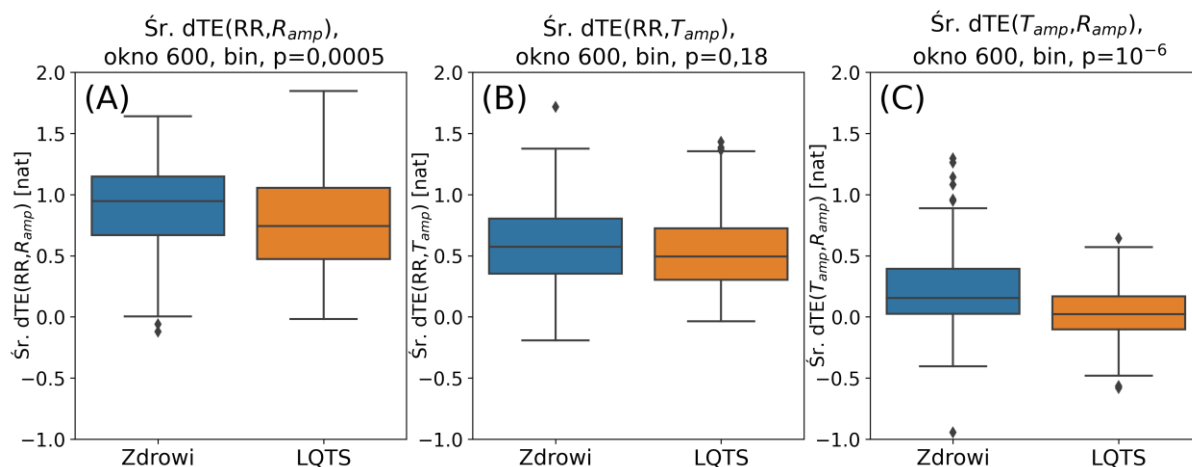
Preferowany kierunek przepływu informacji dla badanych szeregów czasowych można charakteryzować również korzystając z indeksu kierunkowości, dla którego wyniki przedstawiono na Rys. 5.22 – 5.25.



Rys. 5.22. Indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych RR, QT (A); RR, DI (B) oraz DI, QT (C); p-wartości: $dTE(RR, QT)$: 0,0002, $dTE(RR, DI)$: 0,03, $dTE(DI, QT)$: 0,0003.

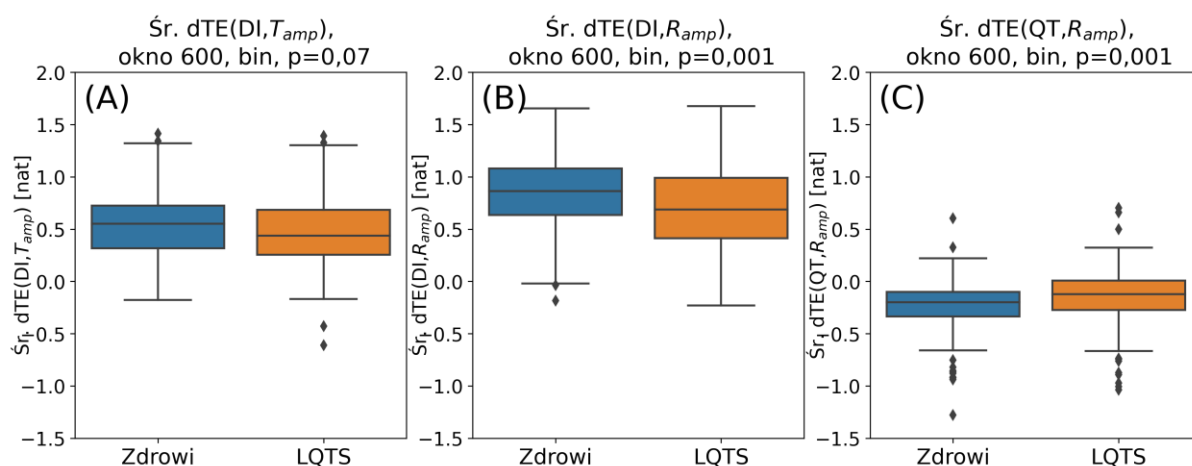
Na rysunku 5.22 przedstawiono wyniki dla szeregów czasowych interwałów RR (rytm serca), QT oraz DI, których to zestawienie odnosi się bezpośrednio do publikacji [14]. Dla przepływu informacji pomiędzy RR a QT, asymetria jest większa u osób zdrowych, przy czym należy pamiętać, że kierunek $QT \rightarrow RR$ cechują bardzo niskie wartości entropii transferu (Rys. 5.12B), w związku z czym obserwowany tutaj efekt wynika z różnego poziomu przepływu informacji $RR \rightarrow QT$. W [14] większe dTE cechowało osoby z LQTS1, podobnie jak dla $dTE(DI, QT)$ (Rys. 5.22C). Otrzymane w niniejszej rozprawie różnice w porównaniu do tej publikacji wskazują na bardzo dużą wagę wstępnego przygotowania danych przed ich wykorzystaniem do estymowania entropii oraz jej rozkładu na składowe. Problem ten został szeroko opisany w pracy W. Xiong, L. Faes i P. C. Ivanov [55]. Różnice w przepływie informacji dla szeregów

czasowych RR i DI są istotnie statystycznie różne w porównywanych grupach. Mediana jest nieznacznie wyższa dla pacjentów z LQTS.



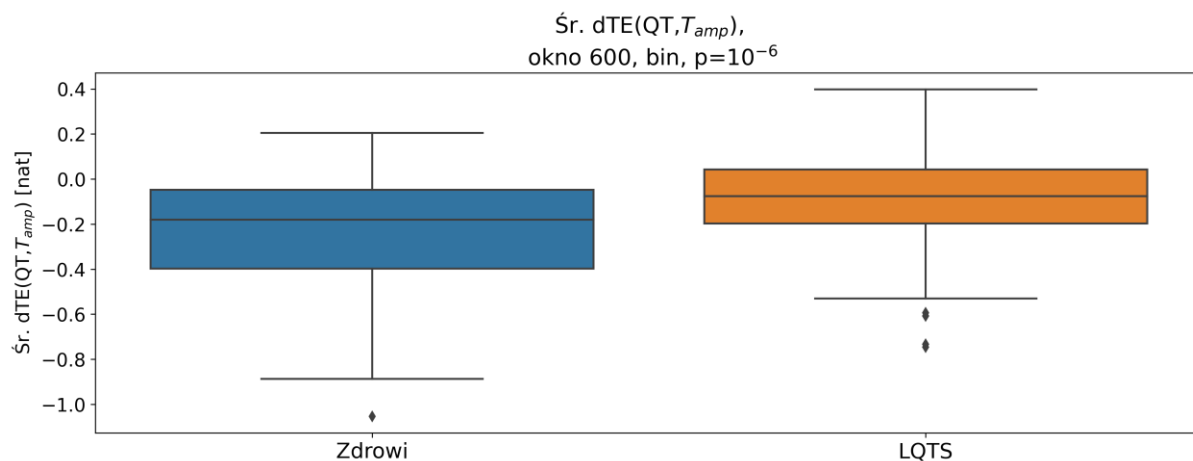
Rys. 5.23. Indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych RR, R_{amp} (A); RR, T_{amp} (B) oraz T_{amp} , R_{amp} (C); p -wartości: $dTE(RR, R_{amp})$: 0,0005, $dTE(RR, T_{amp})$: 0,18, $dTE(T_{amp}, R_{amp})$: 10^{-6} .

Kolejny zestaw rezultatów asymetrii przepływów informacji wskazuje, że są one dodatnie dla kierunków od szeregów czasowych interwałów RR do amplitud zarówno załamków T jak i R (Rys. 5.23AB). Przy czym w tym drugim przypadku występuje różnica istotnie statystyczna pomiędzy zdrowymi a osobami z LQTS. Asymetria jest większa u zdrowych. Pomiedzy szeregami czasowymi amplitud indeks kierunkowości jest zbliżony do zera, lecz istotnie większy także u zdrowych (Rys. 5.23C).



Rys. 5.24. Indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych DI, T_{amp} (A); DI, R_{amp} (B) oraz QT, R_{amp} (C), p -wartości: $dTE(DI, T_{amp})$: 0,07, $dTE(DI, R_{amp})$: 0,001, $dTE(QT, R_{amp})$: 0,001.

Ujemny indeks kierunkowości w badanych szeregach czasowych występuje dla $dTE(QT, R_{amp})$ i jego wartość bezwzględna jest większa dla zdrowych niż dla osób z LQTS (Rys. 5.24C). Dodatnia asymetria, wskazująca na dominujący przepływ, występuje od interwałów DI do szeregów czasowych amplitud T i R (Rys. 5.24 A i B). Dla transferu entropii pomiędzy DI a R_{amp} różnica jest większa u zdrowych.



Rys. 5.25. Indeks kierunkowości entropii transferu dla pary szeregów czasowych QT, T_{amp} ; p -wartość = 10^{-6} .

Ostatni indeks kierunkowości ze zbudowanej sieci fizjologicznej odnosi się do pary szeregów czasowych QT oraz amplitud załamków T (Rys. 5.25). Jest on ujemny dla zdrowych (dominuje kierunek $T_{amp} \rightarrow QT$) dla większości zapisów w badanej grupie, natomiast wykres pudełkowy dla osób z LQTS jest przesunięty w stronę zera (mediana równa -0,08 natów).

Podsumowując, z miar dwuwymiarowych jako markery substratu arytmicznego rogują transfery informacji w kierunkach: $RR \rightarrow QT$, $DI \rightarrow QT$, $RR \rightarrow T_{amp}$, $T_{amp} \rightarrow QT$, $R_{amp} \rightarrow QT$, $DI \rightarrow R_{amp}$ oraz przepływy pomiędzy szeregami czasowymi amplitud załamków R i T. Z kolei indeksy kierunkowości najlepiej wypadają dla par zmiennych (T_{amp}, R_{amp}) , (QT, T_{amp}) a także (RR, QT) , (DI, QT) oraz (RR, R_{amp}) .

5.5. Porównanie LQTS1 i LQTS2

Przebieg kliniczny tych schorzeń zależy od tego, jaki gen uległ mutacji. W przypadku syndromu wydłużonego odstępu QT typu pierwszego (LQTS1) jest to mutacja genu *KvLQT1* (*KCNQ1*), powodująca zaburzenia wolnego prądu potasowego (IK_s). W LQTS2 jest to mutacja genu *HERG* (*KCNH2*), powodująca zmniejszenie szybkiego prądu potasowego (IK_r) [127].

W LQTS1 objawy najczęściej pojawiają się podczas wysiłku, pływania czy nurkowania. W LQTS2 – głównie w sytuacjach zwiększonego wyrzutu katecholamin; w stresie, przy nagłym bodźcu akustycznym itp. Odmienna jest również ocena załamków T w EKG: LQTS1 załamki T są zwykle szerokie, dość wysokie, a w LQTS2 często zazębione [25]. W fazie końcowej szybkiej repolaryzacji potencjał dość szybko spada, przechodząc do wartości wyjściowych, czyli potencjału spoczynkowego. Proces ten jest spowodowany zamykaniem się kanałów wapniowych, kanały potasowe są nadal otwarte. W EKG wykształca się wtedy koniec załamka T [23]. W celu zbadania różnic w przepływie informacji w zależności od typu syndromu wydłużonego odcinka QT, wyznaczono jednowymiarowe oraz dwuwymiarowe miary entropowe dla szeregów czasowych interwałów RR, QT, DI oraz amplitud załamka T oraz R.

Tabela 5.2. Zestawienie entropii jednowymiarowych dla porównania pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT typu 1 oraz typu 2.

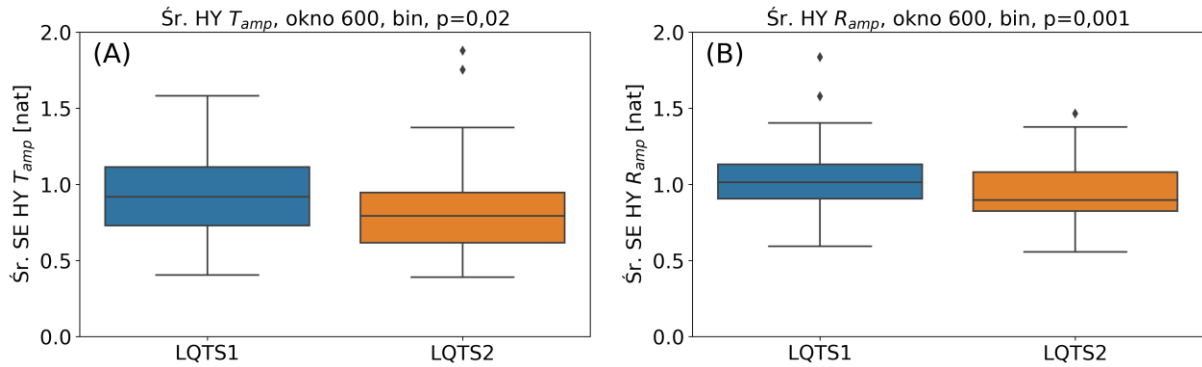
Wartość	p-wartość	Wartość	p-wartość	Wartość	p-wartość
$RR H_Y$	0,75	$RR N_Y$	0,35	$RR S_Y$	0,09
$QT H_Y$	0,18	$QT N_Y$	0,37	$QT S_Y$	0,06
$DI H_Y$	0,73	$DI N_Y$	0,03	$DI S_Y$	0,004
$T_{amp} H_Y$	0,02	$T_{amp} N_Y$	0,01	$T_{amp} S_Y$	0,002
$R_{amp} H_Y$	0,001	$R_{amp} N_Y$	0,002	$R_{amp} S_Y$	0,10

Tabela 5.3. Zestawienie dwuwymiarowych przepływów informacji dla porównania pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT typu 1 oraz typu 2.

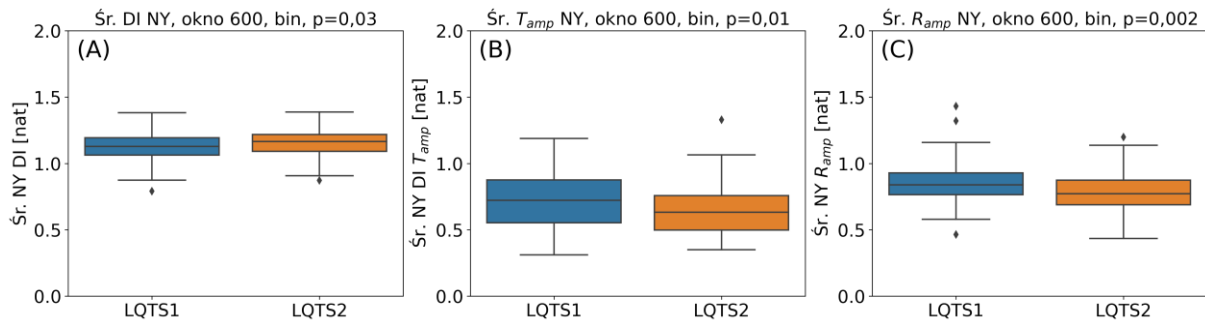
Wartość	p-wartość	Wartość	p-wartość	Wartość	p-wartość
$RR \rightarrow QT$	0,02	$QT \rightarrow DI$	0,09	$RR \rightarrow T_{amp}$	0,23
$QT \rightarrow RR$	0,65	$DI \rightarrow QT$	0,004	$T_{amp} \rightarrow RR$	10^{-4}
$RR \rightarrow DI$	10^{-6}	$QT \rightarrow T_{amp}$	0,89	$RR \rightarrow R_{amp}$	0,50
$DI \rightarrow RR$	10^{-7}	$T_{amp} \rightarrow QT$	0,004	$R_{amp} \rightarrow RR$	0,96
$QT \rightarrow R_{amp}$	0,79	$T_{amp} \rightarrow R_{amp}$	10^{-5}	$DI \rightarrow R_{amp}$	0,71
$R_{amp} \rightarrow QT$	0,56	$R_{amp} \rightarrow T_{amp}$	0,74	$R_{amp} \rightarrow DI$	0,83
$DI \rightarrow T_{amp}$	0,77	$T_{amp} \rightarrow DI$	0,002		

Stwierdzono, że różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami osób z LQTS1 oraz LQTS2 występują zarówno dla entropii jednowymiarowych (Tabela 5.2) jak i dla przepływów dwuwymiarowych (Tabela 5.3). W przypadku całkowitej informacji (H_Y) jest ona większa w

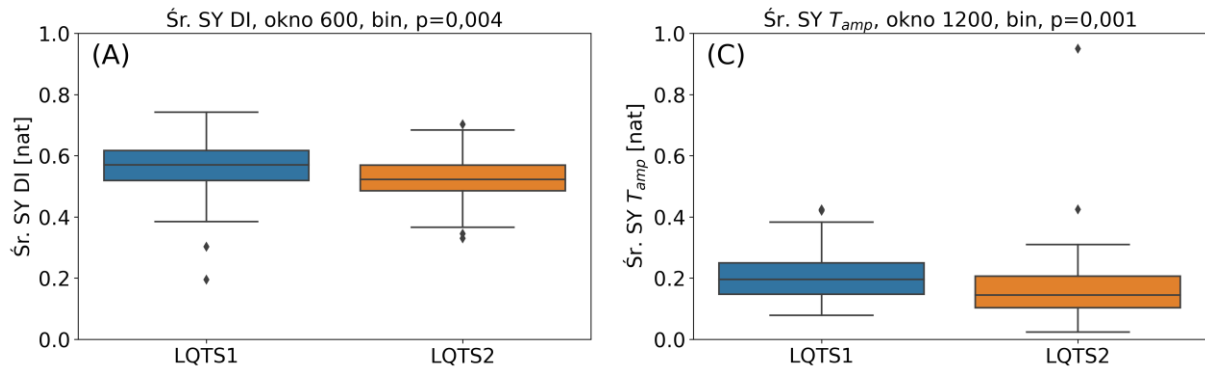
przypadku LQTS1 dla szeregów czasowych amplitud zarówno załamka T (Rys. 5.26A) oraz załamków R (Rys. 5.26B). Nowa informacja (N_Y) jest istotnie statystycznie różna dla porównania LQTS1 z LQTS2 w przypadku badanych szeregów czasowych DI, T_{amp} i R_{amp} (Rys. 5.27A, B, C). Dla entropii własnej (S_Y), będącej miarą regularności szeregów czasowych [128], wartości istotnie statystycznie różne przyjmuje ona u pacjentów z LQTS1 przy ocenie wartości interwałów DI oraz amplitud załamka T (Rys. 5.28).



Rys. 5.26. Entropia H_Y dla T_{amp} (A) i R_{amp} (B), p -wartość: T_{amp} : 0,02, R_{amp} :0,001.

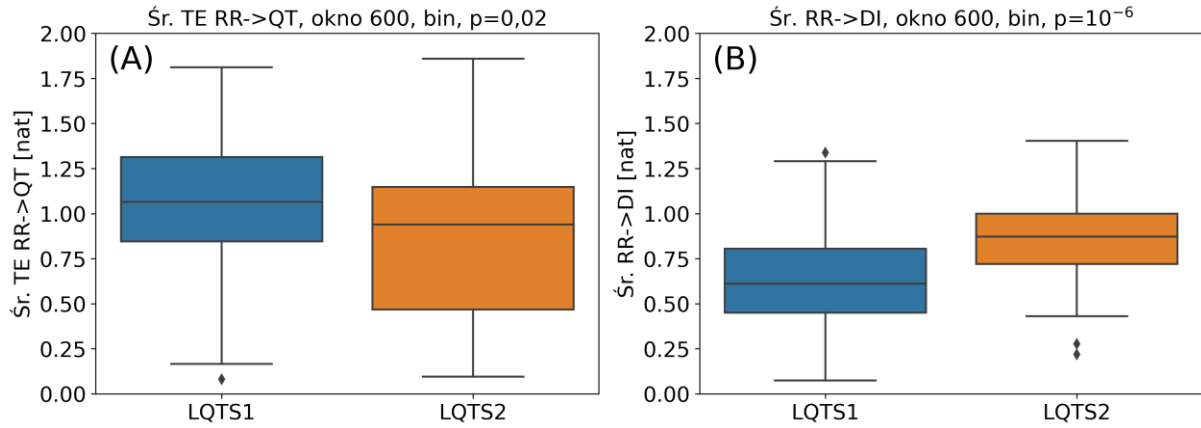


Rys. 5.27. Entropia N_Y dla szeregów czasowych interwałów DI (A), T_{amp} (B) i R_{amp} (C), p -wartość: DI: 0,03, T_{amp} : 0,01, R_{amp} : 0,002.

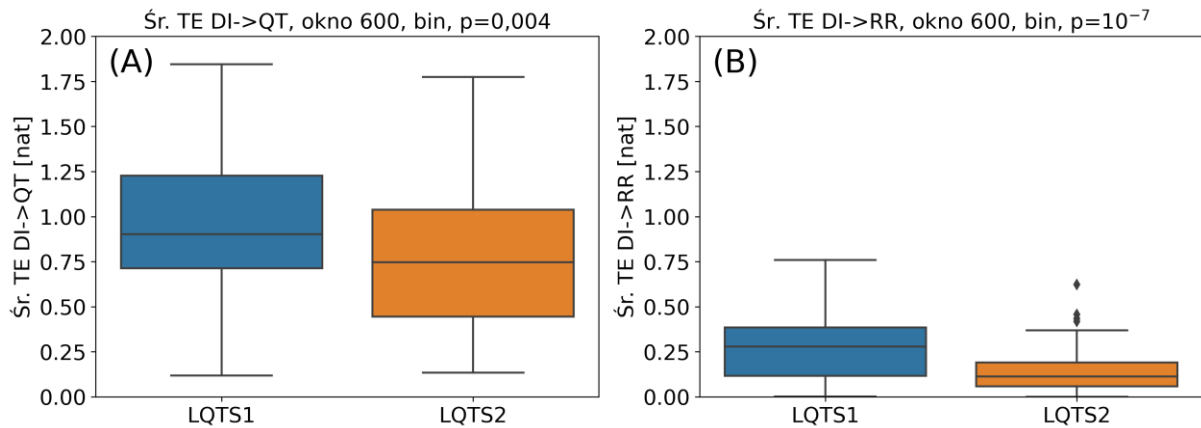


Rys. 5.28. Entropia S_Y dla szeregów czasowych DI (A) oraz T_{amp} (B), p -wartości: DI: 0,004, T_{amp} : 0,001.

Różnice między typami LQTS występują także dla dwuwymiarowych przepływów informacji. Na Rys. 5.29 przedstawione zostały przepływy w kierunku od szeregów czasowych interwałów RR do interwałów QT oraz DI. Są one odpowiednio, istotnie statystycznie większe, dla kierunku $RR \rightarrow QT$, oraz mniejsze dla $RR \rightarrow DI$ w grupie osób z syndromem wydłużonego odstępu QT typu pierwszego (LQTS1) w porównaniu do osób z typem drugim (LQTS2). Entropia transferu w kierunku $DI \rightarrow QT$ (Rys. 5.30A) oraz $DI \rightarrow RR$ (Rys. 5.30B) jest większa u osób z LQTS1.



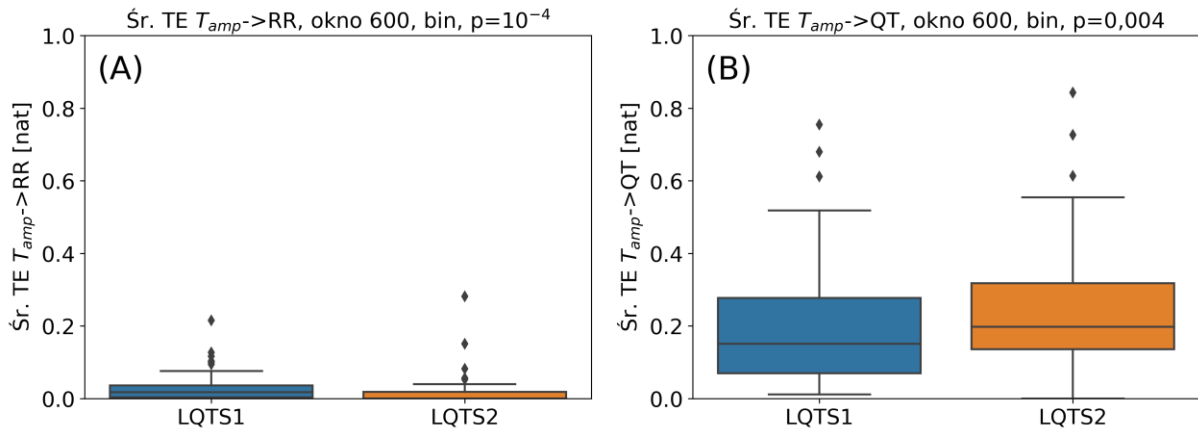
Rys. 5.29. Entropia transferu dla $RR \rightarrow QT$ (A) oraz $RR \rightarrow DI$ (B), p -wartości: $RR \rightarrow QT$: 0,02, $RR \rightarrow DI$: 10^{-6} .



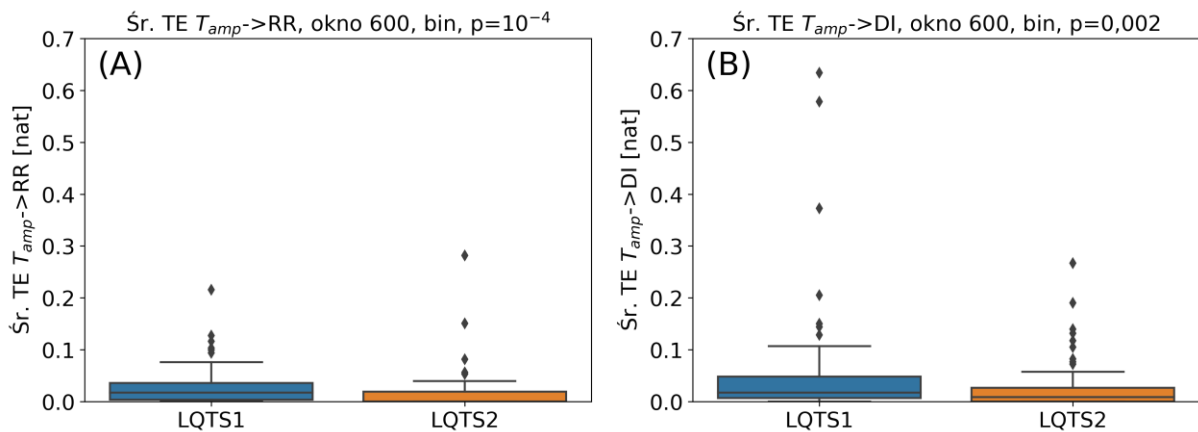
Rys. 5.30. Entropia transferu dla $DI \rightarrow QT$ (A) oraz $DI \rightarrow RR$ (B), p -wartości: $DI \rightarrow QT$: 0,004, $DI \rightarrow RR$: 10^{-7} .

Istotne statystycznie różnice pomiędzy dwoma typami syndromu wydłużonego odstępu QT dla dwuwymiarowych przepływów informacji, gdzie jednym z szeregów czasowych są szeregi amplitud załameków zaobserwowano dla $T_{amp} \rightarrow RR$ (Rys. 5.31A) $T_{amp} \rightarrow QT$ (Rys. 5.31B), $T_{amp} \rightarrow RR$ (Rys. 5.32A), $T_{amp} \rightarrow DI$ (Rys. 5.32B). Czytelnik powinien jednak wziąć pod uwagę wartości bezwzględne otrzymane w tych przypadkach. Jedynie dla transferu entropii

$T_{amp} \rightarrow QT$ nie są one zbliżone do zera. Dla tego kierunku są one większe w przypadku osób z LQTS2.



Rys. 5.31. Entropia transferu dla $T_{amp} \rightarrow RR$ (A) oraz $T_{amp} \rightarrow QT$ (B),
p-wartości: $T_{amp} \rightarrow RR$: 10^{-4} , $T_{amp} \rightarrow QT$: 0,004.

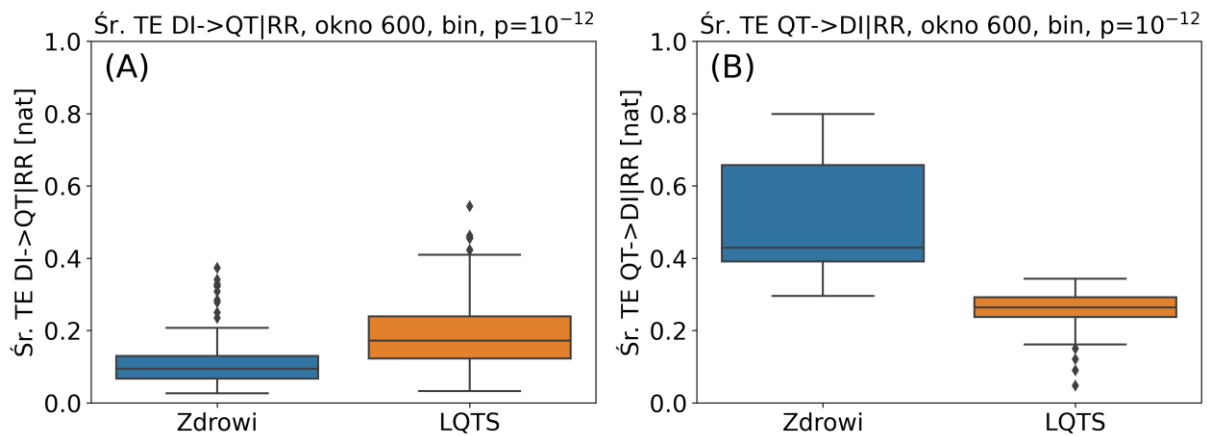


Rys. 5.32. Entropia transferu dla $T_{amp} \rightarrow RR$ (A) oraz $T_{amp} \rightarrow DI$ (B), p-wartości: $T_{amp} \rightarrow RR$: 10^{-4} , $T_{amp} \rightarrow DI$: 0,002.

Wnioski z problemu badawczego mającego na celu porównanie ze sobą LQTS1 oraz LQTS2 wskazują na możliwość precyzyjnego różnicowania pomiędzy tymi typami na podstawie prostego i relatywnie taniego badania holterowskiego, które nadaje się do badań przesiewowych. Jest to oczywiście propozycja jedynie wstępnej diagnostyki, która musi zostać następnie potwierdzona z użyciem markerów genetycznych. Co więcej, otrzymane wyniki dla markerów jednowymiarowych i dwuwymiarowych wskazują na możliwość ich równoczesnego wykorzystania w celu zwiększenia jakości diagnostyki różnicującej typy LQTS.

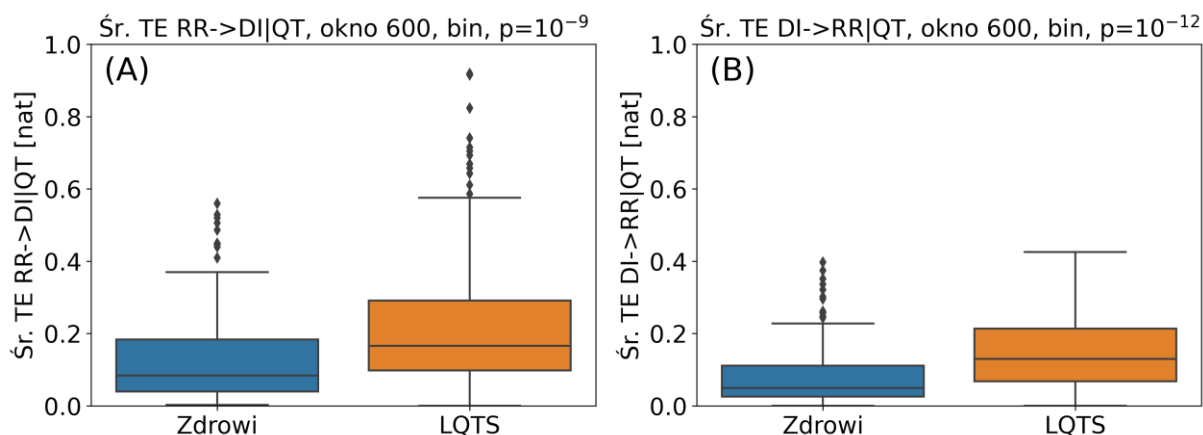
5.6. Entropie trójwymiarowe

Ostatnia grupa badanych miar, stanowiąca rozszerzenie opisanych wcześniej to rozkład entropii z wykorzystaniem warunkowej entropii transferu. Pozwala on na uzyskanie informacji jak zależy przepływ informacji pomiędzy wybraną parą zmiennych, biorąc pod uwagę znajomość informacji na temat ewolucji czasowej trzeciej z nich [5], [7], [14]. Wyniki opisane w kolejnych akapitach wskazują na bardzo wyraźne różnice pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z syndromem wydłużonego odstępu QT. Badana w tej sekcji jest wyłącznie część sformułowanej sieci fizjologicznej, tzn. wykorzystano tylko szeregi czasowe interwałów RR, QT oraz DI.



