

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

DYSCYPLINA NAUKOWA NAUKI FIZYCZNE  
DZIEDZINA NAUK ŚCISŁYCH I PRZYRODNICZYCH

# Rozprawa doktorska

mgr inż. Joanna Katarzyna Aftyka

Analiza metodami nieliniowymi regulacji  
sercowo-naczyniowej pacjentów po udarach mózgu

Promotor  
prof. dr hab. inż. Jan Jacek Żebrowski

Promotor pomocniczy  
dr inż. Monika Petelczyc

WARSZAWA 2023



## Podziękowania

W pierwszej kolejności słowa podziękowania chciałabym skierować do mojego promotora prof. dr. hab. inż. Jana Żebrowskiego. Panie Proforze, jestem ogromnie wdzięczna, że mogłam Pana poznać i naukowo wzrastać pod Pana opieką. Dziękuję, że był Pan otwarty na wszystkie moje pomysły badawcze, wspierał mnie na każdym kroku oraz dzielił się swoją wiedzą. Dziękuję za to, że kiedy mój entuzjazm gasł, Pan potrafił przypomnieć mi do czego dążę, a kiedy za mało wątpiałam, potrafił Pan wzbudzać krytyczne, naukowe myślenie we mnie.

Pragnę również podziękować mojej promotor pomocniczej — dr inż. Monice Petelczyc. Moniko, codziennie pokazujesz mi czym jest pasja naukowca, jak odkrywać to, co jeszcze nieznanne, a co najważniejsze jak prostymi słowami wytłumaczyć każdemu czym się zajmujemy. Jesteś również dla mnie wzorem jak być wspaniałym dydaktykiem, oddanym swoim studentom i dyplomantom. Cieszę się, że na początku mojej ścieżki naukowca — dydaktyka mogę się od Ciebie uczyć.

Chciałabym wyrazić również ogromne podziękowania lekarzom z Wojskowego Instytutu Medycznego na czele z profesorem Wojskowego Instytutu Medycznego — Państwowego Instytutu Badawczego dr. hab. n. med. Jackiem Staszewskim. Panie Doktorze, bardzo dziękuję za 4 lata wzajemnej współpracy, dzielenie się ze mną Pana doświadczeniem z codziennej opieki nad pacjentami po udarach mózgu oraz za Pana otwartość i życzliwość. Dziękuję także lek. Aleksandrowi Dębcowi oraz lek. Aleksandrze Pogodzie–Wesołowskiej za dzielenie się swoją wiedzą.

Chciałabym także podziękować mojej rodzinie i przyjaciołom za wspieranie mnie na każdym kroku. Mojemu mężowi — Jakubowi za wiarę we mnie. Moim rodzicom i teściom, mojemu bratu i bratowej oraz całemu rodzeństwu mojego męża wraz z ich rodzinami. Dziękuję moim znajomym i wszystkim tym, którzy są częścią mojego życia.

Swoje podziękowania kieruję również moim koleżankom i kolegom z Zakładu Fizyki Układów Złożonych na czele z dr. hab. inż. Teodorem Buchnerem. Teodorze, dzięki Tobie każdego dnia na nowo odkrywam, że nie ma rzeczy niemożliwych.

Dziękuję także Tobie drogi czytelniku, że chciałeś poświęcić czas na zapoznanie się z wynikami moich badań. Wierzę, że sięgając po moją pracę szukasz odpowiedzi na nurtujące Cię pytania. Mam nadzieję, że czytając tę rozprawę doktorską wartościowo spędzisz czas.



## Streszczenie

Udar mózgu prowadzi do zaburzenia stanu homeostazy w organizmie. W wyniku choroby następuje utrata złożoności układu. Pojawiają się zaburzenia w przepływie informacji i zasobów energetycznych. Zmiany niedokrwienne mózgu powodują zaburzenia w funkcjonowaniu układów współczulnego i przywspółczulnego. Analiza zmienności rytmu serca pozwala obserwować zakłócenia w prawidłowym działaniu autonomicznego układu nerwowego.

W niniejszej rozprawie doktorskiej przeprowadzono analizy zmienności rytmu serca. Zauważono, iż Sample Entropy różnicuje pacjentów z udarem niedokrwinnym lewej półkuli od grupy osób, które ognisko udarowe miały w prawej półkuli mózgu. Wyniki wskazały, że niższa średnia wartość Sample Entropy w grupie osób z udarem prawej półkuli wskazuje na wzrost aktywności układu współczulnego. Udar w lewej półkuli jest zaś skorelowany z wyższą aktywnością układu przywspółczulnego, co cechuje się wyższą średnią wartością Sample Entropy.

W dysertacji zaproponowano także model nowej, autorskiej miary analizy zmienności rytmu serca — *długości najdłuższego słowa symbolicznego*. Ocena długości najdłuższego słowa wykonana w ostrej fazie udaru mózgu ( $\leq 7$  dni od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych) pozwala oszacować liczbę dni hospitalizacji pacjenta na oddziale szpitalnym. Długość najdłuższego słowa w sygnale również pomaga wyróżnić grupę pacjentów z korzystniejszym przebiegiem udaru lub zagrożonych wystąpieniem powikłań w kolejnych dniach hospitalizacji.

Praca otwiera dyskusję dotyczącą możliwości zastosowania analizy zmienności rytmu serca wśród pacjentów po udarach mózgu jako wskaźnika diagnostycznego w codziennej praktyce klinicznej. Poniższe rozważania wskazują, iż tanie, nieinwazyjne oraz łatwo dostępne badanie — Holter EKG, może dostarczyć nowych, cennych informacji w opiece nad pacjentami przebywającymi na oddziałach szpitalnych z rozpoznanym udarem niedokrwinnym mózgu.

*Słowa kluczowe:*

*zmienność rytmu serca, udar niedokrwienno, Sample Entropy, dynamika symboliczna, długość najdłuższego słowa, autonomiczny układ nerwowy*

# Abstract

Stroke leads to a disturbance of the homeostasis in the body. As a result of the disease, the complexity of the system is decreased. There are perturbations in the flow of information and energy resources. Ischemic changes in the brain cause perturbations in the functioning of the sympathetic and parasympathetic systems. Heart rate variability analysis allows us to observe perturbations in the proper functioning of the autonomic nervous system.

Thesis below investigated changes in heart rate variability. It was noticed that Sample Entropy differentiates patients with ischemic stroke of the left hemisphere from the group of people who had a stroke focus in the right hemisphere of the brain. The results showed that the lower average value of Sample Entropy in the group of people with right hemisphere stroke indicates an increase in the activity of the sympathetic nervous system. A stroke in the left hemisphere is correlated with higher parasympathetic activity, which is characterized by a higher average Sample Entropy value.

The dissertation also proposes a model of a new, original measure of heart rate variability — *the length of the longest symbolic word*. The assessment of the length of the longest word done in the acute phase of stroke ( $\leq 7$  days from the onset of the first clinical symptoms) allows to estimate the number of days of hospitalization of the patient in the hospital ward. The length of the longest word in the signal also helps to distinguish the group of patients with a more favorable course of stroke or at risk of complications in the following days of hospitalization.

Thesis opens a discussion on the possibility of using heart rate variability analysis in patients after stroke as a diagnostic indicator in everyday clinical practice. The following considerations indicate that a cheap, non-invasive and easily accessible Holter ECG test can provide new, valuable information in the care of patients in hospital wards with a diagnosed ischemic stroke.

*Keywords:*

*heart rate variability, ischemic stroke, Sample Entropy, symbolic dynamics, the length of the longest word, autonomic nervous system*

# Spis treści

<b>1</b>	<b>Motywacja i kontekst pracy</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Cel rozprawy i hipotezy badawcze</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>Wprowadzenie</b>	<b>12</b>
3.1	Udar mózgu . . . . .	12
3.2	Zmienność rytmu serca . . . . .	15
3.3	Autonomiczny układ nerwowy . . . . .	16
3.4	Interdyscyplinarność nauk fizycznych . . . . .	17
3.5	Sieć fizjologiczna . . . . .	19
<b>4</b>	<b>Metody</b>	<b>21</b>
4.1	Przygotowanie danych . . . . .	21
4.2	Analiza liniowa w dziedzinie czasu . . . . .	22
4.3	Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości . . . . .	25
4.4	Analiza nieliniowa . . . . .	26
4.5	Propozycja autorskiej miary . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Analizy statystyczne</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Źródło danych</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Zmiany w HRV w zależności od lokalizacji ogniska udarowego w półku- lach mózgu</b>	<b>40</b>
7.1	Opis grupy . . . . .	40
7.2	Badanie Holter EKG . . . . .	42
7.3	Użyte metody analizy HRV . . . . .	43
7.4	Wyniki . . . . .	43
7.5	Dyskusja wyników . . . . .	55
<b>8</b>	<b>Predykcja przebiegu udaru mózgu</b>	<b>58</b>
8.1	Punkt końcowy . . . . .	58
8.2	Opis grupy . . . . .	58
8.3	Analizowane szeregi czasowe HRV . . . . .	61
8.4	Zastosowane metody analizy HRV . . . . .	62
8.5	Wyniki . . . . .	62
8.5.1	Autorska miara oceny przebiegu udaru . . . . .	66

8.6	Dyskusja wyników . . . . .	72
<b>9</b>	<b>Dyskusja</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Wnioski</b>	<b>79</b>
10.1	Plany na przyszłość . . . . .	80



# 1 Motywacja i kontekst pracy

Współcześnie przed naukowcami stoi wiele różnorodnych wyzwań. W dzisiejszych czasach jednym z głównych zadań specjalistów z zakresu układów złożonych jest tworzenie narzędzi do ilościowego opisywania związków i zależności w różnych dziedzinach życia codziennego. Dzięki obiektywnym, ilościowym opisom procesów możliwe jest porównywanie badanych zdarzeń oraz modelowanie wzorców zachowań, praw i własności danego zjawiska. Jedną z dynamicznie rozwijających się dziedzin jest neurologia, a konkretnie obszar badań nad udarami mózgu i ich związkiem z pracą serca.

Główną motywacją do napisania niniejszej rozprawy doktorskiej była próba zapełnienia luki w ilościowych narzędziach służących w codziennej praktyce klinicznej do oceny udaru mózgu oraz predykcji jego przebiegu.

Obecnie udar mózgu uznawany jest za jedną z głównych przyczyn śmiertelności na świecie [1]. Szacuje się, że liczba przypadków wystąpienia pierwszego udaru mózgu wśród Europejczyków wzrośnie o 13% do 2045 r. [2]. Mieszkańcy krajów Europy starzeją się. Wynika to m.in. z poprawy jakości opieki medycznej, co skutkuje wzrostem średniego wieku życia obywateli państw europejskich.

Neurologrzy zrzeszeni w Polskim Towarzystwie Neurologicznym wskazują na istotność badań dotyczących udarów mózgu. Stworzyli oni dokument, w którym określili strategiczne cele na lata 2022-2030 [3]. Wśród kierunków rozwoju tematyka udarów mózgu zajmuje znaczące miejsce.

Aktualnie lekarze oceniają udar mózgu za pomocą kilku znanych i powszechnie stosowanych skal opisanych w niniejszej pracy. Wadą skal oceniających ciężkość udaru jest fakt, iż w większości zależą od doświadczenia i decyzji lekarza, który przeprowadza badanie (np. skala NIHSS, mRS). Skala ASPECTS definiująca konkretne 10 obszarów na tomografii komputerowej, może wydawać się ilościowym narzędziem, jednakże decyzja o przydzieleniu bądź odebraniu punktacji za dany obszar należy do lekarza. Widoczne jest duże wyzwanie jakie stoi przed współczesną neurologią, tzn. znalezienie obiektywnej miary oceny ciężkości udaru, która nie będzie zależała od doświadczenia lekarza.

Stan kliniczny pacjentów po udarze mózgu oceniany jest przez lekarzy w zdefiniowanych skalach. Dodatkowo pacjenci mają standardowo robione badanie obrazowania medycznego, którego wykonanie i opis również zależą od doświadczenia technika wykonującego badanie/lekarza radiologa opisującego wynik. W polskiej praktyce klinicznej pacjenci z udarem mózgu mają standardowo wykonywane krótkie badanie EKG. Widoczny jest jednakże coraz większy wzrost przeprowadzania dodatkowej procedury medycznej — Holter EKG. Badanie to zazwyczaj jest wykonywane, aby zobaczyć kardiologiczne przyczyny wystąpienia udaru mózgu, którym jest m.in. migotanie przedsionków lub określić możli-

wy wpływ udaru mózgu na układ krwionośny. Obecnie analiza zmienności rytmu serca w neurologii bywa niedoceniana. Brakuje głębszej interpretacji i wielopłaszczyznowego potraktowania HRV jako markera ogólnych zmian w organizmie. Widoczne są jednak kierunki badań, które mogą wskazywać na wzrost znaczenia analizy zmienności rytmu serca w neurologii [4].

## 2 Cel rozprawy i hipotezy badawcze

Celem niniejszej pracy była analiza zmienności rytmu serca u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Zaproponowałam następujące hipotezy badawcze:

- Metody nieliniowej analizy zmienności rytmu serca dostarczają więcej informacji niż metody liniowej analizy zmienności rytmu serca w grupie osób po udarach mózgu.
- Zmienność rytmu serca różni się pomiędzy pacjentami z udarem niedokrwiennym prawej lub lewej półkuli mózgu.
- Na podstawie zmienności rytmu serca w ostrej fazie udaru mózgu (w pierwszych dniach od wystąpienia objawów) można przewidywać przebieg udaru oraz czas hospitalizacji.

W celu sprawdzenia powyższych hipotez badawczych oceniłam wpływ lokalizacji ogniska udarowego w jednej z półkul mózgu na zmienność rytmu serca. Przy użyciu klasycznych metod analizy liniowej HRV oraz miar nieliniowych zbadałam regulację sercowo-naczyniową pacjentów po udarach mózgu.

W ramach badań dokonałam próby określenia rokowania stanu zdrowia pacjenta w przyszłości na podstawie zmienności rytmu serca. Opracowałam koncepcję nowej miary, która w oparciu o założenia dynamiki symbolicznej może być predyktorem przebiegu udaru oraz wskazywać na wydłużony czas hospitalizacji.

## 3 Wprowadzenie

### 3.1 Udar mózgu

Udar mózgu według definicji American Heart Association/American Stroke Association jest nagłym, ogniskowym, naczyniopochodnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (mózgu, siatkówki lub rdzenia kręgowego) [5]. O udarze mózgu mówi się jeśli w badaniu neuroobrazowym potwierdzono obecność ogniska udarowego lub objawy ogniskowe utrzymują się ponad 24 godziny po wykluczeniu innych zaburzeń neurologicznych [5]. Wyróżnia się dwa rodzaje udaru mózgu:

- udar niedokrwienny;
- udar krwotoczny.

Udar niedokrwienny stanowi ponad 80% wszystkich przypadków udaru mózgu [1]. Cechuje się nagłym zatrzymaniem lub znacznym ograniczeniem dopływu krwi do mózgu. Powstaje na skutek zamknięcia lub znacznego zwężenia dużej tętnicy doprowadzającej krew do mózgu lub małej tętniczki wewnątrzmoźgowej [5]. W efekcie następuje zatrzymanie dopływu krwi i substancji odżywczych do mózgu, w konsekwencji poszczególne obszary mózgu zaczynają obumierać. Udar niedokrwienny jest drugą najczęstszą przyczyną śmierci i niepełnosprawności u dorosłych [6].

Terminem ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu określa się czas pierwszych 7 dni od wystąpienia objawów udaru mózgu [7]. W tym czasie należy jak najszybciej wdrożyć odpowiednie leczenie, aby zapobiec dalszemu rozwojowi udaru mózgu oraz zmniejszyć negatywne konsekwencje zdrowotne w przyszłości.

Drugim rodzajem udarów mózgu jest udar krwotoczny, który stanowi niecałe 20% wszystkich udarów [1]. Udar krwotoczny spowodowany jest pęknięciem tętniczki i rozlewem krwi w pewnym obszarze mózgu, czyli krwotokiem mózgowym [5].

Przemijający napad niedokrwienny (ang. Transient Ischemic Attack — TIA) objawia się podobnie jak udar niedokrwienny, ale objawy wskazujące na udar mózgu ustępują w przeciągu 24 godzin [8].

#### Przyczyny zdrowotne udaru mózgu

Czynniki ryzyka wystąpienia udaru mózgu można podzielić na:

- czynniki niepodlegające modyfikacji;
- czynniki modyfikowalne.

Wśród przyczyn niemodyfikowalnych zwiększających ryzyko wystąpienia udaru mózgu wyróżnia się przede wszystkim: płeć, wiek oraz rasę. Zagrożenie udarem podwaja się z każdą dekadą życia. Szacuje się, że w populacji powyżej 65 lat u 1 na 20 osób (5%) wystąpi udar niedokrwienny lub krwotoczny [9]. Wśród mężczyzn częściej występuje udar mózgu niż w grupie kobiet [9]. Przedstawiciele rasy czarnej są najbardziej zagrożeni udarem mózgu w porównaniu do innych ras [10].

Drugą grupą czynników sprzyjających wystąpieniu udaru mózgu są czynniki modyfikowalne. Za pomocą zmiany stylu życia bądź farmakoterapii można wpłynąć na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru. Wśród czynników modyfikowalnych największe znaczenie ma nadciśnienie tętnicze. Wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, liniowo rośnie ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego lub niedokrwiennego [11]. Choroby serca, w szczególności migotanie przedsionków, również zwiększają ryzyko wystąpienia niedokrwienia mózgu [12]. Migotanie przedsionków powoduje powstawanie niewielkich zakrzepów, które mogą przemieścić się do mózgu powodując zamknięcie przepływu krwi przez naczynie. Zmiana stylu życia na zdrowszy może spowodować spadek zagrożenia udarem, ponieważ uzależnienie od nikotyny [13], otyłość [14] oraz brak aktywności fizycznej [15] sprzyjają udarowi. Cukrzyca typu 2 jest uznawana za kolejny czynnik modyfikowalny. Według badań szacuje się, iż wśród osób z cukrzycą prawdopodobieństwo wystąpienia udaru jest trzykrotnie większe niż w populacji [16]. Widoczny jest związek pomiędzy zaburzeniami lipidowymi a ryzykiem wystąpienia udaru. Udokumentowano, iż częstość udaru niedokrwiennego rośnie wraz ze spadkiem cholesterolu HDL (ang. high density lipoprotein) oraz wzrostem stężenia trójglicerydów we krwi [17].

### **Konsekwencje zdrowotne i społeczno–ekonomiczne udaru mózgu**

Najpoważniejszą konsekwencją udaru mózgu jest zgon. W zależności od wielu czynników takich jak: rozległości udaru, obszar w mózgu, który został uszkodzony, stan zdrowia pacjenta i inne, udar może mieć różne konsekwencje zdrowotne. Najczęstszymi skutkami są paraliż lub niedowład części ciała, afazje — czyli problemy z pisaniem lub mową oraz kłopoty z pamięcią [6]. Niektórzy chorzy po wdrożeniu odpowiedniej rehabilitacji wracają do samodzielnego funkcjonowania, nie wymagają pomocy innych osób w wykonywaniu codziennych aktywności. Znacznie większy odsetek pacjentów po udarze mózgu nie wraca do całkowitej sprawności sprzed choroby. Badania wykazują, że 25–50% pacjentów w wyniku niepełnosprawności po udarze jest zależna od innych w wykonywaniu codziennych obowiązków [18].

Oprócz następstw zdrowotnych udar mózgu ma również konsekwencje społeczno – ekonomiczne. W wyniku niemożności powrotu do pracy zawodowej po udarze część chorych pobiera świadczenia rehabilitacyjne, renty lub emerytury. W Polsce opiekę nad osobami

chorymi bądź starszymi sprawuje w większości przypadków rodzina [19]. Bliscy opiekujący się chorym są często zmuszeni do zmiany własnego stylu życia i pracy zawodowej. W wyniku zmian wywołanych udarem mózgu zarówno chory oraz osoby się nim opiekujące doświadczają negatywnych skutków psychicznych. Szacuje się, że około 25–60% pacjentów po udarze mózgu choruje na depresję [18]. Spadek satysfakcji życiowej jest spowodowany gorszym stanem zdrowia, ograniczeniami ruchowymi, trudnościami w komunikowaniu się z otoczeniem, zmniejszeniem liczby interakcji społecznych, niemożnością wykonywania samodzielnie codziennych czynności życiowych oraz zaprzestaniem aktywności zawodowej przez osobę po udarze mózgu [20]. Opiekunowie pacjentów również wskazują, iż pomoc choremu ma negatywny wpływ na ich zdrowie psychiczne. Ponad 50% opiekunów deklaruje, że przyjmuje leki nasenne, uspokajające lub przeciwdepresyjne [21].

### **Ocena ciężkości udaru mózgu**

Najczęściej stosowaną kliniczną skalą oceny ciężkości udaru mózgu jest Skala Udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS). Podczas badania oceniania się stan przytomności pacjenta, jego reakcję na polecenia i bodźce, zakres pola widzenia, siłę mięśniową kończyn górnych i dolnych, niedowłady mięśni twarzy i kończyn, czucie oraz mowę. Pacjent otrzymuje punktację w skali od 0 do 42 [22]. Im wyższy wynik, tym większy jest stopień upośledzenia. W skali NIHSS wyróżnia się udar łagodny  $\text{NIHSS} \leq 8$ , umiarkowany  $\text{NIHSS} \in \langle 9, 15 \rangle$  oraz ciężki  $\text{NIHSS} \geq 16$  [23].