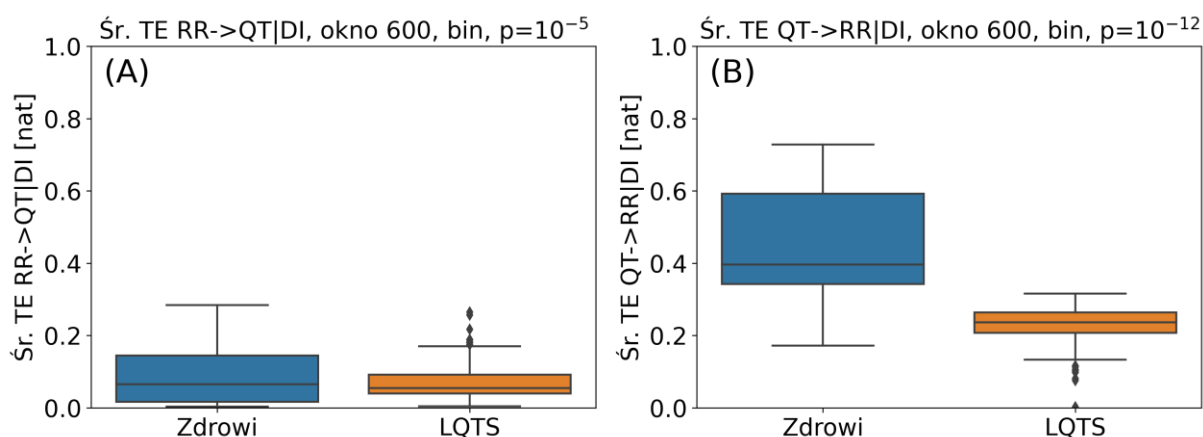
Rys. 5.33. Warunkowa entropia transferu pomiędzy szeregami czasowymi DI oraz QT w kontekście znanej informacji pochodzącej z interwałów RR, p -wartości: (A) $TE_{DI \rightarrow QT|RR}$: 10^{-12} , (B) $TE_{QT \rightarrow DI|RR}$: 10^{-12} .

Rysunki 5.33A i 5.33B wskazują na znaczącą różnicę w grupach pomiędzy odpowiednio przepływami $DI \rightarrow QT|RR$ i $QT \rightarrow DI|RR$ w kontekście historii ewolucji zmienności rytmu serca. Pierwszy z nich jest większy dla osób z LQTS, natomiast drugi u osób zdrowych. Warto zwrócić również uwagę, że $TE_{QT \rightarrow DI|RR}$ u pacjentów z LQTS cechuje małą zmienność wewnątrzgrupowa w porównaniu do zdrowych. Mediana wynosi 0,26 natów przy odchyleniu standardowym równym 0,04 natów.



Rys. 5.34. Warunkowa entropia transferu pomiędzy szeregami czasowymi RR oraz DI w kontekście znanej informacji pochodzącej z interwałów QT, p -wartości: (A) $TE_{RR \rightarrow DI|QT}$: 10^{-9} , (B) $TE_{DI \rightarrow RR|QT}$: 10^{-12} .

Na rysunku 5.34 przedstawiono z kolei przepływ informacji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR oraz DI w kontekście znanej historii ewolucji czasowej interwałów QT. W obu badanych kierunkach jest on większy u osób z syndromem wydłużonego odstępu QT. Dla $TE_{RR \rightarrow DI|QT}$ zauważyć można znaczną liczbę wartości odstających, która może wynikać z problemów estymacji entropii metodą histogramowania.

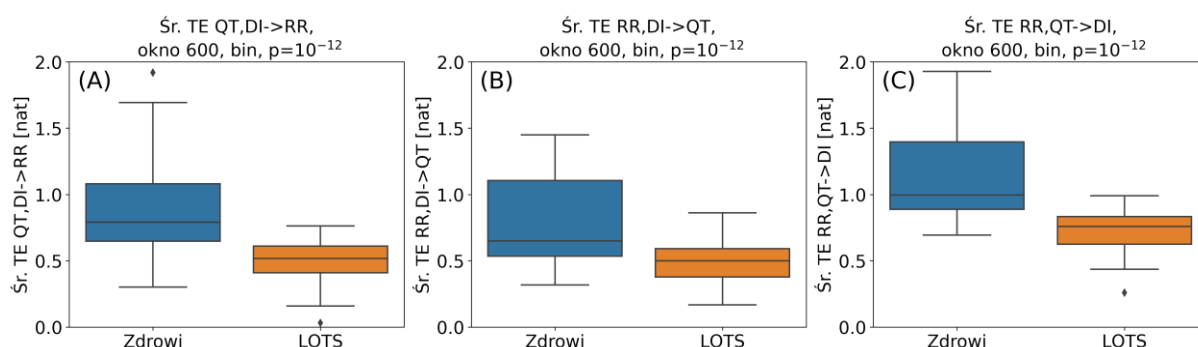


Rys. 5.35. Warunkowa entropia transferu pomiędzy szeregami czasowymi RR oraz QT w kontekście znanej informacji pochodzącej z interwałów DI, p -wartości: (A) $TE_{RR \rightarrow QT|DI}$: 10^{-5} , (B) $TE_{QT \rightarrow RR|DI}$: 10^{-12} .

Entropie warunkowe przepływu informacji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR oraz QT przy znanym DI cechuje znacząca asymetria. W kierunku $RR \rightarrow QT$ jest ona znacznie niższa niż w przeciwnym, odwrotnie, niż dla dwuwymiarowego przypadku (Rys. 5.12). Nie zmieniła się różnica pomiędzy grupami: większe wartości są dla osób zdrowych (Rys. 5.35A). Śladowy przepływ informacji $TE_{QT \rightarrow RR}$ po dodaniu informacji o historii interwałów DI (która

jest zbliżona do tej uzyskanej z RR) przyjmuje większe wartości (mediany dla osób zdrowych: $TE_{QT \rightarrow RR|DI}$: 0,40 nat, $TE_{QT \rightarrow RR|DI}$: 0 nat). Jest on istotnie statystycznie większy w grupie zdrowych.

Kolejnym elementem, na który może zostać rozłożona entropia H_Y jest interakcyjny transfer informacji (pojęcie z ang. *interaction information transfer*). Dostarcza on wiedzy o tym jak informacja zawarta w przeszłości dwóch układów, których realizacje stanowią szeregi czasowe X i Y może być wykorzystana do przewidywania stanu bieżącego układu, którego realizację stanowi szereg czasowy Z , gdy są one brane pod uwagę razem pomniejszona o informację uzyskaną w momencie, kiedy transfer $X \rightarrow Z$ i $Y \rightarrow Z$ jest rozpatrywany osobno [129], [130].



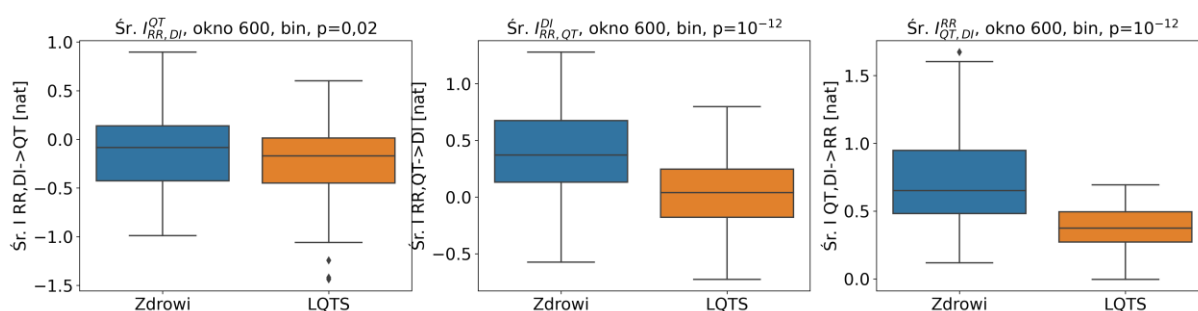
Rys. 5.36. Interakcyjny transfer informacji pomiędzy szeregami czasowymi RR, QT oraz DI, p -wartości: (A) $TE_{QT, DI \rightarrow RR}$: 10^{-12} , (B) $TE_{RR, DI \rightarrow QT}$: 10^{-12} , (C) $TE_{RR, QT \rightarrow DI}$: 10^{-12} .

Interakcyjny transfer informacji przedstawiony na rysunku 5.36A-C jest znacząco różny w porównywanych grupach. W każdym z przypadków jest zdecydowanie większy u osób zdrowych niż u pacjentów z LQTS.

Podsumowując tę sekcję wyników, można zauważyć, że użycie entropii trójwymiarowej znacząco zmniejszyło otrzymywane p -wartości, które są rzędu nawet 10^{-12} , co świadczy o dużym potencjale tej miary, np. w porównaniu z klasycznym wskaźnikiem, jakim jest skorygowany odstęp QT. Histogramy tych wartości nakładają się dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS w znacznie mniejszym stopniu niż dla QT_c .

5.7. Oddziaływania synergiczne i redundantne

W publikacji [14] przedstawiony został rozkład całkowitej informacji pochodzącej z wpływu dwóch układów w sieci fizjologicznej na trzeci z nich w postaci oddziaływań synergicznych oraz redundantnych [5]. Poniżej została przedstawiona identyczna analiza, lecz na innym podzbiorze danych z bazy THEW oraz innym ich przygotowaniu, przez co rezultaty różnią się w stosunku do tych ze wspomnianej publikacji. W wyniku obliczeń stwierdzono, że dla $I_{RR,DI}^{QT}$ mediana jest ujemna, co wskazuje na redundantny charakter tej relacji (Rys. 5.37A). W przypadku $I_{RR,QT}^{DI}$ u osób zdrowych relacja jest synergiczna, natomiast u pacjentów z LQTS u części z nich jest redundantna. Różnica pomiędzy tymi grupami jest wyraźna i istotna statystycznie (Rys. 5.37B). Podobną znaczną różnicę można zaobserwować dla $I_{QT,DI}^{RR}$, lecz w tym przypadku zarówno osoby zdrowe jak i te z LQTS cechują oddziaływania synergiczne (Rys. 5.37C). Zdrowych cechują większe wartości entropii.



Rys. 5.37. Oddziaływania synergiczne i redundantne dla przepływów informacji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR, QT oraz DI, p-wartości: $I_{RR,DI}^{QT}$: 0,02, $I_{RR,QT}^{DI}$: 10^{-12} , $I_{QT,DI}^{RR}$: 10^{-12} .

5.8. Wpływ leczenia lekami β -adrenolitycznymi

Leczenie farmakologiczne u pacjentów z LQTS polega między innymi na podawaniu β -adrenolityków, potocznie zwanych beta-blokerami [34]. Należą do nich na przykład metoprolol, bisoprolol, acebutolol. W opisie danych pochodzących z bazy THEW dostępna była informacja o leczeniu pacjentów. Porównane zostały grupy osób leczonych beta-blokerami z tym, które nie przyjmowały leków. Na początku porównano najczęściej występującą grupę, mianowicie osoby z LQTS1. Okazuje się, że żadna z miar informacyjnych, zarówno jedno jak i dwuwymiarowa, nie różnicuje przyjmujących leki od pozostałych z LQTS1. Beta-blokery nie zmieniają zatem własności badanej sieci fizjologicznej. Sytuacja zmienia się w momencie, gdy badana grupa stanowi pacjentów z dowolnym typem wydłużonego odstępu QT. W tabeli 5.4 zestawiono listę entropii jednowymiarowych wraz z p-wartościami, które są

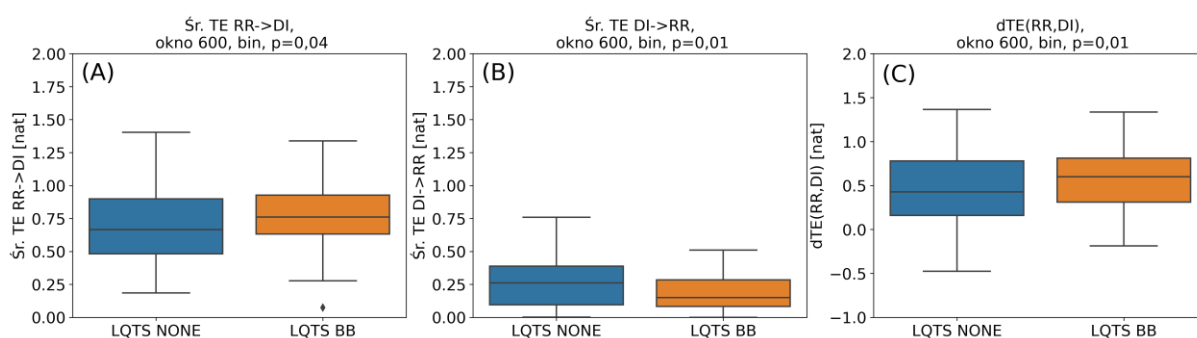
istotnie różne. Gdy dane pochodziły z rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka normalności rozkładu [104], [105]) w tabeli umieszczono średnią oraz odchylenie standardowe, natomiast w przeciwnym wypadku medianę oraz rozstęp międzykwartylowy (IQR).

Tabela 5.4. Porównanie pacjentów z LQTS przyjmujących β -adrenolityki (LQTS BB) i nie (LQTS NONE) dla entropii jednowymiarowych.

	LQTS BB Entropia [nat]	LQTS NONE Entropia [nat]	p-wartość
HY QT	$1,13 \pm 0,23$	$1,22 \pm 0,23$	0,004
HY R _{amp}	$0,92 \pm 0,22$	$1,03 \pm 0,19$	0,01
NY QT	$0,89 \pm 0,19$	$1,02 \pm 0,26$	0,001
NY R _{amp}	$0,77 \pm 0,14$	$0,86 \pm 0,15$	0,0001
NY T _{amp}	$0,66 \pm 0,17$	$0,73 \pm 0,22$	0,03
SE RR	$0,62 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,11$	0,02
SE DI	$0,54 \pm 0,08$	$0,57 \pm 0,10$	0,02
SE T _{amp}	$0,16 \pm 0,08$	$0,20 \pm 0,09$	0,01

W przypadku entropii jednowymiarowych pacjenci przyjmujący β -adrenolityki cechują się mniejszą wartością całkowitej entropii i nowej informacji dla szeregów czasowych interwałów QT oraz amplitud załamków R. Również regularność amplitud załamka T, interwałów RR i DI w postaci entropii własnej jest niższa. Nowa informacja uzyskana dla szeregów czasowych T_{amp} także jest istotnie statystycznie niższa u osób przyjmujących β -adrenolityki.

Część dwuwymiarowych przepływów informacji pomiędzy wierzchołkami zdefiniowanej na potrzeby analizy sieci fizjologicznej jest istotnie statystycznie różna w zestawieniu osób leczonych β -adrenolitykami oraz tych nieprzyjmujących wspomnianych leków. Jest to relacja pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR i DI (Rys. 5.38A, B), a także indeks kierunkowości $dTE(RR, DI)$ (Rys. 5.38C).



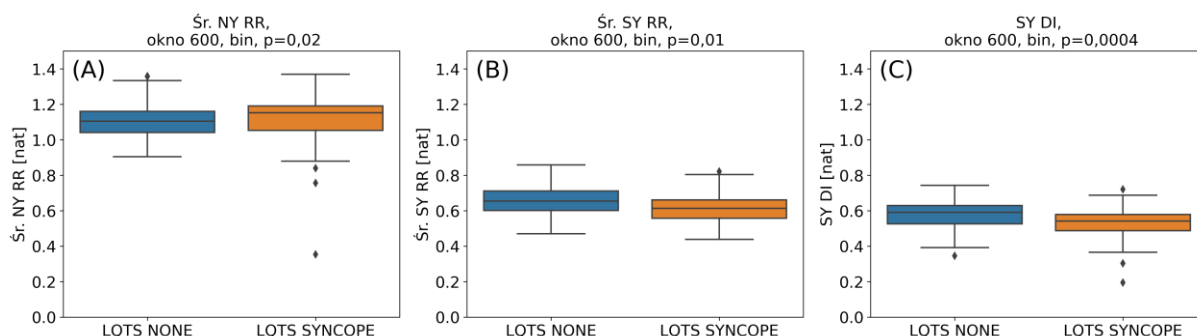
Rys. 5.38. (A) Entropia transferu dla RR->DI oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób przyjmujących lub nie β -adrenolityki oraz indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych RR, DI (C), p-wartości:

$TE_{RR \rightarrow DI}$: 0,04, $TE_{DI \rightarrow RR}$: 0,01, $dTE(RR,DI)$: 0,01.

Porównanie miar entropowych dla osób przyjmujących β -adrenolityki oraz tych nieprzyjmujących wskazuje, że dla entropii jednowymiarowych można zdefiniować osiem miar różnicujących te grupy, natomiast dla dwuwymiarowych jest ich zdecydowanie mniej. Różnice istotne statystycznie otrzymano wyłącznie dla przepływu informacji pomiędzy interwałami RR a DI. Można w związku z tym wyciągnąć wniosek, że leki te w niewielkim stopniu mają wpływ na własności opisanej w rozprawie sieci fizjologicznej.

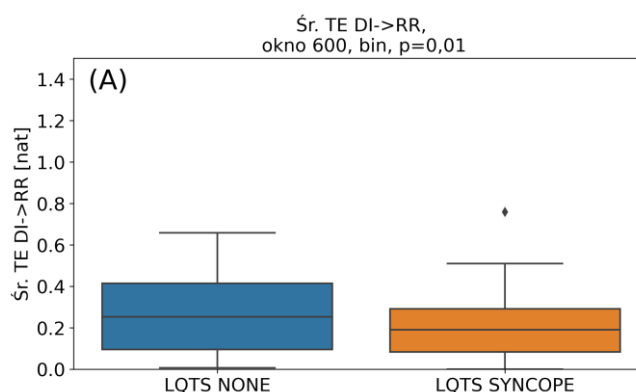
5.9. LQTS THEW – przepływy informacji a omdlenia

Informacje na temat pacjentów w bazie THEW dostarczają dodatkowych informacji, między innymi tego, jakiego rodzaju występowały objawy choroby u każdego z nich. Część z tych osób z kolei nie przejawiała żadnych objawów. Na rysunku 5.39 oraz 5.40 znajdują się te składowe entropii, które są istotnie różne pomiędzy osobami bezobjawowymi (oznaczeni jako LQTS NONE) a tymi, które miały omdlenia (najczęściej występujące w tej bazie, oznaczeni jako LQTS SYNCOPE). W badanej grupie jest 87 pacjentów bezobjawowych oraz 89 z omdleniami. Okazuje się, że osoby z drugiej z tych grup cechuje większa nowa informacja szeregów czasowych interwałów RR oraz mniejsza regularność tychże a także interwałów DI w przypadku entropii jednowymiarowych (Rys. 5.39ABC).



Rys. 5.39. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów RR oraz DI, porównanie pacjentów z LQTS bez objawów oraz z omdleniami. (A) – wartość nowej informacji dla interwałów RR N_Y , p -wartość = 0,02; (B) – entropia własna dla interwałów RR S_Y , p -wartość = 0,01; (C) – entropia własna dla interwałów DI S_Y , p -wartość = 0,0004.

Dla entropii dwuwymiarowych jedynie dla transferu w kierunku $DI \rightarrow RR$ uzyskano różnicę istotną statystycznie. Osoby z omdleniami mają mniejsze wartości transferu entropii (TE) (Rys. 5.40).



Rys. 5.40. Transfer entropii w kierunku $DI \rightarrow RR$, porównanie pacjentów z LQTS bez objawów oraz z omdleniami, p -wartość = 0,01.

5.10. Klasyfikator z wykorzystaniem metod uczenia maszynowego

Korzystając z bardzo dużej liczby dostępnych zmiennych opisujących zarówno cechy badanego sygnału (średnia, odchylenia standardowe) jak i sam przepływ informacji zbudowany został klasyfikator, który jest w stanie różnicować osoby z syndromem wydłużonego odstępu QT od osób zdrowych na podstawie zapisów nocnych oraz różnic w rozkładzie entropii sygnałów otrzymanych z EKG. Jest to interesujący *Proof of Concept* (tłumaczenie polskie: weryfikacja pomysłu, bardziej przyjęte w kontekście realizacji projektów) ze względu na możliwość stworzenia modelu, który w sposób automatyczny jest w stanie dostarczyć dane wspierające lekarza w rozpoznaniu choroby. Istniejące obecnie standardy w postaci kryteriów Schwartza są dobrze przyjęte w środowisku medycznym, lecz opierają się one nie tylko na mierzonych wartościach (kryterium podstawowe: długość interwału QTc) ale również na wywiadzie z pacjentem. Same wartości QTc nie są wystarczające, jak widać na rysunku 5.3, gdyż istnieje grupa osób zarówno zdrowych, jak i z LQTS, dla których średnie wartości interwałów QT z nocnych fragmentów badania holterowskiego są z tego samego przedziału. W publikacji [131] wykorzystano jednowymiarową sieć neuronową do wytrenowania modelu, który jest w stanie wykonywać podobne zadanie. Zbiór danych tam wykorzystany jest dużo bardziej obszerny niż w niniejszej rozprawie (autorzy wykorzystali w tej pracy ponad 10 000 zapisów EKG osób zdrowych, około 600 pacjentów z LQTS). Okazało się, że taki model lepiej rozpoznaje syndrom wydłużonego odstępu QT niż doświadczony kardiolog. Dodatkową zaletą takiego podejścia jest możliwość wykorzystania metod wyjaśnialnego AI (przykłady prac omawiających to podejście to [132], [133], [134]), które będzie w stanie wskazać, czym kierował się model w różnicowaniu zdrowych od chorych, co może dostarczyć informacji na temat samego schorzenia.

Określenie optymalnych wartości hiperparametrów dla modeli maszyny wektorów podpierających (z ang. SVM – *support vector machines*) i lasów losowych (z ang. *Random Forest*, RF) przeprowadzono w Pythonie przy użyciu *GridSearchCV*. Dane zostały podzielone na zestawy treningowe i testowe, a rozmiar zestawu testowego wynosił 33% rozmiaru wszystkich danych. Liczba walidacji krzyżowych [69] została ustawiona na 5.

Najlepsze wyniki dla badanych zestawów testowych obejmujących szeregi czasowe 149 osób zdrowych i 158 pacjentów z LQTS uzyskano przy użyciu następującego zestawu parametrów:

- **SVM:** $\gamma = 0.001$, $C = 175$, $\text{kernel} = \text{'rbf'}$,
- **RF:** $\text{criterion} = \text{'entropy'}$, $\text{max_depth} = 7$, $\text{n_estimators} = 350$.

Uzyskano następujące parametry opisujące jakość wykorzystanych modeli uczenia maszynowego podane w tabeli 5.5:

Tabela 5.5. Parametry klasyfikatorów różnicujących osoby zdrowe i z LQTS.

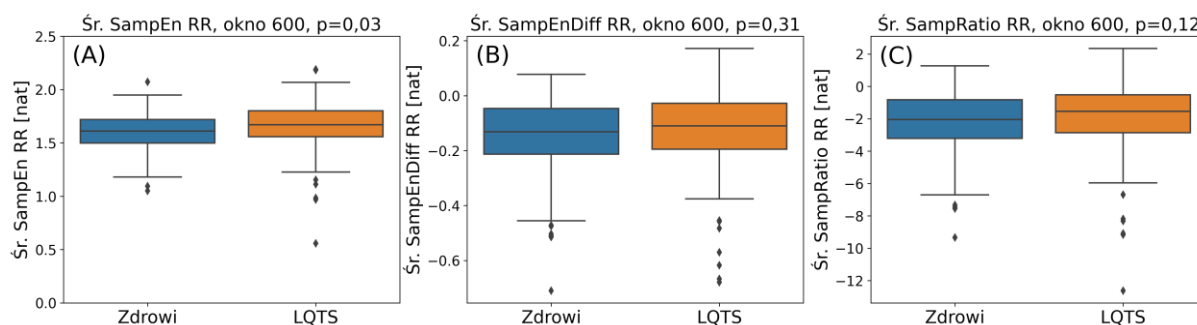
Model	SVM	Random Forest
Dokładność [%]	96,5	95,6
Czułość [%]	95,4	96,9
Specyficzność [%]	98,0	97,9
Miara F1 [%]	96,9	96,2

Otrzymane rezultaty są obiecujące i wskazują na potencjał, jaki kryje się w metodach entropowych. Obliczenia te warto będzie powtórzyć na dużo większych zbiorach danych, gdyż dla małej ich liczności istnieje ryzyko przeuczenia klasyfikatora.

5.11. Entropia próby

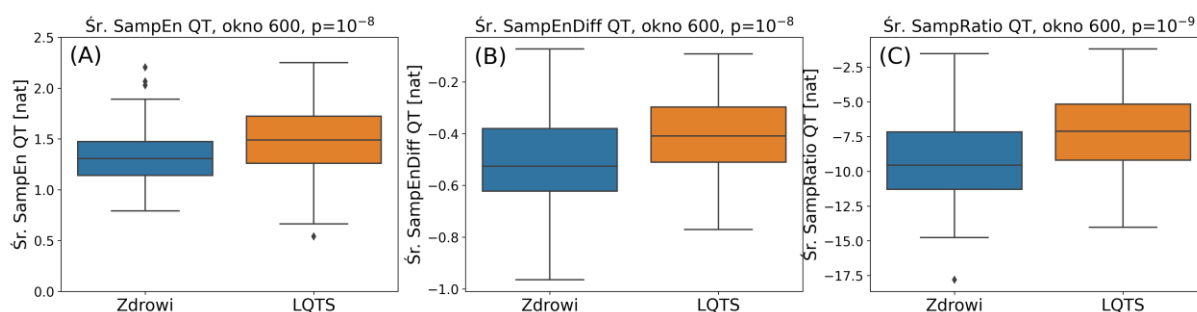
Jedną z klasycznych miar entropowych, używanych m.in. przez Moormana [3], [61] jest entropia próby. Estymator ten wykorzystano w celu porównania rezultatów z wynikami otrzymanymi dla przepływów informacji oraz entropii wielowymiarowych czy też indeksu kierunkowości. Obliczenia entropii wykonane w oparciu o estymator entropii próby zostały wykonane, w celu przyspieszenia obliczeń, również z wykorzystaniem nieprzekrywających się okien o szerokości 600 interwałów. Wykorzystano do tego miary zdefiniowane wzorami 3.29-3.31. Pomiedzy osobami zdrowymi a pacjentami z LQTS porównane zostały wartości średnie entropii dla każdego z sygnałów, uśrednienie wykonane zostało jako zwykła średnia arytmetyczna po liczbie okien. W przypadku zapisów zmienności rytmu serca jedynie Sample Entropy wskazuje na istotną statystycznie różnicę, przyjmując większą medianę dla grupy pacjentów z LQTS (Rys. 5.41A). Parametry oparte na wykorzystaniu danych zastępczych, takie

jak SampEnDiff (Rys. 5.41B) czy SampRatio (Rys. 5.41C) nie różnią się istotnie między porównywanymi grupami.



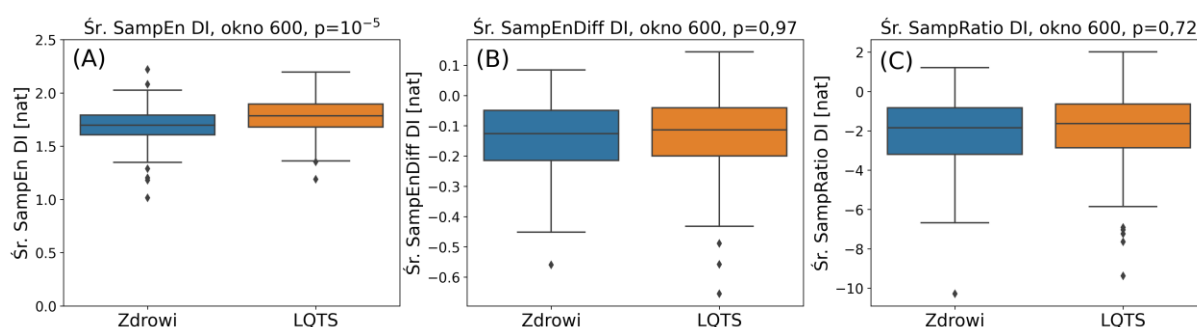
Rys. 5.41. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych interwałów RR, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p -wartości: SampEn: 0,03, SampEnDiff: 0,31, SampEnRatio: 0,12.

Przechodząc do analizy szeregów czasowych interwałów QT, różnice stają się zdecydowanie bardziej widoczne. Każda z wykorzystanych metod entropowych wskazuje na różnice pomiędzy zdrowymi a LQTS. Dla podstawowej wersji – entropii próby, jest ona większa w drugiej ze wspomnianych grup (Rys. 5.42A). Analiza kolejnych dwóch parametrów, SampEnDiff wskazuje, że różnica pomiędzy dynamiką sygnału a danymi zastępczymi wygenerowanymi przez jego losowe wymieszanie jest mniejsza w grupie pacjentów z syndromem wydłużonego odstępu QT (Rys. 5.42B). Po podzieleniu tej różnicy przez odchylenie standardowe wartości dla wielu realizacji danych zastępczych w postaci SampRatio różnica staje się jeszcze bardziej wyraźna (bardzo niska p -wartość dla SampEnDiff równa 10^{-8} na rys 5.42B wynosi w tym przypadku dla SampRatio 10^{-9} , Rys. 5.42C). Zaburzenia repolaryzacji u pacjentów z grupy LQTS sprawiają, że więcej różnic pomiędzy grupami jest obserwowanych przy analizie interwałów QT a nie RR. Może to być związane ze zmianą dynamiki szeregów QT.



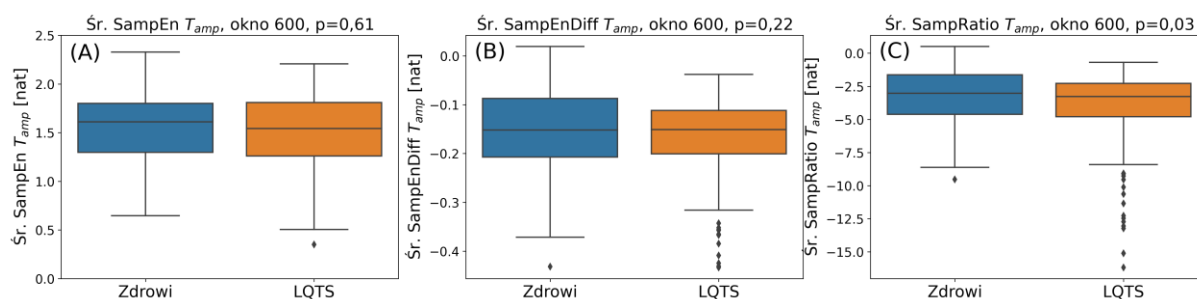
Rys. 5.42. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych interwałów QT, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p -wartości: SampEn: 10^{-8} , SampEnDiff: 10^{-8} , SampEnRatio: 10^{-9} .