Drugą skalą jest zmodyfikowana skala Rankina (ang. modified Rankin Scale — mRS). Ocena punktowa w zakresie 0–5 określa stopień niepełnosprawności lub uzależnienia w codziennej działalności pacjentów po udarze mózgu, od braku ograniczeń (mRS=0) do osoby leżącej wymagającej stałej opieki (mRS=5). W ostrej fazie udaru mózgu ocena mRS ma wadę polegającą na wysokich punktacjach przyznawanych pacjentom przebywającym w szpitalu, tzn. pacjenci uzyskują wysoki mRS ponieważ często są leżący podczas pobytu w szpitalu. Skala mRS jest zazwyczaj stosowana po 3 miesiącach, kiedy pacjenci mieli możliwość wznowienia codziennych czynności [24].

W ocenie pacjentów po udarze mózgu można również stosować powszechną w medycynie ratunkowej skalę oceny poziomu przytomności pacjenta - skalę Glasgow (Glasgow Coma Scale — GCS). Ocenia się otwieranie oczu, kontakt słowny oraz reakcję ruchową pacjenta. W skali GCS można uzyskać od 3 do 15 punktów [24].

Skala ASPECTS (ang. Alberta Stroke Program Early CT Score) w oparciu o badanie obrazowania medycznego (tomografię komputerową) jest kwantyfikatorem wczesnych zmian niedokrwiennych w mózgu. W skali od 0 do 10 punktów ocenia się stan pacjenta. Wynik jest skorelowany z rokowaniem pacjenta na przyszłość. Wynik ASPECTS  $\leq 7$  przewiduje

cięższy udar z gorszymi wynikami funkcjonalnymi po 3 miesiącach [25].

Klasyfikacja TOAST (ang. Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment) w przeciwieństwie do opisywanych wyżej punktacji nie określa stopnia ciężkości udaru lecz ocenia prawdopodobną etiologię udaru niedokrwiennego mózgu. Badania wskazują, że podtyp udaru niedokrwiennego ma wpływ na rokowania pacjentów oraz ryzyko nawrotu udaru [26]. Wyróżnia się udar spowodowany zmianami w dużych naczyniach, udar o przyczynach sercowo-zatorowych, niedokrwienie w wyniku zmian w małych naczyniach, udar o innej ustalonej przyczynie oraz udar o nieokreślonej przyczynie [26].

### 3.2 Zmienność rytmu serca

Zmienność rytmu serca jest powszechnie stosowana w kardiologii jako narzędzie pomocne w diagnostyce chorób układu krążenia. W codziennej praktyce klinicznej na oddziałach neurologicznych jeśli wykonuje się badanie EKG i rozpatruje się zmienność rytmu serca, to czynności te zazwyczaj podejmowane są w celu zdiagnozowania kardiologicznych przyczyn udaru mózgu. Widoczny jest jednak w ostatnich latach wzrost zainteresowania naukowców dotyczący związku pomiędzy zmiennością rytmu serca a udarem mózgu — przewidywanie przebiegu udaru, komplikacji zdrowotnych. W przeglądzie systematycznym wraz z innymi współautorami wskazujemy współczesne kierunki badań dotyczących analiz zmienności rytmu serca w ostrej fazie udaru mózgu [4].

Zmienność rytmu serca (ang. heart rate variability — HRV) jest szeregiem czasowym, który składa się z kolejnych sąsiadujących ze sobą odstępów pomiędzy załamkami R (interwały RR). Odstępy te wyrażane są w jednostce czasu, najczęściej w milisekundach lub sekundach [27]. Sygnał przedstawiający zmienności rytmu serca konstruowany jest z zapisu elektrokardiograficznego (EKG). Krzywa EKG to graficzna reprezentacja czynności elektrycznej serca. W zapisie tym widoczne są wychylenia od linii podstawowej — zwanej linią izoelektryczną. Wychylenia te definiowane są jako załamki i charakteryzują depolaryzację (rozładowanie elektryczne) lub repolaryzację (ponowne naładowanie) określonego fragmentu serca. W zapisie EKG wyróżnia się załamki [28]:

- P — depolaryzacja przedsionków;
- Q, R, S (zespół QRS) — depolaryzacja komórek mięśnia serca;
- T — repolaryzacja komórek mięśnia serca;
- U — występuje jedynie w ok. 25% zapisów EKG, najprawdopodobniej opisuje repolaryzację włókien Purkiniego.

Analiza zmienności rytmu serca dostarcza informacji o różnicach w czasie trwania kolejnych interwałów RR. Serce zdrowej osoby odpowiada na różne bodźce wewnętrzne i zewnętrzne. W efekcie kolejne odstępy RR nie są identycznej długości. Podczas aktywności fizycznej serce zaczyna szybciej się kurczyć, co skutkuje skróceniem czasu trwania kolejnych interwałów RR, zaś w momencie odpoczynku średnia zmienność rytmu serca ulega wydłużeniu [29]. Takie zmiany w długościach kolejnych interwałów RR są prawidłowe i wskazują na dobre zdolności adaptacyjne serca. W HRV widoczne jest wzajemne oddziaływanie układów współczulnych i przywspółczulnych autonomicznego układu nerwowego [30].

### 3.3 Autonomiczny układ nerwowy

Obwodowy układ nerwowy człowieka pod względem kryterium czynnościowego dzieli się na [31]:

- somatyczny układ nerwowy;
- autonomiczny układ nerwowy.

Somatyczny układ nerwowy odpowiada za wykonywanie świadomych i kontrolowanych ruchów. Działanie tego układu związane jest z dobrowolną kontrolą ruchów ciała za pomocą mięśni szkieletowych [32].

Autonomiczny układ nerwowy (AUN) działa niezależnie od woli człowieka. Kontroluje szybkość przepływu krwi, pracę serca, szerokość źrenic, procesy oddychania i trawienia pokarmów w organizmie [31, 33]. Wyróżnia się dwie przeciwstawnie działające gałęzie autonomicznego układu nerwowego:

- układ współczulny (sympatyczny);
- układ przywspółczulny (parasympatyczny).

Układ współczulny wykazuje większą aktywność w momentach zwiększonej mobilizacji organizmu, np. stres, wysiłek fizyczny. Układ przywspółczulny odpowiedzialny jest za odpoczynek/regenerację organizmu. Działanie AUN można zaobserwować w zmienności rytmu serca [34] jako modyfikację częstości skurczów serca [35].

#### Autonomiczny układ nerwowy w udarze

W artykule poglądowym opublikowanym w czasopiśmie *Frontiers in Physiology* w lutym 2023 r. zaprezentowaliśmy przegląd publikacji od 2016 r. dotyczących związku pomiędzy udarem mózgu a zmiennością rytmu serca [4]. W przeglądzie tym znalazły się również



prace opisujące wpływ udaru mózgu na autonomiczny układ nerwowy. Większość publikowanych w latach 2016–2022 artykułów analizowała liniowe metody zmienności rytmu serca.

Współcześnie wiele badań medycznych ma na celu znalezienie związku pomiędzy czynnikami biochemicznymi i radiologicznymi jako predyktorami przebiegu udaru mózgu. W publikacji Maas i Furie [36] wykazano ograniczenia w zastosowaniu markerów biochemicznych i radiologicznych we wczesnej diagnostyce i przewidywaniu przebiegu udaru. Badacze zwracają uwagę, iż w związku z barierą krew-mózg, niejednorodnością etiologii udaru, ukrytym wzrostem zmian ogniskowych widocznych w badaniach obrazowania medycznego, szacowanie wielkości zmian chorobowych i prognozowanie długoterminowych wyników może być zakłócone. Należy szukać innych, dodatkowych miar predykcji nieprawidłowości w AUN w wyniku udaru [37].

W pracy z 2015 r. wykazano, że udar mózgu powoduje upośledzenia funkcji autonomicznych [38]. Występuje przewaga aktywności układu współczulnego, w konsekwencji dochodzi do nieprawidłowości w odpowiedzi sercowo-naczyniowej. Jednak bezpośrednie mechanizmy, w wyniku których zdarzenia naczyniowo-mózgowe mogą powodować dysfunkcję serca widziane w EKG, nie zostały jasno określone. Zaobserwowano występowanie po udarze mózgu arytmii (głównie migotanie przedsionków, przedwczesne skurcze komorowe i arytmie komorowe), które ustępują w ciągu 3–7 dni po wystąpieniu udaru mózgu [39, 40]. Zauważono, że upośledzenia sercowo-naczyniowe nie występowały wcześniej, lecz są związane z udarem mózgu oraz mają wpływ na przebieg udaru mózgu oraz stan zdrowia pacjentów w przyszłości [39, 40]. Przykładowo w pracy Colivicchi et al. zauważyli ujemną korelację między parametrem liniowej analizy zmienności rytmu serca — SDNN a nieutralizowanym częstoskurczem komorowym, który był związany z nagłą śmiercią podczas hospitalizacji [41].

### **3.4 Interdyscyplinarność nauk fizycznych**

Od wieków istnieje przekonanie, że organizm zdrowego człowieka dąży do utrzymania stanu homeostazy, czyli stabilności środowiska wewnętrznego wobec zaburzenia [42]. Współcześnie coraz częściej podejmuje się próby zastąpienia terminu homeostaza pojęciem homeodynamiki, ponieważ organizmy żywe posiadają zdolność do dynamicznej samoorganizacji w punktach utraty stabilności [43].

Fizyka układów złożonych, a konkretnie dział zajmujący się opisem dynamiki układów nieliniowych, łączy w sobie zagadnienia fizyczne z innymi obszarami badawczymi, np. fizjologią, medycyną, naukami dotyczącymi społeczeństwa czy ekonomii. Interdyscyplinarność nauk fizycznych pozwala tworzyć opis otaczającego nas świata, w tym zasady

funkcjonowania ludzkiego organizmu, dzięki zastosowaniu praw fizycznych przy wykorzystaniu równań i modeli matematycznych.

W ciele człowieka widoczne są nieliniowe cechy zachowań. Odpowiedź na pobudzenie nie zawsze jest proporcjonalna do bodźca i często jest opóźniona w stosunku do tego bodźca. Małe zakłócenia mogą wywołać duży efekt, proporcjonalne zmiany lub w ogólnie nie spowodować zmian. Dostosowanie się organizmu do wewnętrznych i zewnętrznych zmian zachodzi dzięki wewnętrznej dynamice układu, która dopasowuje się do wymogów w złożony sposób. Nie występuje proste sumowanie bądź redukcja pobudzenia, lecz zmiany te są bardziej skomplikowane. Dzięki zachowaniom nieliniowym nasz organizm jest w stanie poprawnie adaptować się do zmian wewnętrznych i zewnętrznych. Warty uwagi jest także fakt, iż naturalną cechą żywych organizmów są zjawiska obserwowane w nieliniowych układach dynamicznych. Występowanie liniowości zazwyczaj oznacza śmierć organizmu [44].

Nieliniowość układów złożonych objawia się tym, iż proste pobudzenia mogą wywołać złożone efekty, np. zsynchronizowane błyski świetlne mogą spowodować atak padaczki [45]. W neurologii obserwuje się w dłuższej skali czasowej nieprzewidywalność zachowań organizmu. Długoterminowe obserwacje pacjentów pokazują, że poprawa lub pogorszenie stanu zdrowia może wystąpić gwałtownie. W medycynie czasami zauważa się także występowanie nieprzewidywalnych gwałtownych zaburzeń po podaniu nawet niewielkiej dawki leku.

Ciało człowieka posiada zdolność do samoregulacji. Łatwo to zobrazować na przykładzie regulacji poziomu glukozy we krwi w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Gdy poziom glukozy we krwi jest zbyt wysoki, komórki  $\beta$  wysp trzustkowych uwalniają insulinę, która powoduje przekształcenie glukozy w glikogen magazynowany w wątrobie. Produkcja insuliny zachodzi aż do momentu osiągnięcia optymalnego poziomu stężenia glukozy we krwi. Gdy poziom glukozy we krwi spada poniżej optymalnej wartości następuje produkcja hormonu — glukagonu, który wywołuje rozkład zgromadzonego w wątrobie glikogenu i uwolnienie do krwiobiegu glukozy. Dzięki mechanizmowi sprzężenia zwrotnego ujemnego człowiek nie musi nieustannie konsumować pokarmu — dostarczać energii z pożywienia. Organizm ma zdolność do magazynowania i uwalniania zgromadzonych zasobów w określonym momencie. Reakcja ta pokazuje, iż nadmierny bodziec (zbyt duże stężenie cukru we krwi) nie wywołało proporcjonalnie dużej reakcji organizmu, ponieważ część zasobów została zgromadzona na przyszłość. Podobnie wysoka temperatura nie powoduje natychmiastowego przegrzania ciała, zaś zimą ujemne temperatury nie wywołują zamarznięcia, tylko dzięki dążeniu do homeostazy [42] i nieliniowym reakcjom, ciało ludzkie nie reaguje liniowo na bodziec.

Choroba określana jest jako stan zachwiania homeostazy, polega na utracie własności

nieliniowych. Zostają wtedy zachwiane mechanizmy samoregulacji i organizm nie jest w stanie samodzielnie reagować na bodźce. Występująca podczas choroby utrata złożoności układu polega na zaburzeniach w przepływie informacji i zasobów energetycznych [44]. W tej pracy postanowiono sprawdzić zachowanie się organizmu człowieka, jego adaptację po zaburzeniu stabilności — wystąpieniu udaru mózgu. W tym celu wykorzystano narzędzia dynamiki układów nieliniowych w analizie rytmu serca, gdyż przejawia cechy nieliniowe, zaś ludzki organizm można traktować jak układ złożony.

### 3.5 Sieć fizjologiczna

W ostatnich latach upowszechnia się pojęcie sieci fizjologicznej (ang. physiological network). W 2021 r. powstało nowe czasopismo w ramach grupy Frontiers — Frontiers in Network Physiology, które jest dedykowane postulowanej koncepcji. Badacze zajmujący się zagadnieniem sieci fizjologicznej głoszą, że organizm ludzki nie jest zbiorem niezależnych od siebie organów, lecz siecią wzajemnie powiązanych i oddziałujących na siebie układów. W artykule otwierającym nowe czasopismo Frontiers in Network Physiology, Ivanov przybliży aktualny stan wiedzy w tej dziedzinie oraz wskazuje dalsze kierunki rozwoju [46]. W ramach badań autorzy analizują korelacje i wzajemny przepływ informacji między konkretnymi pasmami w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) [47], pomiędzy mózgiem a sercem [48] oraz pomiędzy różnymi innymi organami [49].

Interakcje pomiędzy pracami mózgu i serca często są określanie terminem *oś mózg-serce* [50]. Wpływ zmian neurologicznych — niedokrwienia mózgu widoczny w HRV łatwo można zobrazować na przykładzie zachowania serca podczas wysiłku fizycznego, np. biegu. W trakcie treningu serce człowieka zaczyna częściej się kurczyć. Spowodowane jest to faktem, iż biegnąc mięśnie zaczynają intensywniej pracować, wzrasta zapotrzebowanie na tlen. W celu poprawnego funkcjonowania całego organizmu, należy dostarczyć więcej tlenu. Unerwienie autonomicznego układu nerwowego rozmieszczone jest w całym ciele. Części współczulna i przywspółczulna AUN regulują pracę poszczególnych narządów. Mechanizm zachodzący po rozpoczęciu biegu w uproszeniu można opisać jako: mięśnie nóg potrzebują więcej tlenu → sygnał ten jest odczytywany przez autonomiczny układ nerwowy → AUN wysyła impuls do serca, aby zaczęło się częściej kurczyć, człowiek szybciej oddycha → w efekcie więcej tlenu jest dostarczane do ciała. Jednocześnie mechanizmy kontrolujące oddychanie zwiększają częstość rytmu oddechowego. Zwiększa się ilość pobranego tlenu i usprawnia proces usuwania  $CO_2$ . Podobnie jest podczas udaru mózgu, który jest nagłym, miejscowym zaburzeniem krążenia krwi w mózgu. Następuje niedokrwienie fragmentu mózgu → do serca trafia impuls, że mózgu potrzebuje więcej tlenu → serce reaguje. Odpowiedź serca na zmiany w mózgu lekarze obserwują w zmienności

rytmu serca.

W związku z postulatami głoszonymi w ramach koncepcji sieci fizjologicznej w niniejszej pracy postanowiono przeanalizować zmiany w zmienności rytmu serca jakie wystąpiły po schorzeniu neurologicznym — udarze mózgu.

## 4 Metody

Analiza zmienności rytmu serca wykonywana jest zarówno przy użyciu metod liniowych (w dziedzinie czasu i częstotliwości) oraz metod nieliniowych. Standardy opublikowane w 1996 r. zawierają wytyczne dotyczące liniowych metod analizy HRV [51]. Miary liniowe są prostsze w interpretacji, mniej skomplikowane matematycznie oraz możliwe do wyznaczenia bez użycia zaawansowanych obliczeń. Wszystko to przemawia za większą popularnością tych metod.

Drugą grupą są nieliniowe miary analizy HRV. Zmienność rytmu serca cechuje się nieliniowością sygnału, świadczy o tym asymetria względem czasu w odróżnieniu do symetrycznego procesu liniowego, tzn. nie można bez utraty właściwości odwrócić względem strzałki czasu serii interwałów RR [52]. Z tego powodu bardziej adekwatne jest stosowanie metryk, które nie wymagają założenia o liniowości sygnału. Analiza nieliniowa jest bardziej złożoną grupą metryk. Często wymagane są znajomości zaawansowanych metod matematycznych. Obecnie analiza nieliniowa może być stosowana z powodzeniem ze względu na odpowiednie systemy komputerowe. Nasze osobiste komputery mają wysokie moce obliczeniowe, które są często potrzebne do przeprowadzania analiz nieliniowych. Współcześnie zazwyczaj przeprowadza się w pierwszym kroku analizy liniowe, zakładając stacjonarność sygnału, np. analizując nocne zapisy HRV lub krótkie fragmenty. Dopiero w drugim kroku stosuje się miary nieliniowe, które można porównać do „lupy”.

Zapisy zmienności rytmu serca oprócz pobudzeń pochodzących z węzła zatokowego (odstęp normal – to – normal; interwały NN) mogą również zawierać inne pobudzenia — ektopie oraz artefakty techniczne. Przed rozpoczęciem analizy sygnału HRV należy dokonać interpolacji pobudzeń ektopowych (powstałych poza węzłem zatokowym) i artefaktów. Badania wskazują, że odstępy inne niż NN mogą zaburzyć wyniki analizy zmienności rytmu serca [53]. Istnieje wiele metod usuwania arytmii z sygnału np. usuwanie pobudzeń innych niż rytm zatokowy, zastąpienie ektopii średnią z dwóch sąsiednich pobudzeń z węzła zatokowego i inne [53].

### 4.1 Przygotowanie danych

Pierwszym krokiem, który należy wykonać przed przystąpieniem do analizy zapisów zmienności rytmu serca jest odpowiednie przygotowanie danych. Sygnał EKG obrazujący aktywność bioelektryczną komórek mięśnia sercowego jest sygnałem analogowym, aby możliwe było przeprowadzenie analiz komputerowych należy ciągły sygnał EKG przekształcić na cyfrowy zapis wartości kolejnych odstępów pomiędzy załankami R. Podczas tego przekształcania często dokonywana jest również automatyczna wstępna filtracja sygnału. Usu-

wane są zazwyczaj zakłócenia pochodzące z sieci elektroenergetycznej w zakresie 50/60 Hz, szумы związane z drżeniem mięśni, falująca linia izoelektryczna. Następnie za pomocą wzmocnienia części sygnału (zespół QRS) i tłumienia pozostałych załamków (w szczególności P i T) w zapisie EKG wykrywane są załamki R, które są analizowane w badaniu zmienności rytmu serca.

Warto odpowiednio przygotować dane do analiz HRV, ponieważ jednym z założeń niezbędnych do poprawnej analizy częstotliwościowej — przekształcenia Fouriera — jest konieczność jednorodnie próbkowanego sygnału cyfrowego. Tachogram jest sygnałem cyfrowym próbkowanym niejednorodnie, tzn. jest to szereg czasowy opisujący czas trwania pomiędzy kolejnymi próbkami. Oznacza to, że próbki sygnału mogą pojawić się w losowych chwilach czasu. Przed wykonaniem transformaty Fouriera (koniecznej do wyznaczenia mocy widma sygnału i analizy częstotliwościowej) należy przepróbkować sygnał. Powinno się starannie przeprowadzić tę procedurę, aby nie utracić własności pierwotnego sygnału. W niniejszej pracy w analizach częstotliwościowych użyto algorytmu szybkiej transformaty Fouriera bazującej na metodzie Welcha [54].

Zapisy zmienności rytmu serca analizowane w niniejszej rozprawie zostały zarejestrowane przy użyciu sprzętu Holter EKG — Lifecard CF firmy Reynolds Medical. Wykrywanie załamków R oraz tworzenie zapisu zmienności rytmu serca odbyło się za pomocą wbudowanego oprogramowania — Sentinel firmy Reynolds Medical. Dane zostały wyeksportowane z programu w formacie plików tekstowych zawierających informacje o dacie i godzinie rozpoczęcia badania oraz czasie pomiędzy kolejnymi załawkami R (w milisekundach) wraz z anotacją dotyczącą typu pobudzenia (pochodzące z węzła zatokowego, nadkomorowe, komorowe, artefakty techniczne). Przed eksportem danych, anotacje pobudzeń wykonane automatycznie przez oprogramowanie, zostały sprawdzone i poprawione przez doświadczonego lekarza — kardiologa specjalizującego się w opisie badań Holter EKG.

## 4.2 Analiza liniowa w dziedzinie czasu

Analiza liniowa jest nieskomplikowaną matematycznie oraz prostą w interpretacji miarą oceny funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego. Wadą tej grupy metod jest fakt, iż zmienność rytmu serca cechuje się niestacjonarnością sygnału, zaś analiza liniowa bazuje na założeniach stacjonarności zapisu. W celu zachowania stacjonarności sygnału należy analizować krótkie odcinki czasowe, w których zakłada się, że sygnał był stacjonarny. Chcąc jednak analizować dłuższe zapisy, np. 24h należy stworzyć warunki zbliżone do stacjonarnych. Zazwyczaj analiza dłuższych zapisów polega na analizie nocnych rejestracji, co w przybliżeniu zapewnia stacjonarność sygnału. Zapisy zmienności rytmu serca pacjentów po udarach mózgu prezentowane w niniejszej pracy można założyć, że są pozbawione zewnętrznych bodźców wpływających na aktywność rytmu serca, ponieważ

pacjenci Ci byli osobami leżącymi. Występuje w tym przypadku znikoma, typowa dla zdrowego człowieka, zmienność aktywności wykonywanych w ciągu doby.

Kolejną wadą metod liniowych jest fakt, iż są one wrażliwe na wartości odstające — artefakty. Skrajne wartości mogą wpływać na wynik liniowej analizy zmienności rytmu serca, dlatego przed przystąpieniem do analiz warto dokonać filtracji artefaktów [53].

Wśród metod analizy liniowej w dziedzinie czasu można wyróżnić [51]:

- średnią interwałów NN (meanNN);
- odchylenie standardowe interwałów NN (SDNN);
- procentowy udział w sygnale sąsiadujących ze sobą interwałów NN, których różnica jest większa niż 50 ms (pNN50);
- pierwiastek kwadratowy ze średniej kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi dwoma interwałami NN(RMSSD).

**Średnia interwałów NN** obliczana jest jako iloraz sumy wszystkich interwałów NN do całkowitej liczby interwałów NN w sygnale. Wzór 1 prezentuje matematyczny zapis średniej interwałów NN [51]:

$$meanNN = \frac{\sum_{i=1}^n NN_i}{n} \quad (1)$$

NN — wartość kolejnych odstępów NN [ms];

n — liczba interwałów NN.

Średnia zmienność rytmu serca zdrowej, dorosłej osoby wynosi powyżej 750 ms [55]. Im wyższa wartość średniej interwałów NN, tym dłuższe odstępy czasu były pomiędzy kolejnymi cyklami pracy serca, co oznacza wolniejsze tętno. Sytuacja taka jest typowa dla nocnych zapisów, relaksu i głębokiego oddychania. W spoczynku serce rzadziej się kurczy, więc średnia interwałów RR będzie przyjmowała wyższe wartości. Przeciwna sytuacja będzie, gdy przeważa aktywność układu współczulnego. Organizm jest w stanie gotowości do walki lub ucieczki, tętno rośnie, co jest widoczne jako obniżenie średniego rytmu. Serce częściej się kurczy, więc odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami pracy serca ulegają skróceniu.

Średnia wartość interwałów NN jest jedną liczbą dla całego zapisu. Interpretując 24-godzinne zapisy zmienności rytmu serca wyłącznie w oparciu o średnią interwałów NN traci się informację o fluktuacjach dobowych rytmu serca. Jedna uśredniona miara może

być identyczna dla dwóch osób, które różnią się stanem zdrowia. Osoba, której serce nie jest w stanie przystosować się do zmiennych warunków może mieć identyczną wartość średniej NN jak osoba zdrowa, której serce poprawnie przyspiesza i zwalnia w odpowiedzi na zmiany zachodzące w organizmie. Dlatego oprócz średniej interwałów NN należy rozważać inne miary w ocenie stanu zdrowia pacjenta.

**Odchylenie standardowe interwałów NN** obrazuje jak bardzo w danym zapisie interwały NN są rozrzucone wokół średniej sygnału. Wzór 2 prezentuje matematyczny zapis odchylenia standardowego interwałów NN [51]:

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{mean}NN - NN_i)^2}{n - 1}} \quad (2)$$

meanNN — średnia interwałów NN [ms];

$NN_i$  — wartość i-tego odstępu NN [ms];

n — liczba interwałów NN.

Pierwiastek kwadratowy z wariancji zaprezentowany w równaniu 2 odnosi się do całej długości zapisu i określa całkowitą zmienność zapisu. Zdrowe osoby nie powinny mieć zerowej zmienności rytmu serca, ponieważ praca tego organu jest uzależniona od zmian zachodzących w organizmie. Zakres normy dla zdrowych osób odchylenia standardowego interwałów NN wynosi  $141 \pm 39$  ms [55]. Należy pamiętać, iż zmienność wolnego rytmu jest zazwyczaj większa w porównaniu ze zmiennością rytmu szybkiego [56]. Własność tę należy uwzględnić analizując dobowe zapisy zmienności rytmu serca, ponieważ SDNN nocne będzie przyjmowało większe wartości niż SDNN dzienne. Czasami dodatkowo analizuje się odchylenie standardowe z kolejnych 5 minutowych segmentów czasu z całego zapisu. Ten wskaźnik zmienności długoterminowej oznaczany jest jako SDANN (ang. standard deviation of 5-minute average NN intervals) [51].

**Procentowy udział w sygnale sąsiadujących ze sobą interwałów NN, których różnica jest większa niż 50 ms** jest charakterystycznym parametrem analizy HRV. Wzór 3 prezentuje matematyczny zapis tej miary [51]:

$$pNN50 = \frac{NN50}{n - 1} * 100\% \quad (3)$$

NN50 — całkowita liczba w sygnale sąsiednich interwałów, których wartość bezwzględna różnicy jest większa niż 50 ms;

n — liczba interwałów NN.



Miara procentowego udziału w sygnale sąsiadujących ze sobą interwałów NN, których różnica jest większa niż 50 ms charakteryzuje zmienność krótkoterminową. Analizy różnic powyżej 50 ms uwzględniają zarówno przyspieszenia jak i zwolnienia rytmu serca, ponieważ obliczana jest wartość bezwzględna z różnicy wartości dwóch sąsiadujących ze sobą interwałów NN. Wskaźnik pNN50 odzwierciedla aktywność przywspółczulną AUN [51].

**Pierwiastek kwadratowy ze średniej kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi dwoma interwałami NN** jest ostatnią z najczęściej stosowanych miar analizy liniowej w dziedzinie czasu. Wzór 4 prezentuje matematyczny zapis tej metryki [51]:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n-1} (NN_{i+1} - NN_i)^2}{n - 1}} \quad (4)$$

$NN_i$  —  $i$ -ty odstęp NN w sygnale [ms];

$NN_{i+1}$  — kolejny po  $i$ -tym odstęp NN w sygnale [ms];

$n$  — liczba interwałów NN.

Parametr RMSSD jest również wskaźnikiem zmienności krótkoterminowej, który dla zdrowych, dorosłych osób powinien przyjmować wartości  $27 \pm 12$  ms [55]. Miara ta odzwierciedla aktywność układu przywspółczulnego [27].

### 4.3 Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości

Drugą grupą miar analizy liniowej zapisu zmienności rytmu serca są metody analizy mocy widma — analiza częstotliwościowa, którą zazwyczaj wykonuje się za pomocą szybkiej transformaty Fouriera. Analiza częstotliwościowa obrazuje periodyczność, cykliczność zmian, które zachodzą w układzie krążenia w wyniku działania bodźców obwodowych i ośrodkowych [57]. Analiza mocy widma pośrednio odzwierciedla aktywność autonomicznego układu nerwowego oraz równowagę między częściami współczulną i przywspółczulną.

Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości rozważa gęstość widma mocy w różnych zakresach. Zazwyczaj wyróżnia się [51]:

- **TP** (ang. total power) — całkowita moc widma ( $\leq 0,4$  Hz) [ $ms^2$ ];
- **HF** (ang. high frequency) — moc widma w zakresie wysokich częstotliwości (0,15 Hz – 0,4 Hz) [ $ms^2$ ];
- **LF** (ang. low frequency) — moc widma w zakresie niskich częstotliwości (0,04 Hz – 0,15 Hz) [ $ms^2$ ];

- **VLF** (ang. very low frequency) — moc widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości (0,003 Hz – 0,04 Hz) [ $ms^2$ ];
- **ULF** (ang. ultra low frequency) — moc widma w zakresie ultra niskich częstotliwości ( $\leq 0,003$  Hz) [ $ms^2$ ].

Dodatkowo na podstawie tych miar można stosować:

- **LF/HF** — stosunek mocy widma w zakresie niskich częstotliwości do mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości

$$LF/HF = \frac{LF}{HF} \quad (5)$$

- $LF_{nu}$  — znormalizowana moc widma w zakresie niskich częstotliwości

$$LF_{nu} = \frac{LF}{LF + HF} * 100\% \quad (6)$$

- $HF_{nu}$  — znormalizowana moc widma w zakresie wysokich częstotliwości

$$HF_{nu} = \frac{HF}{LF + HF} * 100\% \quad (7)$$

Uważa się, że całkowita moc widma (TP) odzwierciedla aktywność całego AUN [58]. Moc widma w zakresie wysokich częstotliwości (HF) uznawana jest za wskaźnik układu parasympatycznego, ponieważ oscylacje w tym zakresie odpowiadają rytmowi oddychania [58]. Na składową LF wpływa zarówno układ przywspółczulny (aktywność nerwu błędnego) oraz układ współczulny [58]. Przez długi czas uważano, że stosunek składowej mocy widma w zakresie niskich częstotliwości do mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości (LF/HF) odzwierciedla równowagę układów współczulnego i przywspółczulnego. Billman obalił tę hipotezę, zauważając, że nie jest możliwe określenie z całkowitą pewnością fizjologicznej interpretacji LF/HF [59].

Zauważono istnienie korelacji pomiędzy niektórymi parametrami analizy liniowej w dziedzinie czasu oraz częstotliwości. Analiza 24-godzinnych zapisów HRV pokazała, że z całkowitą mocą widma (TP) koreluje SDNN, zaś moc widma w zakresie wysokich częstotliwości (HF) jest skorelowana z RMSSD oraz pNN50 [51].

#### 4.4 Analiza nieliniowa

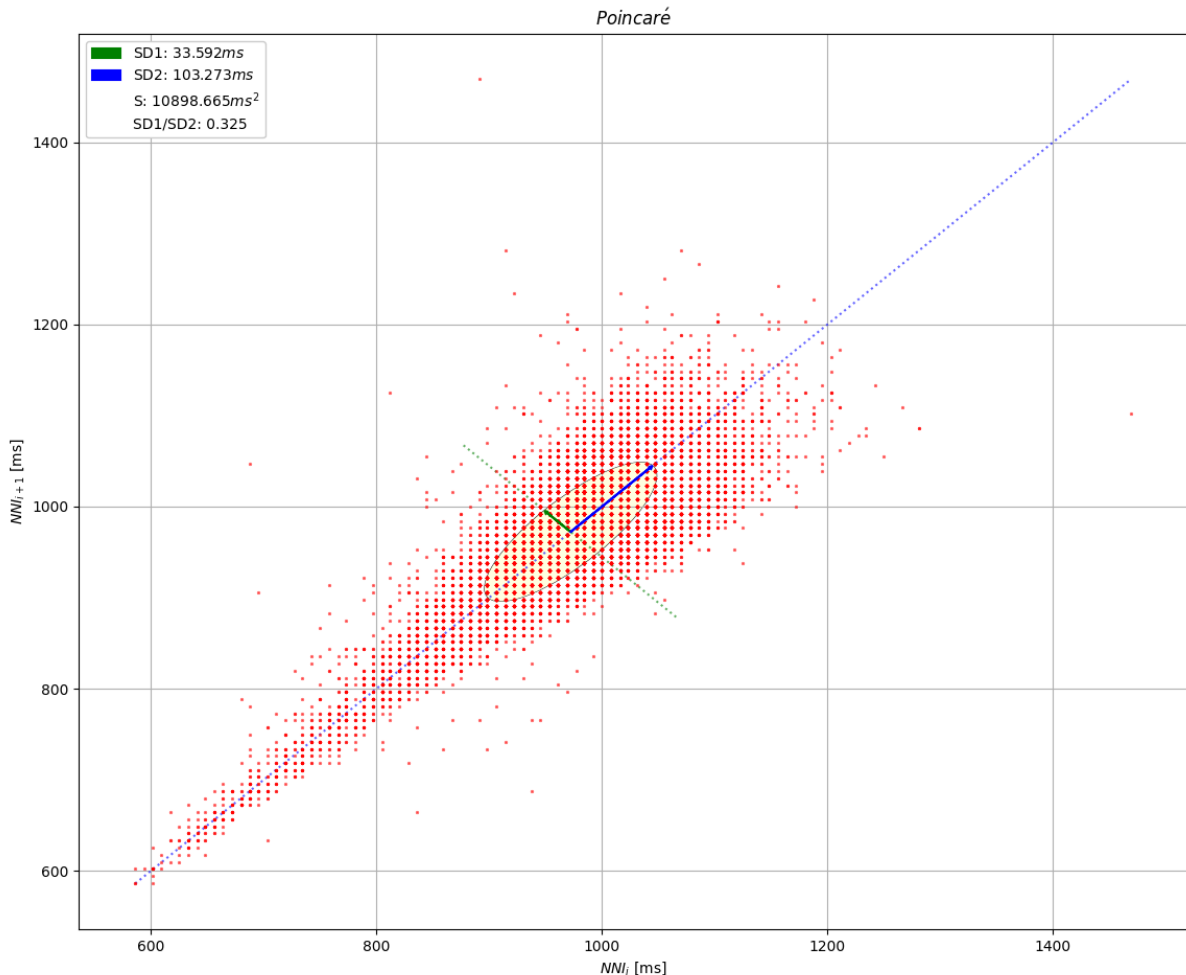
Istnieje wiele metod nieliniowej analizy zmienności rytmu serca. Wśród najpopularniejszych wyróżnia się:

- wykres Poincaré i miary asymetrii sygnału (indeks Guzika, indeks Porty) [60, 61];

- miary entropowe, np. Entropia Próby (ang. Sample Entropy) [62];
- miary fraktalności, np. Beztrendowa Analiza Fluktuacji (ang. Detrended Fluctuation Analysis — DFA) [63];
- dynamika symboliczna [64].

### Wykres Poincaré i miary asymetrii sygnału

Wykres Poincaré jest graficzną reprezentacją zależności pomiędzy interwałem  $NN_i$  a następującym po nim interwałem  $NN_{i+1}$ . Odstępy NN leżące na linii nachylonej pod kątem  $45^\circ$  do osi odciętych (linia identyczności) prezentują 2 sąsiednie interwały NN, które są sobie równe, tzn.  $NN_{i+1} = NN_n$ . Rysunek 1 przedstawia przykładowy wykres Poincaré.



Rys. 1: Przykładowy wykres Poincaré. Rytm zatokowy; zdrowa, dorosła osoba; 19746 interwałów NN. Wykres wraz z opisaną na punktach elipsą zostały wygenerowany w środowisku Python przy użyciu funkcji *poincare* z pakietu *pyhrv.nonlinear*.

Na wykresach Poincaré często wyodrębnia się 3 grupy punktów. Pierwsza grupa zawiera punkty leżące na linii identyczności ( $NN_{i+1} = NN_i$ ). Druga grupa punktów opisuje

zwolnienia rytmu serca, ponieważ obszar znajdujący się nad linią identyczności ( $NN_{i+1} > NN_i$ ) odpowiada wydłużeniom czasu trwania kolejnych interwałów. Trzecia grupa zawiera punkty znajdujące się pod linią identyczności ( $NN_{i+1} < NN_i$ ). Obrazuje to skrócenia czasu trwania kolejnego interwału, czyli przyspieszenia rytmu serca.

Chcąc ilościowo opisać wykres Poincaré niektórzy naukowcy starają się opisać elipsę na punktach prezentujących wartość interwałów. Krótsza oś elipsy ( $SD_1$ ) oznacza krótkoczasową zmienność rytmu serca, zaś  $SD_2$ , czyli dłuższa oś elipsy charakteryzuje długoczasową zmienność. Marker ten oprócz zwolenników posiada także duże grono przeciwników, ponieważ jak widać na rys. 1 na zaprezentowanych punktach danych trudno poprawnie opisać elipsę. Jest to bardzo częste zjawisko, w szczególności wśród pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi [65].

W celu oceny asymetrii sygnału powstały miary indeksu Guzika (GI) [60] oraz indeksu Porty (PI) [61]. Pierwszą z nich opisuje równanie 8, która w odróżnieniu od PI (równanie 9) uwzględnia punkty leżące na linii identyczności:

$$GI = \frac{\sum_{i=1}^{C(P_i^+)} (D_i^+)^2}{\sum_{i=1}^{N-1} (D_i)^2} * 100\% \quad (8)$$

$$D_i = \frac{|NN_i - NN_{i+1}|}{\sqrt{2}}$$

$C(P_i^+)$  — liczba punktów powyżej linii identyczności;

$NN_i$  —  $i$ -ty odstęp NN w sygnale [ms];

$NN_{i+1}$  — kolejny po  $i$ -tym odstęp NN w sygnale [ms].

$$PI = \frac{C(P_i^-)}{C(P_i^+) + C(P_i^-)} * 100\% \quad (9)$$

$C(P_i^-)$  — liczba punktów poniżej linii identyczności;

$C(P_i^+)$  — liczba punktów powyżej linii identyczności.

Indeks Guzika i indeks Porty opisują zjawisko asymetrii rytmu serca, które pojawia się gdy wkład przyspieszeń oraz zwolnień do zmienności rytmu serca jest nierówny. Zmienność krótkoterminowa cechuje się wyższym wkładem opóźnień niż przyspieszeń, zaś zmienność długoterminowa ma więcej przyspieszeń w porównaniu do opóźnień rytmu serca [66]. Podczas dłuższych serii o mniejszych różnicach między odstępami RR, ludzkie serce ma tendencję do przyspieszania, zaś w trakcie krótkich serii o większych różnicach interwałów

RR serce człowieka zwalnia [66].

## Entropia

Jedną z najpowszechniej stosowanych metod entropowych w analizach zmienności rytmu serca jest zaproponowana przez Richmana i Moormana — Entropia Próby (Sample Entropy) [62]. Polega ona na sprawdzaniu występowania wzorców w sygnale. Wzór 10 przedstawia matematyczny zapis Sample Entropy:

$$SampEnt(m, r, N) = -\ln\left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)}\right] \quad (10)$$

$A^m(r)$  — liczba dopasowań wzorca o długości  $m + 1$  (gdzie  $m$  oznacza parametr przyjęty dla danych pacjentów) [62] z parametrem tolerancji dopasowania  $r$  w całym sygnale;

$B^m(r)$  — liczba dopasowań wzorca  $m$  z parametrem tolerancji dopasowania  $r$  w całym sygnale.

Pierwszą czynnością jaką należy wykonać wyznaczając Sample Entropy jest samodzielne zdefiniowanie długości wzorca „ $m$ ”, który będzie poszukiwany w sygnale. Dodatkowo należy założyć parametr tolerancji „ $r$ ” poszukiwanego wzorca. Najczęściej przyjmuje się długość  $m=2$ , zaś  $r = 0,2 \cdot \text{std}$ , gdzie  $\text{std}$  oznacza odchylenie standardowe sygnału. Po zdefiniowaniu założeń zlicza się częstość występowania wzorca „ $m$ ” w całym sygnale (przy założonym parametrze tolerancji) oraz wzorca o jeden odstęp NN dłuższego niż pierwotny wzorec — „ $m+1$ ”. Powyższe kroki należy powtórzyć dla różnych wzorców. Entropię Próby definiuje się jako logarytm naturalny z ilorazu sum dopasowań wzorców o długości „ $m+1$ ” do sum dopasowań wzorców o długości „ $m$ ” (równanie 10) [62].

Sample Entropy jako miara regularności sygnału wskazuje jaka jest szansa, iż średnia sekwencja szeregu czasowego nie zmieni się podczas zwiększania ilości porównywanych punktów o 1 dodatkowy interwał.

Interpretacja fizjologiczna Sample Entropy wciąż budzi wiele kontrowersji. Wymaga ostrożności i często jest realizowana w odniesieniu do danych przetasowanych lub syntetycznych [67, 68].

## Beztrendowa Analiza Fluktuacji

Beztrendowa Analiza Fluktuacji (DFA) została zaprojektowana w celu analizy niestacjonarnych sygnałów [63]. W metodzie tej należy na początku od każdej próbki sygnału odjąć średnią odstępów NN w całym sygnale (meanNN). Nowo powstały sygnał następnie dzieli się na mniejsze fragmenty — okna o jednakowej długości „ $n$ ”. W każdym z okien do sygnału dopasowuje się, za pomocą metody najmniejszych kwadratów, wielomian pierwszego

lub drugiego stopnia. W kolejnym kroku należy wyznaczyć średnią fluktuację:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^N (y(k) - y_n(k))^2} \quad (11)$$

$n$  — liczba interwałów NN;

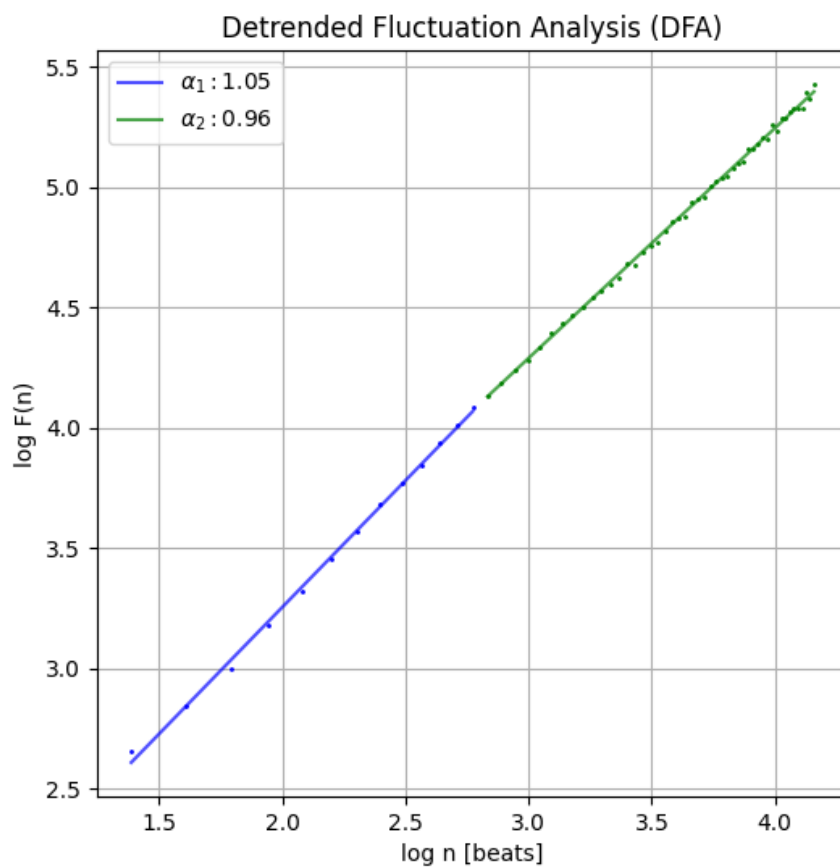
$y(k)$  — nowy sygnał powstały w wyniku odjęcia od każdej próbki w sygnale średniej odstępów NN zsumowany po wszystkich próbkach sygnału;

$y_n(k)$  — szereg czasowy powstały w wyniku odjęcia od scałkowanego sygnału lokalnego trendu w każdym oknie.