Wyniki przedstawione na rysunku 5.43 dla analizy szeregów czasowych interwałów DI pokazują po raz kolejny, że otrzymane relacje odtwarzają te dla zmienności rytmu serca. Tu również istotna statystycznie różnica pomiędzy badanymi grupami jest wyłącznie w wartościach entropii próby (Rys. 5.43A). Warto jednak zwrócić uwagę na niższą p-wartość. Gdy do porównania wykorzystane zostały dane zastępcze, różnice pomiędzy grupami zanikają (Rys. 5.43B oraz 5.43C).

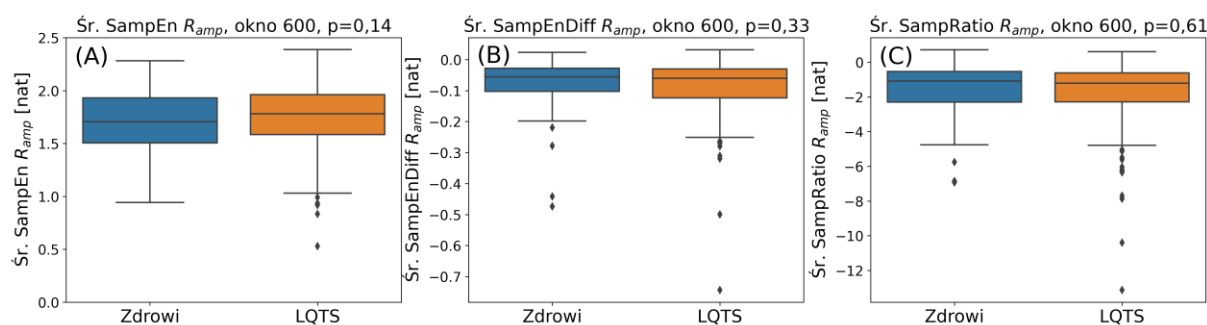


Rys. 5.43. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych interwałów DI, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 10^{-5} , SampEnDiff: 0,97, SampEnRatio: 0,72.

Wykorzystanie szeregów czasowych amplitud, zarówno załamków R, jak i T nie pozwala dla większości badanych parametrów na uzyskanie różnic istotnych statystycznie pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi z LQTS. SampEn oraz SampEnDiff dla szeregów czasowych amplitud załamka T (Rys. 5.44AB) i załamka R (Rys. 5.45AB) są średnio na takim samym poziomie. Jedynie SampRatio dla amplitud załamka T jest nieznacznie istotnie statystycznie niższe w grupie z LQTS, lecz efekt ten wynika zapewne z dużej liczby obserwacji odstających o silnie ujemnych wartościach tego parametru (Rys. 5.44C). Efekt ten nie występuje dla parametru SampRatio dla szeregów czasowych amplitud R (Rys. 5.45C).



Rys. 5.44. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych amplitud załamka T, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 0,61, SampEnDiff: 0,22, SampEnRatio: 0,03.



Rys. 5.45. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych amplitud załamka R, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 0,14, SampEnDiff: 0,33, SampEnRatio: 0,61.

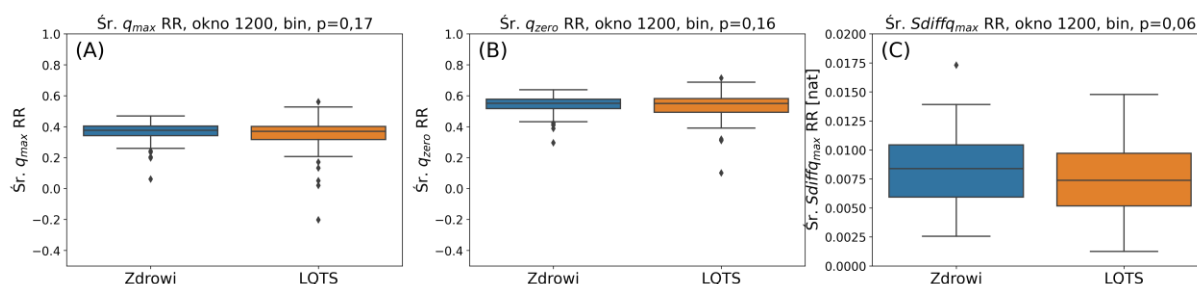
Główny wniosek jaki można sformułować analizując te wyniki to znacznie słabsza jakość diagnostyczna parametrów. Jedynie w przypadku wykorzystania szeregów czasowych interwałów QT, wszystkie trzy wskaźniki zapewniły bardzo dobre rozróżnienie grup. Istotne statystycznie rezultaty są także dla SampEn RR oraz SampRatio dla amplitud załamka T, ale w drugim przypadku należy zauważyć dużo obserwacji odstających.

5.12. Nieaddytywna entropia Tsallisa

Wykorzystanie uogólnionej entropii Tsallisa miało na celu weryfikację możliwości zastosowania parametrów entropowych, innych niż oparte na entropii Shannona, do szacowania złożoności badanych szeregów czasowych. W pracy [12] zostały one z powodzeniem wykorzystane do różnicowania osób zdrowych od pacjentów z migotaniem przedsionków oraz z zastoinową niewydolnością serca.

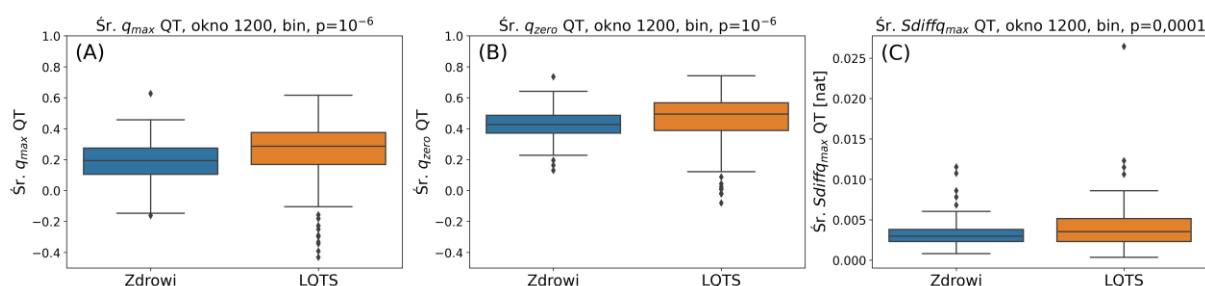
W celu zwiększenia szybkości wykonywanych obliczeń, badane szeregi czasowe zostały wyjątkowo w tym przypadku podzielone na nieprzekrywające się okna o szerokości 1200 interwałów (dyskusja na temat zakresu szerokości okien została przeprowadzona w rozdziale 4.4). Dla każdego z okien wyznaczono wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $\text{SDiff}q_{\max}$. Następnie dla każdego zapisu wyznaczono średnią. Na rysunkach 5.46 – 5.50 znajdują się wyniki porównujące osoby zdrowe z pacjentami z LQTS. Należy pamiętać o tym, że $q_{\max}$ i q_{zero} są od siebie liniowo zależne [12]. Mimo to, przy porównaniu grup testem statystycznym potrafią ujawniać się różnice w istotności statystycznej w zależności, czy jest brana pod uwagę wartość parametru $q_{\max}$ czy też q_{zero} .

Z rysunku 5.46 stwierdzić można, że miary złożoności w postaci q-atrybutów nie różnicują badanych grup, jeżeli chodzi o zapisy zmienności rytmu serca (interwały RR). W każdym z przypadków otrzymane p-wartości są powyżej 0,05 (Rys. 5.46 A, B, C).



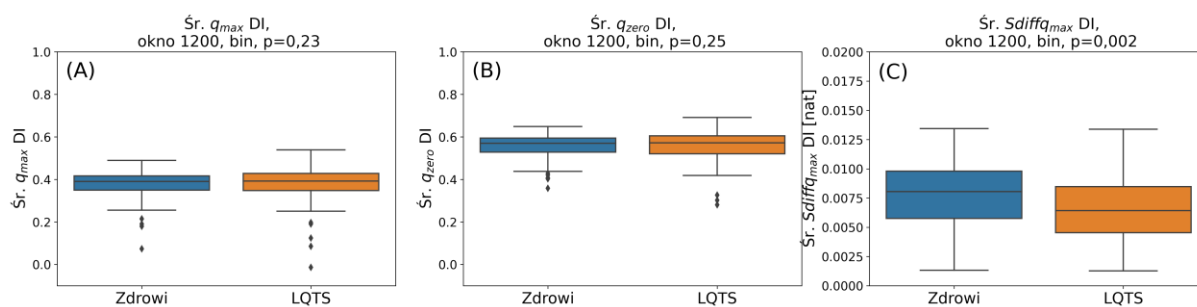
Rys. 5.46. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $S\text{Diff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p -wartości: $q_{\max}$: 0,17, q_{zero} : 0,16, $S\text{Diff}q_{\max}$: 0,06.

Zgola inne rezultaty otrzymano dla szeregów czasowych interwałów QT. Każda z miar jest istotnie statystycznie różna pomiędzy osobami z LQTS a zdrowymi. Zarówno q_{zero} (Rys. 5.58B), jak i $q_{\max}$ (Rys. 5.58C) są większe dla pierwszej z tych grup. Również trzeci z q -atrybutów, $S\text{Diff}q_{\max}$, przyjmuje średnio wyższe wartości u osób z LQTS, co implikuje większą złożoność ze względu na to, że jest to parametr wskazujący na różnice w złożoności oryginalnych szeregów czasowych w porównaniu do danych zastępczych [12].



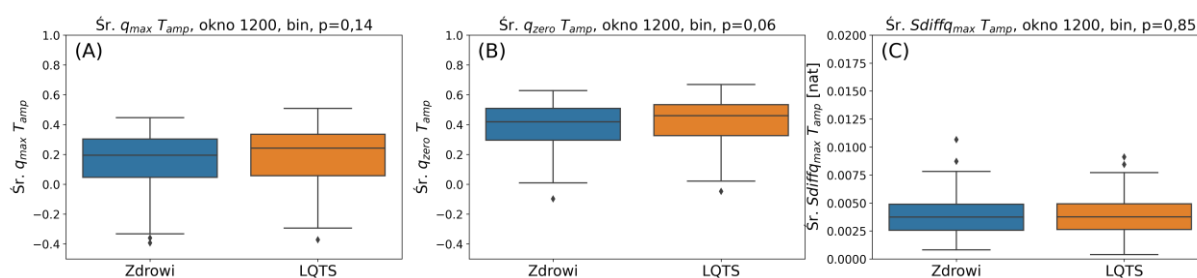
Rys. 5.47. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $S\text{Diff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p -wartości: $q_{\max}$: 10^{-6} , q_{zero} : 10^{-6} , $S\text{Diff}q_{\max}$: 10^{-4} .

Dla interwałów DI, odpowiadających okresom odpoczynku mięśnia sercowego, różnice w parametrach otrzymanych dla entropii nieaddytywnych są jedynie przy porównaniu $S\text{Diff}q_{\max}$ (Rys. 5.48C). Osoby zdrowe cechuje większa złożoność (rozumiana jako wyższa mediana tego q -atrybutu) od pacjentów z LQTS. Pozostałe wartości, czyli q_{zero} (Rys. 5.48B) oraz $q_{\max}$ (Rys. 5.48A) są porównywalne w obu grupach.



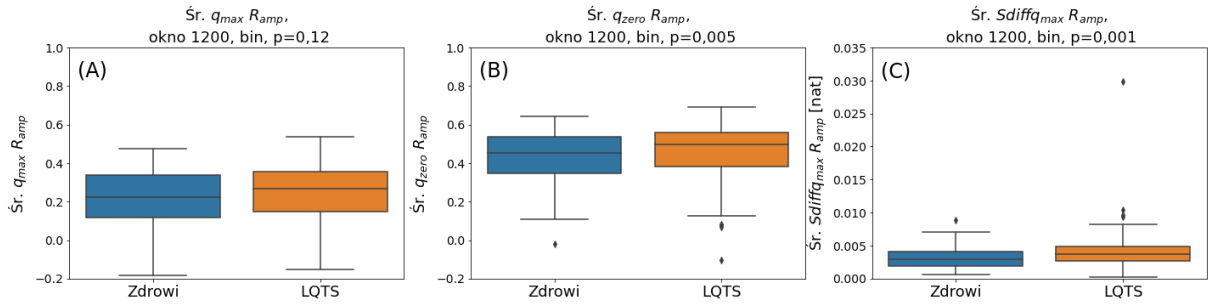
Rys. 5.48. Wartości q_{max} , q_{zero} oraz $Sdiffq_{max}$ dla szeregów czasowych interwałów DI, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p -wartości: q_{max} : 0,23, q_{zero} : 0,25, $Sdiffq_{max}$: 0,002.

Przechodząc do analizy szeregów czasowych amplitud załamków R i T, parametry uzyskane z wykorzystaniem entropii nieaddytywnej nie wskazują różnic istotnych statystycznie (Rys. 5.49A, B, C) pomiędzy badanymi grupami.



Rys. 5.49. Wartości q_{max} , q_{zero} oraz $Sdiffq_{max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamka T, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p -wartości: q_{max} : 0,14, q_{zero} : 0,06, $Sdiffq_{max}$: 0,85.

Pomimo swojej liniowej zależności, porównanie szeregów czasowych amplitud załamków R wskazuje, że q_{max} (Rys. 5.50A) oraz q_{zero} (Rys. 5.50B) mogą dostarczać różnej informacji na temat porównywanych grup. O ile pierwsza z nich nie jest istotnie statystycznie różna pomiędzy zdrowymi a osobami z LQTS, tak q_{zero} jest większe w drugiej z badanych grup. Również parametr $Sdiffq_{max}$ jest istotnie większy u chorych na LQTS, co wskazuje na większą złożoność tych szeregów czasowych (Rys. 5.50C).

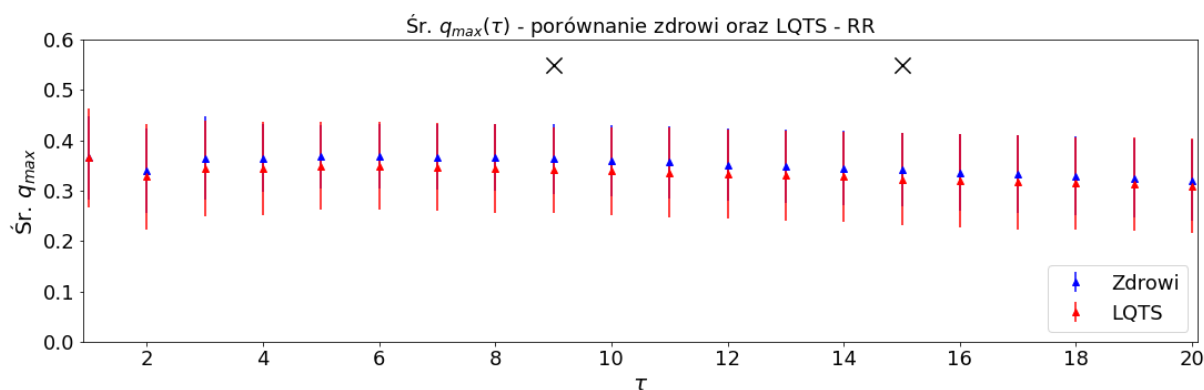


Rys. 5.50. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $S\text{Diff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamek R, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p-wartości: $q_{\max}$: 0,12, q_{zero} : 0,005, $S\text{Diff}q_{\max}$: 0,001.

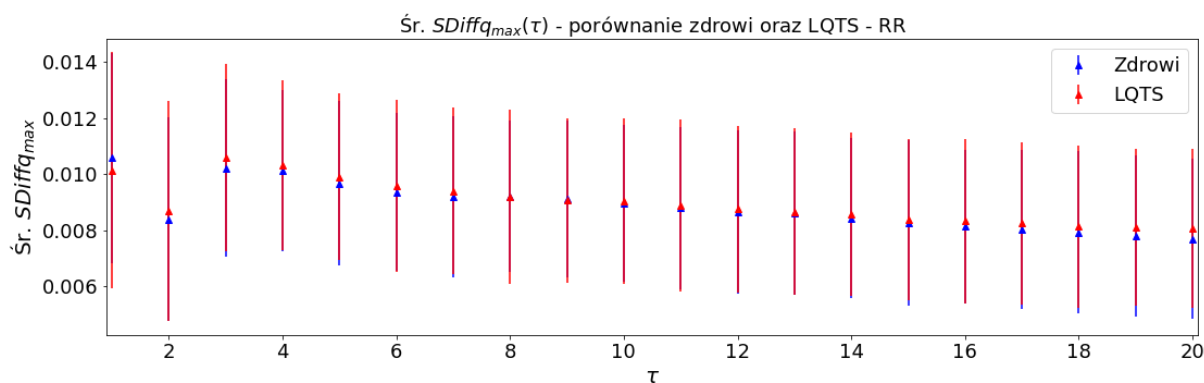
Wnioski płynące z tych rezultatów wskazują na duże ich podobieństwo do tych otrzymanych z wykorzystaniem entropii próby. Tu również najlepsze rozdzielanie grup uzyskano dla szeregów czasowych interwałów QT. Różnice były także w przypadku $S\text{Diff}q_{\max}$ dla interwałów DI oraz miar $S\text{Diff}q_{\max}$ i q_{zero} dla szeregów czasowych amplitud załamek R.

Drugim przeanalizowanym w ramach rozprawy doktorskiej podejściem do analizy z wykorzystaniem entropii nieaddytywnej zapisów pacjentów z LQTS jest skorzystanie z klasycznego podejścia entropii multiskalowej [12]. Na wykresach przedstawionych na rysunkach 5.51 – 5.60 znajduje się porównanie wartości parametru $q_{\max}$ oraz $S\text{Diff}q_{\max}$ dla kolejnych skal czasowych od $\tau = 1$ do $\tau = 20$ dla osób zdrowych i pacjentów z LQTS. Cechą charakterystyczną wszystkich wykresów dotyczących analizy multiskalowej w tej pracy są bardzo duże wartości odchylenia standardowego, co utrudnia porównanie zestawianych ze sobą grup. Same rezultaty są obiecujące, lecz otrzymane p-wartości zależą mocno od parametru τ ze względu na duży rozrzut danych.

Analiza multiskalowa dla interwałów RR nie wskazuje żadnych różnic pomiędzy badanymi grupami zarówno w przypadku $q_{\max}$ (Rys. 5.51), jak i $S\text{Diff}q_{\max}$ (Rys. 5.52) z wyjątkiem $\tau = 9$ i $\tau = 15$ dla $q_{\max}$. $S\text{Diff}q_{\max}$ natomiast maleje w obu badanych grupach począwszy od $\tau = 3$. Zauważyć można także znaczący spadek tego wskaźnika dla $\tau = 2$. Na każdym z wykresów analizy multiskalowej krzyżykiem oznaczono te wartości τ , dla których uzyskano różnicę istotną statystycznie.

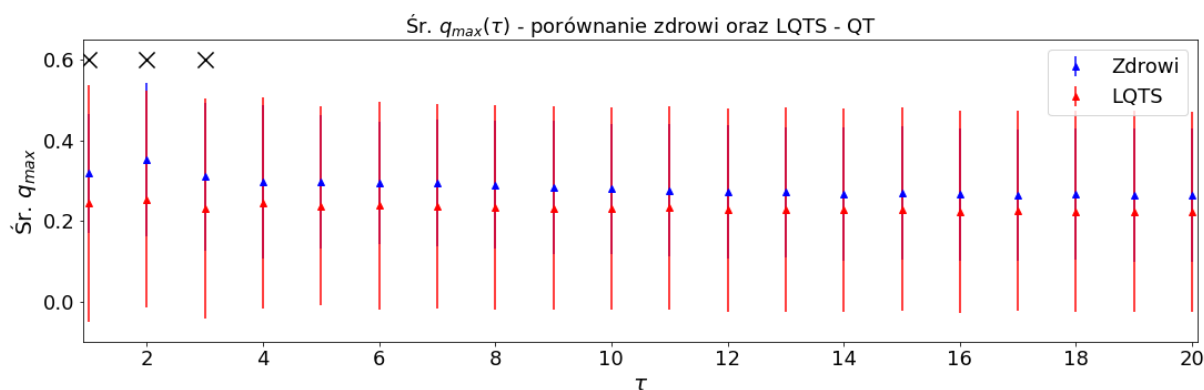


Rys. 5.51. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

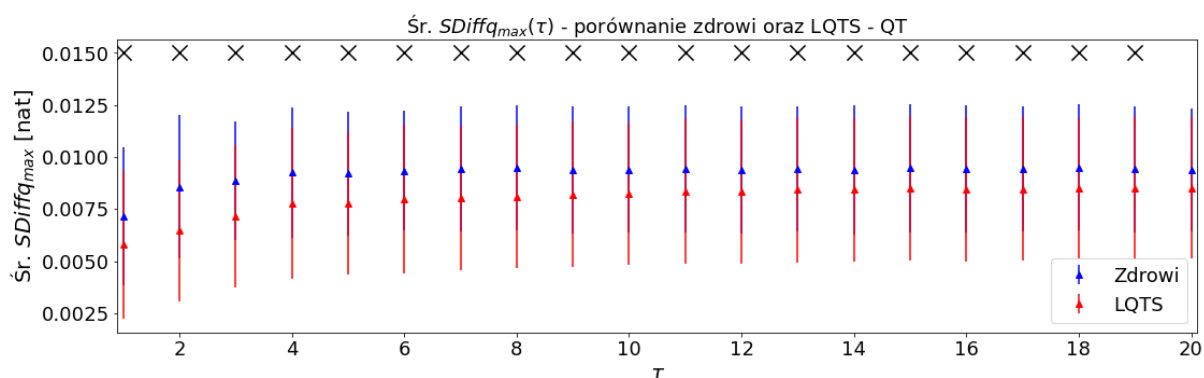


Rys. 5.52. Porównanie średnich wartości $S\text{Diff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ .

Inaczej sytuacja prezentuje się w przypadku analizy multiskalowej interwałów QT. Otrzymane $q_{\max}$ są większe u osób zdrowych, jednak różnica maleje wraz ze wzrostem τ (Rys. 5.53). Należy jednak przy tym zauważyć bardzo duże odchylenie standardowe dla każdej ze skal, które jest znacznie większe niż dla zmienności rytmu serca (Rys. 5.51). Również $S\text{Diff}q_{\max}$ jest większe u zdrowych niż u osób z wydłużonym odstępem QT, przy czym tutaj także rozrzut obliczonych wartości jest bardzo duży w porównaniu do wynikowych wartości bezwzględnych (Rys. 5.54). Istotności statystyczne uzyskano dla skal $\tau = 1, 2, 3$ dla $q_{\max}$ oraz τ od 1 do 19 dla $S\text{Diff}q_{\max}$.

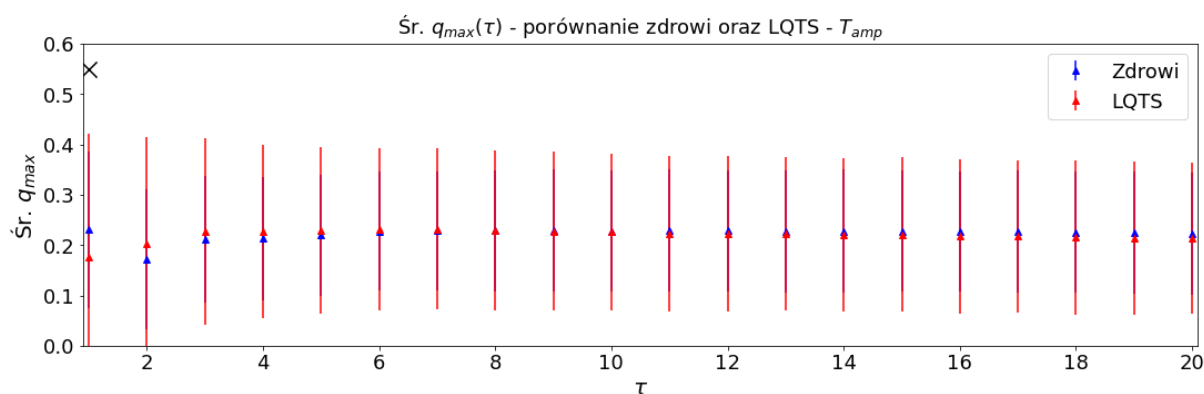


Rys. 5.53. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

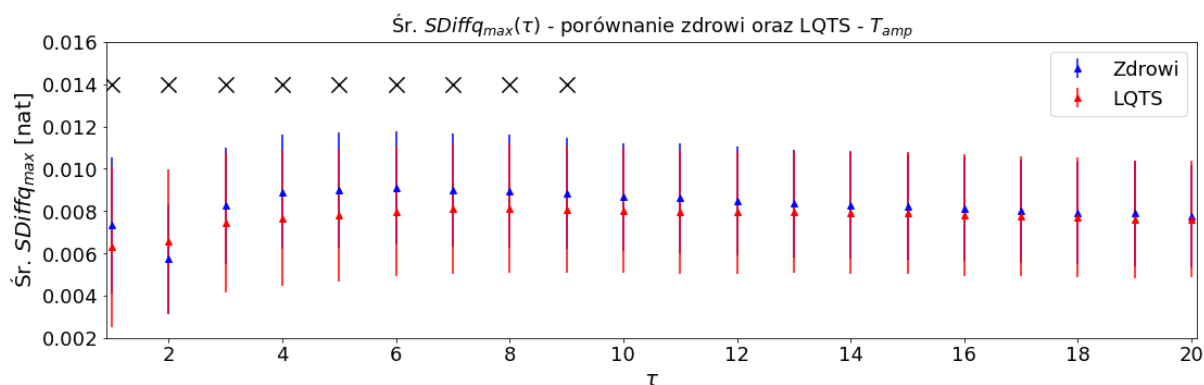


Rys. 5.54. Porównanie średnich wartości $SDiffq_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

Przechodząc do szeregów czasowych amplitud załamków T, należy stwierdzić, że brak jest różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku $q_{\max}$. Z kolei $SDiffq_{\max}$ zachowuje się w sposób bardziej skomplikowany. Dla $\tau = 1$ jest większe u zdrowych, natomiast dla $\tau = 2$ jest większe u osób z LQTS. Następnie, wraz ze wzrostem skali czasowej różnica między grupami szybko zanika (Rys. 5.55). Istotność statystyczna różnicy pomiędzy grupami jest jedynie w przypadku $\tau = 1$. Parametr $SDiffq_{\max}$ zachowuje się w zbliżony sposób dla niskich skal czasowych (Rys. 5.56). Jednak w tym przypadku różnica pomiędzy zdrowymi a grupą z LQTS jest bardziej wyraźna i największa dla skal czasowych od $\tau = 4$ do $\tau = 8$. Następnie zanika wraz ze wzrostem skali czasowej.

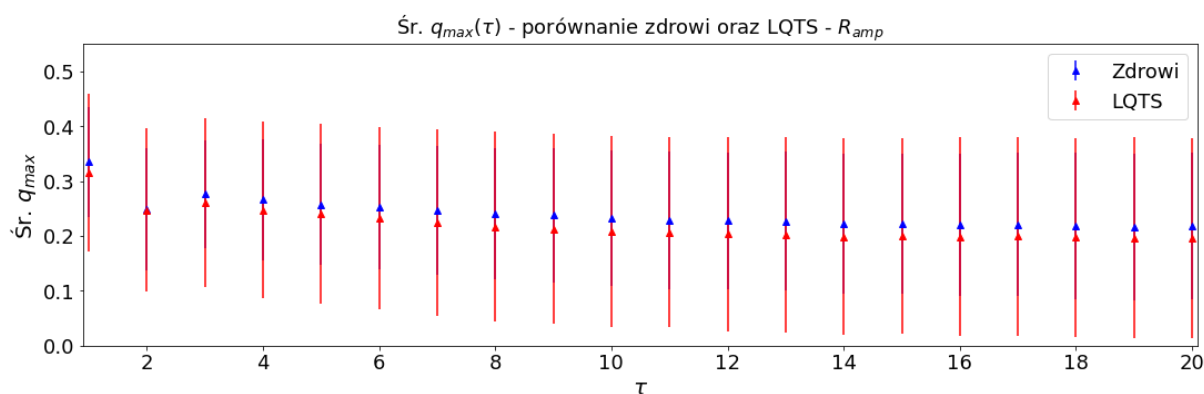


Rys. 5.55. Porównanie średnich wartości q_{max} dla szeregów czasowych amplitud załamków T dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

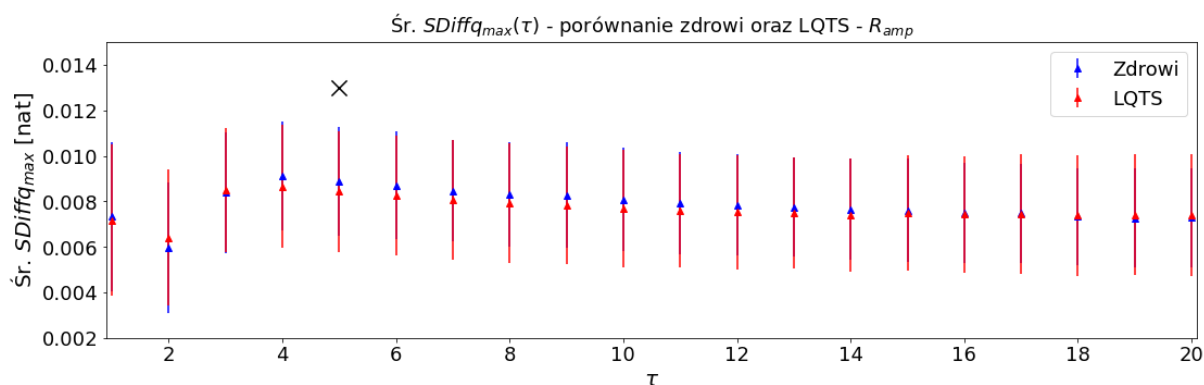


Rys. 5.56. Porównanie średnich wartości $SDiffq_{max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków T dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

Na Rysunkach 5.57 oraz 5.58 przedstawiono analizę multiskalową dla szeregów czasowych amplitud załamka R. Różnica pomiędzy badanymi grupami jest niewielka. W przypadku parametru q_{max} dla żadnej skali czasowej nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Dla $SDiffq_{max}$ różnica jest dla $\tau = 3$. Zauważyć można charakterystyczny spadek wartości $SDiffq_{max}$ w obu grupach dla $\tau = 2$.

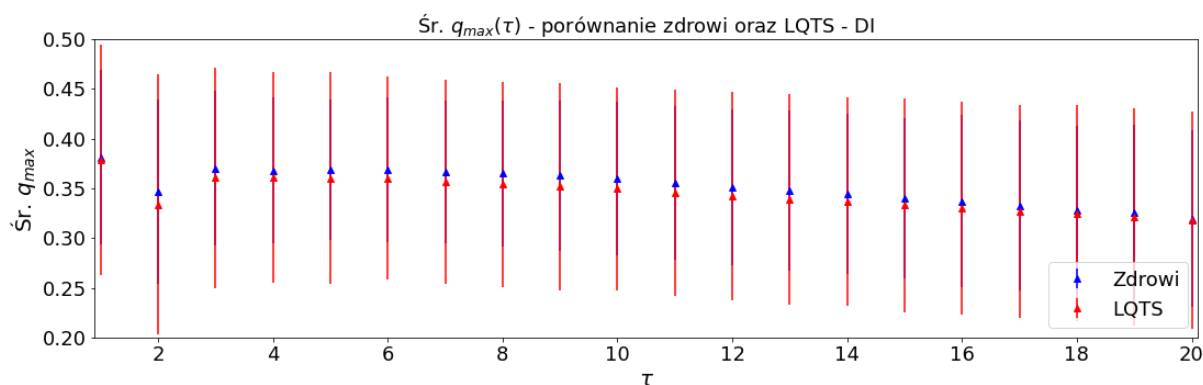


Rys. 5.57. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków R dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ .

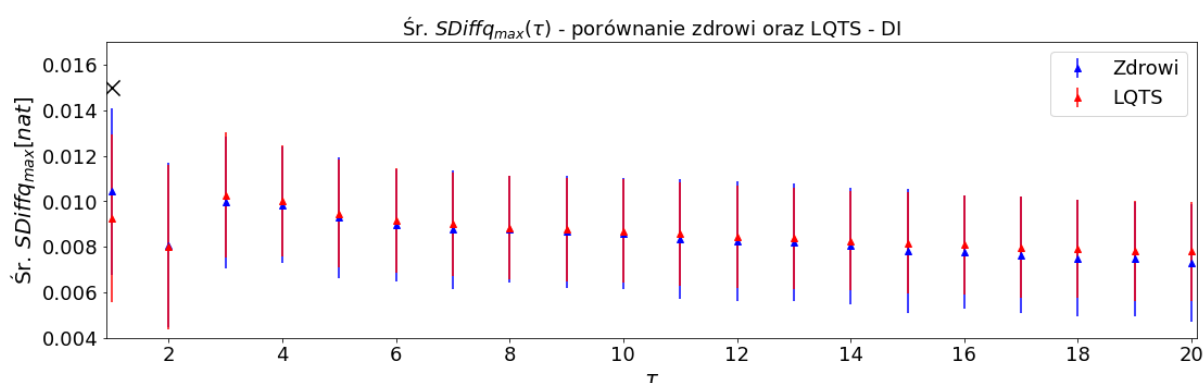


Rys. 5.58. Porównanie średnich wartości $SDiffq_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków R dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

Analiza multiskalowa entropii nieaddytywnych szeregów czasowych interwałów DI nie wskazuje różnic między grupą LQTS a zdrowymi dla wszystkich skal czasowych w przypadku $q_{\max}$ (Rys. 5.59) oraz dla skal czasowych od $\tau = 2$ w przypadku $SDiffq_{\max}$ (Rys. 5.60). Warty zauważenia jest znaczny spadek parametru $SDiffq_{\max}$ dla tej konkretnej wartości τ (Rys. 5.60).



Rys. 5.59. Porównanie średnich wartości q_{max} dla szeregów czasowych interwałów DI dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ .



Rys. 5.60. Porównanie średnich wartości $SDiffq_{max}$ dla szeregów czasowych interwałów DI dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.

Podsumowując, analiza multiskalowa wskazuje na różnice w dynamice pomiędzy zapisami dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS, ale w zależności od badanego szeregu czasowego są one obecne w różnych skalach czasowych. Najwięcej różnic jest dla interwałów QT oraz amplitud załamka T, co wskazywałoby na większy wpływ procesów repolaryzacji na te miary entropowe. Z wyjątkiem parametru q_{max} dla interwałów RR oraz $Sdiffq_{max}$ dla QT (gdzie niemal dla każdej skali czasowej uzyskano istotność statystyczną), osoby zdrowe od chorych różnicują niewielkie skale czasowe. Wraz z rosnącym uśrednianiem zapisów nocnych z większymi skalami te dwie grupy są coraz bardziej do siebie podobne. Podejście oparte na entropii Tsallisa znajduje swoje zastosowanie głównie przy analizie szeregów czasowych interwałów QT oraz amplitud załamka T. W pozostałych przypadkach uzyskane rezultaty są gorsze niż dla podejścia opartego na dekompozycji entropii Shannona.

6. Porównanie zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową z bazy THEW

Druga badana grupa chorych z bazy THEW to osoby z rozpoznaną chorobą wieńcową (CAD, *Coronary Artery Disease*, 76 zapisów EKG w badaniu). W tym rozdziale zostaną przedstawione wyniki dla entropii jednowymiarowych oraz dwuwymiarowych stanowiących rozkład entropii Shannona, dla których uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy tą grupą, a zdrowymi. W przypadku stabilnej choroby wieńcowej w wielu przypadkach nie są obserwowane nieprawidłowości w EKG, natomiast jeśli są to zazwyczaj będą powiązane ze zmianami załamka Q, uniesieniem ST oraz zmianami załamka T [46]. Widać, że schorzenie to ma również wpływ na zaburzenia procesów repolaryzacji. Częste w CAD są również arytmie, które mogą się objawiać w postaci arytmii nadkomorowych (migotanie lub trzepotanie przedsionków). Ich obecność stanowi wskazanie do dalszych badań [46]. U pacjentów bez bólu rejestracja EKG metodą Holtera może dostarczyć cennych informacji, ponieważ uwidoczni zaburzenia, których nie można uchwycić w standardowym badaniu. Z drugiej strony u 50% pacjentów z chorobą wieńcową EKG jest prawidłowe [25], co stwarza potrzebę poszukiwania nowych metod stratyfikacji ryzyka w oparciu o to badanie nieinwazyjne.

6.1. Metody liniowe

Na początek w skróconej wersji w tabeli 6.1 przedstawiono porównanie podstawowych miar liniowych dla pacjentów z chorobą wieńcową w porównaniu do omówionej szeroko w rozdziale piątym grupy osób zdrowych z bazy THEW.

Tabela 6.1. Wartości wybranych miar liniowych dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD). Pogrubieniem zaznaczono różnice pomiędzy grupami, które są istotne statystycznie.

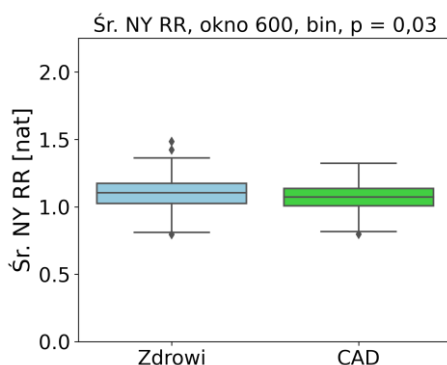
Sygnał	Zdrowi THEW	Choroba wieńcowa THEW	p-wartość
Średni RR	938 ± 159 ms	1003 ± 135 ms	0,005
Std RR	124 ± 114 ms	97 ± 45 ms	0,001
Średni QT	421 ± 34 ms	433 ± 39 ms	0,05
Std QT	20 ± 9 ms	27 ± 18 ms	0,03
Średni DI	517 ± 132 ms	570 ± 110 ms	0,003
Std DI	120 ± 115 ms	98 ± 47 ms	0,11
Średni T_{amp}	0,40 ± 0,20 mV	0,26 ± 0,20 mV	10⁻⁷
Std T _{amp}	0,10 ± 0,05 mV	0,12 ± 0,08 mV	0,11
Średni R_{amp}	0,97 ± 0,39 mV	0,86 ± 0,48 mV	0,02
Std R _{amp}	0,16 ± 0,07 mV	0,19 ± 0,11 mV	0,15
RMSSD	57,27 ± 44,06 ms	52,52 ± 66,90 ms	0,52
pRR50	22,96 ± 20,30 %	15,02 ± 17,05	0,0002

Różnice pomiędzy badanymi grupami występują zarówno w dynamice rytmu serca (istotnie większa średnia wartości interwałów RR oraz mniejsze odchylenie standardowe i pRR50 u pacjentów z chorobą wieńcową), repolaryzacji mierzonej jako szeregi czasowe interwałów QT (osoby zdrowe mają większe odchylenie standardowe) oraz średnich wartości interwałów DI, amplitud załamków T i R. Warto zauważyć, że najniższą p-wartość osiąga parametr liniowy oparty o analizę amplitudy załamka T, zaproponowany w pracy [33], który nie jest rutynowo oceniany.

W kolejnych rozdziałach poniżej przedstawiono kolejno wyniki dla entropii jednowymiarowych, dwuwymiarowych oraz miar opartych o entropię próby. Główną motywacją stojącą za tymi pracami jest identyfikacja parametrów klinicznych, które umożliwią poprawę jakości diagnostyki choroby wieńcowej, zwłaszcza w porównaniu z typowymi parametrami liniowymi.

6.2. Entropie jednowymiarowe

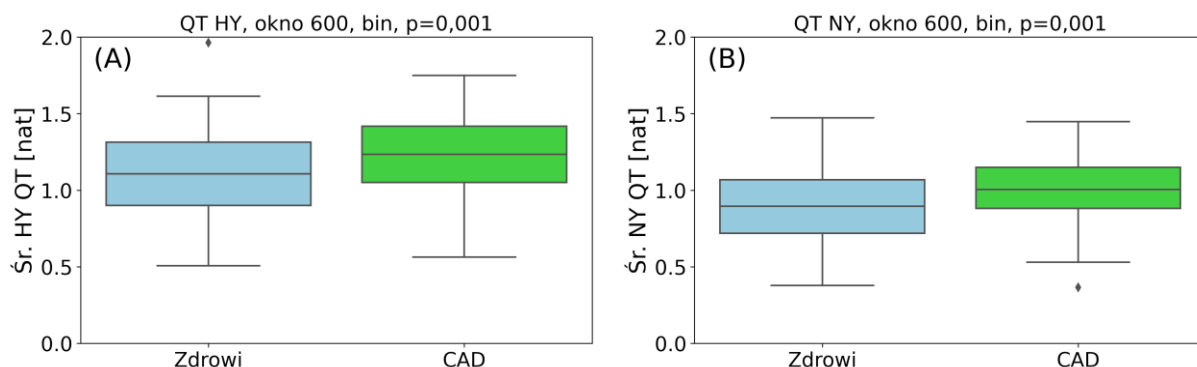
Dla entropii jednowymiarowych w przypadku szeregów czasowych interwałów RR różnica istotnie statystyczna jest dla nowej informacji, której tempo produkcji jest większe u osób zdrowych (Rys. 6.1). Różnica ta może wynikać z obecności w zapisach zmienności rytmu serca u pacjentów z CAD arytmii zaburzających rytm. Kierunek tej różnicy może świadczyć o zmniejszeniu złożoności u drugiej z grup.



Rys. 6.1. Całkowita entropia H_Y szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową, p-wartość = 0,03.

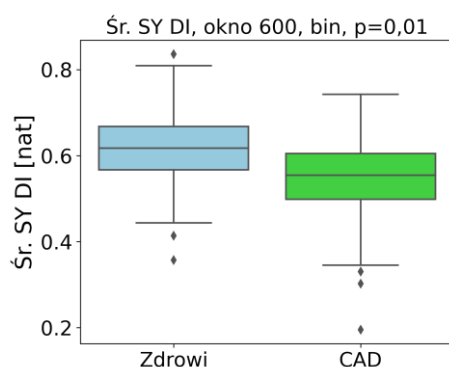
Z kolei interwały QT, odpowiadające procesom depolaryzacji i repolaryzacji mięśnia sercowego, cechuje większa całkowita entropia Shannona (Rys. 6.2A) oraz nowa informacja (Rys. 6.2B) u osób z chorobą wieńcową w porównaniu do osób zdrowych. Zaburzenia repolaryzacji wpływają na charakter szeregów czasowych interwałów QT, co objawia się

wzrostem ich entropii u osób zdrowych, co wynika ze wzrostu tempa powstawania nowej informacji.



Rys. 6.2. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów QT , porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową. (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,001; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,001.

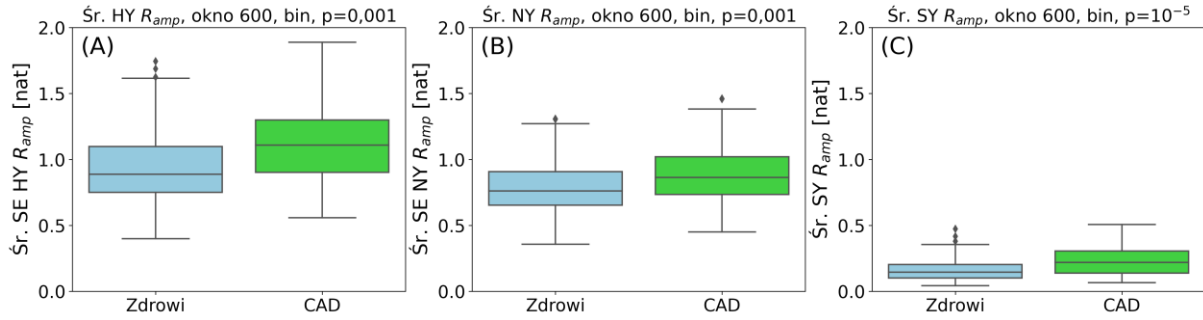
Szeregi czasowe interwałów DI z kolei mają większą regularność (rozumianą w kontekście entropii własnej) u osób zdrowych niż u pacjentów z chorobą wieńcową.



Rys. 6.3. Entropia własna S_Y szeregów czasowych interwałów DI , porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową, p -wartość = 0,01.

Ostatni zestaw markerów jednowymiarowych, w sposób istotny statystycznie rozróżniający badane grupy to całkowita entropia Shannona (Rys. 6.4A) oraz jej rozkład na nową informację (Rys. 6.4B) i entropię własną (Rys. 6.4C) dla szeregów czasowych amplitud załamków R . W każdym z wymienionych przypadków wartości entropii są większe u pacjentów z chorobą wieńcową. Zależności te mogą mieć tą samą przyczynę co w przypadku interwałów RR , a mianowicie obecność większej liczby arytmii. Część z nich (jak np. migotanie przedsionków) skutkować będzie zmianami w morfologii kompleksów QRS , wynikiem jest ich duża

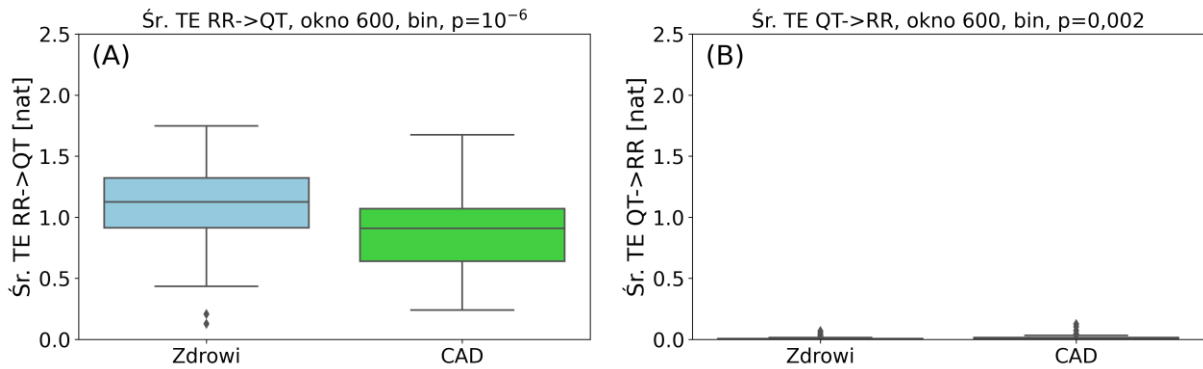
niemiarowość [46]. Będzie miało to wpływ na dynamikę szeregów czasowych amplitud załamków R obserwowaną na rys 6.4.



Rys. 6.4. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych wartości amplitudy załamka R, porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową. (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,001; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,001; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 10^{-5} .

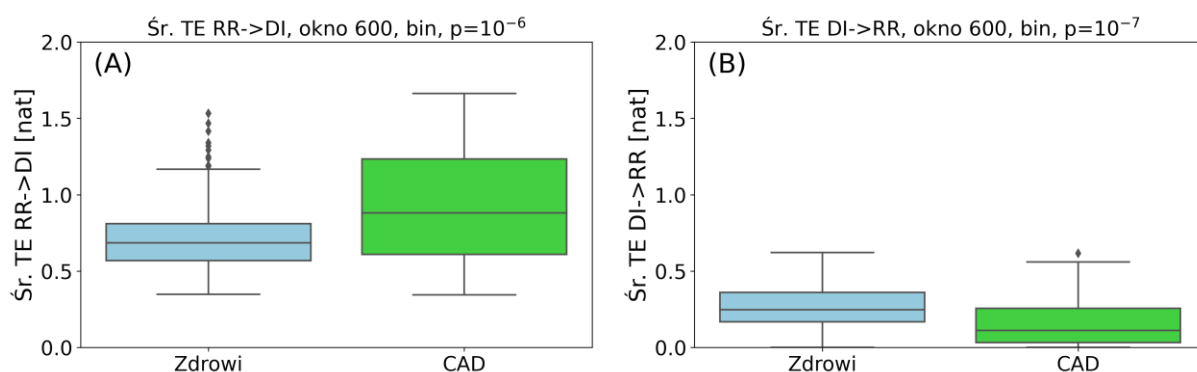
6.3. Entropie dwuwymiarowe

Przechodząc do przypadku dwuwymiarowego przepływu informacji, również w tej grupie zaobserwować można asymetrię relacji RR-QT (Rys. 6.5A i B). Transfer informacji w kierunku $RR \rightarrow QT$ jest istotnie statystycznie mniejszy niż dla grupy osób zdrowych. Jest to obserwacja podobna do porównania zdrowych z osobami z LQTS (Rys. 5.12A).



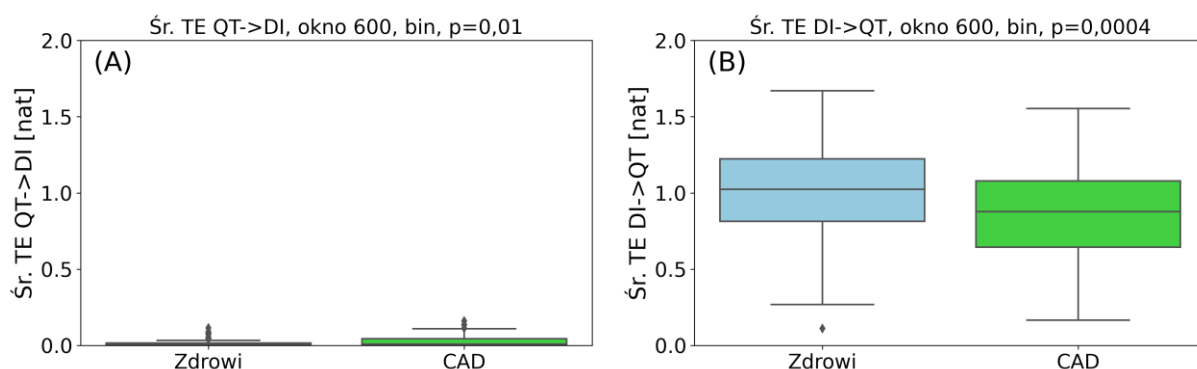
Rys. 6.5. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow QT$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p -wartości: $RR \rightarrow QT$: 10^{-6} , $QT \rightarrow RR$: 0,002.

Różnice pomiędzy zdrowymi a pacjentami z chorobą wieńcową występują również w przepływie informacji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR a DI. Transfer w kierunku $RR \rightarrow DI$ jest większy u pacjentów z CAD (Rys. 6.6A), natomiast w przeciwnym kierunku zachodzi relacja odwrotna (Rys. 6.6B). Wpływ na tę relację ponownie mieć będzie obecność arytmii w szeregach czasowych interwałów RR.



Rys. 6.6. Entropia transferu dla $RR \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartości: $RR \rightarrow DI$: 10^{-6} , $DI \rightarrow RR$: 10^{-7} .

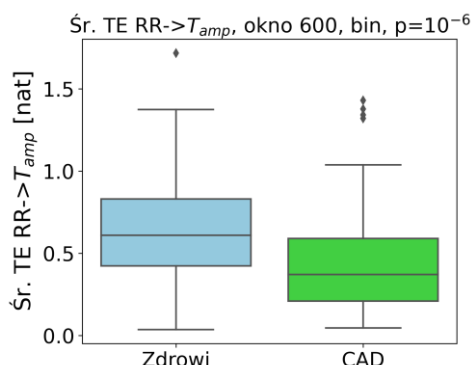
Asymetria przepływu informacji u osób z chorobą wieńcową obecna jest również w relacji QT-DI. Przepływ w kierunku $QT \rightarrow DI$ jest niemal zerowy (Rys. 6.7A) i jest to obserwacja tożsama z porównaniem wykonanym dla pacjentów z LQTS oraz kardiomiopatią przerostową (która zostanie omówiona w rozdziale 7). Dla transferu entropii $DI \rightarrow QT$ jest on istotnie statystycznie większy u osób zdrowych (Rys. 6.7B). Relacja DI z QT może być powiązana z relacją repolaryzacji ze zmęczeniem serca, które odpoczywa w trakcie interwału DI, obciążenie to będzie większe u osób z chorobą wieńcową, co skutkować będzie zmianą w sprzężeniu pomiędzy tymi dwoma zmiennymi.



Rys. 6.7. Entropia transferu dla $QT \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartości: $RR \rightarrow DI$: 0,01, $DI \rightarrow RR$: 0,0004.

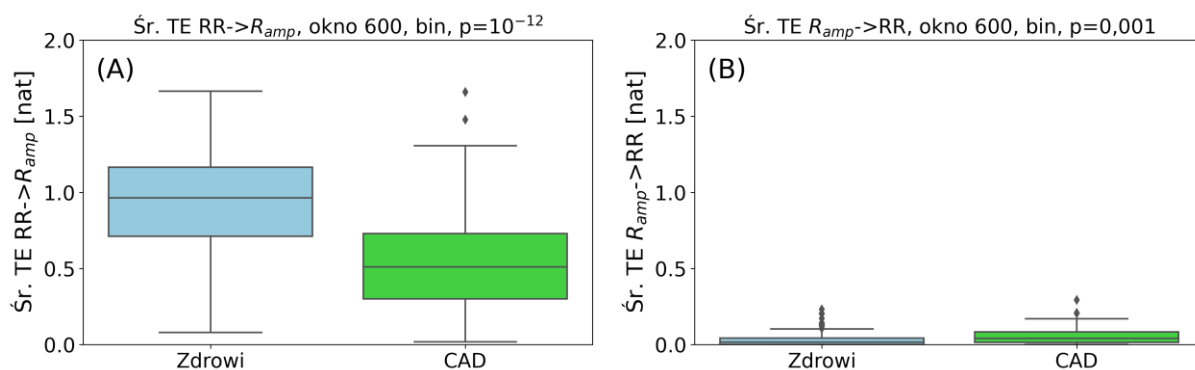
Interakcja pomiędzy interwałami RR a amplitudami załamków T różni się pomiędzy chorymi z chorobą wieńcową a zdrowymi tylko w kierunku $RR \rightarrow T_{amp}$. Transfer entropii jest większy u osób zdrowych (Rys. 6.8), co wynika zarówno z wpływu obecności arytmii na interwały RR, jak również ze zmian w procesach repolaryzacji, które będą manifestowane w przypadku wartości amplitudy załamka T. Ma na to wpływ zmiana odcinka ST oraz zmiany w załamku T

takie jak jego odwrócenie lub spłaszczenie [46]. Pierwsza z wymienionych modyfikacji EKG jest najbardziej znanym nieinwazyjnym markerem klinicznym choroby wieńcowej [46].



Rys. 6.8. Entropia transferu dla $RR \rightarrow T_{amp}$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p -wartość = 10^{-6} .

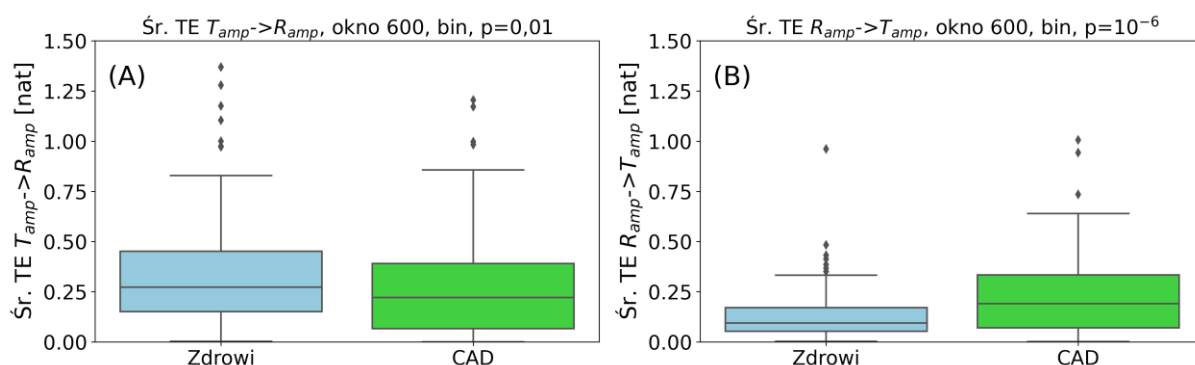
Asymetryczny charakter przepływu informacji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR a amplitud załamków R jest zachowana także w kontekście osób z chorobą wieńcową. Śladowy przepływ $R_{amp} \rightarrow RR$ mimo to cechuje się istotnymi statystycznie większymi wartościami w porównaniu do grupy zdrowych (Rys. 6.9B). W przeciwnym kierunku (Rys. 6.9A) jest on większy u zdrowych.



Rys. 6.9. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD). P -wartości: $RR \rightarrow R_{amp}$: 10^{-12} , $R_{amp} \rightarrow RR$: 0,001.

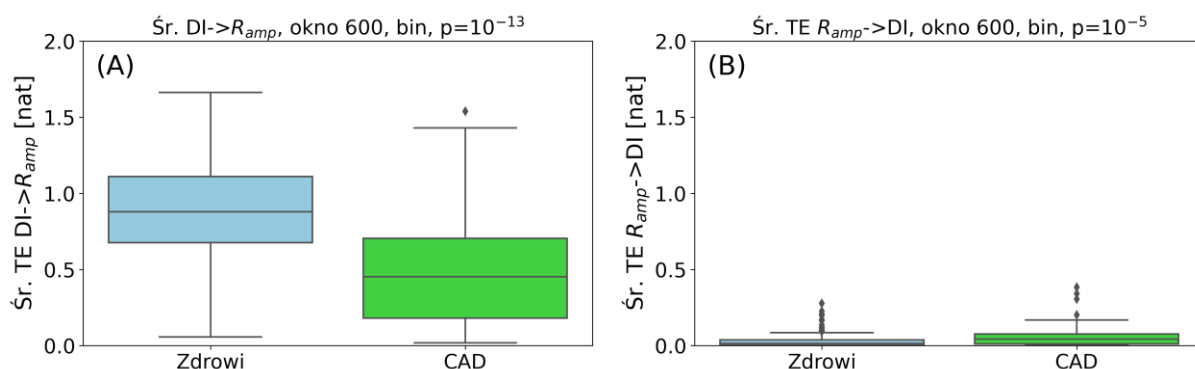
Relacja pomiędzy szeregami czasowymi amplitud załamków R i T różni się w każdym z kierunków. Transfer entropii $T_{amp} \rightarrow R_{amp}$ jest istotnie statystycznie większy u zdrowych (Rys. 6.10), natomiast w drugą stronę jest średnio mniejszy w tej grupie (Rys. 6.11). Relacja ta, jak zostało wspomniane wcześniej, będzie z pewnością inna u chorych z chorobą wieńcową ze względu na zmiany morfologii załamka T oraz zmiany amplitudy załamka R spowodowane obecnością arytmii. Sprzężenie relacji od załamka T do R jest mniejsze niż u zdrowych, a

odwrotna relacja zachodzi w przeciwnym kierunku. Oba przepływy nie są śladowe, co sugeruje, że w tym przypadku warto bardziej skupić się na indeksie kierunkowości dla tej pary szeregów czasowych.



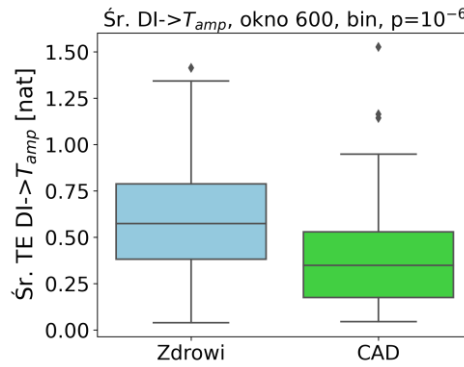
Rys. 6.10. (A) Entropia transferu dla $T_{amp} \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p -wartości: $T_{amp} \rightarrow R_{amp}$: 10^{-12} , $R_{amp} \rightarrow T_{amp}$: 0,001.

Bardzo wyraźna asymetria występuje w przepływie informacji pomiędzy interwałami DI a szeregami czasowymi amplitud załamek R. Średnie wartości transferu entropii $DI \rightarrow R_{amp}$ są większe u osób zdrowych, natomiast w przeciwnym kierunku wyniki są śladowe, lecz podobnie jak dla $R_{amp} \rightarrow RR$ istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z chorobą wieńcową. Po raz kolejny relacje otrzymane z wykorzystaniem interwałów DI odtwarzają informację niesioną przez zmienność rytmu serca. Wynika z tego, że dla CAD również analiza DI daje informację równoważną do tej, jaką można otrzymać z badania zmienności rytmu serca.



Rys. 6.11. Entropia transferu dla $DI \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p -wartości: $DI \rightarrow R_{amp}$: 10^{-13} , $R_{amp} \rightarrow DI$: 0,001.

Ostatnia różnica w dwuwymiarowych przepływach entropii pomiędzy zdrowymi a pacjentami z chorobą wieńcową zaobserwowana została dla TE $DI \rightarrow T_{amp}$ (Rys. 6.12). Ponownie średnio jest on większy w przypadku osób zdrowych.



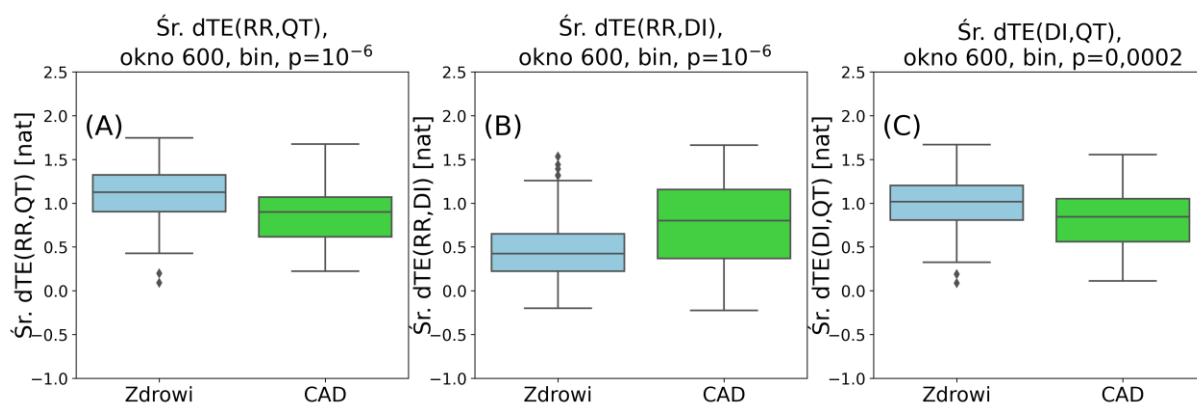
Rys. 6.12. Entropia transferu dla $DI \rightarrow T_{amp}$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD);
 p -wartość = 10^{-6} .

6.4. Indeks kierunkowości

Kolejną zbadaną miarą, która w przypadku analizy pacjentów z LQTS przyniosła obiecujące wyniki jest indeks kierunkowości. Na rysunkach 6.13 – 6.16 przedstawione zostały wykresy pudełkowe indeksów dla dwuwymiarowych przepływów informacji pomiędzy badanymi szeregami czasowymi interwałów RR, QT i DI oraz amplitud załamka T i załamka R w grupie pacjentów z chorobą wieńcową oraz u zdrowych.