Procedurę opisaną równaniem 11 należy wykonać wielokrotnie zmieniając rozmiar okna „ $n$ ”. Wykładnik  $\alpha$  będący wynikiem procedury DFA uzyskuje się z prawa skalowania:  $F(n) \sim n^\alpha$  [63].

W metodzie DFA określa się dwa współczynniki skalowania  $\alpha_1$  oraz  $\alpha_2$ . Pierwszy z nich opisuje korelacje krótkozasięgowe (4–16 kolejnych interwałów NN). Wykładnik  $\alpha_2$  ocenia zachowania dalekiego zasięgu (17–64 odstępów NN) [63].

Na rys. 2 zaprezentowano przykładowy wynik działania Beztrendowej Analizy Fluktuacji.



Rys. 2: Przykładowy wykres DFA dla osoby, której wykres Poincare zaprezentowaliśmy na rys. 1. Rytm zatokowy; zdrowa, dorosła osoba; 19746 interwałów NN. Wykres wygenerowano w środowisku Python przy użyciu funkcji *dfa* z pakietu *pyhrv.nonlinear*.

DFA opisuje „chropowatość” sygnału. Wraz ze wzrostem  $\alpha$  sygnały się „wygładza” — cechuje się mniejszą zmiennością rytmu serca, zaś im niższy wynik DFA, tym zapis charakteryzuje się większą „chropowatością”.

### Dynamika symboliczna

Dynamika symboliczna jest kolejną z nieliniowych metod analizy zapisu zmienności rytmu serca. Polega ona na zamianie każdego interwału NN na jeden z uprzednio zdefiniowanych symboli. Przykładowe kodowanie interwałów NN może być zastąpieniem każdego z odstępów NN jednym z symboli z 4-elementowego zbioru  $\{0, 1, 2, 3\}$ . Kodowanie odstępów normal – to – normal na symbole odbywa się za pomocą różnych metod. Jedną z powszechniejszych jest koncepcja zaproponowana przez Kurths et al. [64]. Równanie 12 prezentuje sposób kodowania zaprezentowany w [64]:

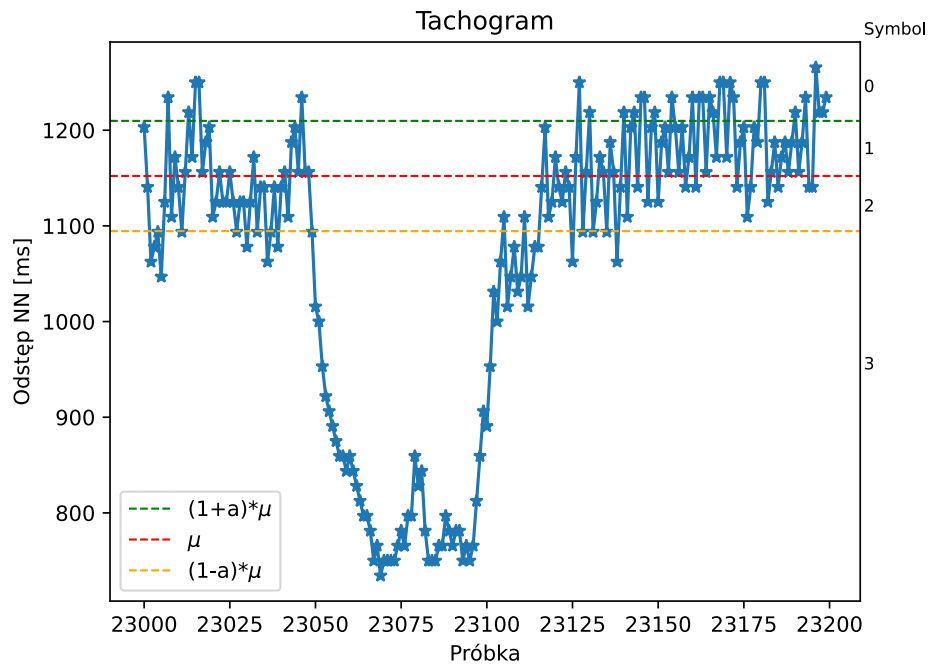
$$NN_i = \begin{cases} 0, & NN_i > (1+a)\mu \\ 1, & NN_i > \mu \wedge NN_i \leq (1+a)\mu \\ 2, & NN_i > (1-a)\mu \wedge NN_i \leq \mu \\ 3, & NN_i \leq (1-a)\mu \end{cases} \quad (12)$$

$NN_i$  —  $i$ -ty odstęp NN w sygnale [ms];

$\mu$  — średnia odstępów NN w całym sygnale (meanNN);

$a = 0.05$ .

Na rys. 3 graficznie przedstawiono fragment nocnej rejestracji HRV 46-letniej pacjentki z udarem niedokrwiennym lewej półkuli, na którym zaprezentowano kodowanie interwałów na symbole.



Rys. 3: Fragment tachogramu z zaznaczonymi granicami poszczególnych symboli opisanymi w równaniu 12.

W kolejnym kroku należy utworzyć słowa, które są sekwencją określonej liczby symboli — liter. Według [64] należy utworzyć 3-symbolowe słowa składające z sąsiednich zakodowanych interwałów NN. Następnie utworzone słowa przypisuje się do jednego z czterech klastrów: 0V, 1V, 2UV i 2LV [64, 69].



Klaster 0V zwany również „with no variation” („bez zmian”) zawiera jedynie słowa utworzone z identycznych symboli: {0,0,0}, {1,1,1}, {2,2,2}, {3,3,3}. Oznaczają one fragment w zapisie, w którym były niewielkie fluktuacje sygnału.

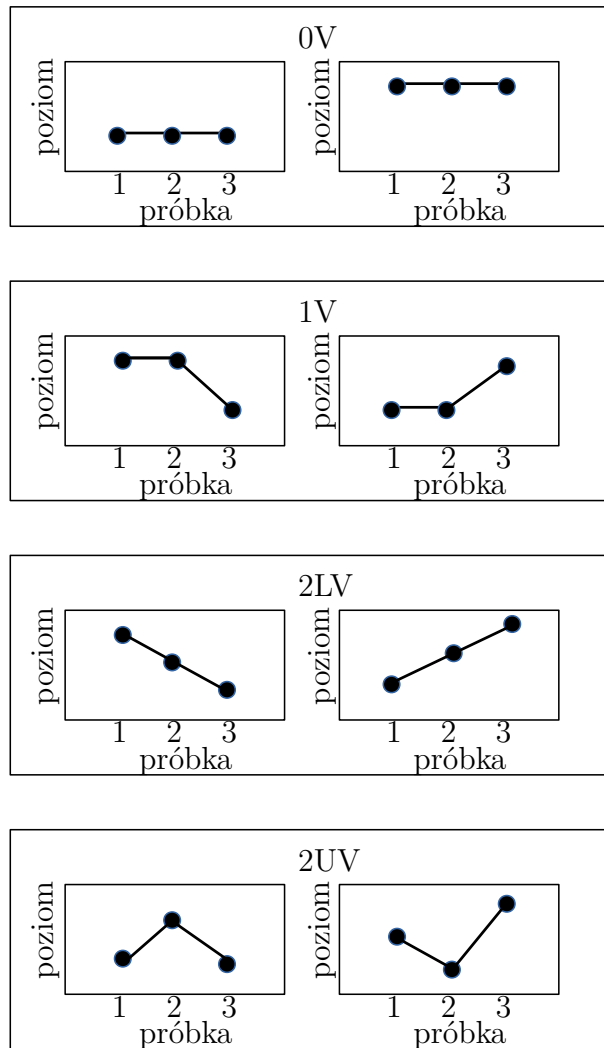
Kolejnym klastrem jest 1V — „with 1 variation” („z 1 zmianą”), złożony wyłącznie ze słów z 1 zmianą symbolu — wzrostem lub spadkiem, np. {0,0,1} lub {2,2,1}.

Klaster z dwoma zmianami symboli może być zaklasyfikowany jako 2UV — „with 2 unlike variations” („z 2 różnymi zmianami”) lub 2LV — „with 2 like variations” („z 2 podobnymi zmianami”).

Grupa 2LV cechuje się dwoma identycznymi zmianami: wzrosty lub spadki. Przykładowymi słowami z tego klastra są: {0,1,2} lub {3,1,0}.

Zbiór 2UV charakteryzuje się również podwójną zmianą, ale w odróżnieniu od 2LV zmiany w 2UV są różne, tzn. zarówno wzrost i spadek. Przykładowymi słowami tworzącymi grupę 2UV są: {0,3,1} lub {2,0,1}.

Na rys. 4 schematycznie zaprezentowano tworzenie zbiorów 0V, 1V, 2LV i 2UV.



Rys. 4: Klasyfikacja wzorców. Przydzielenie utworzonych słów do jednej z 4 zdefiniowanych grup.

Po przydzieleniu każdego ze słów do jednego z klastrów 0V, 1V, 2LV lub 2UV określa się procentowy udział słów w danym klastrze w całym sygnale.

Wykazano, iż analiza symboliczna odzwierciedla zmiany modulacji układu współczulnego i przywspółczulnego [69].

## 4.5 Propozycja autorskiej miary

Jednym z dużych problemów związanych z opieką nad pacjentami po udarze mózgu jest określenie w pierwszych dniach choroby jaka będzie ewolucja niedokrwienia. Lekarze w oparciu o skale oceny stanu zdrowia pacjenta (np. NIHSS, mRS) przy przyjęciu na oddział szpitalny mogą ocenić ciężkość udaru mózgu oraz ogólny stan zdrowia pacjenta. Badania obrazowania medycznego (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) pozwalają określić rodzaj udaru mózgu (niedokrwienno lub krwotoczny), lokalizację ogniska udarowego oraz jego rozległość. Brakuje jednak wskaźnika, który prognozowałby stan zdrowia

pacjenta w ciągu najbliższych kilku dni, tygodni po wystąpieniu schorzenia. W pierwszych dniach choroby brakuje informacji czy mogą wystąpić powikłania, czy prognozowany jest korzystny czy niekorzystny przebieg udaru. Znajomość jak udar mózgu może rozwinąć się w najbliższych dniach, pozwala lekarzom odpowiednio szybko wdrażać środki, które mogą zapobiegać progresji i niebezpiecznym powikłaniom lub zminimalizować ich ryzyko. Dodatkowo informacja o prognozowanym czasie hospitalizacji okazuje się pomocna nie tylko dla lekarzy, ale również administracji szpitala, aby znać dostępność łóżek w danej placówce. Rodziny pacjentów, dzięki informacji o przewidywanym czasie hospitalizacji ich bliskich, mogą odpowiednio przygotować się do dalszej opieki nad chorym w domu.

W ramach prac poszukiwałam ilościowej miary, która obiektywnie wskazałaby osoby z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia progresji udaru oraz szacunkowego czasu hospitalizacji pacjentów na oddziałach udarowych. Zależało mi na jednej metryce, prostej w zrozumieniu oraz fizjologicznej interpretacji. Chciałam, aby miara oceny przebiegu udaru była nieskomplikowana matematycznie, gdyż zwiększa to szanse na użycie tej miary w praktyce klinicznej. Kolejnym celem była optymalizacja czasu działania algorytmu, wykonywania obliczeń. Ważna jest możliwość użycia algorytmu na zwykłym komputerze dostępnym każdemu a wyniki działania kodu powinny być dostępne w kilka sekund. Istotne było również stworzenie takiej miary, która będzie bazowała na badaniach jakie mają wykonywane pacjenci po udarze w pierwszych dniach pobytu na oddziale. Chciałam, aby badanie to było proste, tanie, dostępne w każdej placówce medycznej oraz nieinwazyjne dla pacjenta. W związku z tym swoje poszukiwania postanowiłam skupić wokół analiz zapisów zmienności rytmu serca - badaniu Holter EKG.

W pracy opublikowanej w 2023 r. proponuję nową miarę analizy zmienności rytmu serca [70]. W oparciu o analizę symboliczną należy utworzyć słowa, wśród których poszukuje się najdłuższego ciągu identycznych symboli.

Swoje poszukiwania zaczęłam od analizy klasycznych metod liniowych i nieliniowych, lecz nie dawały one obiecujących wyników. Zaciekała mnie jednak dynamika symboliczna, której duża zaletą jest jej prostota, łatwo wytłumaczyć innym sposób tworzenia symboli i słów bez konieczności używania zaawansowanych wzorów i pojęć matematycznych. Miałam jednak wątpliwości dotyczące ustalania „z góry” pewnych rzeczy. Zastanawiało mnie dlaczego niektórzy badacze wybierają 3-, inni 4- lub 5-literowe długości słów. Chciałam ominąć warunek wyboru a priori długości słowa. Zastanawiałam się również czy narzucając koniec słowa nie tracimy jakiejś informacji o chwilowym zachowaniu rytmu serca. W pewien sposób „z góry” narzucamy koniec jednej obserwacji i początek kolejnej. Chciałam to uprościć, ponieważ wybierając długość słowa można wybrać błędnie jakiej długości powinny być słowa, przez co można nie zauważyć pewnych własności, a także każdy może wybrać inną długość analizowanych słów, więc ciężko zachować powtarzalność badania.

W swojej pracy dążę do czynienia jak najmniejszej liczby założeń, momentów, w których człowiek — użytkownik musi podjąć jakąś decyzję.

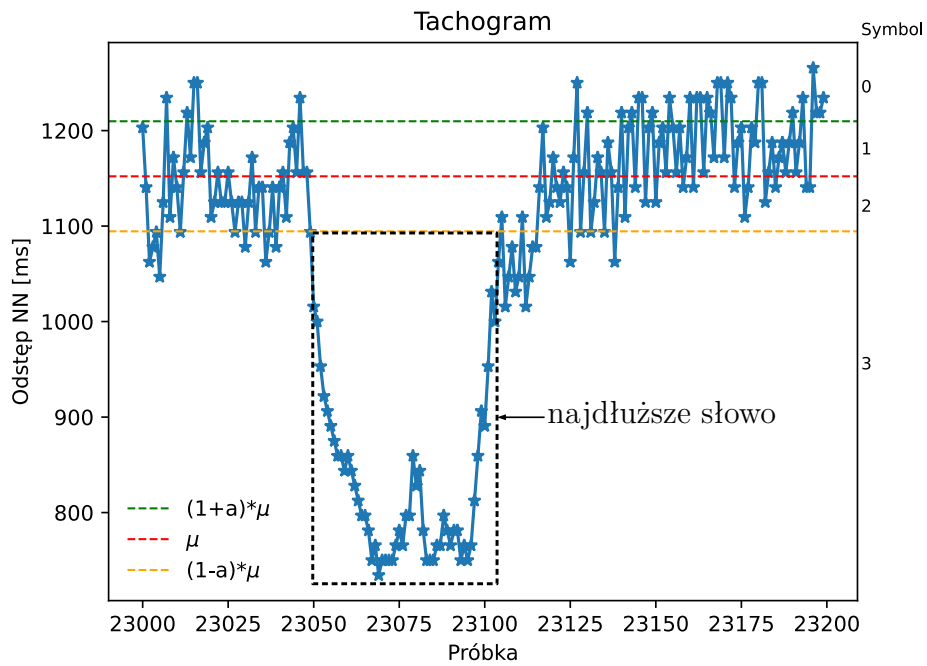
Jednocześnie fascynował mnie fenomen zmienności rytmu serca. Osoby zajmujące się analizami HRV wiedzą, że niska zmienność jest zła, ponieważ oznacza brak adaptacji serca do zmian w otoczeniu, ale również zbyt wysoka zmienność też jest niepożądana — np. w migotaniu przedsionków. Zastanawiało mnie co oznacza „zbyt niska” i „zbyt wysoka” zmienność rytmu serca i gdzie jest granica podziału.

Z drugiej strony ciekawiła mnie obserwacja natury człowieka, do prześcigania się w tym „kto najdłużej”...

Widoczne jest to bardzo wyraźnie w zachowaniu dzieci, które prześcigają się w tym, kto dłużej wytrzyma nie oddychając, kto spędzi więcej czasu pod wodą, kto dłużej wystoi na jednej nodze/na rękach, kto dłużej nie będzie mrugał oczami etc. Obserwacja tego spowodowała w mojej głowie pytanie dlaczego za „silniejszego”, „lepszego” uważamy tego, kto dłużej wytrzyma. Naturą człowieka jest mruganie oczami, oddychanie, stanie stabilnie na dwóch nogach, dlaczego człowiek pokazuje swoją „siłę” przez odstępstwa od tej natury.

Wypadkowa tych rozmyślań spowodowała, że zaczęłam przyglądać się zmienności rytmu serca zakodowanej symbolicznie w analogii do zachowań typu „kto dłużej...”, tzn. postanowiłam dla każdej osoby znaleźć najdłuższe słowo w zapisie. Poszukiwałam najdłuższego ciągu identycznych znaków, czyli coś co będzie analogią wstrzymania oddechu pod wodą, utrzymania równowagi na jednej nodze. Czegoś co jest „niezmienne”, „stabilne”. Jednocześnie postanowiłam pozostać przy kodowaniu HRV na symbole, aby zachować zmienność rytmu serca, ale w ograniczonej skali, ponieważ jeden i ten sam symbol nie określa interwałów RR, które mają identyczną wartość, tylko różnią się od siebie, ale w pewnych granicach. Czyli tak jak w uproszeniu określamy, że prawidłowa zmienność rytmu serca to taka, która jest „nie za mała”, „nie za duża”.

W pierwszym kroku zaproponowanej przeze mnie miary zgodnie z koncepcją Kurths et al. [64] koduje się każdy z interwałów NN na jeden z 4 symboli {0,1,2,3}. Sposób kodowania przedstawia równanie 12 i rys. 3. W kolejnym kroku, zamiast utworzenia 3-literowych słów i przypisania do klastrów 0V, 1V, 2LV, 2UV, poszukuje się najdłuższego dla całego zapisu ciągu identycznych sąsiadujących symboli. W artykule [70] używam terminu „the length of the longest word”, który określa liczbę symboli tworzącą najdłuższe słowo w sygnale — najdłuższych ciąg sąsiednich identycznych symboli. Najdłuższe słowo charakteryzuje się występowaniem tylko jednego, identycznego symbolu, np. wyłącznie „3”. W ten sposób można określić jak długo rytm serca pacjenta pozostaje na względnie niezmiennym poziomie (w granicach zdefiniowanych w równaniu 12). Na rys. 5 zaprezentowano autorską modyfikację dynamiki symbolicznej.



Rys. 5: Fragment tachogramu z zaznaczonym najdłuższym słowem, tzn. najdłuższym ciągiem sąsiednich identycznych symboli.

Ciekawą obserwacją był fakt, że analizowane najdłuższe słowa składały się z rytmu szybkiego, tzn. takich interwałów, które były  $< 0,95 * \text{średniaNN}$ , tzn. długie słowa były tworzone z ciągu rytmu serca, którego zmienność była niższa niż średnia. Co wskazuje na przyspieszenia pracy serca.

## 5 Analizy statystyczne

Analizy prezentowane w rozdziałach 7 i 8 zostały wykonane w środowisku Python 3.8. Wyznaczenie miar analizy liniowej wykonano przy użyciu wbudowanego pakietu *hrva-analysis*, Sample Entropy wyznaczono korzystając z wbudowanego pakietu *pyentrp*, zaś wyznaczanie współczynników  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  Beztrendowej Analizy Fluktuacji wykonano przy użyciu pakietu *dfa*. W celu wyznaczenia pozostałych miar analizy nieliniowej samodzielnie napisano kod źródłowy.

Test Shapiro-Wilka został wykonany w celu sprawdzenia rozkładu zmiennych. Miary zaprezentowane w Tabelach 1, 2, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14 nie spełniały założeń dotyczących normalności rozkładu przez co najmniej jedną z porównywanych grup. Wykonano test Manna-Whitneya w celu porównania grup. Testy statystyczne wykonano przy użyciu wbudowanych funkcji z pakietu *scipy.stats*.

Wartości p-value  $< 0,05$  rozważano jako potencjalnie istotne statystycznie, lecz w celu zniwelowania efektu wielokrotnych porównań zastosowano poprawkę na testy wielokrotne — poprawkę Bonferroniego [71]. W wyniku tej korekty zmienił się próg wartości p-value, poniżej której różnice pomiędzy grupami będą istotne statystycznie.

W rozdziale 7 po poprawce Bonferroniego za istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami uznawano miary, których p-value uległo obniżeniu z 0,05 na  $0,05/12 = 0,004$ .

Zastosowanie poprawki Bonferroniego do wyników zaprezentowanych w rozdziale 8 obniżyło próg istotności statystycznej z 0,05 na  $0,05/8 = 0,006$ .

W Tabelach 1, 2, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14 w kolumnie p-value znajdują się wyniki przed poprawką Bonferroniego, jeśli w któreś z tabel zauważono p-value  $< 0,05$  stosowano dla danej miary poprawkę Bonferroniego, aby sprawdzić czy po korekcie wielokrotnych porównań nadal dany parametr różnicuje grupy. Odpowiednia adnotacja o zastosowaniu korekty Bonferroniego znajduje się w tekście dotyczącym rozważań konkretnej miary analizy HRV. Wielkość efektu wyznaczono przy użyciu współczynnika  $d$  Cohena [72] i samodzielnie napisanej funkcji. Wielkość średnich różnic między dwiema grupami klasyfikowano jako małą ( $d = 0,2$ ), średnią ( $d = 0,5$ ) lub dużą ( $d \geq 0,8$ ) [73].

Na rys. 6 przedstawiono współczynniki korelacji Spearmana, gdyż test Shapiro-Wilka wykazał, że miary analizy HRV nie mają rozkładu normalnego.

Prezentowane w dysertacji wykresy również wygenerowano przy użyciu środowiska programistycznego Python wersja 3.8.

## 6 Źródło danych

Dane prezentowane w niniejszej pracy pochodzą od pacjentów po udarze mózgu leczonych w Klinice Neurologicznej, Pododdziale Udarowym Wojskowego Instytutu Medycznego — Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Informacje zostały zebrane w latach 2010–2019 w ramach standardowej opieki nad pacjentami po udarach mózgu. Prezentowane analizy zostały przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską oraz posiadają pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Wojskowym Instytucie Medycznym (no.: 20WIM/2020 z 22 kwietnia 2020) jako wewnętrzne badanie Wojskowego Instytutu Medycznego (no.: 00574). W celu zapewnienia poufności dane identyfikacyjne pacjentów zostały zaszyfrowane, elektroniczna baza danych została zdekodowana. Ocena wszystkich badań, w tym badania Holter EKG oraz interpretacji jego wyników została zaślepiona na wyniki badań obrazowania medycznego — tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

## 7 Zmiany w HRV w zależności od lokalizacji ogniska udarowego w półkulach mózgu

Wyniki analiz zapisów HRV pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego w zależności od lokalizacji ogniska udarowego w prawej lub lewej półkuli mózgu opublikowałam w czasopiśmie *Life* w październiku 2022 r. [74]. W badaniu analizowałam grupę 64 pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, w tym 25 pacjentów z rozpoznanym udarem niedokrwiennym prawej półkuli oraz 39 pacjentów z udarem niedokrwiennym lewej półkuli. Na podstawie analizy zapisów zmienności rytmu serca zauważyłam statystycznie istotne różnice w wartości Sample Entropy pomiędzy pacjentami z udarem prawej lub lewej półkuli mózgu [74].

### 7.1 Opis grupy

Z grupy 69 osób z rozpoznanym niedokrwiennym udarem mózgu do badania włączono 64 osoby. Z analiz wyłączono zapisy 3 osób z udarem niedokrwiennym pnia mózgu ze względu na małą licznosc grupy w celu przeprowadzenia metodologicznie poprawnych statystyk. Kryterium włączenia do badania spełniło 39 osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli oraz 25 pacjentów z udarem niedokrwiennym prawej półkuli. Wszystkie badane osoby były w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, tzn. poniżej 7 dni od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych udaru mózgu. Kryteriami włączenia do badania były:

- 24-godzinne badanie Holter EKG wykonane w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu;
- badanie neuroobrazowe (tomografia komputerowa w dniach 0 i 1 i/lub rezonans magnetyczny w dniu 0) potwierdzające udar niedokrwienny mózgu oraz jego lokalizację w półkuli prawej lub lewej wraz z oceną objętości zajętego niedokrwieniem obszaru w skali ASPECTS;
- udar niedrożności przedniego dużego naczynia.

Kryteriami wykluczenia pacjentów były:

- udar krwotoczny lub przemijający udar niedokrwienny (TIA);
- występowanie zaburzeń autonomicznego układu nerwowego (np. atypowy parkinsonizm).



W Tabeli 1 zestawiono dane dotyczące demografii, naczyniowych czynników ryzyka oraz wskaźniki opisujące przebieg udaru mózgu w grupie pacjentów z udarem niedokrwiennym prawej vs. lewej półkuli mózgu. Ciężkość udaru oceniana za pomocą skali NIHSS — The National Institutes of Health Stroke Scale została wykonana przy przyjęciu pacjenta na oddział oraz podczas wypisu ze szpitala. Wartość w skali mRS — Modified Rankin Scale została określona przy wypisie oraz podczas wizyt kontrolnych (30 dni, 90 dni i 12 miesięcy od wystąpienia udaru).

	Udar lewej półkuli	Udar prawej półkuli	p-value
n	39 (61%)	25 (39%)	
wiek (SD)	66 (13)	64 (12)	0,474
płeć (k) n(%)	20 (51%)	12 (48%)	0,805
migotanie przedsionków (%)	15 (37%)	5 (20%)	0,125
nadciśnienie tętnicze (%)	25 (64%)	17 (68%)	0,757
cukrzyca (%)	7 (18%)	3 (12%)	0,512
nikotyzm (%)	14 (36%)	9 (36%)	1,000
choroba niedokrwienna serca (%)	6 (15%)	4 (16%)	0,817
niewydolność serca (%)	9 (23%)	3 (12%)	0,276
dyslipidemia (%)	7 (18%)	4 (16%)	0,850
przebyty udar lub TIA (%)	6 (15%)	3 (12%)	0,715
ASPECTS (SD)	9,23 (2,09)	8,80 (1,32)	0,614
wtórny krwotok śródczaszkowy (%)	6 (15%)	5 (20%)	0,643
NIHSS przyjęcie (SD)	15,47 (5,94)	14,04 (5,10)	0,392
NIHSS wypis (SD)	9,42 (9,59)	7,17 (9,64)	0,172
śmiertelność podczas hospitalizacji (%)	2 (5%)	1 (4%)	0,851
mRS wypis (SD)	3,21 (1,83)	2,54 (1,69)	0,211
mRS 30 dni (SD)	3,19 (1,70)	2,77 (1,60)	0,722
mRS 90 dni (SD)	3,00 (1,95)	2,75 (1,83)	0,873
mRS 12 miesięcy (SD)	2,82 (2,10)	2,10 (2,05)	0,479
leki antyarytmiczne			
digoksyna(%)	3 (8%)	1 (4%)	0,566
beta-bloker (%)	23 (59%)	14 (56%)	0,822
inne (%)	3 (8%)	1 (4%)	0,566

Tabela 1: Podstawowa charakterystyka badanych grup — lokalizacja ogniska udaru w prawej lub lewej półkuli mózgu. Wyniki zaprezentowano jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe dla zmiennych ilościowych i n(%) dla zmiennych jakościowych. Skróty: ASPECTS — Alberta stroke program early CT score; TIA — przemijający napad niedokrwienny; mRS — zmodyfikowana skala Rankina; NIHSS — skala udaru mózgu Narodowego Instytutu Zdrowia. Kolumna p-value: Test Manna-Whitneya.

Porównanie charakterystyk dotyczących demografii, naczyniowych czynników ryzyka oraz wskaźników opisujących przebieg udaru mózgu w grupie pacjentów z udarem niedokrwienym prawej półkuli i lewej półkuli mózgu wskazało, że grupy te nie różniły się między sobą. Kolumna p-value w Tabeli 1 nie wykazała istotności statystycznej. Oznacza to, że analizowane grupy były zbalansowane (p-value > 0,050) wobec wymienionych w Tabeli 1 wskaźników tj. przyjmowane leki, występowanie migotania przedsionków i innych chorób układu sercowo-naczyniowego, ciężkość udaru oraz inne.

## 7.2 Badanie Holter EKG

U każdego z pacjentów wykonano 24-godzinną rejestrację Holter EKG za pomocą urządzenia Lifecard CF firmy Reynolds Medical. Częstotliwość próbkowania zapisu wynosiła 128 Hz. Z dobowej rejestracji Holter EKG za pomocą wbudowanego oprogramowania automatycznie wyodrębniono załamki R. Wykrywanie błędnych klasyfikacji wykonane zostało przez doświadczonego lekarza — kardiologa specjalizującego się w opisie badań Holter EKG. Błędy automatycznej detekcji załamków R zostały ręcznie poprawione. Następnie poprawne zapisy HRV zostały wyeksportowane do plików tekstowych zawierających informację dotyczącą czasu trwania cyklu pracy serca wraz z adnotacją jakiego rodzaju było pobudzenie (rytm zatokowy, pobudzenia nadkomorowe i komorowe, artefakty techniczne, kalibracja).

Rejestracja Holter EKG została wykonana w ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu (tj. w pierwszych 7 dniach od wystąpienia objawów klinicznych) w warunkach szpitalnych. Średni czas rejestracji HRV u pacjentów wynosił  $4,3 \pm 2,0$  dni po wystąpieniu klinicznych objawów udaru (w grupie z udarem lewej półkuli:  $4,4 \pm 2,0$  dni, w grupie z udarem prawej półkuli  $4,3 \pm 1,5$  dnia, p-value=0,610). Świadczy to o tym, iż obie analizowane grupy miały porównywalny czas hospitalizacji.

W obu grupach osoby miały podobne upośledzenie czynnościowe oraz analogiczne wzorce aktywności dobowej związane z pobytem w szpitalu. Według wytycznych *European Society of Cardiology* analiza czasowa zapisu zmienności rytmu serca powinna być wykonana na 24-godzinnych rejestracjach Holter EKG [51]. Szczególnie parametr SDNN wymaga długotrwałych (min. 18h prawidłowego zapisu) rejestracji Holter EKG [75]. Główne analizy przedstawione poniżej zostały wykonane na 24-godzinnym zapisie, ponieważ aktywność pacjentów nie miała wyraźnego podziału na dzienną i nocną, gdyż w większości były to osoby leżące podczas hospitalizacji na oddziale szpitalnym. Podział na aktywność dzienną i nocną wykonano dodatkowo przy wyznaczaniu Sample Entropy ze względu na możliwy wpływ rytmu okołodobowego na jej wartość [76]. Z zapisów HRV wyodrębniono fragmenty nocnych rejestracji, tzn. od godziny 22:00 do godziny 6:00 następnego dnia oraz fragmenty dzienne od godziny 6:00 do godziny 22:00.

Analizując dane z Tabeli 1 widoczny jest kilkudziesięcioprocentowy udział w obu grupach pacjentów z migotaniem przedsionków. W związku z tym, przed wykonaniem analiz HRV sprawdzono jaki jest odsetek interwałów NN wśród wszystkich odstępów RR w 24-godzinnych zapisach. U 56 z 64 pacjentów (88%) występowało powyżej 95% odstępów NN w zapisie, 7 z 64 badanych (11%) miało od 90% do 95% pobudzeń zatokowych w zapisie zmienności rytmu serca. Tylko 1 pacjent z grupy 64 badanych (2%) miał mniej niż 90% interwałów NN w całym zapisie (83% odstępów NN w ciągu 24 godzin zapisu RR; 17% skurczy ektopowych). W niniejszej pracy analizowano jedynie pobudzenia z węzła zatokowego — interwały NN. Ektopie zostały usunięte z sygnału.

### 7.3 Użyte metody analizy HRV

W badaniach nad związkiem pomiędzy lokalizacją udaru mózgu w półkuli prawej lub lewej a zmiennością rytmu serca zastosowano metody liniowe oraz nieliniowe analizy sygnału. Z metod liniowych w dziedzinie czasu wybrano: meanNN, SDNN, RMSSD oraz pNN50. Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości została wykonana przy użyciu miar  $LF_{nu}$ ,  $HF_{nu}$  oraz  $LF/HF$ . W pracy zastosowano również metody nieliniowe: miary asymetrii sygnału w czasie, takie jak indeks Guzika (GI) oraz indeks Porty (PI); miary entropowe: Sample Entropy oraz analizę fraktalności rytmu serca: współczynniki  $\alpha_1$  oraz  $\alpha_2$  Beztrenowej Analizy Fluktuacji (DFA).

### 7.4 Wyniki

W Tabeli 2 zaprezentowano wyniki analizy liniowej w dziedzinie czasu i częstotliwości oraz analizy nieliniowej 24-godzinnych zapisów zmienności rytmu serca. Wyniki wyrażone są jako X (Y), gdzie X to średnia grupy, a Y to odchylenie standardowe. Żadna z miar analizy HRV nie cechowała się normalnym rozkładem. Kolumna p-value prezentuje wyniki testu statystycznego Manna-Whitneya, zaś kolumna Cohen's d wielkość efektu. Skróty: LH (ang. left hemisphere) określa grupę pacjentów z ogniskiem udaru niedokrwienego zlokalizowanym w lewej półkuli mózgu, zaś RH (ang. right hemisphere) odpowiada udarowi niedokrwienemu prawej półkuli mózgu.

Miara	LH (n=39)	RH (n=25)	p-value	Cohen's d
Analiza liniowa w dziedzinie czasu				
<i>MeanRR[ms]</i>	843 (123)	854 (174)	0,879	-0,1
<i>SDNN[ms]</i>	137 (60)	113 (38)	0,117	0,4
<i>RMSSD[ms]</i>	113 (81)	76 (61)	0,061	0,5
<i>pNN50[%]</i>	<b>33,35 (28,54)</b>	<b>18,52 (23,75)</b>	<b>0,020</b>	<b>0,5</b>
Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości				
<i>LF/HF</i>	1,68 (2,50)	2,24 (2,87)	0,110	-0,2
<i>HF<sub>nu</sub> [%]</i>	48,42 (16,41)	42,66 (17,88)	0,110	0,3
<i>LF<sub>nu</sub> [%]</i>	51,58 (16,41)	57,34 (17,88)	0,110	-0,3
Analiza nieliniowa				
<i>GI[%]</i>	52,31 (2,42)	53,28 (3,43)	0,289	-0,3
<i>PI[%]</i>	50,70 (1,86)	51,37 (3,31)	0,536	-0,3
<i>Sample entropy</i>	<b>1,31 (0,53)</b>	<b>0,92 (0,46)</b>	<b>0,003</b>	<b>0,8</b>
$\alpha_1$	0,90 (0,25)	1,00 (0,27)	0,187	-0,4
$\alpha_2$	0,88 (0,24)	0,95 (0,25)	0,335	-0,3

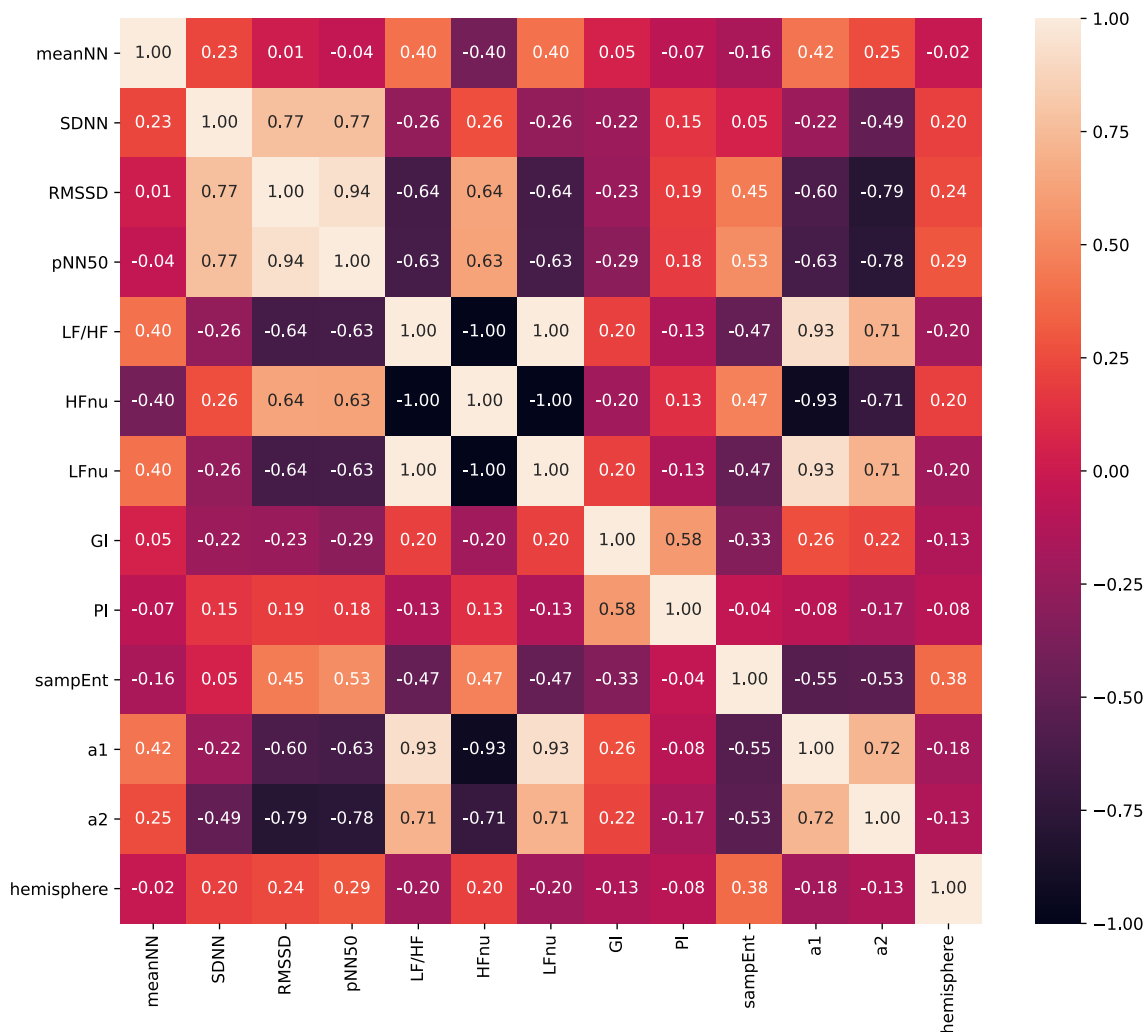
Tabela 2: Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami z udarem niedokrwiennym lewej (LH) i prawej (RH) półkuli mózgu.

W Tabeli 2 przed poprawką Bonferroniego istotność statystyczną wykazywały pNN50 (p-value = 0,020) oraz Sample Entropy (p-value = 0,003). W wyniku korekty wielokrotnych porównań za istotne statystycznie uznano miary, których p-value < 0,004.

Po zastosowaniu korekty na porównania wielokrotne jedynie miara Sample Entropy zachowała istotność statystyczną różnicującą pacjentów z udarem prawej półkuli od osób z udarem lewej półkuli mózgu. Wielkość efektu Cohena zaklasyfikowano jako dużą.

Celem analizy korelacji było sprawdzenie siły korelacji parametrów z Tabeli 2 z lokalizacją udaru w jednej z półkul mózgu. Dodatkowo sprawdzono, z jakimi innymi miarami analizy zmienności rytmu serca koreluje Sample Entropy.

Wykres (rys. 6) przedstawia macierz wzajemnych korelacji Spearmana pomiędzy parametrami analizy liniowej w dziedzinie czasu, w dziedzinie częstotliwości, analizy nieliniowej oraz lokalizacją ogniska udaru w półkuli prawej lub lewej mózgu.

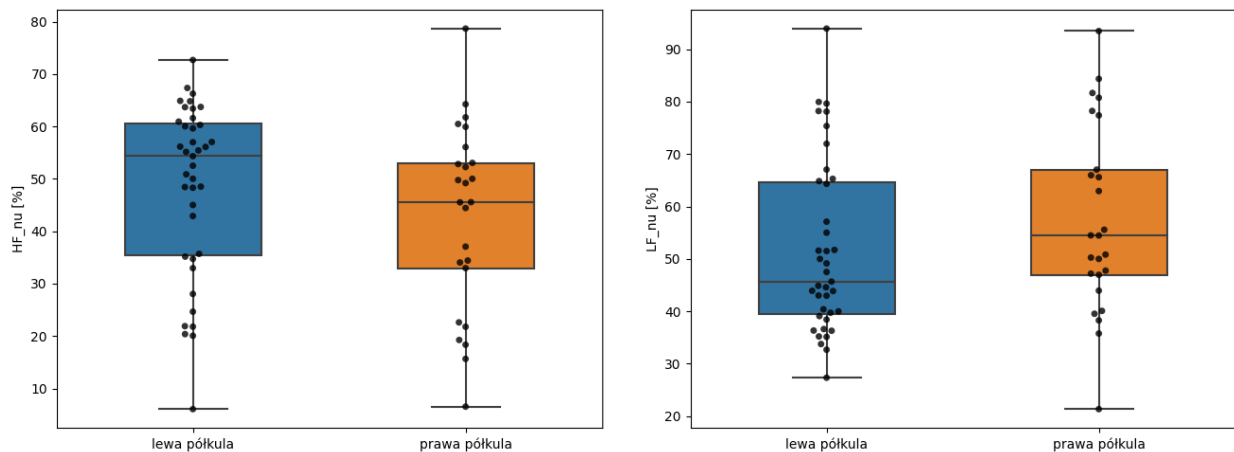


Rys. 6: Macierz wzajemnych korelacji Spearmana parametrów analizy HRV oraz korelacja Spearmana lokalizacji udaru niedokrwinnego mózgu w półkuli prawej lub lewej z parametrami analizy HRV.

Wśród wszystkich miar analizy zapisów zmienności rytmu serca najwyższą wartość korelacji lokalizacja udaru w jednej z półkul mózgu prezentuje z wartością Sample Entropy (współczynnik korelacji = 0,38, p-value = 0,002). W drugiej kolejności wskaźniki pNN50 (współczynnik korelacji = 0,29, p-value = 0,018) i RMSSD (współczynnik korelacji = 0,24, p-value = 0,060) dodatkowo korelowały z lokalizacją udaru w półkuli mózgu.