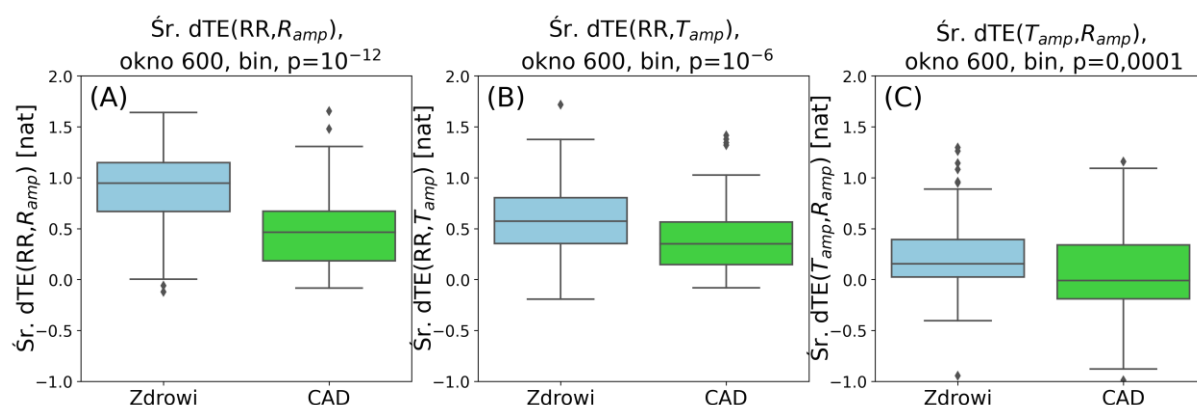
Indeks kierunkowości w przypadku pary RR, QT jest u osób z chorobą wieńcową istotnie statystycznie niższy niż u osób zdrowych (Rys. 6.13A). Wynika to z mniejszego transferu entropii w kierunku $RR \rightarrow QT$, gdyż w przeciwnym kierunku jest on bardzo mały.

Natomiast dla pary RR, DI jest on mniejszy u zdrowych niż w grupie CAD (Rys. 6.13B). Z kolei ostatni indeks kierunkowości dla przepływu informacji pomiędzy wierzchołkami sieci fizjologicznej reprezentowanej przez szeregi czasowe interwałów, czyli para DI, QT jest także istotnie statystycznie różny w zestawionych grupach. $dTE(DI, QT)$ jest większe u osób zdrowych niż u tych z chorobą wieńcową (Rys. 6.13C).



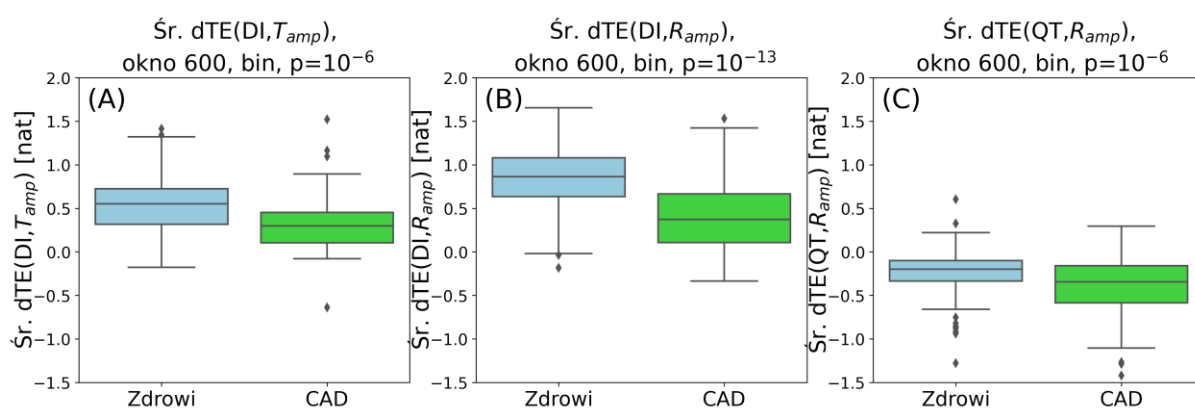
Rys. 6.13. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla par szeregów czasowych RR, QT (A); RR, DI (B) oraz DI, QT (C); p-wartości: $dTE(RR, QT)$: 10^{-6} , $dTE(RR, DI)$: 10^{-6} , $dTE(DI, QT)$: 0,0002.

Przechodząc do indeksów kierunkowości, gdzie jednym z badanych szeregów czasowych są amplitudy poszczególnych załamków, w każdym z trzech przypadków przedstawionych na rysunku 6.14 obserwowane są różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami. Są one większe u osób zdrowych dla $dTE(RR, R_{amp})$ (Rys. 6.14A), $dTE(RR, T_{amp})$ (Rys. 6.14B) oraz $dTE(T_{amp}, R_{amp})$ (Rys. 6.14C). Mediany indeksów kierunkowości w dwóch pierwszych przypadkach są dodatnie w obu grupach, natomiast dla $dTE(T_{amp}, R_{amp})$ zachodzi asymetria w znaku tej relacji: dla zdrowych indeks kierunkowości jest dodatni, natomiast u chorych z chorobą wieńcową jest medianą jest nieznacznie poniżej zera (-0,01 natów). Warto również zwrócić uwagę na niskie p-wartości.



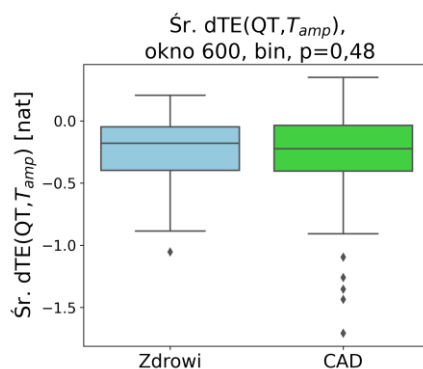
Rys. 6.14. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla par szeregów czasowych RR, R_{amp} (A); RR, T_{amp} (B) oraz T_{amp} , R_{amp} (C); p-wartości: $dTE(RR, R_{amp})$: 10^{-12} , $dTE(RR, T_{amp})$: 10^{-6} , $dTE(T_{amp}, R_{amp})$: 0,0001.

Na rysunku 6.15 przedstawiona została kolejna permutacja indeksów kierunkowości pomiędzy szeregami czasowymi interwałów (DI oraz QT) a amplitudami załamków (T oraz R). Dla każdej ze zbadanych relacji uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy zdrowymi a pacjentami z chorobą wieńcową – wartości indeksów kierunkowości u zdrowych są bardziej dodatnie. Dla $dTE(DI, T_{amp})$ oraz $dTE(DI, R_{amp})$ (Rys. 6.15A, B) znak asymetrii jest dodatni, natomiast dla $dTE(QT, R_{amp})$ ujemny w obu badanych grupach (Rys. 6.15C). Również wśród tych rezultatów można zaobserwować niskie p-wartości, co po raz kolejny zwraca uwagę na istotność badania zmienności amplitud załamków R oraz T.



Rys. 6.15. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla par szeregów czasowych DI, T_{amp} (A); DI, R_{amp} (B) oraz QT, R_{amp} (C). P-wartości: $dTE(DI, T_{amp})$: 10^{-6} , $dTE(DI, R_{amp})$: 10^{-13} , $dTE(QT, R_{amp})$: 10^{-6} .

Dla kompletności dyskusji asymetrii dwuwymiarowych przepływów informacji należy wspomnieć o relacji pomiędzy QT a T_{amp} (Rys. 6.16). Indeks kierunkowości $dTE(QT, T_{amp})$ dla tej pary szeregów czasowych jest ujemny w obu badanych grupach i brak pomiędzy nimi różnic.



Rys. 6.16. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla pary szeregów czasowych QT, T_{amp} , p-wartość=0,48.

6.5. Entropia próby

Ostatnim zbadanym tematem, ze względu na kompletność wyników z rozdziału 5 oraz jego popularnością w literaturze, są miary entropowe oparte na entropii próby w analizie złożoności szeregów czasowych w porównaniu pacjentów z chorobą wieńcową z osobami zdrowymi.

W tabelach 6.2 – 6.4 przedstawione zostały wartości markerów entropowych opartych na definicji entropii próby (SampEn) dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD). W tabeli wynik przedstawiony został w postaci średnia $\pm$ odchylenie standardowe dla danych, dla których test normalności wykazał, że są z rozkładu normalnego, oraz mediana $\pm$ rozstęp międzykwartylowy dla danych, dla których test ten wskazał na brak spełnienia warunku o normalności danych.

Dla entropii próby badanych szeregów czasowych (Tabela 6.2) jedyna różnica istotnie statystyczna obserwowana jest dla interwałów QT, dla których SampEn jest większe u osób z chorobą wieńcową.

Tabela 6.2. Wartości entropii próby (SampEn) dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD).

SampEn	Zdrowi	CAD	p-wartość
RR	1,61 $\pm$ 0,17	1,56 $\pm$ 0,20	0,06
QT	1,31$\pm$0,33	1,52$\pm$0,34	10⁻⁵
DI	1,70 $\pm$ 0,19	1,71 $\pm$ 0,21	0,11
T _{amp}	1,61 $\pm$ 0,50	1,57 $\pm$ 0,72	0,18
R _{amp}	1,71 $\pm$ 0,43	1,80 $\pm$ 0,42	0,10

Odjęcie od entropii próby wartości obliczonej dla danych zastępczych (SampEnDiff) pozwala na badanie dynamiki z pomięciem dynamiki po usunięciu korelacji w sygnale [13]. Różnice dla tego markera entropowego są obserwowane dla każdego z badanych szeregów czasowych oprócz amplitud załamka T. SampEnDiff jest zawsze ujemne i przyjmuje wartości bardziej odległe od zera u osób zdrowych niż u pacjentów z chorobą wieńcową w przypadku interwałów RR, interwałów QT oraz DI. Przeciwnie zjawisko jest obserwowane dla szeregów czasowych amplitud załamków R (Tabela 6.3).

Tabela 6.3. Wartości różnicy entropii próby dla danych oryginalnych oraz danych zastępczych (SampEnDiff) dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD).

SampEnDiff	Zdrowi	CAD	p-wartość
RR	-0,13$\pm$0,17	-0,04$\pm$0,16	10⁻⁵
QT	-0,51$\pm$0,17	-0,36$\pm$0,33	10⁻⁶
DI	-0,13$\pm$0,17	-0,06$\pm$0,16	0,01
T _{amp}	-0,15 $\pm$ 0,12	-0,14 $\pm$ 0,14	0,59
R_{amp}	-0,06$\pm$0,07	-0,09$\pm$0,13	0,0002

Ostatni marker to SampEnRatio, który również przyjmuje wartości ujemne i jest bliższy zeru u osób z chorobą wieńcową dla interwałów RR, QT oraz DI w porównaniu do osób zdrowych. Dla szeregów czasowych amplitud załamków R i T różnice pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie (Tabela 6.4).

Tabela 6.4. Wartości SampEnRatio dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD).

SampEnRatio	Zdrowi	CAD	p-wartość
RR	-2,05±2,39	-0,59±2,26	10⁻⁵
QT	-9,17±2,99	-6,08±5,11	10⁻⁶
DI	-1,85±2,37	-1,05±2,28	0,002
T _{amp}	-3,02±2,98	-2,17±3,82	0,21
R _{amp}	-1,09±1,76	-1,73±2,36	0,06

Wyniki potwierdzają znamienność statystyczną przedstawionych miar wyznaczonych w oparciu o entropię próby. Lepsze rezultaty osiągnęte są dla SampEnDiff oraz SampEnRatio, które wykorzystują dane zastępcze. Podkreśla to istotność ich stosowania w ocenie złożoności badanych szeregów czasowych.

7. Dane z Instytutu Kardiologii – Kardiomiopatia przerostowa

Ostatnim analizowanym w rozprawie schorzeniem jest kardiomiopatia przerostowa (KP, z ang. *hypertrophic cardiomyopathy* – HCM). Jest to kolejne, po syndromie wydłużonego odstępu QT, schorzenie umożliwiające badanie substratu arytmicznego dla pacjentów. Należy także zwrócić uwagę, że KP cechuje się niejednoznaczną diagnostyką, czego dowód stanowi mnogość elektrofizjologicznych kryteriów jej rozpoznawania, ich interpretacja również nastręcza trudności [46].

Wyniki otrzymane dla bazy danych pacjentów pochodzących z Instytutu Kardiologii obejmują porównanie całkowitej entropii i jej rozkładu na składowe jedno i dwuwymiarowe dla osób zdrowych oraz chorych na kardiomiopatię przerostową. Na początku w rozdziale 7.1 przedstawione zostało porównanie wybranych miar liniowych zapisów osób zdrowych oraz z kardiomiopatią przerostową.

7.1. Miary liniowe

Tabela 7.1. Porównanie wybranych miar liniowych dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP). Pogrubieniem zaznaczono różnice pomiędzy grupami, które są istotne statystycznie.

Sygnal	Zdrowi IK	KP IK	p-wartość
Średni RR	885 ± 118 ms	914 ± 136 ms	0,17
Std RR	108 ± 36 ms	120 ± 46 ms	0,11
Średni QT	383 ± 25 ms	415 ± 42 ms	10⁻⁷
Std QT	16 ± 6 ms	26 ± 14 ms	10⁻⁵
Średni DI	501 ± 97 ms	498 ± 107 ms	0,86
Std DI	96 ± 31 ms	103 ± 39 ms	0,27
RMSSD	44,82 ± 23,95 ms	55,14 ± 29,35	0,03
pRR50	18,04 ± 14,42 %	19,74 ± 16,51 %	0,79

Z tabeli 7.1 wynika wyraźnie, że w przypadku tego porównania różnice pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi z KP istnieją dla szeregów czasowych interwałów QT. Średnia wartość w grupie, jak również średnie odchylenie standardowe dla pacjentów z KP jest większe niż u osób zdrowych. Wzrost tych wartości jest zgodny z obserwacjami otrzymanymi w pracy [121]. W tej grupie pacjentów większa jest również średnia wartość parametru RMSSD.

W ocenie QT dla kardiomiopatii przerostowej cenną informacją byłoby uwzględnienie czasu trwania zespołu QRS i jego wpływ na repolaryzację. Jednak w dostępnych danych brakowało tych danych.

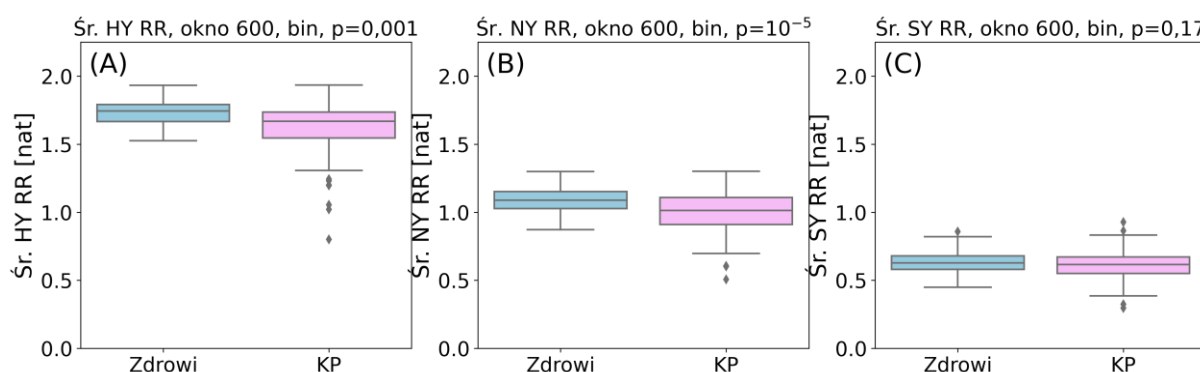
7.2. Analiza jednowymiarowa

Na rysunkach 7.1 – 7.3 znajdują się rezultaty analizy jednowymiarowej dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI. Natomiast rysunki 7.4 – 7.6 to analiza dwuwymiarowa.

Na wstępie należy zauważyć, że osoby z kardiomiopatią przerostową cechuje również skłonność do występowania arytmii, w tym np. migotania przedsionków, migotania komór czy częstoskurczy komorowych [135], [136]. Bardzo ważnym zagadnieniem jest stratyfikacja ryzyka, gdyż pomimo szczątkowych objawów u części pacjentów, problemy te mogą prowadzić do nagłego zatrzymania krążenia. Obecność arytmii wpłynie będzie na zmienność rytmu serca [135].

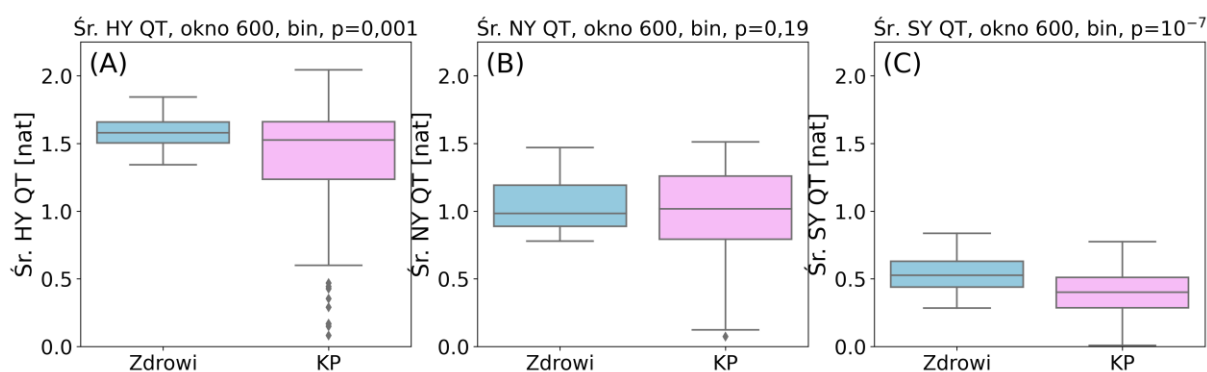
W grupie badanych z KP obserwuje się zwiększoną zmienność QT oraz obniżoną zmienność rytmu serca w porównaniu do grupy zdrowych [121]. Zmienną, która ma największy wpływ na QT jest szereg czasowy interwałów RR, następnie wpływ ma stopień przerostu lewej komory [121]. Analiza jednowymiarowych składowych entropii wskazuje, że w przypadku interwałów RR całkowita entropia Shannona jest większa u osób zdrowych niż w grupie pacjentów z kardiomiopatią przerostową (Rys. 7.1A).

Obserwowana także w pracy [135] różnica w entropii Shannona pomiędzy grupami wynika z innego tempa powstawania nowej informacji (Rys. 7.1B), z kolei rezultaty dla entropii własnej (Rys. 7.1C) nie wskazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami. U osób z kardiomiopatią przerostową w związku z tym zauważyć można, że mniejszą część całkowitej entropii stanowi informacja, która nie pochodzi z historii układu, a więc takie sygnały cechować będzie mniejsza złożoność (w związku z tym, że SY jest miarą regularności sygnału, czyli odwrotnością złożoności [9]).



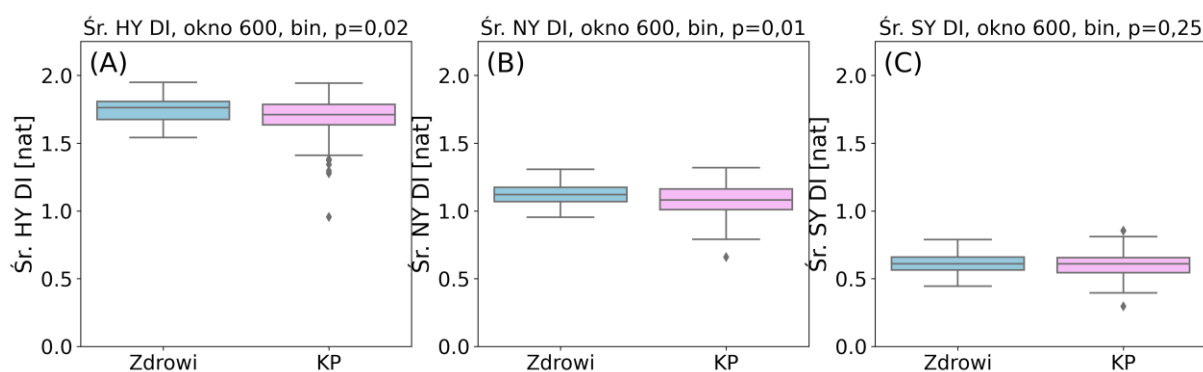
Rys. 7.1. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową (KP). (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,001; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 10^{-5} ; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 0,17.

Całkowita entropia jest również większa w grupie zdrowych dla porównania szeregów czasowych interwałów QT (Rys. 7.2A). U pacjentów z KP zauważyć można natomiast mocno asymetryczny rozkład wyników przesuniętych w stronę mniejszych wartości entropii oraz obserwacje odstające o bardzo niskiej entropii. Przechodząc do składowych jednowymiarowych, nowa informacja (miara entropowa niezależna od historii danego układu) jest taka sama w obu porównywanych grupach, natomiast entropia własna, czyli miara regularności będąca częścią informacji całkowitej wyjaśnianą przez historię układu, jest większa u zdrowych.



Rys. 7.2. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową (KP). (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,001; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,19; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 10^{-7} .

Ostatnie porównanie wyników jednowymiarowych to szeregi czasowe interwałów DI. W tym przypadku otrzymane rezultaty powielają zachowanie dla zmienności rytmu serca (Rys. 7.1A-C). Całkowita entropia Shannona, jak również nowa informacja jest większa u osób zdrowych niż u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (Rys. 7.3A, B), natomiast entropia własna jest taka sama w obu grupach (Rys. 7.3C).

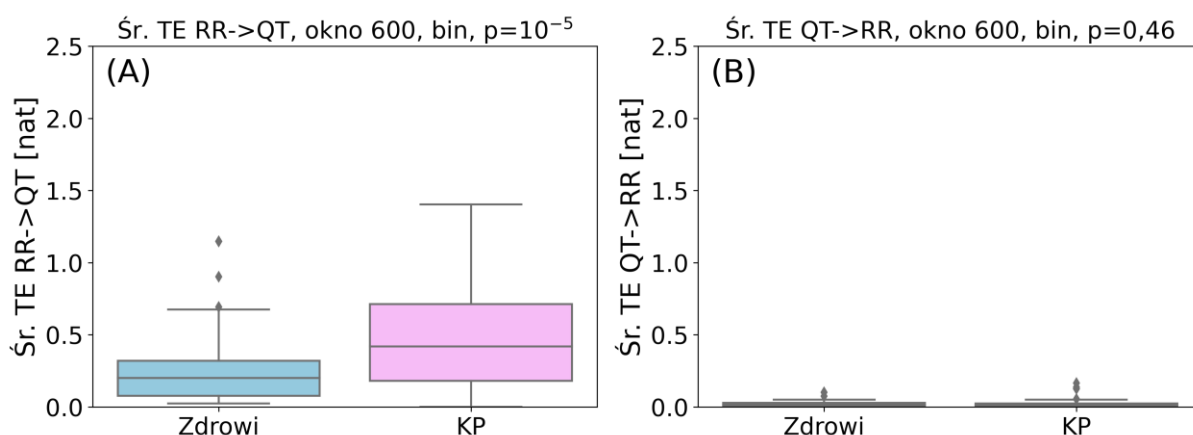


Rys. 7.3. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową (KP). (A) – wartość entropii Shannona H_Y , p -wartość = 0,02; (B) – nowa informacja N_Y , p -wartość = 0,01; (C) – entropia własna S_Y , p -wartość = 0,25.

Podsumowując wyniki dla entropii jednowymiarowych, najbardziej obiecujące wyniki uzyskano dla HY RR, NY RR oraz HY i SY QT.

7.3. Dwuwymiarowe przepływy informacji

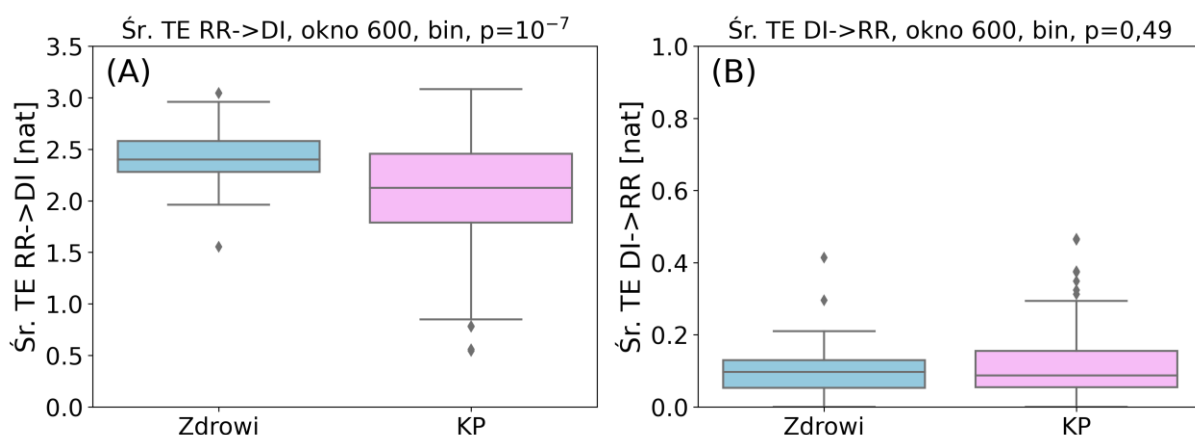
Przechodząc do rozkładu na dwuwymiarowe przepływy informacji, począwszy od interakcji $RR \leftrightarrow QT$ obserwuje się taką samą asymetrię, jak w przypadku osób zdrowych czy LQTS. Przepływ w kierunku $RR \rightarrow QT$ jest znacznie większy niż w przeciwną stronę (Rys. 7.4A, B). Podobnie jednak jak dla pacjentów z syndromem wydłużonego odstępu QT, również grupę KP cechują istotnie statystycznie większe wartości transferu entropii $TE_{RR \rightarrow QT}$ od osób zdrowych (Rys. 7.4 A). Relację tę można powiązać ze zmianą zależności QT/RR u osób z kardiomiopatią przerostową w porównaniu do osób zdrowych. W pracy [121] autor wskazał, że głównym czynnikiem zmieniającym tę zależność jest parametr rMSSD, który wiązać można z aktywnością układu parasympatycznego. Jest to potencjalny czynnik odpowiadający za zmianę relacji $RR \leftrightarrow QT$ obserwowaną przez zwiększenie $TE_{RR \rightarrow QT}$.



Rys. 7.4. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow QT$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową; p -wartości: $RR \rightarrow QT$: 10^{-5} ; $QT \rightarrow RR$: 0,46.

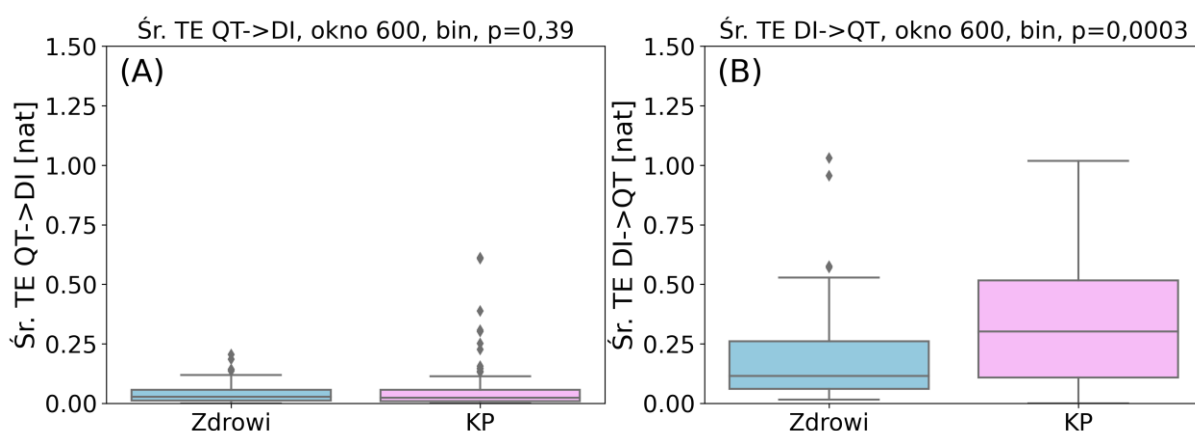
U osób z neuropatią autonomiczną sercowo-naczyniową (z ang. CAN - *cardiovascular autonomic neuropathy*) na podstawie rejestracji skrócenia czasu trwania interwału DI obserwuje się niepełną relaksację komór serca, którą powiązać można ze skróceniem czasu trwania interwałów RR [137], [138]. Badania te stanowią przykład istnienia relacji sprzężenia pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR oraz DI. Ich powiązanie wynika również z silnego wpływu składowej periodycznej związanej z rytmem oddechowym, który modulowany jest częstotnością około 0,1 Hz. Dla tej konkretnej wartości amplituda wspomnianych oscylacji jest maksymalna, co wynika z wpływu mechanizmu RSA (z ang. *respiratory sinus arrhythmia*) oraz barorefleksu [139].

Badanie przepływu informacji pomiędzy RR a DI zarówno w porównaniu zdrowych z LQTS, jak i zdrowych z KP wskazuje na większy wpływ RR na DI niż w przeciwnym kierunku (Rys. 7.5A, B). W kierunku tym istotnie statystycznie większe wartości entropii transferu cechują osoby zdrowe. Różnica ta wynikać może z wpływu przerostu przegrody międzykomorowej na zdolność serca do odpoczynku, a tym samym na dynamikę interwałów DI opisujących ten fragment cyklu pracy serca.



Rys. 7.5. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową; p-wartości: $RR \rightarrow DI$: 10^{-7} ; $QT \rightarrow RR$: 0,49.

Ostatnia para szeregów czasowych, dla których wyznaczone zostały wartości entropii transferu, to interwały QT oraz DI. Tutaj dominuje przepływ w kierunku $DI \rightarrow QT$, który jest istotnie statystycznie większy u pacjentów z kardiomiopatią przerostową niż u zdrowych (Rys. 7.6B). Tutaj także widoczna jest wyraźna asymetria, przepływ w kierunku $QT \rightarrow DI$ jest znacznie mniejszy, z wyjątkiem obserwacji odstających ponad trzeci kwartyl w grupie KP (Rys. 7.6A). Zmiana relacji $DI \rightarrow QT$ w stosunku do osób zdrowych również może być wiązana z zaburzeniami repolaryzacji przejawianymi przez pacjentów z KP oraz wydłużeniem się odstępu QT u tych osób w godzinach porannych, które obejmują wybrane fragmenty EKG. Asymetria tej pary przepływów informacji jest obserwowana w każdej z badanych w rozprawie grup, z czego można wnioskować, że szereg czasowy interwałów QT jest w większym stopniu wypadkową pozostałych procesów wpływających na jego długość niż przyczynkiem do zmian dynamiki pozostałych węzłów zdefiniowanej podsięci fizjologicznej.



Rys. 7.6. (A) Entropia transferu dla $QT \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową. P-wartości: $QT \rightarrow DI$: 0,39; $QT \rightarrow DI$: 0,0003.

7.4. Entropia próby

W następnej kolejności dokonano porównania entropii estymowanej za pomocą entropii próby. Tabele 7.2 – 7.4 zawierają rezultaty wybranych miar obejmujących zarówno podstawową wersję tego parametru (Tabela 7.2), jak również te uwzględniające dane zastępcze (Tabela 7.3 oraz 7.4).

Tabela 7.2. Wartości entropii próby (SampEn) dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP).

SampEn	Zdrowi	KP	p-wartość
RR	1,66±0,15	1,59±0,17	0,004
QT	0,86±0,58	1,27±0,73	0,003
DI	1,74±0,12	1,71±0,14	0,25

Tabela 7.3. Wartości różnicy entropii próby dla danych oryginalnych oraz danych zastępczych (SampEnDiff) dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP).

SampEnDiff	Zdrowi	KP	p-wartość
RR	-0,15±0,10	-0,17±0,18	0,03
QT	-0,96±0,23	-0,55±0,48	10⁻⁸
DI	-0,11±0,10	-0,13±0,12	0,17

Tabela 7.4. Wartości SampEnRatio dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP).

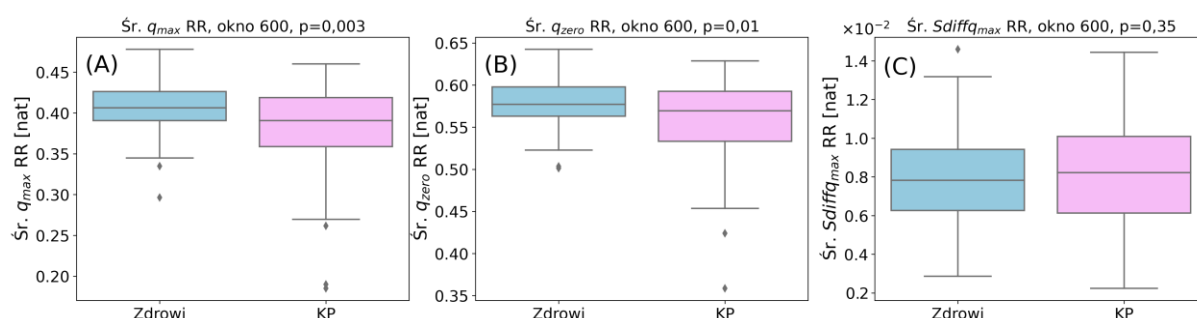
SampEnRatio	Zdrowi	KP	p-wartość
RR	-2,22±1,44	-2,76±2,76	0,01
QT	-15,98±5,82	-8,92±7,07	10⁻⁸
DI	-1,63±1,35	-2,02±1,67	0,13

Analiza szeregów czasowych zmienności rytmu serca wskazuje, że każda z miar poprawnie klasyfikuje osoby zdrowe jako te o większej mierze entropii zarówno bezwzględnej, jak i w odniesieniu do danych zastępczych. Entropia próby jest nieznacznie, lecz istotnie statystycznie większa u zdrowych. Miary SampEnDiff oraz SampEnRatio są bliższe zeru niż dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową (Tabele 7.3 i 7.4). Warto zwrócić uwagę na fakt, że przechodząc do wyników otrzymanych dla szeregów czasowych interwałów QT zależność zmienia się całkowicie. Entropia próby jest istotnie statystycznie większa u pacjentów z KP (Tabela 7.2), natomiast porównanie z wykorzystaniem danych zastępczych wskazuje w tej grupie średnio rezultaty bliżej zera (czyli równej entropii dla danych oryginalnych i nieskorelowanych) niż dla osób zdrowych. Badanie szeregów czasowych interwałów DI nie wskazuje różnic pomiędzy badanymi grupami. Zmiana tej relacji, gdzie zazwyczaj szeregi czasowe DI powielają cechy interwałów RR, związana może być z innym rytmem dobowym niż np. u zdrowych. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową obserwuje się wydłużenie w nocy QTc zamiast

skrócenia. A wydłużenie QTc powoduje, że musi nastąpić skrócenie DI (ponieważ w jednym cyklu pracy serca $RR=QT+DI$), co prowadzi do zmiany relacji.

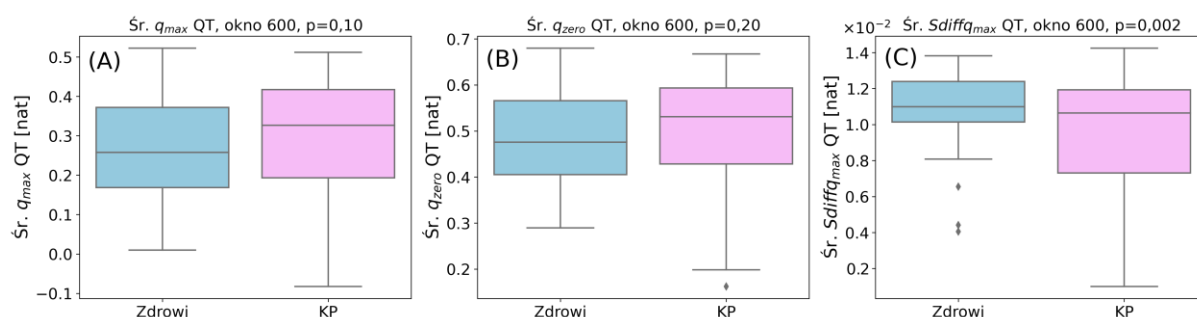
7.5. Entropia Tsallisa

Przechodząc do analizy z wykorzystaniem entropii nieaddytywnej dla szeregów czasowych podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 interwałów każde, w przypadku zmienności rytmu serca różnice istotne statystycznie są obserwowane dla parametrów $q_{\max}$ oraz q_{zero} (Rys. 7.7). Są one średnio większe u osób zdrowych. Natomiast $SDiffq_{\max}$ nie umożliwia rozdzielenia obu grup.



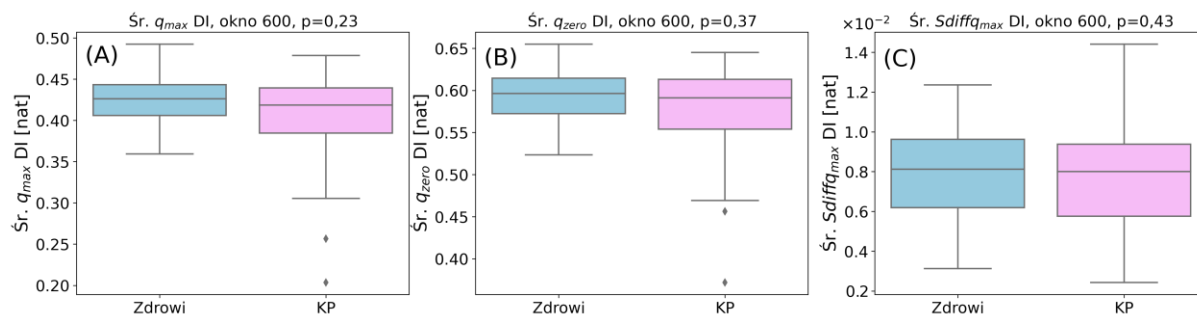
Rys. 7.7. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $SDiffq_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p -wartości: $q_{\max}$: 0,003, q_{zero} : 0,01, $SDiffq_{\max}$: 0,35.

Pomimo wyraźnych różnic w średnich wartościach parametrów $q_{\max}$ oraz q_{zero} dla szeregów czasowych interwałów QT kształt ich rozkładów sprawił, że wykorzystany test Kołmogorowa-Smirnowa nie pozwolił na stwierdzenie różnic istotnych statystycznie między osobami zdrowymi a pacjentami z kardiomiopatią przerostową (Rys. 7.8 A, B). Istnieje jednak takowa różnica dla $SDiffq_{\max}$, którego rozkład wyników u chorych jest wyraźnie przesunięty w stronę niższych wartości (Rys. 7.8C). Świadczy to o mniejszej złożoności szeregów czasowych interwałów QT u osób z KP.



Rys. 7.8. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $SDiffq_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p -wartości: $q_{\max}$: 0,10, q_{zero} : 0,20, $SDiffq_{\max}$: 0,002.

Dla parametrów otrzymanych za pomocą entropii nieaddytywnej w przypadku szeregów czasowych interwałów DI brak jest różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami dla średnich wartości $q_{\max}$ (Rys. 7.9A), q_{zero} (Rys. 7.9B) oraz $\text{SDiff}q_{\max}$ (Rys. 7.9C).



Rys. 7.9. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów DI, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p -wartości: $q_{\max}$: 0,23, q_{zero} : 0,37, $\text{SDiff}q_{\max}$: 0,43.

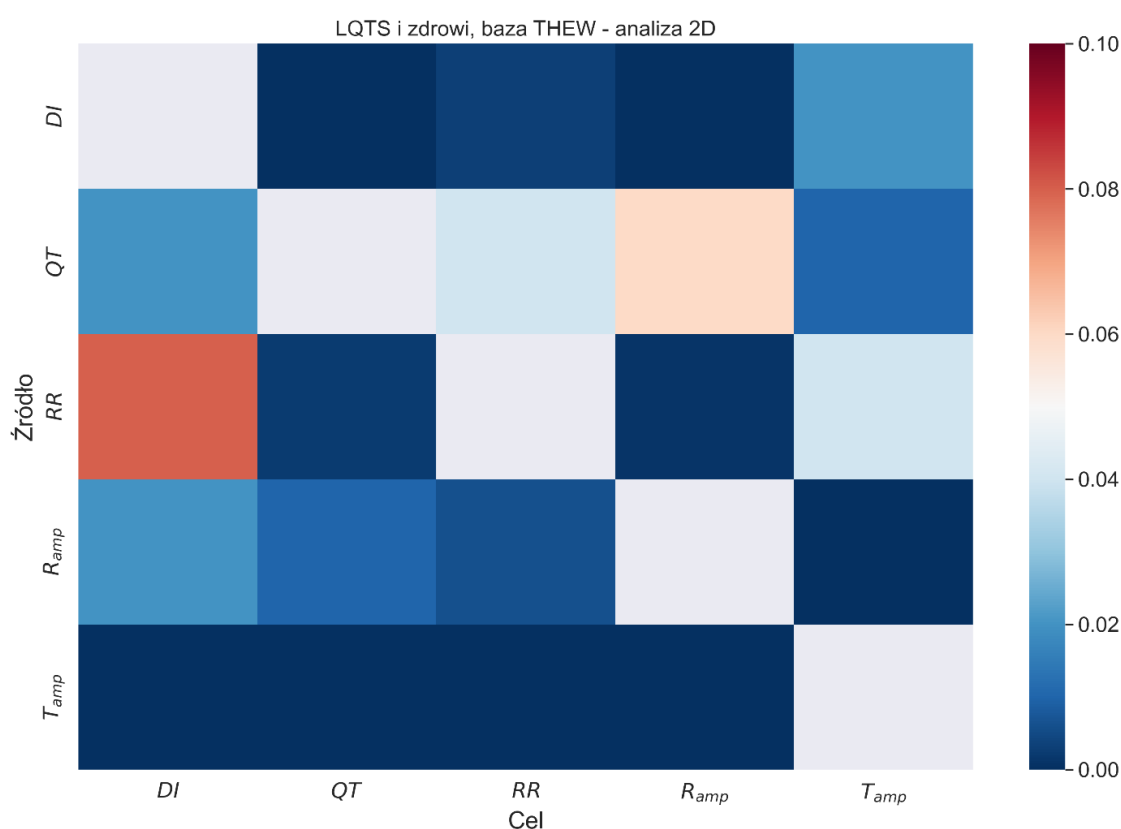
Z przedstawionych w tym rozdziale rezultatów wynika, że również dla pacjentów z kardiomiopatią przerostową entropie wykazują wysoką skuteczność w różnicowaniu grup, co czyni z tych miar obiecujących kandydatów do dalszych badań.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W rozprawie przeanalizowane zostały relacje pomiędzy wybranymi miarami entropowymi dla grup osób zdrowych (z baz THEW oraz IK), a także pacjentów z różnymi schorzeniami serca. Będący głównym tematem rozprawy rozkład entropii korzystając z teorii informacji wskazuje na wiele różnic pomiędzy zdrowymi a pacjentami z LQTS, kardiomiopatią przerostową czy chorobą wieńcową. Paradoksalne, może to być swoista klęska urodzaju, gdyż nie jest łatwo wskazać jeden konkretny parametr, który umożliwi wskazanie czym różni się konkretne schorzenie. Bardziej zasadnym w tym momencie podejściem jest próba stworzenia kombinacji tych wskaźników.

8.1. Syndrom wydłużonego odstępu QT (LQTS)

Pierwsza z tez postawionych w tej rozprawie odnosi się do wykorzystania teorii przepływu informacji w badaniach kardiologicznych. Na rysunkach 9.1 – 9.3 zebrano porównanie wyników testów statystycznych dla dwuwymiarowych przepływów informacji pomiędzy połączeniami w zdefiniowanej w rozprawie sieci fizjologicznej. Kolory zostały wyśrodkowane na p-wartości równiej 0,05.



Rys. 8.1. Porównanie wyników testów statystycznych przepływów informacji dla pacjentów z LQTS i zdrowymi osobami. Przedstawiono tu przepływy informacji TE Źródło->Cel.

Rysunek 9.1 wskazuje, że znaczna większość markerów różnicuje pacjentów z LQTS od osób zdrowych. Różnice te wynikają w większości ze zmian w repolaryzacji, które mają wpływ na przede wszystkim na zmienność interwałów QT oraz amplitud załamka T. Można również próbować znaleźć odpowiedź na pytanie, jaką informację niosą ze sobą badane sprzężenia. Relacja asymetrii pomiędzy RR a QT znana jest w literaturze [56], lecz różni się ona w zależności od obecności choroby lub nie. QT zależy od RR – wynika to z fizjologii, RR zależć może pośrednio od QT poprzez ogólny stan pacjenta, na przykład zdolność do wysiłku fizycznego. Istnieją przypadki, że wydłużenie QT rzutuje na wydolność organizmu. Z drugiej strony u sportowców może pojawić się nabyty syndrom wydłużonego odstępu QT [140], [141].

Generalnie nie został zidentyfikowany żaden działający wprost mechanizm fizjologiczny wykazujący relację $QT \rightarrow RR$ i wyniki w rozprawie potwierdzają jej brak. Analiza relacji interwałów QT z amplitudami załamków T jest tak naprawdę próbą odpowiedzi na pytanie, czy prawdziwa jest hipoteza odnośnie do korelacji amplitudy i czasu trwania fali T. Mówiąc obrazowo, czy załamek T wyłania się z linii izoelektrycznej, czy też nie. Jeżeli tak, to z czystej geometrii jego kształtu, wyższa amplituda powinna implikować dalsze położenie końca załamka T, a w konsekwencji wydłużenie odstępu QT. Na podstawie tej rozprawy nie jest możliwe potwierdzenie tej hipotezy, lecz obserwowane parametry sieci fizjologicznej wskazują na możliwość jej poprawności. Dla grupy LQTS i zdrowych mediany $dTE(QT, T_{amp})$ w obu grupach są ujemne, co implikuje dominujący przepływ dla każdej z nich w kierunku od T_{amp} do QT.

Badanie relacji pomiędzy interwałami DI a szeregami czasowymi amplitud pokazuje, że dla sprzężenia od DI do szeregu czasowego amplitud może być taki efekt, że historie realizacji tych procesów się pokrywają. W drugą stronę o tyle istnieje wpływ, o ile jest stabilnie, ale korelacja nie ma charakteru przyczynowego. Im dłuższe DI, tym większe wypełnienie komór, co implikuje większą siłę skurczu i większe amplitudy R i T – z perspektywy fizjologii opisuje to zasada Franka-Sterlinga [142]. Dla grup pacjentów z LQTS i osób zdrowych $dTE(DI, Ramp)$ i $dTE(DI, T_{amp})$ są dodatnie co wskazuje na dominujący przepływ od DI do szeregów czasowych amplitud.

Należy zwrócić uwagę, że DI nie jest prostą sumą $RR+QT$. Jeżeli by była to suma to nie wnosiłby dodatkowej informacji, bo jest to zależność liniowa. Relacja DI do kolejnych wartości RR i QT pokazuje lokalną dynamikę pomiędzy pobudzeniami. Pod uwagę brane są efekty natychmiastowe oraz cechy entropii dynamicznej RR i QT poprzedniego z następnym. Interwał

QT ma silną własną historię, reaguje na zmienność rytmu z opóźnieniem. Ponadto kolejnym procesem, który należy rozważyć są wszystkie wpływy behawioralne: to, co można zrobić w 10 min (mniej więcej czas trwania pojedynczego okna o szerokości 600 interwałów), czynności życiowe powodujące zmiany powiązane ze zmianą metabolizmu, procesy trawienne, termoregulacja, zmiany psychiczne.

Relację interwałów RR z amplitudami też można tłumaczyć korzystając z efektu Franka-Sterlinga [142]. Wpływ mogą mieć również efekty pamięciowe w sterowaniu autonomicznym [143]. Relację QT z amplitudami załamków R można rozpatrywać przy założeniu, że EKG to miara asymetrii potencjału. Jeżeli są procesy, które zwiększają amplitudę, to zwiększają ją proporcjonalnie i spodziewamy się, że będzie dodatnia relacja pomiędzy R_{amp} a QT, ale temat nie był dostatecznie zbadany. Mediany $dTE(QT, R_{amp})$ zdrowych i LQTS są ujemne, co wskazuje na dominujący wpływ Ramp na QT.

Amplituda załamka R jest wypadkową regulacji inotropowej (amplituda odpowiedzi kardiomiocytów) oraz prędkości propagacji fali pobudzenia w mięśniu sercowym [144]. Niedokrwienie wydłuży odstęp QT, ale wpłynie to też na zbocze wstępujące załamka T, a więc również na amplitudę T. Prędkość przewodzenia w sercu zmienia się pod wpływem modulacji autonomicznej i są różne drogi wpływu na amplitudę załamka R [144]. Korelacje obejmujące amplitudę załamka oraz parametry czasowe są wyrazem jednoczesnej regulacji inotropowej (amplituda), dromotropowej (również amplituda) oraz chromotropowej (interwały czasowe), co pokazano w publikacji [33]. W zgromadzonym w tej rozprawie materiale obserwacja ta została potwierdzona w szerszym zakresie.

Interakcja RR z DI opisana została szerzej w rozdziale 7, gdzie wskazano na istnienie pomiędzy nimi silnego powiązania związanego z modulacją wynikającą z rytmu oddechowego. Oscylacje te pochodzą z tzw. niemiarkowości oddechowej rytmu zatokowego oraz barorefleksu. Badanie przepływu informacji pomiędzy RR a DI w postaci indeksu asymetrii $dTE(RR, DI)$ wskazuje, że jest on u zdrowych i LQTS dodatni, z czego wynika większy wpływ RR na DI niż w przeciwnym kierunku.

Potwierdzone zostało również, że najbardziej czułym punktem analizy jest ocena końca załamka T, jest on najbardziej niestabilnym punktem w EKG, co opisywane było w [110]. Można badać interakcję np. $RR \leftrightarrow QT_p$, ale to nie jest ta sama informacja, lecz jest ona skorelowana z T_{amp} , bo pochodzi z potencjału czynnościowego. Istnieją różnice systematyczne w określaniu końca załamka T przez specjalistów [145] i opracowywane

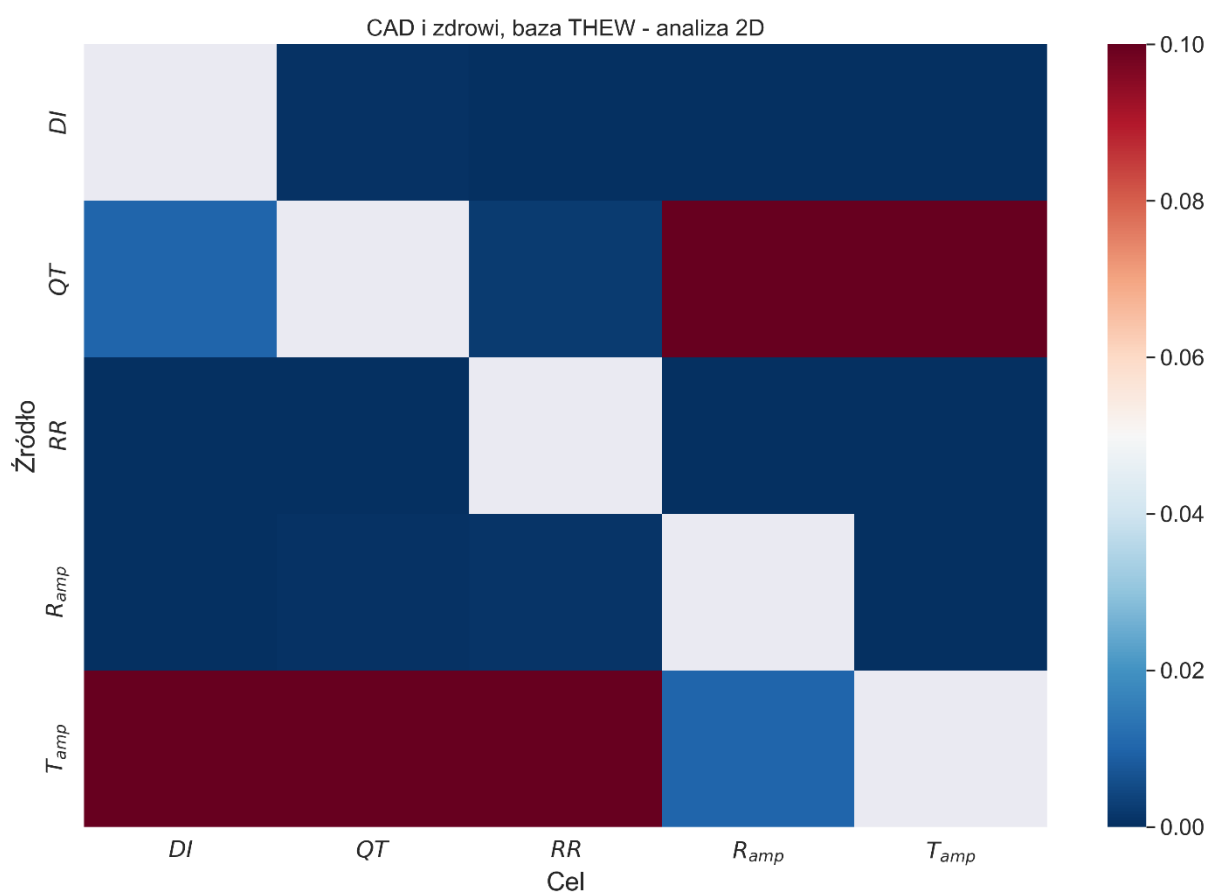
algorytmy dziedziczą wątpliwości po ich twórcach. W przestrzeni informacyjnej te informacje powinny być ze sobą skorelowane i są one obciążone dużą niepewnością.

Zaobserwowane zostały również różnice w jednowymiarowych miarach informacji, które świadczą o różnicy w regularności oraz nowej informacji pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z LQTS w wybranych szeregach czasowych (rozdział 5.2).

Rozkład entropii można również kontynuować uwzględniając trzeci szereg czasowy (entropie trójwymiarowe, rozdział 5.6), będący niejako w tle oraz interakcje redundantne i synergiczne, lecz, w mojej opinii, ten rozkład jest trudny w interpretacji. Niemniej jednak uwzględnienie tych wyników wraz z powyżej opisanymi umożliwiło opracowanie klasyfikatora (rozdział 5.10), który z bardzo dobrym rezultatem rozdziela osoby zdrowe od pacjentów z LQTS.

8.2. Choroba wieńcowa

Na rysunku 9.2 zostało przedstawione kolejne zestawienie dwuwymiarowych przepływów informacji, tym razem dla porównania osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową.



Rys. 8.2. Porównanie wyników testów statystycznych przepływów informacji dla pacjentów z CAD i zdrowymi osobami. Przedstawiono tu przepływy informacji TE Źródło->Cel.

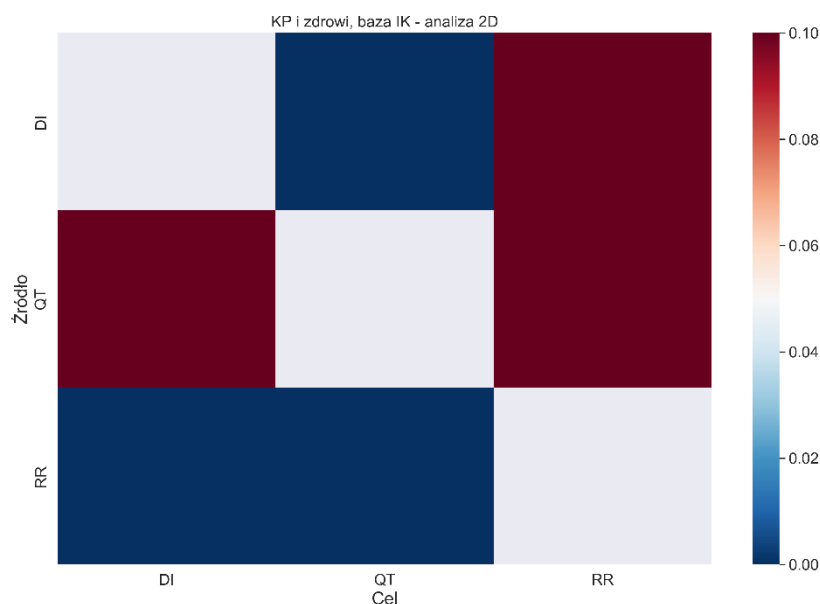
W przypadku choroby wieńcowej wpływ amplitud załamka T na szeregi czasowe wszystkich badanych interwałów oraz QT na załamki T i R był identyczny w obu grupach. Inne relacje dały różnice istotne statystycznie. Również jednowymiarowe analizy przyniosły różnice dla nowej informacji RR, całkowitej i nowej informacji QT, entropii własnej DI oraz dla kompletu miar szeregów czasowych amplitud załamka R.

Wartościowe informacje wskazuje również wykorzystanie indeksu kierunkowości, który prócz różnicowania dla wielu par przepływów informacji (zarówno dla porównania LQTS jak i CAD ze zdrowymi) pozwala na badanie asymetrii relacji pomiędzy procesami.

Zestawienie z rysunku 8.2 różni się od poprzednio opisanego dla LQTS, głównie poprzez zakres przepływów dwuwymiarowych, dla których nie uzyskano istotności statystycznej w porównaniu z osobami zdrowymi. Umożliwia to dalsze prowadzenie badań mających na celu nie tylko odróżnianie danej choroby spośród zdrowych, ale również separację różnych schorzeń, co zwiększa wartość diagnostyczną takich parametrów.

8.3. Kardiomiopatia przerostowa

Ostatni wykres, w ograniczonym zakresie związanym z dostępnymi danymi, jest dla danych z Instytutu Kardiologii, wskazuje on różnice istotne statystycznie pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z kardiomiopatią przerostową.



Rys. 8.3. Porównanie wyników testów statystycznych przepływów informacji dla pacjentów z CAD i zdrowymi osobami. Przedstawiono tu przepływy informacji TE Źródło->Cel.

W tym przypadku równo połowa relacji różni się pomiędzy badanymi grupami.

8.4. Wnioski ogólne

Podsumowując, teoria przepływu informacji pozwala na prowadzenie szerokich badań połączeń pomiędzy wierzchołkami zdefiniowanej w rozprawie sieci fizjologicznej i otwiera szerokie pole do ich interpretacji. Główną przeszkodą może być jednak możliwość rozkładu entropii na wiele składowych, co bez posiadania wcześniej informacji na temat przypuszczanych amplitud połączeń może spowodować duże problemy w interpretacji otrzymanych wyników.

Badania z wykorzystaniem entropii próby, czyli innego typu miar entropowych opartych na entropii Shannona wskazują, że osoby z LQTS cechuje mniejsza regularność szeregów czasowych RR i DI (tylko dla podstawowego wskaźnika SampEn), natomiast bardziej dokładne analizy z wykorzystaniem danych zastępczych (w tym celu wykorzystano losowe permutacje oryginalnych zapisów) wskazują na duże różnice w porównaniu z osobami zdrowymi dla interwałów QT (tu również regularność w tej grupie chorych spada). Szeregi czasowe amplitud R i T nie przynoszą klarownych różnic. Entropia próby oraz wskaźniki na niej oparte różnicują także zdrowych od pacjentów z chorobą wieńcową. Samo SampEn jest niższe dla QT w grupie CAD, natomiast wskaźniki wykorzystujące dane zastępcze mają wartości bardziej ujemne niż zdrowi dla szeregów czasowych RR, QT i DI.

Entropie estymowane za pomocą entropii próby różnicują pacjentów z KP od zdrowych, lecz tutaj relacje są różne w zależności od badanych interwałów.

Opisane do tej pory w podsumowaniu markery dają powtarzalne rezultaty, które mogą być wykorzystane w dalszych etapach do stratyfikacji schorzeń. Jest to jednak oparte na jednym, bardzo ważnym założeniu. Należy zwracać bardzo dużą uwagę na wstępne przygotowanie danych do analizy. Procesy takie jak wyznaczenie końca załamka T czy redukcja niestacjonarności mają duży wpływ na otrzymywane rezultaty. Podczas pracy z takimi danymi zawsze należy brać pod uwagę jakie kroki doprowadziły do postaci szeregów czasowych będących danymi wejściowymi tych metod. Badanie sprzężeń pomiędzy szeregami czasowymi pozwala również na bogatszą analizę niż ta, którą zapewniają metody liniowe. Choć one również wskazują na różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi grupami, to są zbyt proste. W tym miejscu warto wspomnieć dyskusję z rozdziału 5.1 dotyczącą tego, że sama informacja o tym, że interwał QT (lub ściślej QT_c) przekracza założony próg nie pozwala wnioskować o przypisaniu danej osoby do jednej z grup: chorych lub zdrowych.

W kontekście drugiej tezy postawionej na początku pracy, dla wielu miar entropowych uzyskano obiecujące rezultaty, zwłaszcza dla tych opartych na dekompozycji entropii Shannona. Potwierdza to użyteczność zbadanych metod. Konstrukcja wielowymiarowego predyktora stanu klinicznego, którego Proof of Concept przedstawiono w rozdziale 5, daje wskazówki na temat dalszych badań. Są one niezbędne, ponieważ w wielu przypadkach nie ma zadowalającej alternatywy w postaci innych badań nieinwazyjnych, lecz rozszerzenie badań wymaga większych grup pacjentów do dalszej analizy.

Trzecia teza tej rozprawy oparta była na próbie odpowiedzi na pytanie, czy korzystanie z entropii uogólnionych również jest zasadne w kontekście analizy danych medycznych. Omówione wcześniej metody opierające się na entropii próby czy teorii informacji korzystają z entropii Shannona, która jest przypadkiem granicznym badanej w pracy entropii Tsallisa. Zestawiając ze sobą osoby zdrowe i pacjentów z LQTS można zauważyć, że różnice w tym przypadku są głównie, ponownie, dla interwałów QT oraz amplitud załamka R (parametry $q_{\max}$ i $SDiffq_{\max}$) i DI (tylko $SDiffq_{\max}$).

Mniej spójne rezultaty uzyskano dla porównania zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową. Tu różnica w badanych parametrach jest dla interwałów RR ($q_{\max}$ i q_{zero}) oraz QT (tylko dla $SDiffq_{\max}$). Jest to gorszy rezultat niż dla entropii próby. Zbliżonej jakości efekty wykorzystania entropii nieaddytywnej uzyskano dla porównania LQTS ze zdrowymi, jednak obliczenia te są bardziej złożone obliczeniowo. Badania dla multiskalowej wersji entropii Tsallisa dają również pozytywne rezultaty dla kilku skal czasowych, lecz są najbardziej obciążające pod względem obliczeniowym, ponadto odchylenie standardowe wyników w badanych grupach mocno ogranicza zakres ich stosowalności. Z tych względów zostały one całkiem pominięte w rozprawie w porównaniu zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową.

Osobne zagadnienie stanowi interpretowalność otrzymanych wyników. Parametr $SDiffq_{\max}$ może być rozumiany bardzo podobnie jak tradycyjna entropia próby, czyli jako różnica pomiędzy dynamiką oryginalnego szeregu czasowego minus danych zastępczych, czyli po zniszczeniu korelacji w sygnale. Największe problemy interpretacyjne stanowi parametr q , który można rozumieć jako swoiste pokrętło do regulowania wrażliwości wykorzystywanych markerów na zdarzenia skrajne. To, że maksimum wspomnianej dynamiki w postaci $SDiffq_{\max}$ jest dla q różnego od 1 (czyli nie dla przypadku entropii Shannona), można powiązać w związku z tym z długoogonowymi rozkładami badanych szeregów czasowych. Tym bardziej, że w tym przypadku badano oryginalne szeregi czasowe, bez redukcji niestacjonarności.

9. Dalsze kierunki rozwoju badań

Na zakończenie warto wskazać kierunki, w jakich można upatrywać potencjalnej kontynuacji badań przedstawionych w tej rozprawie. Zaprezentowane rezultaty oraz podejście do analizy danych pochodzących z zapisów EKG jest obiecujące, wprowadzenie do badań szeregów czasowych amplitud załamków T oraz R znacznie poszerza spektrum możliwych analiz.