Analiza dodatnich korelacji Sample Entropy z innymi miarami analizy zmienności rytmu serca wykazała najsilniejsze dodatnie korelacje z parametrami: pNN50 (współczynnik korelacji = 0,53, p-value < 0,001),  $HF_{nu}$  (współczynnik korelacji = 0,47, p-value < 0,001) i RMSSD (współczynnik korelacji = 0,45, p-value < 0,001). Liniowe metryki tj. RMSSD, pNN50 oraz  $HF_{nu}$  obrazują aktywność układu parasympatycznego [51].

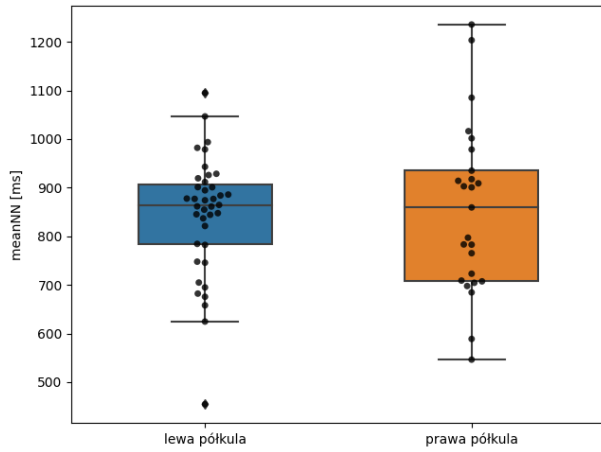
Na rys. 7, 8, 9 i 10 przedstawiono wykresy pudełkowe wszystkich analizowanych w Tabeli 2 miar liniowej i nieliniowej analizy zmienności rytmu serca. Wykresy pudełkowe zwane są również wykresami ramka — wąsy. Na wykresie pudełkowym od pierwszego do trzeciego kwartyla tworzy się pudełko, pozioma linia, przechodząca przez środek pudełka wskazuje medianę. Granicą dolnego wąsa jest  $Q1-1,5 \cdot IQR$ , zaś górny wąs jest ograniczony przez  $Q3+1,5 \cdot IQR$ , gdzie  $Q1$  — pierwszy kwartył,  $Q3$  — trzeci kwartył,  $IQR$  — rozstęp międzykwartyłowy. Wartości powyżej/poniżej wąsów są klasyfikowane jako wartości odstające.



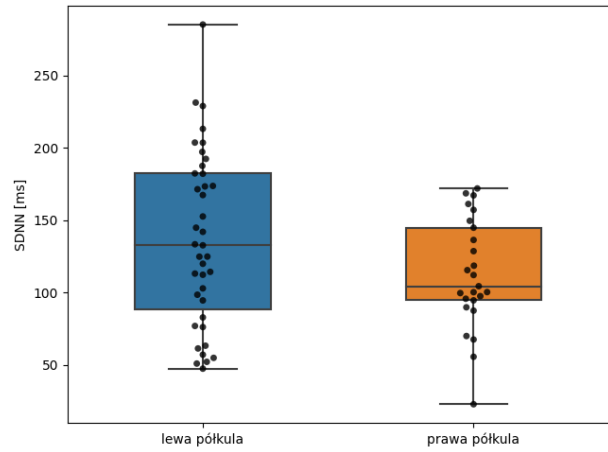
(a) Wykres pudełkowy porównujący  $HF_{nu}$  w grupie osób z udarem w LH vs. RH

(b) Wykres pudełkowy porównujący  $LF_{nu}$  w grupie osób z udarem w LH vs. RH

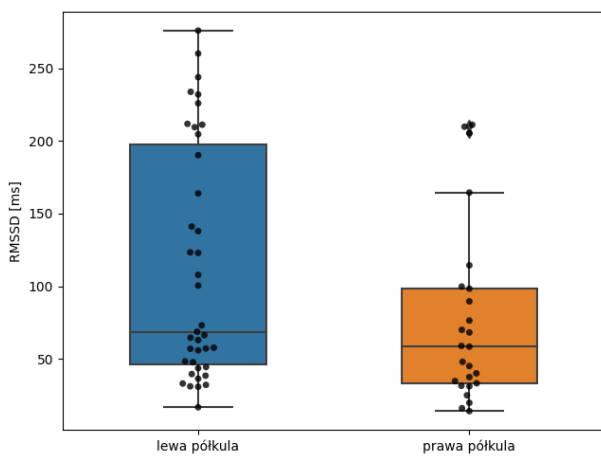
Rys. 7: Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie częstotliwości zmienności rytmu serca w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.



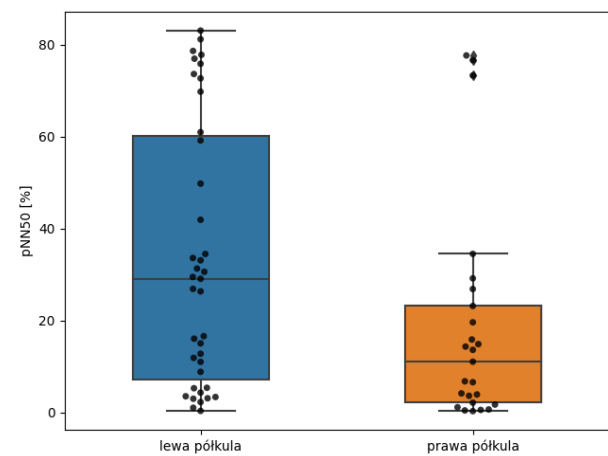
(a) Wykres pudełkowy porównujący meanNN w grupie osób z LH vs. RH



(b) Wykres pudełkowy porównujący SDNN w grupie osób z udarem w LH vs. RH

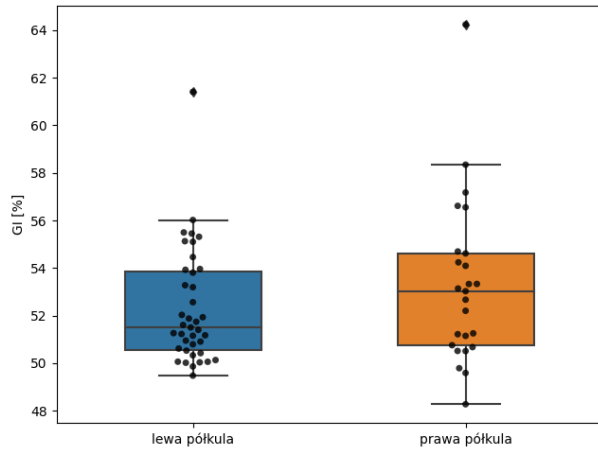


(c) Wykres pudełkowy porównujący RMSSD w grupie osób z udarem w LH vs. RH

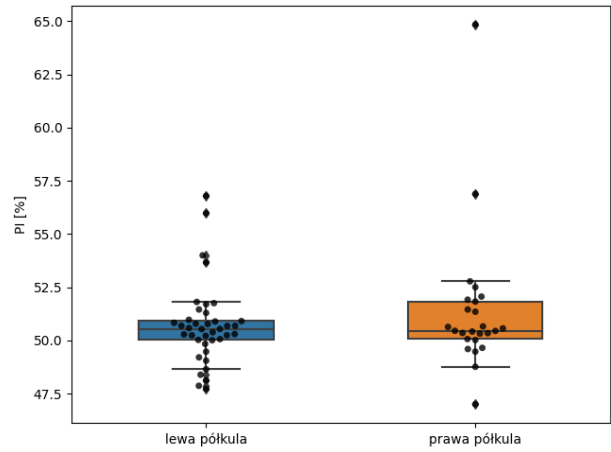


(d) Wykres pudełkowy porównujący pNN50 w grupie osób z udarem w LH vs. RH

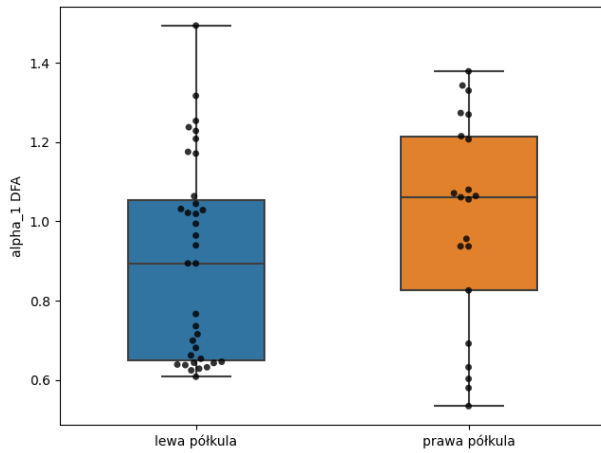
Rys. 8: Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie czasu zmienności rytmu serca w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.



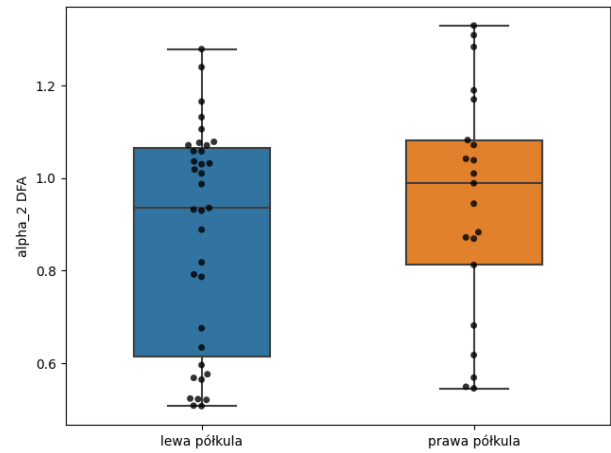
(a) Wykres pudełkowy porównujący indeks Guzika (GI) w grupie osób z udarem w LH vs. RH



(b) Wykres pudełkowy porównujący indeks Porty (PI) w grupie osób z udarem w LH vs. RH



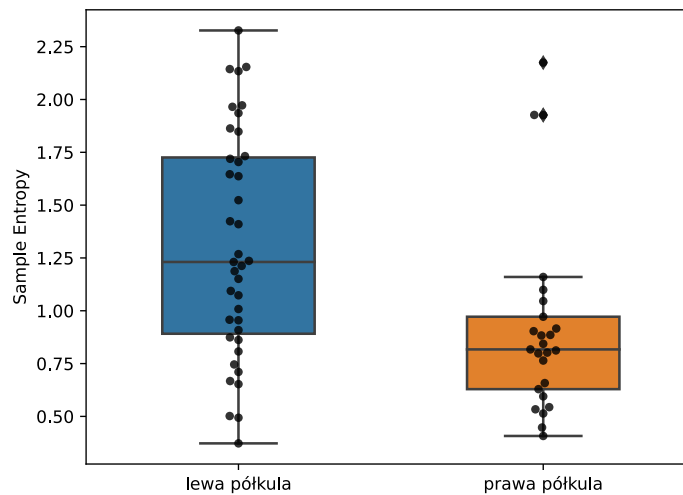
(c) Wykres pudełkowy porównujący korelacje krótkozasięgowe ( $\alpha_1$ ) Beztrendowej Analizy Fluktuacji (DFA) w grupie osób z udarem w LH vs. RH



(d) Wykres pudełkowy porównujący korelacje dalekozasięgowe ( $\alpha_2$ ) Beztrendowej Analizy Fluktuacji (DFA) w grupie osób z udarem w LH vs. RH

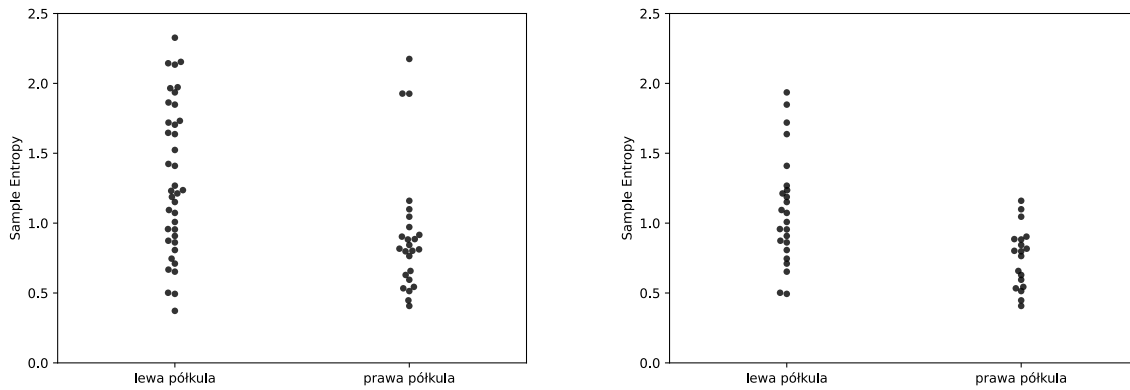
Rys. 9: Wykresy pudełkowe porównujące parametry nieliniowej analizy zmienności rytmu serca w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.





Rys. 10: Wykres pudełkowy porównujący wartości Sample Entropy w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresie symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.

Interpretacja powyższych wykresów (rys. 7, 8, 9 i 10) potwierdza, że wśród wszystkich analizowanych miar (liniowych i nieliniowych) Sample Entropy najlepiej różnicuje pacjentów z udarem niedokrwiennym zlokalizowanym w prawej lub lewej półkuli mózgu. Widać także, że w grupie pacjentów z udarem prawej półkuli były 3 przypadki, które zdecydowanie odstawały od pozostałych punktów. Szczegółowa analiza tych pacjentów wskazała, że są to trzy z pięciu osób z udarem prawej półkuli, które miały zdiagnozowane migotanie przedsionków. Poniżej na rys. 11 porównano wartości Sample Entropy wszystkich pacjentów, w tym ze stwierdzonym migotaniem przedsionków (rys. 11a) oraz wartości Sample Entropy wyłącznie osób bez zdiagnozowanego migotania przedsionków (rys. 11b). Costa et al. w publikacji [77] opisali zachowanie się Sample Entropy przy różnych schorzeniach oraz w grupie osób zdrowych. Obserwacje przedstawione w niniejszym rozdziale są zgodne z wnioskami z pracy [77]. Sample Entropy osób z migotaniem przedsionków może przyjmować wyższe wartości, co można zaobserwować na rys. 11a jako punkty odstające.



(a) Wykres punktowy porównujący Sample Entropy wszystkich pacjentów, w tym ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków.

(b) Wykres punktowy porównujący Sample Entropy pacjentów bez zdiagnozowanego migotania przedsionków.

Rys. 11: Wykresy punktowe porównujące Sample Entropy w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej i prawej półkuli mózgu. Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.

Pomimo, iż część pacjentów z udarem mózgu miała zdiagnozowane migotanie przedsionków, Sample Entropy wykazało statystycznie istotne różnice pomiędzy osobami z udarem prawej lub lewej półkuli mózgu (tab. 2 i rys. 10).

W kolejnym kroku podjęto się próby ustalenia progu Sample Entropy, który różnicowałby pacjentów z ogniskiem udarowym zlokalizowanym w prawej lub lewej półkuli mózgu.

W celu wyboru najlepszej wartości Sample Entropy, która rozdzieliłaby pacjentów z udarem lewej i prawej półkuli mózgu postanowiono poszukać punktu przecięcia się krzywych czułości i swoistości [78].

Pojęcia takie jak czułość czy swoistość są powszechnie stosowane w diagnostyce medycznej, statystyce, a także w uczeniu maszynowym. Czułość testu diagnostycznego wskazuje zdolność testu do wykrycia badanej cechy, zaś swoistość określa wykrycie braku danej cechy. Czułość opisywane jest równaniem 13, a swoistość wzorem 14 [78].

$$czułość = \frac{TP}{TP + FN} \quad (13)$$

$$swoistość = \frac{TN}{FP + TN} \quad (14)$$

W powyższych równaniach (13, 14) pojawiają się sformułowania TP, TN, FP i FN. Oznaczają one klasy:

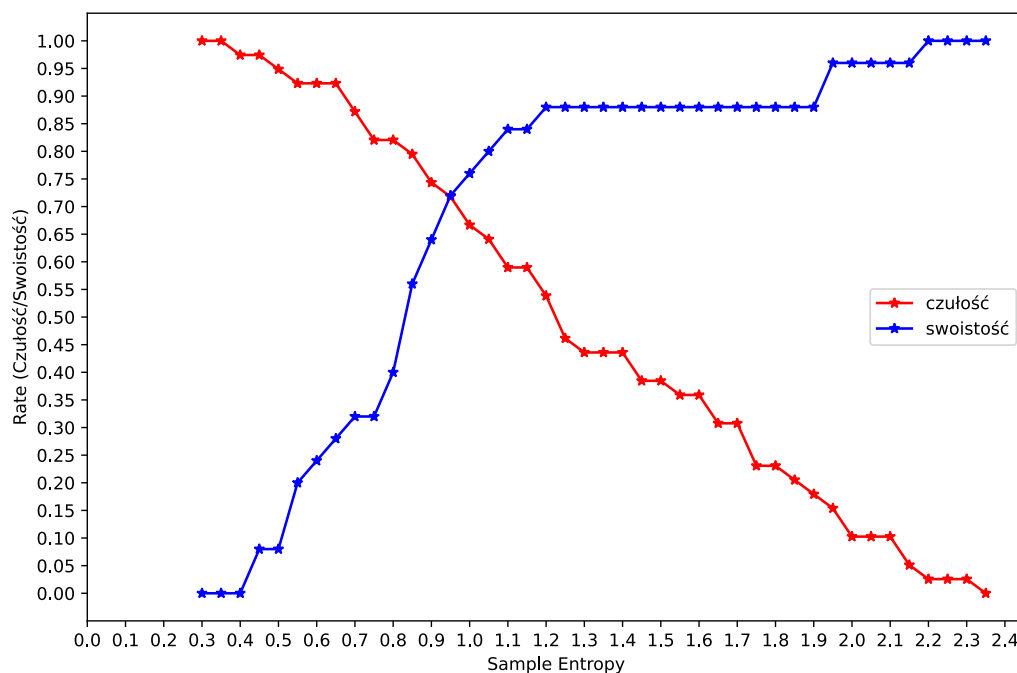
- TP (ang. true positive) — prawdziwie dodatnią;
- FP (ang. false positive) — fałszywie dodatnią;
- FN (ang. false negative) — fałszywie ujemną;
- TN (ang. true negative) — prawdziwie ujemną

Przypisanie do jednej z czterech klas opisano w Tabeli 3:

		rzeczywistość		
		klasa pozytywna	klasa negatywna	
predykcja	klasa pozytywna	prawdziwie dodatnia TP	fałszywie dodatnia FP	precyzja; wartość predykcyjna dodatnia (PPV) $\frac{TP}{TP+FP}$
	klasa negatywna	fałszywie ujemna FN	prawdziwie ujemna TN	wartość predykcyjna ujemna (NPV) $\frac{TN}{TN+FN}$
		czułość (TPR) $\frac{TP}{TP+FN}$	swoistość (TNR) $\frac{TN}{TN+FP}$	

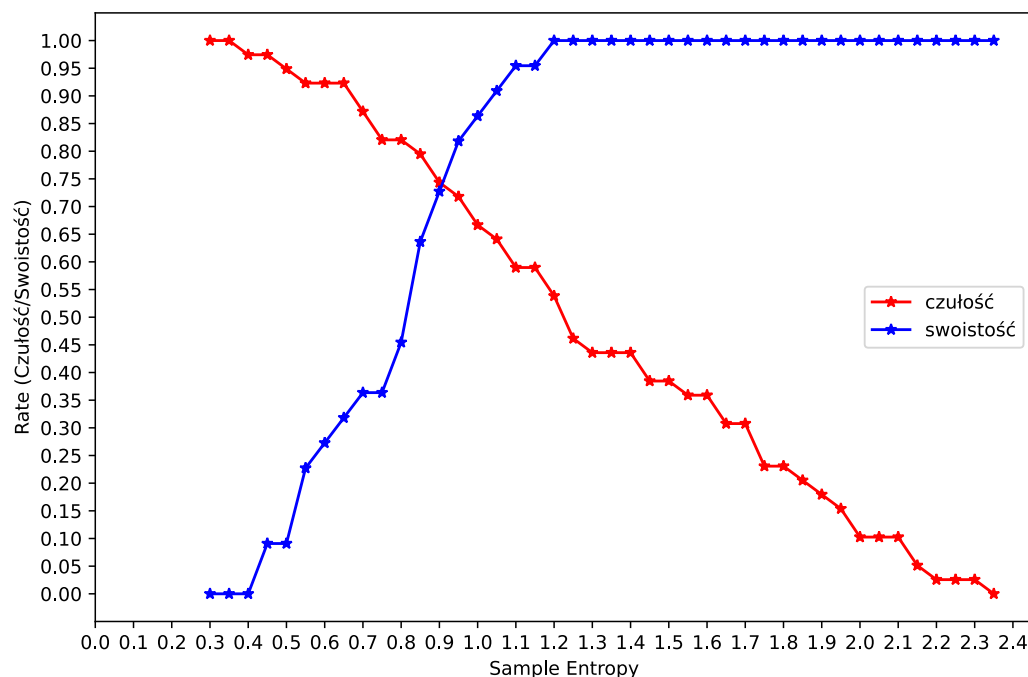
Tabela 3: Tablica pomyłek.

Na rys. 12 przedstawiono jak zmieniają się krzywe czułości i specyficzności przy zmianie wartości Sample Entropy.



Rys. 12: Zmiana czułości i specyficzności w zależności od wartości Sample Entropy.

Z wykresu 12 wynika, że najlepszy próg podziału jaki udało się znaleźć wynosił Sample Entropy = 0,95. Osoby poniżej progu klasyfikowane byłyby do grupy z udarem prawej półkuli, a osoby powyżej progu do grupy z udarem lewej półkuli. Jest to kompromis, który należy przyjąć, aby otrzymać jak największą czułość i swoistość (ok. 0,72). Można próbować uzyskać lepszą czułość, ale jest to wtedy kosztem drugiej grupy. Spoglądając na wykres 11a widać, że pacjenci z udarem prawej półkuli mają niższe wartości entropii (z pominięciem 3 przypadków na górze wykresu). Osoby z udarem lewej półkuli są praktycznie w całym zakresie wartości entropii. Dlatego tak trudno znaleźć dobry próg odcięcia. Po odfiltrowaniu 3 przypadków odstających z grupy pacjentów z udarem prawej półkuli (rys. 11) krzywe czułości i specyficzności zostały zaprezentowane na rys. 13.