Pierwszy element do dalszego rozwoju stanowi bardziej dogłębna analiza metod estymacji entropii. Niezbędne jest przeprowadzenie rozszerzonych badań odnośnie do parametrów, jakie są wybierane dla każdego z estymatorów. W przypadku entropii próby wybrane wartości parametru tolerancji oraz wymiaru zanurzenia są na podstawie mojej pracy magisterskiej [66] oraz badań literaturowych. Wadą tego podejścia jest jednak to, że są one wybrane dla szeregów czasowych interwałów RR, a w niniejszej rozprawie wykorzystano również inne interwały uzyskane z EKG i szeregi czasowe amplitud. Otwarte pytanie stanowi to, czy dla nich też powinny być wybrane takie wartości jak dla RR, czy każdorazowo trzeba dokonywać optymalizacji według zdefiniowanych wcześniej kryteriów.

Również dobór estymatora do obliczeń entropii układów składających się z realizacji jednego, dwóch oraz trzech procesów wymaga poszerzonych badań w kontekście wybranych zestawów danych. Na początku badań przeprowadzona została analiza, który estymator wybrać. Ten oparty na histogramowaniu zwracał dla porównania pacjentów z LQTS ze zdrowymi najbardziej obiecujące wyniki dla danych otrzymanych z Instytutu Kardiologii. Nie znalazły się one w tej rozprawie, lecz stanowiły podstawę do dalszego doboru metod ze względu na to, że były to gotowe szeregi czasowe interwałów RR, QT oraz DI. W związku z tym był mniejszy próg wejścia, jeżeli chodzi o wstępne przygotowanie danych, ponieważ odpadał cały proces przetwarzania sygnału EKG i można było się skupić na samych metodach. Ponadto estymator ten jest najbardziej wydajny, jeżeli chodzi o szybkość obliczeń, co jest istotne w kontekście np. stosowalności metod w urządzeniach ubieralnych. Zbadano również zależność wyników od liczby przedziałów histogramu, lecz osobne zagadnienie na przyszłość stanowi poszerzona analiza o pozostałe parametry, takie jak np. długość historii szeregów czasowych i opóźnienie wpływu jednego szeregu na drugi uwzględnianych do obliczeń.

Analiza oraz ekstrakcja interesujących danych z sygnału EKG stanowi niezmiennie duże wyzwanie, zwłaszcza w kontekście automatycznej analizy dobowych zapisów z badania holterowskiego. Istnieje szerokie pole do dalszych prac zarówno analitycznych, jak i programistycznych mających na celu ulepszenie metod pozwalających na poprawne obliczanie

interwałów QT. W tym przypadku największe wyzwanie stanowi znajdowanie końca załamka T, co może być trudne nawet dla doświadczonych kardiologów, zwłaszcza gdy sygnał jest słabej jakości.

Przeprowadzona konstrukcja klasyfikatora odróżniającego osoby z syndromem wydłużonego odstępu QT od zdrowych na podstawie parametrów uzyskanych z rozkładu entropii na składowe jednowymiarowe (nowa informacja i entropia własna), dwuwymiarowe przepływy informacji oraz trójwymiarowe przepływy warunkowe daje duże nadzieje na przyszłość. Bardzo dynamicznie rozwijające się zagadnienia wykorzystania metod sztucznej inteligencji w badaniach kardiologicznych stanowią motywację do rozwoju tego kierunku badań wskazanego w niniejszej rozprawie. W tym celu największe wyzwanie stanowi zebranie odpowiednio dużej liczby zapisów, które posłużą do trenowania bardziej zaawansowanych i wydajnych modeli. Wymagać to będzie bez wątpienia nawiązania współpracy z ośrodkami medycznymi zarówno w kraju, jak i zagranicą. Jako poszerzenie tego elementu badań wskazać można implementację metod wyjaśnialnej sztucznej inteligencji (XAI). W momencie, gdy model uczenia maszynowego będzie, oprócz realizacji zagadnienia np. klasyfikacji, zwracać informację, dlaczego podjął daną decyzję stanowić to będzie cenne narzędzie w rękach doświadczonych lekarzy.

10. Bibliografia

- [1] M. Di Cesare *et al.*, “World Heart Report 2023: Confronting the World’s Number One Killer,” Geneva, Switzerland, 2023.
- [2] P. Ch. Ivanov, “The New Field of Network Physiology: Building the Human Physiome,” *Frontiers in Network Physiology*, vol. 1, Jun. 2021, doi: 10.3389/fnetp.2021.711778.
- [3] J. S. Richman and J. Randall Moorman, “Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy,” *Am.J.Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 278, no. 6, pp. H2039–H2049, 2000.
- [4] C. Tsallis, “Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics,” *J Stat Phys*, vol. 52, no. 1–2, pp. 479–487, 1988, doi: 10.1007/BF01016429.
- [5] L. Faes, A. Porta, G. Nollo, and M. Javorka, “Information decomposition in multivariate systems: Definitions, implementation and application to cardiovascular networks,” *Entropy*, vol. 19, no. 1, 2017, doi: 10.3390/e19010005.
- [6] L. Faes, D. Marinazzo, and S. Stramaglia, “Multiscale information decomposition: Exact computation for multivariate Gaussian processes,” *Entropy*, vol. 19, no. 8, pp. 1–18, 2017, doi: 10.3390/e19080408.
- [7] L. Faes, D. Kugiumtzis, G. Nollo, F. Jurysta, and D. Marinazzo, “Estimating the decomposition of predictive information in multivariate systems,” *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 91, no. 3, pp. 1–16, 2015, doi: 10.1103/PhysRevE.91.032904.
- [8] L. Faes, G. Nollo, and A. Porta, “Non-uniform multivariate embedding to assess the information transfer in cardiovascular and cardiorespiratory variability series,” *Comput Biol Med*, vol. 42, no. 3, pp. 290–297, 2012, doi: 10.1016/j.compbimed.2011.02.007.
- [9] L. Faes *et al.*, “Investigating the mechanisms of cardiovascular and cerebrovascular regulation in orthostatic syncope through an information decomposition strategy,” *Auton Neurosci*, vol. 178, no. 1–2, pp. 76–82, 2013, doi: 10.1016/j.autneu.2013.02.013.
- [10] M. Javorka *et al.*, “Towards understanding the complexity of cardiovascular oscillations: Insights from information theory,” *Comput Biol Med*, vol. 98, pp. 48–57, 2018, doi: 10.1016/j.compbimed.2018.05.007.

- [11] M. J. Lewis and A. L. Short, “Sample entropy of electrocardiographic RR and QT time-series data during rest and exercise,” *Physiol Meas*, vol. 28, no. 6, pp. 731–744, Jun. 2007, doi: 10.1088/0967-3334/28/6/011.
- [12] L. E. V. Silva, B. C. T. Cabella, U. P. D. C. Neves, and L. O. Murta Junior, “Multiscale entropy-based methods for heart rate variability complexity analysis,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 422, pp. 143–152, 2015, doi: 10.1016/j.physa.2014.12.011.
- [13] L. Eduardo Virgilio Silva and L. Otavio Murta, “Evaluation of physiologic complexity in time series using generalized sample entropy and surrogate data analysis,” *Chaos*, vol. 22, no. 4, 2012, doi: 10.1063/1.4758815.
- [14] M. Ozimek, J. J. Żebrowski, and R. Baranowski, “Information Flow Between Heart Rhythm, Repolarization, and the Diastolic Interval Series for Healthy Individuals and LQTS1 Patients,” *Front Physiol*, vol. 12, no. June, pp. 1–9, 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.611731.
- [15] University of Rochester Medical Center., “Congenital Long QT syndrome.,” <http://thew-project.org/Database/E-HOL-03-0480-013.html>. University of Rochester Medical Center.
- [16] University of Rochester Medical Center, “Healthy Individuals,” <http://thew-project.org/Database/E-HOL-03-0202-003.html>.
- [17] University of Rochester Medical Center., “Coronary Artery Patients,” <http://thew-project.org/database/e-hol-03-0271-002.html>.
- [18] M. AlGhatrif and J. Lindsay, “A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography,” *J Community Hosp Intern Med Perspect*, vol. 2, no. 1, p. 14383, Jan. 2012, doi: 10.3402/jchimp.v2i1.14383.
- [19] M. Rivera-Ruiz, C. Cajavilca, and J. Varon, “Einthoven’s string galvanometer: the first electrocardiograph,” *Tex Heart Inst J*, vol. 35, no. 2, pp. 174–8, 2008, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612490>
- [20] S. S. Barold, “Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago,” *Card Electrophysiol Rev*, vol. 7, no. 1, pp. 99–104, 2003, doi: 10.1023/A:1023667812925.

- [21] M. Basza, B. Krzowski, P. Balsam, M. Grabowski, G. Opolski, and L. Kołtowski, "An Apple Watch a day keeps the doctor away?," *Cardiol J*, vol. 28, no. 6, pp. 801–803, 2021, doi: 10.5603/CJ.2021.0140.
- [22] A. R. Houghton and D. Gray, *EKG jasno i zrozumiale*, IV wydanie polskie. α -medica press, 2014.
- [23] M. Kurpesa and B. Szafran, Eds., *Interpretacja EKG. Kurs podstawowy.*, I. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2018.
- [24] T. Gronwald, O. Hoos, S. Ludyga, and K. Hottenrott, "Non-linear dynamics of heart rate variability during incremental cycling exercise," *Research in Sports Medicine*, vol. 27, no. 1, pp. 88–98, Jan. 2019, doi: 10.1080/15438627.2018.1502182.
- [25] T. H. J. D. i inni P. Pruszczyk, *Wielka Interna tom 2, Kardiologia z elementami angiologii część I*. Warszawa: Medical Tribune Polska.
- [26] M. A. Hasan and D. Abbott, "A review of beat-to-beat vectorcardiographic (VCG) parameters for analyzing repolarization variability in ECG signals," *Biomedizinische Technik*, vol. 61, no. 1. Walter de Gruyter GmbH, pp. 3–17, Feb. 01, 2016. doi: 10.1515/bmt-2015-0005.
- [27] P. Gajewski i inni, *Interna Szczeklika 2016*. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2016.
- [28] "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.," *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043–65, Mar. 1996, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>
- [29] T. F. of the E. S. of C. the N. A. Electrophysiology, "Heart Rate Variability," *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043–1065, Mar. 1996, doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- [30] R. E. Kleiger, P. K. Stein, and J. T. Bigger, "Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 10, no. 1, pp. 88–101, Jan. 2005, doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.
- [31] S. Laborde, E. Mosley, and J. F. Thayer, "Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research - Recommendations for experiment planning, data

- analysis, and data reporting,” *Frontiers in Psychology*, vol. 8, no. FEB. Frontiers Research Foundation, Feb. 20, 2017. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00213.
- [32] F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr, “A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability,” *Front Psychol*, vol. 5, Sep. 2014, doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
- [33] M. Andrzejewska, M. Ozimek, K. Rams, and T. Buchner, “Asymmetry of RR intervals and ECG amplitudes in LQTS patients,” in *2022 12th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO)*, 2022, pp. 1–2. doi: 10.1109/ESGCO55423.2022.9931345.
- [34] R. Bodalski, Ł. Szumowski, and F. Walczak, “Zespoły wydłużonego QT,” in *Wielka Interna. Kardiologia z elementami angiologii, część 2*, 2018.
- [35] S. Viskin, “Long QT syndromes and torsade de pointes,” *Lancet*, vol. 354, no. 9190. Elsevier B.V., pp. 1625–1633, Nov. 06, 1999. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02107-8.
- [36] C. Zhang, V. Kutyifa, S. McNitt, W. Zareba, I. Goldenberg, and A. J. Moss, “Identification of low-risk adult congenital LQTS patients,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 26, no. 8, pp. 853–858, Aug. 2015, doi: 10.1111/jce.12686.
- [37] P. J. Schwartz *et al.*, “Prevalence of the congenital long-qt syndrome,” *Circulation*, vol. 120, no. 18, pp. 1761–1767, Nov. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
- [38] P. J. Schwartz, A. J. Moss, ; G Michael Vincent, and R. S. Crampton, “Current Perspectives Diagnostic Criteria for the Long QT Syndrome An Update,” 1993. [Online]. Available: <http://ahajournals.org>
- [39] N. Hofman *et al.*, “Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system?,” *Eur Heart J*, vol. 28, no. 5, pp. 575–580, Nov. 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehl355.
- [40] A. A. M. Wilde, A. S. Amin, and P. G. Postema, “Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome,” *Heart*, vol. 108, no. 5. BMJ Publishing Group, pp. 332–338, Mar. 01, 2022. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318259.

- [41] G. Katz, M. Arad, and M. Eldar, "Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia from Bedside to Bench and Beyond," *Curr Probl Cardiol*, vol. 34, no. 1, pp. 9–43, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2008.09.002.
- [42] E. K. Biernacka, "Lewostronne współczulne odnerwienie serca w leczeniu opornych zaburzeń rytmu serca zależnych od katecholamin," *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*, vol. 7, no. 1, pp. 61–64, 2011. doi: 10.5114/pwki.2011.21190.
- [43] T. Ramanathan and H. Skinner, "Coronary blood flow," *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, vol. 5, no. 2, pp. 61–64, Apr. 2005, doi: 10.1093/bjaceaccp/mki012.
- [44] Yelle D, "Ischemic heart disease." Accessed: Nov. 19, 2023. [Online]. Available: http://www.pathophys.org/acs/#Approach_to_the_management_of_patients_with_ACS
- [45] M. J. Davies, "CORONARY DISEASE: The pathophysiology of acute coronary syndromes," *Heart*, vol. 83, no. 3, pp. 361–366, Mar. 2000, doi: 10.1136/heart.83.3.361.
- [46] M. Kurpesa and B. Szafran, Eds., *Interpretacja EKG. Kurs zaawansowany*, I. Warszawa: PZWL, 2019.
- [47] J. Gorol and M. Tajstra, "Kardiomiopatia przerostowa - aktualny stan wiedzy," *Folia Cardiologica Excerpta*, vol. 7, pp. 152–158, 2012, [Online]. Available: www.fce.viamedica.pl
- [48] A. Weissler-Snir *et al.*, "Hypertrophic Cardiomyopathy–Related Sudden Cardiac Death in Young People in Ontario," *Circulation*, vol. 140, no. 21, pp. 1706–1716, Nov. 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040271.
- [49] L. Bacharova *et al.*, "ISE/ISHNE expert consensus statement on the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy: The change of the paradigm," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, Jan. 2023, doi: 10.1111/anec.13097.
- [50] Z. Germán-Salló and M. Germán-Salló, "Non-linear Methods in HRV Analysis," *Procedia Technology*, vol. 22, pp. 645–651, 2016, doi: 10.1016/j.protcy.2016.01.134.
- [51] A. Bravi, A. Longtin, and A. J. E. Seely, "Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications," *BioMedical Engineering Online*, vol. 10, Oct. 10, 2011. doi: 10.1186/1475-925X-10-90.

- [52] R. E. Kleiger, P. K. Stein, and J. T. Bigger, “Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility.”
- [53] L. Faes, G. Nollo, and A. Porta, “Information domain approach to the investigation of cardio-vascular, cardio-pulmonary, and vasculo-pulmonary causal couplings,” *Front Physiol*, vol. 2 NOV, no. November, pp. 1–13, 2011, doi: 10.3389/fphys.2011.00080.
- [54] N. DeMaria *et al.*, “Autonomic and Cardiac Repolarization Lability in Long QT Syndrome Patients,” *Auton Neurosci*, vol. 229, no. August, p. 102723, 2020, doi: 10.1016/j.autneu.2020.102723.
- [55] W. Xiong, L. Faes, and P. C. Ivanov, “Entropy measures, entropy estimators, and their performance in quantifying complex dynamics: Effects of artifacts, nonstationarity, and long-range correlations,” *Phys Rev E*, vol. 95, no. 6, pp. 1–37, 2017, doi: 10.1103/PhysRevE.95.062114.
- [56] A. Porta, V. Bari, B. De Maria, and M. Baumert, “A network physiology approach to the assessment of the link between sinoatrial and ventricular cardiac controls,” *Physiol Meas*, vol. 38, no. 7, pp. 1472–1489, 2017, doi: 10.1088/1361-6579/aa6e95.
- [57] L. Faes, A. Porta, and G. Nollo, “Information decomposition in bivariate systems: Theory and application to cardiorespiratory dynamics,” *Entropy*, vol. 17, no. 1, pp. 277–303, 2015, doi: 10.3390/e17010277.
- [58] T. Cover and J. Thomas, *Elements of information theory*, 2nd ed. Hoboken, N.J. : John Wiley and Sons, 2006.
- [59] K. Lehnertz and H. Dickten, “Assessing directionality and strength of coupling through symbolic analysis: An application to epilepsy patients,” *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 373, no. 2034, 2015, doi: 10.1098/rsta.2014.0094.
- [60] I. T. S. Toolbox, “ITS Toolbox : A Matlab toolbox for the practical computation of Information Dynamics Luca Faes,” no. December, pp. 1–17, 2015.
- [61] D. E. Lake, J. S. Richman, M. P. Griffin, and J. R. Moorman, “Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability,” *American journal of physiology.Regulatory, integrative and comparative physiology*, vol. 283, no. 3, pp. R789-97, 2002, doi: 10.1152/ajpregu.00069.2002.

- [62] J. M. Yentes, N. Hunt, K. K. Schmid, J. P. Kaipust, D. McGrath, and N. Stergiou, “The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets,” *Ann Biomed Eng*, vol. 41, no. 2, pp. 349–365, Feb. 2013, doi: 10.1007/s10439-012-0668-3.
- [63] L. Eduardo Virgilio Silva and L. Otavio Murta, “Evaluation of physiologic complexity in time series using generalized sample entropy and surrogate data analysis,” *Chaos*, vol. 22, no. 4, 2012, doi: 10.1063/1.4758815.
- [64] U. R. Acharya *et al.*, “Entropies for automated detection of coronary artery disease using ECG signals: A review,” *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 2. PWN-Polish Scientific Publishers, pp. 373–384, Jan. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bbe.2018.03.001.
- [65] M. Adam *et al.*, “Automated characterization of cardiovascular diseases using relative wavelet nonlinear features extracted from ECG signals,” *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 161, pp. 133–143, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.cmpb.2018.04.018.
- [66] M. Ozimek, “Analiza wybranych zjawisk w fizyce układu krążenia człowieka metodami nieekstensywnej fizyki statystycznej,” Praca magisterska, PW, Warszawa, 2017.
- [67] T. Maszczyk and W. Duch, “Comparison of Shannon, Renyi and Tsallis Entropy Used in Decision Trees,” in *Artificial Intelligence and Soft Computing – ICAISC 2008*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 643–651. doi: 10.1007/978-3-540-69731-2_62.
- [68] V. Bari *et al.*, “Multiscale complexity analysis of the cardiac control identifies asymptomatic and symptomatic patients in long QT syndrome type 1,” *PLoS One*, vol. 9, no. 4, Apr. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0093808.
- [69] J. Koronacki and J. Ćwik, *Statystyczne systemy uczące się*, Wydanie drugie. Warszawa: Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, 2008.
- [70] M. P. Deisenroth, A. A. Faisal, and C. S. Ong, *Matematyka w uczeniu maszynowym*, Edycja polska. Helion, 2022.
- [71] L. Breiman, “Random Forests,” *Mach Learn*, vol. 45, no. 1, pp. 5–32, 2001, doi: 10.1023/A:1010933404324.

- [72] A. R. Webb and K. D. Copsey, *Statistical Pattern Recognition*, 3rd ed. John Wiley & Sons, Incorporated, 2011.
- [73] L. Breiman, “Random Forests,” 2001.
- [74] C. Bishop, M. Jordan, J. Kleinberg, and B. Schölkopf, *Pattern Recognition and Machine Learning*. 2006.
- [75] L. Buitinck *et al.*, “API design for machine learning software: experiences from the scikit-learn project,” Sep. 2013, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1309.0238>
- [76] C. Cortes and V. Vapnik, “Support-vector networks,” *Mach Learn*, vol. 20, no. 3, pp. 273–297, Sep. 1995, doi: 10.1007/BF00994018.
- [77] scikit-learn developers, “1.4. Support Vector Machines.” Accessed: Nov. 20, 2023. [Online]. Available: <https://scikit-learn.org/stable/modules/svm.html>
- [78] scikit-learn developers, “RBF SVM parameters.” Accessed: Nov. 20, 2023. [Online]. Available: https://scikit-learn.org/stable/auto_examples/svm/plot_rbf_parameters.html#sphx-glr-auto-examples-svm-plot-rbf-parameters-py
- [79] M. Harrison, *Uczenie maszynowe w Pythonie. Leksykon kieszonkowy*, Edycja polska. Helion, 2020.
- [80] T. Nield, *Podstawy matematyki w data science. Algebra liniowa, rachunek prawdopodobieństwa i statystyka*, Edycja polska. Helion, 2023.
- [81] D. Makowski *et al.*, “NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing,” *Behav Res Methods*, vol. 53, no. 4, pp. 1689–1696, Aug. 2021, doi: 10.3758/s13428-020-01516-y.
- [82] B. J. M. Hermans *et al.*, “The development and validation of an easy to use automatic QT-interval algorithm,” *PLoS One*, vol. 12, no. 9, pp. 1–14, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0184352.
- [83] J. L. C. Lopez, C. Parra, L. Gomez, and L. Trujillo, “Sex Recognition through ECG Signals Aiming toward Smartphone Authentication,” *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 12, no. 13, Jul. 2022, doi: 10.3390/app12136573.

- [84] M. Malik and V. N. Batchvarov, "Measurement, Interpretation and Clinical Potential of QT Dispersion," 2000.
- [85] W. McKinney, "Data Structures for Statistical Computing in Python," in *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*, 2010, pp. 56–61. doi: 10.25080/Majora-92bf1922-00a.
- [86] C. R. Harris *et al.*, "Array programming with NumPy," *Nature*, vol. 585, no. 7825, pp. 357–362, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2649-2.
- [87] J. D. Hunter, "Matplotlib: A 2D Graphics Environment," *Comput Sci Eng*, vol. 9, no. 3, pp. 90–95, 2007, doi: 10.1109/MCSE.2007.55.
- [88] S. Butterworth, "On the Theory of Filter Amplifiers," *Experimental Wireless & the Wireless Engineer*, vol. 7, pp. 536–541, 1930.
- [89] J. A. Lipponen and M. P. Tarvainen, "A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification," *J Med Eng Technol*, vol. 43, no. 3, pp. 173–181, Apr. 2019, doi: 10.1080/03091902.2019.1640306.
- [90] C. Tan *et al.*, "The Changes of T-Wave Amplitude and QT Interval Between the Supine and Orthostatic Electrocardiogram in Children With Dilated Cardiomyopathy," *Front Pediatr*, vol. 9, Jul. 2021, doi: 10.3389/fped.2021.680923.
- [91] O. Ludka, T. Konecny, and V. Somers, "Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and sudden death.," *Tex Heart Inst J*, vol. 38, no. 4, pp. 340–3, 2011, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841855>
- [92] J. Gierałtowski, J. J. Zebrowski, and R. Baranowski, "Multiscale multifractal analysis of heart rate variability recordings with a large number of occurrences of arrhythmia," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 85, no. 2, pp. 1–16, 2012, doi: 10.1103/PhysRevE.85.021915.
- [93] M. A. Peltola, "Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability," *Frontiers in Physiology*, vol. 3 MAY. 2012. doi: 10.3389/fphys.2012.00148.
- [94] D. A. Dickey and W. A. Fuller, "Likelihood Ratio Statistics for Autoregressive Time Series with a Unit Root," 1981. [Online]. Available: <https://about.jstor.org/terms>

- [95] D. A. Dickey and W. A. Fuller, “Distribution of the Estimators for Autoregressive Time Series With a Unit Root,” 1979.
- [96] S. E. Said and D. A. Dickey, “Testing for Unit Roots in Autoregressive-Moving Average Models of Unknown Order,” 1984.
- [97] J. Lee, S. Nemati, I. Silva, B. A. Edwards, J. P. Butler, and A. Malhotra, “Transfer Entropy Estimation and Directional Coupling Change Detection in Biomedical Time Series,” *Biomed Eng Online*, vol. 11, Apr. 2012, doi: 10.1186/1475-925X-11-19.
- [98] M. Andrzejewska, J. J. Żebrowski, K. Rams, M. Ozimek, and R. Baranowski, “Assessment of time irreversibility in a time series using visibility graphs,” *Frontiers in Network Physiology*, vol. 2, Oct. 2022, doi: 10.3389/fnetp.2022.877474.
- [99] A. Plaza-Florido, J. Sacha, and J. M. A. Alcantara, “Short-term heart rate variability in resting conditions: Methodological considerations,” *Kardiologia Polska*, vol. 79, no. 8. Via Medica, pp. 745–755, Aug. 27, 2021. doi: 10.33963/KP.a2021.0054.
- [100] M. Ozimek, R. Baranowski, and J. Zebrowski, “Interaction of heart rhythm and repolarization of the ventricles in the long QT syndrome,” *2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations: Computation and Modelling in Physiology: New Challenges and Opportunities, ESGCO 2020*, pp. 20–21, 2020, doi: 10.1109/ESGCO49734.2020.9158184.
- [101] S. Panzeri, R. Senatore, M. A. Montemurro, and R. S. Petersen, “Correcting for the sampling bias problem in spike train information measures,” *J Neurophysiol*, vol. 98, no. 3, pp. 1064–1072, 2007, doi: 10.1152/jn.00559.2007.
- [102] L. Faes and A. Porta, “Conditional entropy-based evaluation of information dynamics in physiological systems.,” in *Directed Information Measures in Neuroscience*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2014, pp. 61–86. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-54474-3_3.
- [103] A. Montalto, L. Faes, and D. Marinazzo, “MuTE: A MATLAB toolbox to compare established and novel estimators of the multivariate transfer entropy,” *PLoS One*, vol. 9, no. 10, Oct. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0109462.
- [104] S. S. Shapiro and M. B. Wilk, “An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples),” *Biometrika*, vol. 52, no. 3/4, p. 591, Dec. 1965, doi: 10.2307/2333709.

- [105] N. Mohd Razali and Y. Bee Wah, *Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests*, vol. 2. 2011.
- [106] B. L. Welch, "The Generalization of 'Student's' Problem when Several Different Population Variances are Involved," *Biometrika*, vol. 34, no. 1/2, p. 28, Jan. 1947, doi: 10.2307/2332510.
- [107] J. W. Pratt and J. D. Gibbons, "Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Tests," in *Concepts of Nonparametric Theory*, 1981, pp. 318–344. doi: 10.1007/978-1-4612-5931-2_7.
- [108] P. Virtanen *et al.*, "SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python," *Nat Methods*, vol. 17, no. 3, pp. 261–272, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [109] M. Ponte, G. Keller, and G. Girolamo, "Mechanisms of Drug Induced QT Interval Prolongation," *Curr Drug Saf*, vol. 5, no. 1, pp. 44–53, Nov. 2009, doi: 10.2174/157488610789869247.
- [110] M. Malik, "Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval," *Heart*, vol. 87, no. 3, pp. 220–228, Mar. 2002, doi: 10.1136/heart.87.3.220.
- [111] J. J. Żebrowski, I. Kowalik, E. Orłowska-Baranowska, M. Andrzejewska, R. Baranowski, and J. Gierałtowski, "On the risk of aortic valve replacement surgery assessed by heart rate variability parameters," *Physiol Meas*, vol. 36, no. 1, pp. 163–175, 2015, doi: 10.1088/0967-3334/36/1/163.
- [112] T. Pukkila, M. Molkkari, J. Kim, and E. Rasanen, "Reduced RR Interval Correlations of Long QT Syndrome Patients," in *Computing in Cardiology*, IEEE Computer Society, 2022. doi: 10.22489/CinC.2022.284.
- [113] J. Němec, M. Buncová, V. Shusterman, B. Winter, W. K. Shen, and M. J. Ackerman, "QT interval variability and adaptation to heart rate changes in patients with long QT syndrome," *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 32, no. 1, pp. 72–81, Jan. 2009, doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02179.x.
- [114] P. J. Schwartz and L. Crotti, "QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-qt syndrome," *Circulation*, vol. 124, no. 20, pp. 2181–2184, Nov. 15, 2011. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182.

- [115] S. G. Priori *et al.*, “Risk Stratification in the Long-QT Syndrome,” 2003. [Online]. Available: www.nejm.org
- [116] P. G. Platonov *et al.*, “Risk Stratification of Type 2 Long-QT Syndrome Mutation Carriers with Normal QTc Interval: The Value of Sex, T-Wave Morphology, and Mutation Type,” *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 11, no. 7, Jul. 2018, doi: 10.1161/CIRCEP.117.005918.
- [117] F. Extramiana *et al.*, “Beat-to-beat T-wave amplitude variability in the long QT syndrome,” *Europace*, vol. 12, no. 9, pp. 1302–1307, 2010, doi: 10.1093/europace/euq137.
- [118] A. Porta-Sánchez *et al.*, “T-Wave Morphology Analysis in Congenital Long QT Syndrome Discriminates Patients From Healthy Individuals,” 2017.
- [119] S. Seethala, P. Singh, V. Shusterman, M. Ribe, K. H. Haugaa, and J. Němec, “QT adaptation and intrinsic QT variability in congenital long QT syndrome,” *J Am Heart Assoc*, vol. 4, no. 12, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1161/JAHA.115.002395.
- [120] A. Porta, V. Bari, B. De Maria, and M. Baumert, “A network physiology approach to the assessment of the link between sinoatrial and ventricular cardiac controls,” *Physiol Meas*, vol. 38, no. 7, pp. 1472–1489, 2017, doi: 10.1088/1361-6579/aa6e95.
- [121] R. Baranowski, “Analiza odstępu QT w rejestracji EKG metodą Holtera. Opis metodyki, propozycja norm, przykłady zastosowań klinicznych,” Rozprawa habilitacyjna, Warszawa, 2000.
- [122] R. J. Contrada *et al.*, “Effects of Beta-Adrenergic Activity on T-Wave Amplitude,” *Psychophysiology*, vol. 26, no. 4, pp. 488–492, Jul. 1989, doi: 10.1111/j.1469-8986.1989.tb01957.x.
- [123] M. C. N. Sinno, M. Kowalski, D. N. Kenigsberg, S. C. Krishnan, and S. Khanal, “R-wave amplitude changes measured by electrocardiography during early transmural ischemia,” *J Electrocardiol*, vol. 41, no. 5, pp. 425–430, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2007.12.008.
- [124] J. E. Deanfield, G. Davies, F. Mongiadi, C. Savage, A. P. Selwyn, and K. M. Fox, “Factors influencing R wave amplitude in patients with ischaemic heart disease,” *Br Heart J*, vol. 49, no. 1, pp. 8–14, 1983, doi: 10.1136/hrt.49.1.8.