Rys. 13: Zmiana czułości i specyficzności w zależności od wartości Sample Entropy po filtracji 3 przypadków odstających z grupy pacjentów z udarem prawej półkuli mózgu.

Wartość czułości i specyficzności po filtracji 3 przypadków odstających z grupy osób z udarem prawej półkuli (rys. 11) nieznacznie wzrosła. Przy progu odcięcia Sample Entropy = 0,9 czułość i specyficzność wynosiły ok. 0,74.

Powyższe analizy zostały wykonane na 24-godzinnych zapisach zmienności rytmu serca. W artykule opublikowanym w 2019 r. Castiglioni et al. [76] wskazują, iż Sample Entropy należy oddzielnie analizować dla zapisów dziennych i nocnych. Badacze w publikacji wskazują, że rytm okołodobowy wpływa na wartości Sample Entropy. Nocą wartości te są istotnie statystycznie wyższe niż dla zapisów dziennych [76].

Analizowana grupa pacjentów składała się z osób przebywających na oddziale szpitalnym z rozpoznaniem udaru mózgu. Brak było wyraźnego podziału na aktywność dzienną i nocną analizowanej grupy. W pierwszym kroku postanowiono sprawdzić czy analizowane dane różnią się wartością Sample Entropy między dniem i nocą. Tabela 4 prezentuje średnią i odchylenie standardowe Sample Entropy wyznaczonej w obu grupach dla zapisów dziennych i nocnych.

	<b>Sample Entropy (LH)</b>	<b>Sample Entropy (RH)</b>
<i>Dzien</i>	1,26 (0,54)	0,94 (0,53)
<i>Noc</i>	1,40 (0,48)	1,17 (0,53)
<i>p – value</i>	0,280	0,125
<i>Cohen's d</i>	-0,3	-0,4

Tabela 4: Porównanie Sample Entropy wyznaczonego na danych dziennych vs. nocnych w każdej z analizowanych grup. Skrót: udar niedokrwienny lewej półkuli (LH), udar niedokrwienny prawej półkuli (RH). Wartości w kolumnie p-value wyznaczone za pomocą testu Manna-Whitneya, zaś Cohen's d prezentuje wielkość efektu.

Powyższe obserwacje nie są zbieżne z wnioskami Castiglioni et al. [76], iżienne i nocne wartości Sample Entropy różnią się istotnie statystycznie między sobą. Wyniki w Tabeli 4 wskazują na brak różnicy pomiędzy dziennymi oraz nocnymi wartościami Sample Entropy analizowanych grup.

Postanowiono jednak porównać wartość Sample Entropy pomiędzy obiema grupami oddzielnie dla danych dziennych i nocnych. W tym celu przeanalizowano wartości tej miary wyznaczonej na zapisach dziennych (6:00–22:00) oraz nocnych (22:00–6:00) osobno. Tabela 5 prezentuje średnią i odchylenie standardowe Sample Entropy wyznaczonej w obu grupach dla zapisów dziennych i nocnych.

	<b>Sample Entropy (LH)</b>	<b>Sample Entropy (RH)</b>	<b>p-value</b>	<b>Cohen's d</b>
<i>Dzien</i>	1,26 (0,54)	0,94 (0,53)	0,017	0,6
<i>Noc</i>	1,40 (0,48)	1,17 (0,53)	0,076	0,5

Tabela 5: Porównanie Sample Entropy pomiędzy grupą pacjentów z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli (RH) na danych dziennych i nocnych osobno. Wartości w kolumnie p-value wyznaczone za pomocą testu Manna-Whitneya, zaś Cohen's d prezentuje wielkość efektu.

Analizowana grupa składała się z osób przebywających na oddziale szpitalnym, u których brakowało wyraźnego podziału na aktywność dzienną i nocną. Najprawdopodobniej z tego powodu wykazano (tab. 4) w przeciwieństwie do Castiglioni et al. [76], że rytm okołodobowy nie wpływa na wartość Sample Entropy analizowanych danych.

Porównanie Sample Entropy dziennego zapisu wskazuje, iż obie grupy pacjentów różnią się istotnie statystycznie między sobą tą miarą. Widoczny jest jednak spadek wielkości efektu (Cohen's d) w podziale na zapisy nocne iienne w porównaniu do 24-godzinnych

rejestracji. W Tabeli 5 widać, że Sample Entropy nieznacznie dla nocnych zapisów przekracza przyjęty poziom istotności  $p\text{-value} < 0,05$ .

Otwartym pytaniem pozostaje czy zawsze należy analizować wartości Sample Entropy w podziale na dzień i noc. Obserwacje postulowane przez Castiglioni et al. [76] są nową obserwacją, która jeszcze nie została szczegółowo zbadana i potwierdzona przez innych naukowców. Powyższe analizy wykazały, iż w rozważanej grupie pacjentów nie ma przeszkód do badania 24-godzinnych zapisów bez podziału na dane dzienne i nocne. Wykazano brak różnic postulowanych przez Castiglioni et al. (tab. 4). Dodatkowo, wadą podziału zaproponowanego w [76] jest fakt, iż nie są analizowane 24-godzinne zapisy, lecz krótsze sygnały (dienne — 16h, nocne — 8h). Powoduje to widoczny spadek wielkości efektu (Cohen's  $d$ ) pomiędzy analizami 24h a zapisami dziennymi i nocnymi (24h:  $d=0,8$ ; dzień:  $d=0,6$ ; noc:  $d=0,5$ ; tab. 2, 5).

## 7.5 Dyskusja wyników

Analiza zmienności rytmu serca wykorzystywana jest do opisu stanu autonomicznego układu nerwowego. W artykule poglądowym [4] wraz z innymi współautorami wskazuję na liczne prace badaczy dotyczące związku HRV i AUN.

Sample Entropy, jako jedyna z rozważanych w Tabeli 2 miar analizy HRV, po poprawce Bonferroniego wykazywała istotnie statystyczne różnice pomiędzy pacjentami z udarem lewej lub prawej półkuli mózgu. Badanie współczynników korelacji Spearmana (rys. 6) także wskazuje, iż najwyższy współczynnik korelacji pomiędzy lokalizacją ogniska udaru niedokrwiennego w jednej z półkul mózgu a miarami analizy HRV zachodzi pomiędzy Sample Entropy (współczynnik korelacji = 0,38,  $p\text{-value} = 0,002$ ). W matematyce oraz naukach fizycznych współczynnik korelacji  $\leq 0,50$  uznawany jest za niską korelację, zaś w naukach przyrodniczych i medycznych często obserwuje się i rozpatruje miary z niższymi współczynnikami korelacji.

Entropia uznawana jest za miarę regularności sygnału, jednak interpretacja fizjologiczna tej miary wciąż pozostaje niejasna. Porta et al. [79] podczas testu pochyleniowego (ang. tilt test) badali zmiany w układach współczulnym i przywspółczulnym oraz wartości Sample Entropy. Ich obserwacje wskazują, że wraz ze wzrostem aktywności współczulnego układu nerwowego zmniejsza się złożoność HRV — maleje wartość Sample Entropy.

Badania dotyczące lateralizacji w aktywacji układu nerwowego w 1997 r. zaprezentowali Klingelhöfer i Sander [80]. Wskazali oni lateralizację w aktywacji sympatycznego układu nerwowego w zależności od strony uszkodzenia mózgu. Pacjenci z udarem lewej półkuli mieli zwiększoną aktywność przywspółczulną, zaś osoby po udarze prawej półkuli wyróżniały się wyższą aktywnością układu współczulnego [80]. Inna grupa badaczy, Meyer et

al. również obserwowali dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego w zależności od lateralizacji udaru [81]. Naukowcy badali poziom norepinefryny i epinefryny w osoczu pacjentów, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz tętno w pierwszych 5-ciu dniach od wystąpienia klinicznych objawów udaru mózgu. Badacze zaobserwowali nadmierną aktywację układu współczulnego w grupie pacjentów z ogniskiem udarowym zlokalizowanym w prawej półkuli mózgu.

Wyniki prezentowane w tym rozdziale oraz w artykule [74] cechują się dobrze zróżnicowanymi kohortami z udarem niedokrwiennym prawej lub lewej półkuli mózgu. Oznacza to, iż analizowane były różne przypadki pacjentów. Grupa badawcza składała się zarówno z kobiet i mężczyzn, w różnym wieku, pacjentów z migotaniem przedsionków/cukrzycą lub bez, z lub bez innych chorób współistniejących etc. Dane przedstawione w Tabeli 1 wskazują, że w obu grupach był analogiczny rozkład czynników ryzyka udaru oraz ciężkość niedokrwienia (skale mRS, NIHSS, ASPECTS). Pomimo braku różnic bazowej charakterystyki badanych grup, w zależności od lokalizacji ogniska udaru niedokrwiennego w prawej lub lewej półkuli mózgu była inna złożoność zmienności rytmu serca wyrażona za pomocą Sample Entropy. **Pacjenci z udarem prawej półkuli mózgu cechowali się niższą średnią wartością Sample Entropy niż grupa z niedokrwieniem w lewej półkuli mózgu [0,92 (0,46) vs. 1,31(0,53); p-value=0,003; wielkość efektu=0,8] (analizy 24-godzinne, tab. 2).**

Powyższe analizy oraz powiązanie wyników z badaniami Porta et al. [79], a także Klingelhöfer i Sander [80] i Meyer et al. [81] wskazują, iż lokalizacja udaru w prawej lub lewej półkuli mózgu ma wpływ na AUN. Niedokrwienie prawej półkuli widoczne jest jako niższa wartość Sample Entropy, co wskazuje na wzrost aktywności układu współczulnego. Udar w lewej półkuli jest zaś skorelowany z wyższą aktywnością układu przywspółczulnego. Obserwacje te są widoczne również w innych miarach analizy HRV (tab. 2). Pomimo, iż inne miary nie wykazały istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupami, widoczna jest podwyższona wartość  $LF_{nu}$  oraz stosunku LF/HF w grupie pacjentów z udarem prawej półkuli, zaś osoby z udarem lewej półkuli cechowały się wyższymi wartościami RMSSD, pNN50 i  $HF_{nu}$ . Fizjologiczna interpretacja miar analizy liniowej HRV wskazuje, że zwiększone wartości RMSSD i pNN50 odzwierciedlają wyższą aktywność układu przywspółczulnego [51] oraz parametr pNN50 wykazuje silną korelację z RMSSD (rys. 6 i [27]).

Zaprezentowane w niniejszej pracy wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące zmian w AUN w zależności od lokalizacji udaru w mózgu [80, 81]. Wartością dodaną przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy prac, jest fakt, iż była analizowana zmienności rytmu serca, która jest powszechnym i tanim badaniem dającym reprezentatywny efekt. Badanie Holter EKG można wykonać w każdych warunkach, w niewielkiej placówce medycznej bez tomografu lub rezonansu magnetycznego. Także w słabo rozwi-



niętych państwach, gdzie nie ma szpitali, gdzie w prowizorycznych warunkach diagnozuje się i leczy ludzi, można wykonać zaprezentowaną w niniejszym rozdziale analizę.

Wyniki zaprezentowane w Tabeli 2 wykonano na dobowych rejestracjach Holter EKG. W Tabeli 5 zaprezentowano podział na aktywność dzienną i nocną. Analizowana grupa pacjentów składała się z osób w ostrej fazie udaru niedokrwienego. Większość badanych była leżąca, więc rozróżnienie aktywności dziennej oraz nocnej może być problematyczne. W Tabeli 4 widoczne jest, iż nie ma istotnie statystycznych różnic pomiędzy wartościami Sample Entropy w każdej z grup w podziale na dzienną i nocną rejestrację.

W trakcie badań rozważano także czy zmiana parametrów długości wzorca „m” i tolerancji „r” w mierze Sample Entropy wpływa na wyniki. Dodatkowo wyznaczono również Sample Entropy przy założeniach innych wartości parametrów „m”  $\in \{1; 2; 3; 4; 5; 6\}$  i „r”  $\in \{0,15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45; 0,5\}$ , tj. długości wzorca oraz parametru tolerancji. W każdym ze sprawdzanych przypadków Sample Entropy istotnie statystycznie różnicowało pacjentów z udarem lewej półkuli od pacjentów z udarem prawej półkuli mózgu.

## 8 Predykcja przebiegu udaru mózgu

W artykule opublikowanym w czasopiśmie *Life* w 2023 r. opisałam autorską miarę oceniającą przebieg udaru oraz czas hospitalizacji pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu [70].

Współcześnie dużym wyzwaniem jest określenie przebiegu udaru mózgu. Pacjent, który jest przyjmowany na oddział szpitalny może mieć korzystny bądź niekorzystny przebieg udaru. Niestety taka informacja nie jest znana w pierwszych dniach choroby. W zależności, czy udar będzie łagodny lub wystąpi progresja należy wcześniej wdrożyć odpowiednie leczenie. Dostarczenie lekarzom miary, która wyodrębnia osoby z korzystniejszym lub nie przebiegiem udaru mózgu jest kluczowe podczas planowania leczenia. Aspekt finansowy i logistyczny także jest istotny. Pacjenci z gorszym przebiegiem udaru będą dłużej hospitalizowani niż osoby z łagodniejszym przebiegiem. Zaproponowana przeze mnie miara już w pierwszych 3–5 dniach od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych udaru mózgu wskazuje, którzy pacjenci będą mieli korzystny bądź niekorzystny przebieg udaru oraz jaki jest szacowany czas hospitalizacji danej osoby.

### 8.1 Punkt końcowy

Pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy: osoby z korzystnym przebiegiem udaru (ang. favorable stroke outcome) oraz pacjenci z niekorzystnym przebiegiem udaru (ang. unfavorable stroke outcome) według oceny poziomu niepełnosprawności w skali NIHSS podczas wypisu ze szpitala. Niekorzystny przebieg udaru mózgu definiowano jako zgon lub wartość w skali NIHSS  $\geq 9$  (udar umiarkowany lub ciężki) podczas wypisu. Wyniki w skali NIHSS oceniane były dla każdego pacjenta w skali od 0 (brak deficytu) do 42 (maksymalny deficyt lub zgon). Przedłużoną hospitalizację zaklasyfikowano jako pobyt w szpitalu powyżej 8 dni, ponieważ zgodnie z wewnętrznymi standardami opieki w Polsce zalecany czas hospitalizacji pacjentów po udarze mózgu wynosi 8 dni.

### 8.2 Opis grupy

Prezentowane wyniki są badaniem retrospektywnym. Podczas analiz korzystano z danych historycznych pacjentów przebywających na Oddziale Udarowym Kliniki Neurologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Grupę badawczą stanowiły osoby w ostrej fazie udaru niedokrwiennego, tzn. do 7 dni od wystąpienia pierwszych objawów udaru. Pacjenci byli obserwowani przez 3 miesiące ambulatoryjnie lub na oddziale rehabilitacji poudarowej. Przeanalizowano zapisy HRV 66 osób z potwierdzonym ostrym udarem

niedokrwiennym mózgu (ang. acute ischemic stroke — AIS). Kryterium włączenia było:

- 24-godzinna rejestracja Holter EKG wykonana jak najszybciej po przyjęciu do szpitala (nie później niż 7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych niedokrwienia mózgu);
- fragmenty nocnych zapisów dłuższe niż 4h ciągłego zapisu;
- badanie neuroobrazowe (tomografia komputerowa w dniach 0 i 1 i/lub rezonans magnetyczny w dniu 0) w celu potwierdzenia AIS;
- udar z zamknięciem dużego naczynia przedniego;
- leczenie reperfuzyjne (tromboliza, tzn. podanie leku rozpuszczającego skrzeplinę i/lub mechaniczna trombektomia, tzn. mechaniczne usunięcie skrzepliny).

Kryteriami wyłączenia pacjentów z badania było:

- udar krwotoczny lub przemijający udar niedokrwienny (TIA);
- niestabilny stan neurologiczny lub kliniczny przed badaniem Holter EKG (postępujące ostre infekcje udarowe);
- obecność jakichkolwiek zaburzeń autonomicznego układu nerwowego (np. atypowy parkinsonizm).

Z grupy 66 pacjentów 59 osób spełniło kryteria włączenia do badania, 7 osób zostało wyłączonych z dalszych analiz.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów została zaprezentowana w Tabeli 6, zaś Tabela 7 przedstawia parametry kliniczne przebiegu udaru w porównywanych grupach: pacjentów z korzystnym przebiegiem udaru mózgu (ang. favorable stroke outcome) vs. osoby z niekorzystnym przebiegiem udaru mózgu (ang. unfavorable stroke outcome). Wartości zaprezentowane w Tabelach 6 i 7 wyrażone są jako  $X (Y)$  dla zmiennych ilościowych, gdzie  $X$  oznacza średnią dla grupy, zaś  $Y$  — odchylenie standardowe w grupie lub  $n (\%)$  dla zmiennych jakościowych. Kolumna p-value przedstawia wynik testu statystycznego Manna-Whitneya porównującego ze sobą obie grupy. Wśród badanych 59 przypadków większość pacjentów (63%) miała korzystny wynik udaru. Dwadzieścia dwie osoby (37% całej kohorty) doświadczyło niekorzystnego wyniku udaru, wśród których były 4 zgony.

Dane zaprezentowane w Tabeli 6 wskazują, że porównywane grupy pacjentów nie różniły się między sobą podstawową charakterystyką, tzn. przedstawiciele obu grup mieli podobny wiek, płeć, występowanie chorób współistniejących etc.

	Niekorzystny przebieg udaru	Korzystny przebieg udaru	p-value
n	22 (37%)	37 (63%)	
wiek (SD)	65 (15)	65 (12)	0,888
płeć (k) n(%)	12 (55%)	21 (57%)	0,877
BMI (SD)	27,11 (6,46)	27,14 (4,87)	0,695
mean NN/RR (SD)	0,99 (0,01)	0,98 (0,04)	1,000
półkula mózgu (%)			
lewa:	14 (64%)	20 (54%)	0,481
prawa:	5 (23%)	17 (46%)	0,079
pień mózgu:	3 (14%)	0 (0%)	-
migotanie przedsionków (%)	9 (41%)	8 (22%)	0,221
nadciśnienie tętnicze (%)	12 (55%)	26 (70%)	0,230
cukrzyca (%)	4 (18%)	6 (16%)	0,917
nikotynizm (%)	4 (18%)	13 (35%)	0,722
choroba niedokrwienna serca (%)	4 (18%)	5 (14%)	0,895
niewydolność serca (%)	5 (22%)	6 (16%)	0,779
dyslipidemia (%)	2 (9%)	7 (19%)	0,215
przebyty udar lub TIA (%)	4 (18%)	4 (11%)	0,678
leki antyarytmiczne			
digoksyna (%)	4 (18%)	1 (3%)	-
beta-bloker (%)	13 (59%)	21 (57%)	0,869
inne (%)	0 (0%)	2 (5%)	-

Tabela 6: Wyjściowa charakterystyka badanych grup — przebieg udaru mózgu. Skróty: TIA — przemijający napad niedokrwienny; BMI — Body Mass Index. Ze względu na małą liczebność nie porównano statystycznie ze sobą obu grup pod względem przyjmowanych leków antyarytmicznych: digoksyny lub innych leków antyarytmicznych.

	Niekorzystny przebieg udaru	Korzystny przebieg udaru	p-value
n	22 (37%)	37 (63%)	
NIHSS baseline	18,14 (5,26)	13,92 (5,90)	0,008
NIHSS discharge	21,82 (12,26)	3,46 (2,17)	<0,001
liczba dni hospitalizacji	29 (14)	10 (3)	<0,001

Tabela 7: Parametry kliniczne przebiegu udaru mózgu. Baseline — ocena podczas przyjęcia do szpitala; discharge — wartość wskaźnika przy wypisie ze szpitala; NIHSS — The National Institutes of Health Stroke Scale.

Tabela 7 porównuje ocenę w skali NIHSS pacjentów w obu grupach oraz średni czas hospitalizacji. Widoczne jest, że pacjenci z niekorzystnym przebiegiem udaru przebywali dłużej na oddziale szpitalnym niż osoby z korzystnym przebiegiem udaru mózgu [29±14 vs. 10±3 dni; p-value<0,001].

### 8.3 Analizowane szeregi czasowe HRV

Rejestracja Holter EKG została wykonana przy użyciu urządzenia firmy Reynolds Medical — Holter EKG Lifecard CF. Każdemu pacjentowi wykonano 24-godzinną rejestrację. Częstotliwość próbkowania zapisów wynosiła 128 Hz. Wbudowane przez producenta oprogramowanie wyodrębniło z zapisu EKG zapis zmienności rytmu serca (szereg czasowy interwałów RR). Sprawdzenie poprawności klasyfikacji pobudzeń jako rytm zatokowy lub ektopia zostało przeprowadzone przez doświadczonego lekarza — kardiologa. Błędy detekcji wykonanej przez oprogramowanie zostały ręcznie poprawione. Badanie Holter EKG zostało wykonane w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu (średnio  $5 \pm 2$  dni od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych udaru mózgu). Podczas analiz uwzględniono jedynie nocne fragmenty zmienności rytmu serca. Wyodrębniono zapisy od 22:00 do 6:00 z uwagi na dobowy rytm pracy oddziału szpitalnego. Badano jedynie przypadki z nocną rejestracją Holter EKG dłuższą niż 4h. Przerwy w zapisach były najczęściej spowodowane przypadkowym rozłączeniem elektrod podczas snu pacjenta. Pojedyncze fragmenty inne niż pochodzące z węzła zatokowego (np. pobudzenia komorowe, nadkomorowe etc.) zastąpiono średnią wartością obliczoną z 2 interwałów NN — poprzedzającego ektopię i następującego po zaburzeniu rytmu. W kolejnym kroku przygotowania zapisów do analiz wszystkie zapisy składające się jedynie z interwałów normal – to – normal obcięto do identycznej dla każdego pacjenta liczby próbek - ilości pobudzeń jaki miał najkrótszy zapis pacjenta z grupy, tj. 15612 próbek.