- [125] M. Schmidt, M. Baumert, H. Malberg, and S. Zaunseder, “T wave amplitude correction of QT interval variability for improved repolarization lability measurement,” *Front Physiol*, vol. 7, no. JUN, pp. 1–8, 2016, doi: 10.3389/fphys.2016.00216.
- [126] A. A. Fossa, T. Wisialowski, and K. Crimin, “QT prolongation modifies dynamic restitution and hysteresis of the beat-to-beat QT-TQ interval relationship during normal sinus rhythm under varying states of repolarization,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 316, no. 2, pp. 498–506, Feb. 2006, doi: 10.1124/jpet.105.095471.
- [127] A. A. M. Wilde *et al.*, “Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG- related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1),” *J Am Coll Cardiol*, vol. 33, no. 2, pp. 327–332, Feb. 1999, doi: 10.1016/S0735-1097(98)00578-6.
- [128] L. Faes *et al.*, “Comparison of methods for the assessment of nonlinearity in short-term heart rate variability under different physiopathological states,” *Chaos*, vol. 29, no. 12, 2019, doi: 10.1063/1.5115506.
- [129] P. L. Williams and R. D. Beer, “Nonnegative Decomposition of Multivariate Information,” Apr. 2010, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1004.2515>
- [130] A. B. Barrett, “Exploration of synergistic and redundant information sharing in static and dynamical Gaussian systems,” *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 91, no. 5, May 2015, doi: 10.1103/PhysRevE.91.052802.
- [131] S. Aufiero *et al.*, “A deep learning approach identifies new ECG features in congenital long QT syndrome,” *BMC Med*, vol. 20, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12916-022-02350-z.
- [132] P. Wagner, T. Mehari, W. Haverkamp, and N. Strodthoff, “Explaining Deep Learning for ECG Analysis: Building Blocks for Auditing and Knowledge Discovery,” May 2023, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2305.17043>
- [133] H. Taniguchi *et al.*, “Explainable artificial intelligence model for diagnosis of atrial fibrillation using holter electrocardiogram waveforms,” *Int Heart J*, vol. 62, no. 3, pp. 534–539, 2021, doi: 10.1536/ihj.21-094.

- [134] A. Anand, T. Kadian, M. K. Shetty, and A. Gupta, “Explainable AI decision model for ECG data of cardiac disorders,” *Biomed Signal Process Control*, vol. 75, May 2022, doi: 10.1016/j.bspc.2022.103584.
- [135] F. Clariá, M. Vallverdú, R. Baranowski, L. Chojnowska, and P. Caminal, “Heart rate variability analysis based on time-frequency representation and entropies in hypertrophic cardiomyopathy patients,” *Physiol Meas*, vol. 29, no. 3, pp. 401–416, Mar. 2008, doi: 10.1088/0967-3334/29/3/010.
- [136] H. Shen, S.-Y. Dong, M.-S. Ren, and R. Wang, “Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: From bench to bedside,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 9, Aug. 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.949294.
- [137] M. H. Imam, C. K. Karmakar, H. F. Jelinek, M. Palaniswami, and A. H. Khandoker, “Analyzing systolic-diastolic interval interaction characteristics in diabetic cardiac autonomic neuropathy progression,” *IEEE J Transl Eng Health Med*, vol. 3, 2015, doi: 10.1109/JTEHM.2015.2462339.
- [138] R. Pop-Busui *et al.*, “Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications),” *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, no. 4, pp. 447–454, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.028.
- [139] M. T. Szulczewski and A. Rynkiewicz, “The effects of breathing at a frequency of 0.1 Hz on affective state, the cardiovascular system, and adequacy of ventilation,” *Psychophysiology*, vol. 55, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.1111/psyp.13221.
- [140] A. Pagani, L. D. Hellwig, C. P. Dobson, B. N. Hughes, J. P. Schacht, and M. Haigney, “Exercise-induced QTc prolongation and implications for military service members: A case series,” *HeartRhythm Case Rep*, vol. 9, no. 10, pp. 759–763, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.hrcr.2023.07.023.
- [141] G. A. Christou, A. P. Vlahos, K. A. Christou, S. Mantzoukas, C. A. Drougias, and D. K. Christodoulou, “Prolonged QT Interval in Athletes: Distinguishing between Pathology and Physiology,” *Cardiology (Switzerland)*, vol. 147, no. 5–6. S. Karger AG, pp. 578–586, Dec. 01, 2022. doi: 10.1159/000526385.

- [142] J.-C. Han, X. T. Pham, A. J. Taberner, D. S. Loiselle, and K. Tran, “Solving a century-old conundrum underlying cardiac force-length relations,” *J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 316, pp. 781–793, 2019, doi: 10.1152/ajpheart.00763.2018.-In.
- [143] D. Scepanovic and I. J. Richard Cohen Whitaker Professor in Biomedical Engineering Thesis Supervisor, “A Model of Sinoatrial Node Cell Regulation by the Autonomic Nervous System,” 2005.
- [144] T. Buchner, *Molekularna Teoria Biopotencjału*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 2022.
- [145] P. G. Postema and A. A. M. Wilde, “The Measurement of the QT Interval,” 2014.

11. Wykaz rysunków

Rys. 2.1. Przykładowy zapis EKG wykonany u młodej osoby podczas wysiłku (przesuw 25 mm/s), materiał uzyskany dzięki uprzejmości dr Moniki Petelczyc z Laboratorium Wysiłku Fizycznego, Wydział Fizyki PW. Zapis zarejestrowany z wykorzystaniem urządzenia CardioPart 12 Blue.....	5
Rys. 2.2. Schematyczny rysunek sygnału EKG z zaznaczonymi interwałami RR, QT, DI a także amplitudami załamków R i T.....	7
Rys. 3.1. Przykładowa zależność $Sdiffq(q)$ dla fragmentu szeregu czasowego interwałów RR osoby z badanej grupy zdrowych z bazy THEW.....	22
Rys. 3.2. Zależność entropii Tsallisa od parametru q dla wybranych wartości.....	23
Rys. 3.3. Przykład drzewa decyzyjnego zbudowanego na podstawie danych wykorzystanych w rozprawie. Korzeń stanowi wierzchołek początkowy na górze grafu, kolejne węzły są punktami podziału na podgrupy na podstawie zadanych cech. Rysunek poglądowy, drzewo to nie zostało wykorzystane w budowie klasyfikatora opisanego w rozdziale 5.9.....	26
Rys. 4.1. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia „1” z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0480-013 [15]. Pierwsze 2000 wartości.....	32
Rys. 4.2. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia „2” z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0480-013 [15]. Pierwsze 2000 wartości.....	33
Rys. 4.3. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia X z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0202-003 [16]. Pierwsze 2000 wartości.....	33
Rys. 4.4. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia Y z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0202-003 [16]. Pierwsze 2000 wartości.....	33
Rys. 4.5. Przykładowy zapis EKG z odprowadzenia Z z pliku *.ecg z bazy THEW E-HOL-03-0202-003 [16]. Pierwsze 2000 wartości.....	34
Rys. 4.6. Zależność od długości okna dla entropii transferu w kierunku RR->QT (Usuwanie niestacjonarności z wykorzystaniem dopasowania wielomianem rzędu $n=2$).....	41
Rys. 4.7. Histogram transferu entropii RR->QT (niebieski) oraz RR->QTc (pomarańczowy) dla grupy osób zdrowych.....	42
Rys. 4.8. Histogram transferu entropii RR->QT (niebieski) oraz RR->QTc (pomarańczowy) dla pacjentów z LQTS.....	42
Rys. 4.9. Histogram transferu entropii QT->RR (niebieski) oraz QTc->RR (pomarańczowy) dla grupy osób zdrowych.....	43
Rys. 4.10. Histogram transferu entropii QT->RR (niebieski) oraz QTc->RR (pomarańczowy) dla pacjentów z LQTS.....	43
Rys. 4.11. Zależność od długości okna dla całkowitej entropii szeregów czasowych interwałów QT.....	45
Rys. 4.12. Zależność od długości okna dla nowej informacji szeregów czasowych interwałów QT.....	45
Rys. 4.13. Zależność od długości okna dla entropii własnej szeregów czasowych interwałów QT.....	46
Rys. 5.1. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia RR: 10^{-6} , Odchylenie standardowe: 0,93.....	48
Rys. 5.2. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych interwałów QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia QT: 10^{-12} , Odchylenie standardowe QT: 10^{-6}	49

Rys. 5.3. Histogram wartości skorygowanego odstępu QT dla osób zdrowych (niebieski) oraz pacjentów z LQTS (pomarańczowy).....	50
Rys. 5.4. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych interwałów DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia DI: 0,96, Odchylenie standardowe DI: 0,69.	50
Rys. 5.5. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych amplitud załamka T, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia T_{amp} : 10^{-8} , Odchylenie standardowe T_{amp} : 10^{-5}	51
Rys. 5.6. Średnia (A) i odchylenie standardowe (B) szeregów czasowych amplitud załamków R, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS; p-wartości: Średnia R_{amp} : 10^{-9} , Odchylenie standardowe R_{amp} : 0,14.....	51
Rys. 5.7. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,002; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,32; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 10^{-9}	52
Rys. 5.8. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,001; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,01; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 0,02.	53
Rys. 5.9. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,01; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,01; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 10^{-9}	53
Rys. 5.10. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych wartości amplitudy załamka T, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,15; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,12; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 0,003.....	54
Rys. 5.11. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych wartości amplitudy załamka R, porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS. (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,002; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,002; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 0,0002.....	54
Rys. 5.12. (A) Entropia transferu dla RR->QT oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: RR->QT: 0,002; QT->RR: 0,04.	55
Rys. 5.13. (A) Entropia transferu dla RR->DI oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: RR->DI: 0,08; QT->RR: 0,003.	56
Rys. 5.14. (A) Entropia transferu dla QT->DI oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: QT->DI: 0,02; DI->QT: 10^{-5}	56
Rys. 5.15. (A) Entropia transferu dla RR-> T_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: RR-> T_{amp} : 0,04; T_{amp} ->RR: 10^{-9}	58
Rys. 5.16. (A) Entropia transferu dla RR-> R_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: RR-> R_{amp} : 0,0009; R_{amp} ->RR: 0,006.	58
Rys. 5.17. (A) Entropia transferu dla QT-> T_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: QT-> T_{amp} : 0,01; T_{amp} ->QT: 0,0002.....	59
Rys. 5.18. (A) Entropia transferu dla QT-> R_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: QT-> R_{amp} : 0,06; R_{amp} ->QT: 0,01.	60
Rys. 5.19. (A) Entropia transferu dla DI-> T_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: DI-> T_{amp} : 0,02; T_{amp} ->DI: 10^{-6}	60

Rys. 5.20. (A) Entropia transferu dla DI → Ramp oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: DI → Ramp: 0,001; Ramp → DI: 0,02.....	61
Rys. 5.21. (A) Entropia transferu dla T_{amp} → R_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS; p-wartości: T_{amp} → R_{amp} : 10^{-5} ; R_{amp} → T_{amp} : 10^{-5}	61
Rys. 5.22. Indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych RR, QT (A); RR, DI (B) oraz DI, QT (C); p-wartości: dTE(RR, QT): 0,0002, dTE(RR, DI): 0,03, dTE(DI, QT): 0,0003.....	62
Rys. 5.23. Indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych RR, R_{amp} (A); RR, T_{amp} (B) oraz T_{amp} , R_{amp} (C); p-wartości: dTE(RR, R_{amp}): 0,0005, dTE(RR, T_{amp}): 0,18, dTE(T_{amp} , R_{amp}): 10^{-6}	63
Rys. 5.24. Indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych DI, T_{amp} (A); DI, R_{amp} (B) oraz QT, R_{amp} (C), p-wartości: dTE(DI, T_{amp}): 0,07, dTE(DI, R_{amp}): 0,001, dTE(QT, R_{amp}): 0,001.....	63
Rys. 5.25. Indeks kierunkowości entropii transferu dla pary szeregów czasowych QT, T_{amp} ; p-wartość = 10^{-6}	64
Rys. 5.26. Entropia HY dla T_{amp} (A) i R_{amp} (B), p-wartość: T_{amp} : 0,02, R_{amp} : 0,001.....	66
Rys. 5.27. Entropia NY dla szeregów czasowych interwałów DI (A), T_{amp} (B) i R_{amp} (C), p-wartość: DI: 0,03, T_{amp} : 0,01, R_{amp} : 0,002.	66
Rys. 5.28. Entropia SY dla szeregów czasowych DI (A) oraz T_{amp} (B), p-wartości: DI: 0,004, T_{amp} : 0,001.	66
Rys. 5.29. Entropia transferu dla RR → QT (A) oraz RR → DI (B), p-wartości: RR → QT: 0,02, RR → DI: 10^{-6}	67
Rys. 5.30. Entropia transferu dla DI → QT (A) oraz DI → RR (B), p-wartości: DI → QT: 0,004, DI → RR: 10^{-7}	67
Rys. 5.31. Entropia transferu dla T_{amp} → RR (A) oraz T_{amp} → QT (B), p-wartości: T_{amp} → RR: 10^{-4} , T_{amp} → QT: 0,004.	68
Rys. 5.32. Entropia transferu dla T_{amp} → RR (A) oraz T_{amp} → DI (B), p-wartości: T_{amp} → RR: 10^{-4} , T_{amp} → DI: 0,002.	68
Rys. 5.33. Warunkowa entropia transferu pomiędzy szeregami czasowymi DI oraz QT w kontekście znanej informacji pochodzącej z interwałów RR, p-wartości: (A) $TEDI \rightarrow QT RR$: 10 – 12, (B) $TEQT \rightarrow DI RR$: 10 – 12.	69
Rys. 5.34. Warunkowa entropia transferu pomiędzy szeregami czasowymi RR oraz DI w kontekście znanej informacji pochodzącej z interwałów QT, p-wartości: (A) $TERR \rightarrow DI QT$: 10 – 9, (B) $TEDI \rightarrow RR QT$: 10 – 12.	70
Rys. 5.35. Warunkowa entropia transferu pomiędzy szeregami czasowymi RR oraz QT w kontekście znanej informacji pochodzącej z interwałów DI, p-wartości: (A) $TERR \rightarrow QT DI$: 10 – 5, (B) $TEQT \rightarrow RR DI$: 10 – 12.	70
Rys. 5.36. Interakcyjny transfer informacji pomiędzy szeregami czasowymi RR, QT oraz DI, p-wartości: (A) $TEQT, DI \rightarrow RR$: 10 – 12, (B) $TERR, DI \rightarrow QT$: 10 – 12, (C) $TERR, QT \rightarrow DI$: 10 – 12.	71
Rys. 5.37. Oddziaływania synergiczne i redundantne dla przepływów informacji pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR, QT oraz DI, p-wartości: $IRR, DIQT$: 0,02, $IRR, QTDI$: 10^{-12} , $IQT, DIRR$: 10^{-12}	72
Rys. 5.38. (A) Entropia transferu dla RR → DI oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób przyjmujących lub nie β -adrenolityki oraz indeks kierunkowości entropii transferu dla par szeregów czasowych RR, DI (C), p-wartości: TE RR → DI: 0,04, TE DI → RR: 0,01, dTE(RR, DI): 0,01.....	73
Rys. 5.39. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów RR oraz DI, porównanie pacjentów z LQTS bez objawów oraz z omdleniami. (A) – wartość nowej informacji dla interwałów RR NY , p-wartość =	

0,02; (B) – entropia własna dla interwałów RR SY, p-wartość = 0,01; (C) – entropia własna dla interwałów DI SY, p-wartość = 0,0004.	74
Rys. 5.40. Transfer entropii w kierunku DI → RR, porównanie pacjentów z LQTS bez objawów oraz z omdleniami, p-wartość = 0,01.....	75
Rys. 5.41. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych interwałów RR, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 0,03, SampEnDiff: 0,31, SampEnRatio: 0,12.	77
Rys. 5.42. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych interwałów QT, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 10^{-8} , SampEnDiff: 10^{-8} , SampEnRatio: 10^{-9}	77
Rys. 5.43. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych interwałów DI, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 10^{-5} , SampEnDiff: 0,97, SampEnRatio: 0,72.....	78
Rys. 5.44. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych amplitud załamka T, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 0,61, SampEnDiff: 0,22, SampEnRatio: 0,03.	78
Rys. 5.45. Wartości SampEn, SampEnDiff oraz SampEnRatio dla szeregów czasowych amplitud załamka R, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: SampEn: 0,14, SampEnDiff: 0,33, SampEnRatio: 0,61.	79
Rys. 5.46. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p-wartości: $q_{\max}$: 0,17, q_{zero} : 0,16, $\text{SDiff}q_{\max}$: 0,06.	80
Rys. 5.47. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p-wartości: $q_{\max}$: 10^{-6} , q_{zero} : 10^{-6} , $\text{SDiff}q_{\max}$: 10^{-4}	80
Rys. 5.48. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów DI, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p-wartości: $q_{\max}$: 0,23, q_{zero} : 0,25, $\text{SDiff}q_{\max}$: 0,002.....	81
Rys. 5.49. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamka T, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p-wartości: $q_{\max}$: 0,14, q_{zero} : 0,06, $\text{SDiff}q_{\max}$: 0,85.	81
Rys. 5.50. Wartości $q_{\max}$, q_{zero} oraz $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków R, okna nieprzekrywające się o szerokości 1200, p-wartości: $q_{\max}$: 0,12, q_{zero} : 0,005, $\text{SDiff}q_{\max}$: 0,001.	82
Rys. 5.51. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.	83
Rys. 5.52. Porównanie średnich wartości $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ	83
Rys. 5.53. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.	84
Rys. 5.54. Porównanie średnich wartości $\text{SDiff}q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.	84

Rys. 5.55. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków T dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.	85
Rys. 5.56. Porównanie średnich wartości $SDiffq_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków T dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.	85
Rys. 5.57. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków R dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ	86
Rys. 5.58. Porównanie średnich wartości $SDiffq_{\max}$ dla szeregów czasowych amplitud załamków R dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.	86
Rys. 5.59. Porównanie średnich wartości $q_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów DI dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ	87
Rys. 5.60. Porównanie średnich wartości $SDiffq_{\max}$ dla szeregów czasowych interwałów DI dla różnych skal czasowych, $\tau = 1, 2, \dots, 20$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Pionowe słupki oznaczają odchylenie standardowe dla każdego τ . Znak „X” - różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie.	87
Rys. 6.1. Całkowita entropia HY szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową, p-wartość = 0,03.	89
Rys. 6.2. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową. (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,001; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,001.	90
Rys. 6.3. Entropia własna SY szeregów czasowych interwałów DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową, p-wartość = 0,01.	90
Rys. 6.4. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych wartości amplitudy załamka R, porównanie osób zdrowych z pacjentami z chorobą wieńcową. (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,001; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,001; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 10^{-5}	91
Rys. 6.5. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow QT$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartości: $RR \rightarrow QT$: 10 – 6, $QT \rightarrow RR$: 0,002.	91
Rys. 6.6. Entropia transferu dla $RR \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartości: $RR \rightarrow DI$: 10^{-6} , $DI \rightarrow RR$: 10^{-7}	92
Rys. 6.7. Entropia transferu dla $QT \rightarrow DI$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartości: $RR \rightarrow DI$: 0,01, $DI \rightarrow RR$: 0,0004.	92
Rys. 6.8. Entropia transferu dla $RR \rightarrow T_{amp}$ dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartość = 10^{-6}	93
Rys. 6.9. (A) Entropia transferu dla $RR \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD). P-wartości: $RR \rightarrow R_{amp}$: 10^{-12} , $R_{amp} \rightarrow RR$: 0,001.	93
Rys. 6.10. (A) Entropia transferu dla $T_{amp} \rightarrow R_{amp}$ oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartości: $T_{amp} \rightarrow R_{amp}$: 10^{-12} , $R_{amp} \rightarrow T_{amp}$: 0,001.	94

Rys. 6.11. Entropia transferu dla DI $\rightarrow$ R_{amp} oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartości: DI $\rightarrow$ R_{amp} : 10^{-13} , $R_{amp} \rightarrow$ DI: 0,001.....	94
Rys. 6.12. Entropia transferu dla DI $\rightarrow$ T_{amp} dla osób zdrowych oraz pacjentów z chorobą wieńcową (CAD); p-wartość = 10^{-6}	95
Rys. 6.13. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla par szeregów czasowych RR, QT (A); RR, DI (B) oraz DI, QT (C); p-wartości: dTE(RR,QT): 10^{-6} , dTE(RR,DI): 10^{-6} , dTE(DI,QT): 0,0002.	96
Rys. 6.14. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla par szeregów czasowych RR, R_{amp} (A); RR, T_{amp} (B) oraz T_{amp} , R_{amp} (C); p-wartości: dTE(RR, R_{amp}): 10^{-12} , dTE(RR, T_{amp}): 10^{-6} , dTE(T_{amp} , R_{amp}): 0,0001.	96
Rys. 6.15. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla par szeregów czasowych DI, T_{amp} (A); DI, R_{amp} (B) oraz QT, R_{amp} (C). P-wartości: dTE(DI, T_{amp}): 10^{-6} , dTE(DI, R_{amp}): 10^{-13} , dTE(QT, R_{amp}): 10^{-6}	97
Rys. 6.16. Indeks kierunkowości entropii transferu dla osób zdrowych i pacjentów z chorobą wieńcową dla pary szeregów czasowych QT, T_{amp} , p-wartość=0,48.	97
Rys. 7.1. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów RR, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową (KP). (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,001; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 10^{-5} ; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 0,17.....	101
Rys. 7.2. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową (KP). (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,001; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,19; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 10^{-7}	102
Rys. 7.3. Entropia jednowymiarowa dla szeregów czasowych interwałów DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową (KP). (A) – wartość entropii Shannona HY , p-wartość = 0,02; (B) – nowa informacja NY , p-wartość = 0,01; (C) – entropia własna SY , p-wartość = 0,25.....	103
Rys. 7.4. (A) Entropia transferu dla RR $\rightarrow$ QT oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową; p-wartości: RR $\rightarrow$ QT: 10^{-5} ; QT $\rightarrow$ RR: 0,46.	104
Rys. 7.5. (A) Entropia transferu dla RR $\rightarrow$ DI oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową; p-wartości: RR $\rightarrow$ DI: 10 – 7; QT $\rightarrow$ RR: 0,49.	105
Rys. 7.6. (A) Entropia transferu dla QT $\rightarrow$ DI oraz w przeciwnym kierunku (B) dla osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową. P-wartości: QT $\rightarrow$ DI: 0,39; QT $\rightarrow$ DI: 0,0003.....	105
Rys. 7.7. Wartości q_{max} , q_{zero} oraz $SDiffq_{max}$ dla szeregów czasowych interwałów RR, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: q_{max} : 0,003, q_{zero} : 0,01, $SDiffq_{max}$: 0,35.....	107
Rys. 7.8. Wartości q_{max} , q_{zero} oraz $SDiffq_{max}$ dla szeregów czasowych interwałów QT, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: q_{max} : 0,10, q_{zero} : 0,20, $SDiffq_{max}$: 0,002.....	107
Rys. 7.9. Wartości q_{max} , q_{zero} oraz $SDiffq_{max}$ dla szeregów czasowych interwałów DI, okna nieprzekrywające się o szerokości 600, p-wartości: q_{max} : 0,23, q_{zero} : 0,37, $SDiffq_{max}$: 0,43.....	108
Rys. 8.1. Porównanie wyników testów statystycznych przepływów informacji dla pacjentów z LQTS i zdrowymi osobami. Przedstawiono tu przepływy informacji TE Źródło $\rightarrow$ Cel.....	109
Rys. 8.2. Porównanie wyników testów statystycznych przepływów informacji dla pacjentów z CAD i zdrowymi osobami. Przedstawiono tu przepływy informacji TE Źródło $\rightarrow$ Cel.....	112

Rys. 8.3. Porównanie wyników testów statystycznych przepływów informacji dla pacjentów z CAD i zdrowymi osobami. Przedstawiono tu przepływy informacji TE Źródło->Cel..... 113

12. Wykaz tabel

Tabela 4.1. Statystyki pobudzeń w zapisach osób zdrowych z bazy THEW.	32
Tabela 4.2. Statystyki pobudzeń w zapisach pacjentów z LQTS z bazy THEW.	32
Tabela 4.3. Statystyki pobudzeń w zapisach pacjentów z chorobą wieńcową z bazy THEW.	32
Tabela 4.4. Liczba niewyznaczonych odstępów QT dla zapisów z baz E-HOL-03-0480-013 i E-HOL-03-0202-003. Algorytm oparty na [82]. Pogrubieniem zaznaczono sygnały wybrane do dalszej analizy.	36
Tabela 4.5. Liczba niewyznaczonych odstępów QT dla zapisów z baz E-HOL-03-0480-013 i E-HOL-03-0202-003. Algorytm oparty na bibliotece Neurokit2 [81]. Pogrubieniem zaznaczono sygnały wybrane do dalszej analizy.	37
Tabela 4.6. Zależność jednowymiarowej entropii dla interwałów QT od metody usuwania niestacjonarności. ..	44
Tabela 4.7. Porównanie wybranych jednowymiarowych miar entropowych uzyskanych z analizy szeregów czasowych wyznaczonych dwoma metodami.	47
Tabela 4.8. Porównanie wybranych dwuwymiarowych miar entropowych uzyskanych z analizy szeregów czasowych wyznaczonych dwoma metodami. Znak plus oznacza dodatnią wartość danej miary w odpowiedniej grupie, minus – wartość mniejszą od zera.	47
Tabela 5.1. Miary liniowe RMSSD oraz pRR50 dla osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS z bazy THEW.	52
Tabela 5.2. Zestawienie entropii jednowymiarowych dla porównania pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT typu 1 oraz typu 2.	65
Tabela 5.3. Zestawienie dwuwymiarowych przepływów informacji dla porównania pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT typu 1 oraz typu 2.	65
Tabela 5.4. Porównanie pacjentów z LQTS przyjmujących β -adrenolityki (LQTS BB) i nie (LQTS NONE) dla entropii jednowymiarowych.	73
Tabela 5.5. Parametry klasyfikatorów różnicujących osoby zdrowe i z LQTS.	76
Tabela 6.1. Wartości wybranych miar liniowych dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD). Pogrubieniem zaznaczono różnice pomiędzy grupami, które są istotne statystycznie.	88
Tabela 6.2. Wartości entropii próby (SampEn) dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD).	98
Tabela 6.3. Wartości różnicy entropii próby dla danych oryginalnych oraz danych zastępczych (SampEnDiff) dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD).	98
Tabela 6.4. Wartości SampEnRatio dla osób zdrowych i z chorobą wieńcową (CAD).	99
Tabela 7.1. Porównanie wybranych miar liniowych dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP). Pogrubieniem zaznaczono różnice pomiędzy grupami, które są istotne statystycznie.	100
Tabela 7.2. Wartości entropii próby (SampEn) dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP).	106
Tabela 7.3. Wartości różnicy entropii próby dla danych oryginalnych oraz danych zastępczych (SampEnDiff) dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP).	106
Tabela 7.4. Wartości SampEnRatio dla osób zdrowych i z kardiomiopatią przerostową (KP).	106

13. Osiągnięcia naukowe

Publikacje naukowe

1. **Ozimek, M.**, Żebrowski, J. J., and Baranowski, R. (2021). Information Flow Between Heart Rhythm, Repolarization, and the Diastolic Interval Series for Healthy Individuals and LQTS1 Patients. *Frontiers in Physiology* 12, 1–9. doi: 10.3389/fphys.2021.611731. Czasopismo z listy JCR, IF 4.755
2. **Ozimek, M.**, Baranowski, R., and Zebrowski, J. (2020). Interaction of heart rhythm and repolarization of the ventricles in the long QT syndrome. 2020 11th Conf. Eur. Study Gr. Cardiovasc. Oscil. Comput. Model. Physiol. New Challenges Oppor. ESGCO 2020, 20–21. doi: 10.1109/ESGCO49734.2020.9158184
3. Andrzejewska, M., Żebrowski, J. J., Rams, K., **Ozimek, M.**, Baranowski, R. (2022). Assessment of time irreversibility in a time series using visibility graphs. *Frontiers in Network Physiology*. doi: 10.3389/fnetp.2022.877474
4. Andrzejewska, M., **Ozimek, M.**, Rams, K., Buchner, T. (2022). Asymmetry of RR intervals and ECG amplitudes in LQTS patients," 2022 12th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), Vysoké Tatry, Štrbské Pleso, Slovakia, 2022, pp. 1-2, doi: 10.1109/ESGCO55423.2022.9931345.

Wystąpienia naukowe jako autor i współautor

a. Konferencje międzynarodowe

1. Analysis of Selected Phenomena in Cardiovascular Physics using Nonadditive Entropy, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 03.03.2018, Zakopane.
2. Relation of QT interval and heart rate variabilities in health and disease Information flow and symbolic dynamics, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 09.03.2019, Zakopane.
3. Dependence of ventricle repolarization on heart rate variability information flow and symbolic dynamics, Recent Advances in Nonlinear Mechanics, 09.05.2019, Łódź.
4. Information flow between heart rhythm and repolarization in the healthy and in LQTS1 patients, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 07.03.2020, Zakopane.
5. Time irreversibility of repolarization and heart rhythm in the healthy and LQTS1 patients using horizontal visibility graphs, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 07.03.2020, Zakopane.
6. Interaction of heart rhythm and repolarization of the ventricles in the long QT syndrome, 2020 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations, 15.07.2020, Pisa.
7. A multiplex visibility graph analysis of heart rate variability, repolarization and diastolic interval, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 14-17.04.2021, Zakopane.
8. Information flow and data mining techniques in the healthy and LQTS patients – preliminary results, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 09.04.2022, Zakopane.
9. Assessment of time irreversibility of heart rate variability in LQTS1 patients under beta blocker treatment, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 09.04.2022, Zakopane.

10. Visualization of 24-hour Holter ECG recordings and study of the effect of correction formulas on QT intervals values in LQTS patients in a daily cycle of study subjects, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 09.04.2022, Zakopane.
11. Time asymmetry of QRS and T-wave amplitudes time series, Cardiology Meets Physics and Mathematics, 01.04.2023, Zakopane.

b. Konferencje krajowe

1. Analiza wybranych zjawisk w fizyce układu krążenia człowieka metodami nieaddytywnej fizyki statystycznej, Sympozjum Fizyki Interdyscyplinarnej w Naukach Ekonomicznych i Społecznych, 28.06.2018, Warszawa.
2. Przepływ informacji między rytmem serca a interwałem QT, Sympozjum Fizyki Interdyscyplinarnej w Naukach Ekonomicznych i Społecznych, 17.06.2019, Warszawa.
3. Zastosowanie teorii przepływu informacji w badaniach oddziaływania między rytmem serca a repolaryzacją komórek, Sympozjum Fizyki Interdyscyplinarnej w Naukach Ekonomicznych i Społecznych, 07.06.2021, Warszawa.

Plakaty przedstawione na konferencjach naukowych

1. Heart rate variability analysis using non-additive statistical physics, Entropy 2018: From Physics to Information Sciences and Geometry, 14-16.05.2018, Barcelona, Hiszpania.
2. Information flow between heart rhythm and polarization of the ventricles in the Long QT Syndrome, Second International Summer Institute on Network Physiology, 28.07-02.08.2019, Como, Włochy.
3. Cardiac and non-cardiac sources of T wave morphology, XXVIII Congress of the Polish Physiological Society, 15-17.09.2021, Gdańsk.
4. Heart rate dynamics irreversibility and information flow in type 1 LQTS patients under beta blocker treatment, XXVIII Congress of the Polish Physiological Society, 15-17.09.2021, Gdańsk.
5. Information dynamics of heart rhythm, repolarization and amplitudes time series in Long QT Syndrome, Conference on the occasion of Prof. Jürgen Kurths' 70th birthday: Nonlinear data analysis and modeling: advances, applications, perspectives, 15-17.03.2023, Poczdam, Niemcy.

Udział w grantach naukowych

1. „Lepsza ochrona pacjentów kardiologicznych przed arytmia dzięki poprawie kryteriów oceny elektrofizjologicznej końcowej fazy załamka T”, grant nr 1820/16/Z01/POB4/2021. Czas trwania grantu: 01.2021 – 12.2022.
2. CriNet, Critical Network SDN Security System – System bezpieczeństwa sieci SDN dla infrastruktury krytycznej. Czas trwania grantu: 01.2023 – 12.2026 jako Architekt rozwiązań sprzętowych.
3. PERFECT, High bandwidth optical wireless transmission for secure communication. Czas trwania grantu: 01.2023 – 05.2024 jako Ekspert ds. Projektów Badawczo-Rozwojowych.
4. SEQRET: Secure and Industrialized Quantum Distribution for European Telecom Networks. Czas trwania grantu: 01.2023 – 05.2025 jako Ekspert ds. Projektów Badawczo-Rozwojowych.