W tej części prac badawczych zdecydowano się na analizę wyłącznie nocnych rejestracji. Decyzja ta była efektem rozmów z lekarzami — neurologami zajmującymi się pacjentami po udarze mózgu. Ich codzienna praktyka kliniczna wskazuje, że pogorszenie się stanu zdrowia pacjenta zazwyczaj występuje w godzinach porannych, tuż po przebudzeniu. Lekarze wskazują, że osoby te dzień wcześniej wieczorem nie miały niepokojących objawów prognozujących progresję udaru, ale przez noc ich stan kliniczny uległ znacznemu pogorszeniu. W rozmowach z lekarzami rozważano związek obserwowanego przez nich pogorszenia się stanu zdrowia pacjenta w większości przypadków tuż po przebudzeniu z fizjologicznym wyrzutem hormonów tj. adrenalina, glukagon, hormon wzrostu oraz kortyzol w godzinach porannych [82]. Jednak dokładny mechanizm pogorszenia się stanu zdrowia pacjentów z udarem mózgu w porannych godzinach nie jest znany. W związku z tym w tej pracy postanowiono szczegółowo zbadać nocne rejestracje Holter EKG.

Zdecydowano się również ograniczyć zapisy do identycznej liczby próbek. Wadą takiego rozwiązania jest fakt, iż traci się część sygnału, lecz zaproponowana w niniejszym rozdziale autorska metoda polega na porównywaniu długości — liczby interwałów najdłuższych słów. Ograniczając długość wszystkich zapisów do identycznej liczby interwałów, każdy

z analizowanych przypadków ma „równą szansę” na utworzenie długich słów. Różne długości porównywanych zapisów mogłyby zmniejszać/zwiększać prawdopodobieństwo utworzenia długiego słowa w pojedynczym zapisie.

Równocześnie chcąc zachować jak największą część zapisu zdecydowano się na interpolację pobudzeń innych niż rytm zatokowy zamiast filtracji tych pobudzeń. Ektopie w sygnale zastępowano średnią z 2 sąsiednich pobudzeń pochodzących z węzła zatokowego. W Tabeli 6 widoczne jest, że w rejestracjach większość interwałów była normal – to – normal. W grupie osób z niekorzystnym przebiegiem udaru średnio 99% pobudzeń było NN, zaś w grupie z korzystnym przebiegiem udaru średnio w rytmie występowało 98% pobudzeń pochodzących z węzła zatokowego. Łącznie 54 osoby z obu porównywanych grup miały powyżej 95 % pobudzeń oznaczonych jako „normal”, 3 osoby miały powyżej 90 %, ale poniżej 95 % interwałów NN, jedna osoba miała 85% interwałów NN w całym zapisie oraz jeden pacjent miał 80% rytmu zatokowego. Pomimo tego, iż w obu grupach odsetek pacjentów ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków był znaczący (tab. 6, korzystny przebieg udaru: 22%, niekorzystny przebieg udaru: 41%), zdecydowaną większość zapisu stanowiły pobudzenia pochodzące z węzła zatokowego (korzystny przebieg udaru: 98%, niekorzystny przebieg udaru: 99%).

## 8.4 Zastosowane metody analizy HRV

Podczas analiz wyznaczono parametry liniowe w dziedzinie czasu, tj. meanNN, SDNN, RMSSD, pNN50. Z grupy miar liniowych w dziedzinie częstotliwości obliczono  $HF_{nu}$  i  $LF_{nu}$  oraz stosunek LF/HF, zaś wśród metod nieliniowych analiz HRV wybrano wyznaczanie Sample Entropy oraz dynamikę symboliczną. Wszystkie obliczenia wykonano na rytmie zatokowym. W następnym podrozdziale (8.5) zostało wykazane, iż żadna z dotychczasowych klasycznie stosowanych metod nie wyróżnia pacjentów z korzystniejszym lub nie przebiegiem udaru mózgu. W wyniku prac badawczych zaproponowałam koncepcję nowej, autorskiej modyfikacji dynamiki symbolicznej. Szczegółowy opis metryki został zaprezentowany w rozdziale *Metody* niniejszej pracy: *Propozycja autorskiej miary* (4.5).

## 8.5 Wyniki

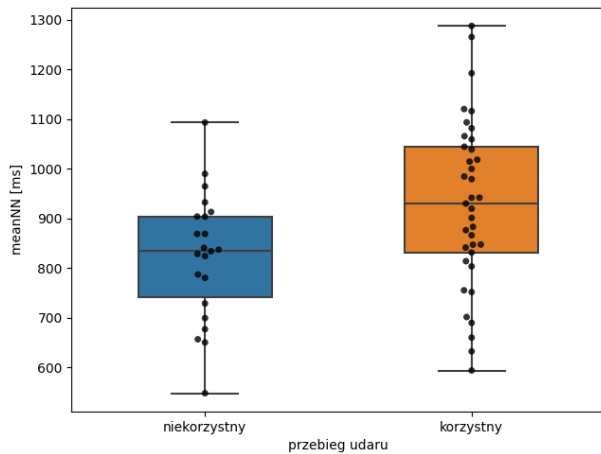
W Tabeli 8 przedstawiono wyniki analizy w postaci X (Y), gdzie X to średnia, a Y to odchylenie standardowe. Kolumna p-value przedstawia wynik testu statystycznego Manna-Whitneya porównującego ze sobą obie grupy ze względu na brak normalności rozkładu zmiennej w co najmniej jednej z porównywanych grup, zaś kolumna Cohen’s d prezentuje

wielkości efektu.

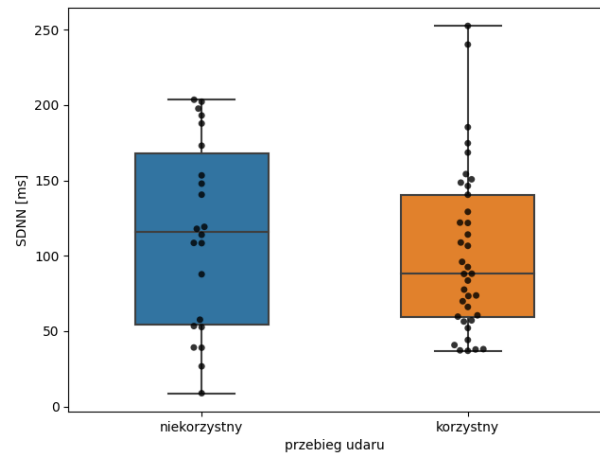
Miara	Niekorzystny przebieg udaru (n=22)	Korzystny przebieg udaru (n=37)	p-value	Cohen's d
Analiza liniowa w dziedzinie czasu				
Mean NN [ms]	824 (127)	930 (169)	0,015	-0,7
SDNN [ms]	115 (63)	103 (55)	0,420	0,2
RMSSD [ms]	124 (99)	84 (75)	0,185	0,5
pNN50 [%]	39,09 (34,99)	25,46 (26,94)	0,175	0,5
Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości				
$HF_{nu}$ [%]	47,00 (17,77)	39,87 (17,80)	0,147	0,4
$LF_{nu}$ [%]	53,00 (17,77)	60,13 (17,80)	0,147	-0,4
LF/HF	1,68 (1,63)	2,47 (2,92)	0,147	-0,3
Analiza nieliniowa				
Sample Entropy	1,49 (0,58)	1,38 (0,53)	0,536	0,2

Tabela 8: Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami z niekorzystnym przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu lub z korzystnym przebiegiem udaru.

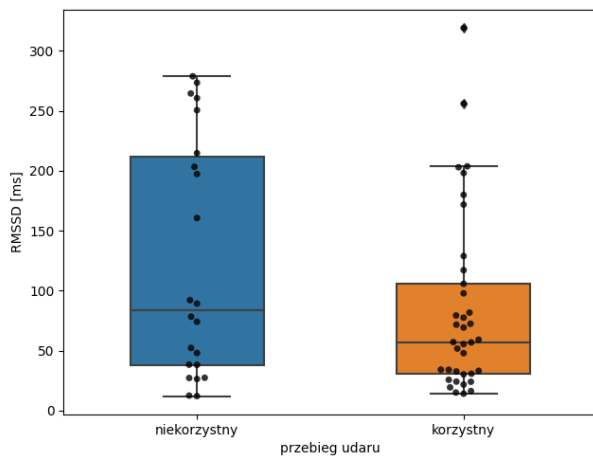
Na rys. 14, 15, 16 przedstawiono wykresy ramka — wąsy prezentowanych w Tabeli 8 miar analizy zmienności rytmu serca. Dolną granicą ramki jest kwartył pierwszy — Q1, górną trzeci kwartył — Q3, zaś pozioma linia w ramce oznacza medianę — Q2. Granicami dolnych i górnych wąsów są odpowiednio  $Q1-1,5 \cdot IQR$  oraz  $Q3+1,5 \cdot IQR$ . Wartości poniżej/powyżej granicy wąsów są wartościami odstającymi.



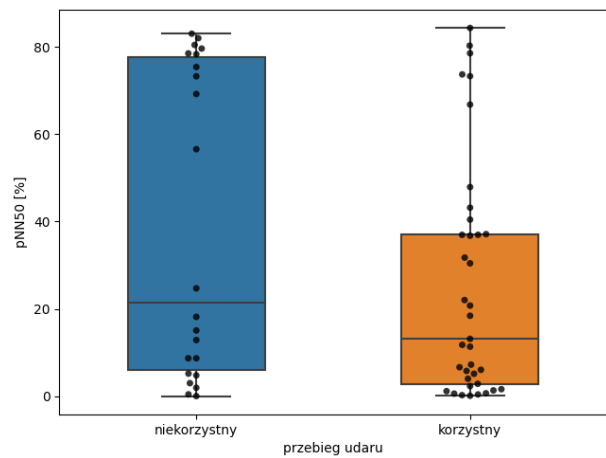
(a) Wykres pudełkowy porównujący meanNN w grupie osób z niekorzystnym vs. korzystnym przebiegiem udaru.



(b) Wykres pudełkowy porównujący SDNN w grupie osób z niekorzystnym vs. korzystnym przebiegiem udaru.



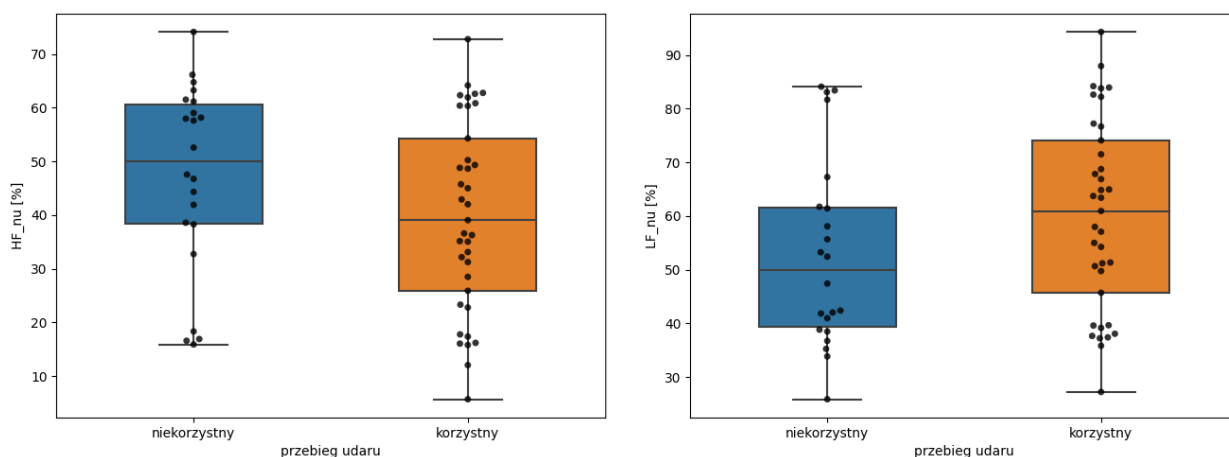
(c) Wykres pudełkowy porównujący RMSSD w grupie osób z niekorzystnym vs. korzystnym przebiegiem udaru.



(d) Wykres pudełkowy porównujący pNN50 w grupie osób z niekorzystnym vs. korzystnym przebiegiem udaru.

Rys. 14: Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie czasu zmienności rytmu serca w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru mózgu. Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.

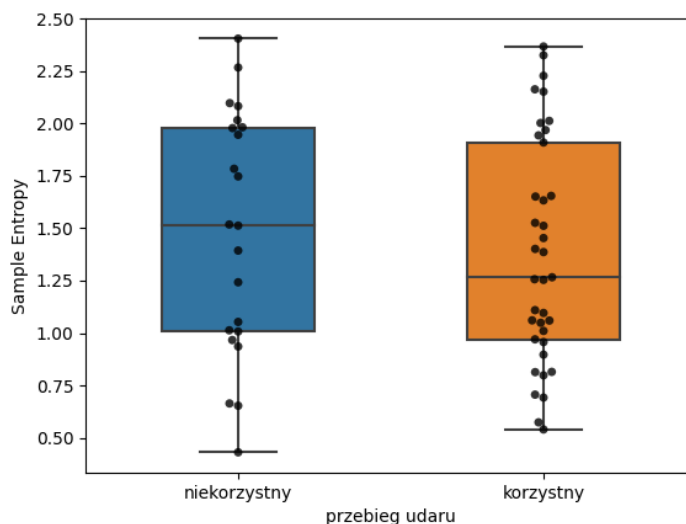




(a) Wykres pudełkowy porównujący  $HF_{nu}$  w grupie osób z niekorzystnym vs. korzystnym przebiegiem udaru.

(b) Wykres pudełkowy porównujący  $LF_{nu}$  w grupie osób z niekorzystnym vs. korzystnym przebiegiem udaru.

Rys. 15: Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie częstotliwości zmienności rytmu serca w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru mózgu. Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.



Rys. 16: Wykres pudełkowy porównujący wartości Sample Entropy w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru mózgu. Na wykresie symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów.

Wśród zaprezentowanych w Tabeli 8 miar jedynie średnia wartość odstępów NN wykazuje istotne statystycznie rozróżnienie pomiędzy grupami pacjentów w zależności od przebiegu udaru mózgu. W Tabeli 9 porównano średnią, odchylenie standardowe i medianę odstępów NN w obu grupach. Na wykresie 14a zobrazowano graficznie średnią wartość interwałów NN w nocnym zapisie dla każdego pacjenta z grupy osób z niekorzystnym i korzystnym rokowaniem udaru.

Miara	Niekorzystny przebieg udaru (n=22)	Korzystny przebieg udaru (n=37)
średnia [ms]	824	930
mediana [ms]	835	930
odchylenie standardowe [ms]	127	169

Tabela 9: Średnia, odchylenie standardowe i mediana odstępów NN między osobami z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru niedokrwionego mózgu.

Przyglądając się danym w Tabeli 9 oraz na rys. 14a widać, iż średnie wartości odstępów NN nocnych zapisów są bardzo zróżnicowane w każdej z grup. Widoczny jest rozrzut punktów w porównywanych grupach. Dodatkowo zastosowanie poprawki Bonferroniego dla testów wielokrotnych powoduje zmianę poziomu istotności statystycznej. W Tabeli 8 zebrano wszystkie 8 analizowanych zmiennych, w związku z tym poziom istotności statystycznej uległ zmianie z 0,05 na  $0,05/8 = 0,006$ . Po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego różnica w średniej odstępów NN osób z niekorzystnym vs. korzystnym przebiegiem udaru mózgu straciła istotność statystyczną ( $p = 0,015$ ).

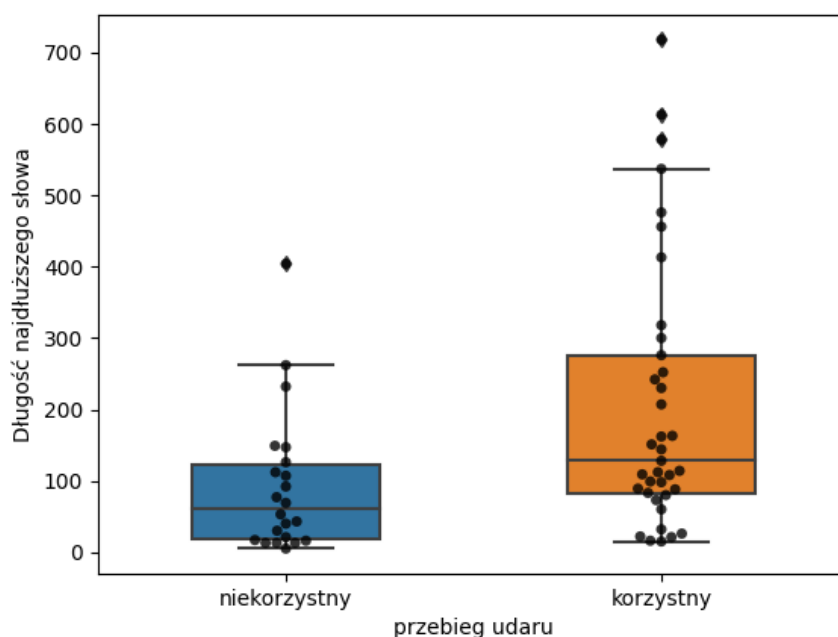
### 8.5.1 Autorska miara oceny przebiegu udaru

W Tabeli 10 zaprezentowano średnią, medianę, kwartył pierwszy — Q1, kwartył trzeci — Q3 oraz rozstęp międzykwartyłowy — IQR długości najdłuższego słowa (*ang. the length of the longest word*) zaproponowanej autorskiej miary dla grupy pacjentów z korzystnym i niekorzystnym przebiegiem udaru mózgu. Zdecydowano się na analizę kwartyli jako miar rozproszenia zamiast analizy odchylenia standardowego ze względu na występowanie wartości odstających (rys. 17), na które odchylenie standardowe jest wrażliwe.

Miara	Niekorzystny przebieg udaru (n=22)	Korzystny przebieg udaru (n=37)
średnia	92,8	205,6
Q1	18,0	83,0
Q2	61,0	128,0
Q3	112,5	276,0
IQR	104,5	193,0

Tabela 10: Średnia, kwartył pierwszy (Q1), mediana (Q2), kwartył trzeci (Q3) i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) długości najdłuższego słowa w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu.

Porównanie długości najdłuższego słowa pomiędzy grupami wykonano za pomocą testu Manna-Whitneya (tab. 10) ze względu na brak rozkładu normalnego danych — asymetrię względem średniej. Otrzymano istotne statystycznie różnice w długości najdłuższego słowa pomiędzy grupami pacjentów z korzystnym i niekorzystnym przebiegiem udaru mózgu ( $p$ -value = 0,005). Wielkość efektu współczynnik „d” Cohena wynosiła  $|0,7|$ , co spowodowało zaklasyfikowanie pomiędzy średnim a dużym efektem. Szczegółowa analiza najdłuższych słów dla każdego pacjenta wykazała, iż każda z badanych osób miała najdłuższe słowa w nocnym zapisie utworzone z symboli „3”, tzn. interwały NN krótsze niż  $0,95 * \text{średni NN}$ . Na rys. 17 przedstawiono wykresy pudełkowe porównujące wartości najdłuższego słowa.

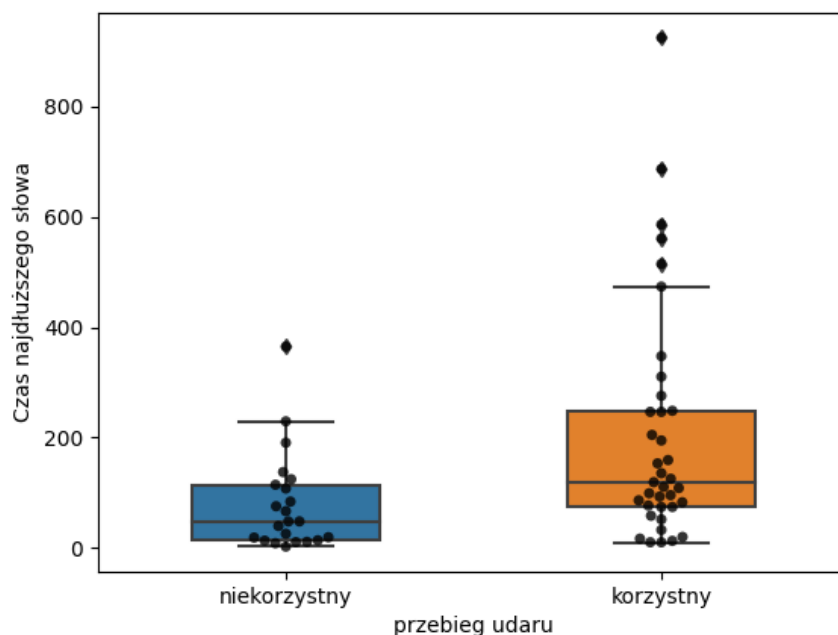


Rys. 17: Wykres pudełkowy porównujący długość najdłuższego słowa w nocnym zapisie w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem niedokrwiennego udaru mózgu. Pojedyncze punkty reprezentują długość najdłuższego słowa pojedynczego pacjenta.

Dodatkowo sprawdzono, jakie są czasy trwania najdłuższych słów dla każdego z pacjentów. W tym celu długość najdłuższego słowa (tab. 10, rys. 17) pomnożono przez średnią wartość odstępów NN w nocnym zapisie. W Tabeli 11 porównano pomiędzy grupami czasy trwania maksymalnego słowa, zaś rys. 18 graficznie prezentuje wyniki.

Miara	Niekorzystny przebieg udaru (n=22)	Korzystny przebieg udaru (n=37)
średnia [s]	80,0	206,4
Q1 [s]	15,4	74,5
Q2 [s]	48,3	119,3
Q3 [s]	113,0	248,7
IQR [s]	97,7	174,2

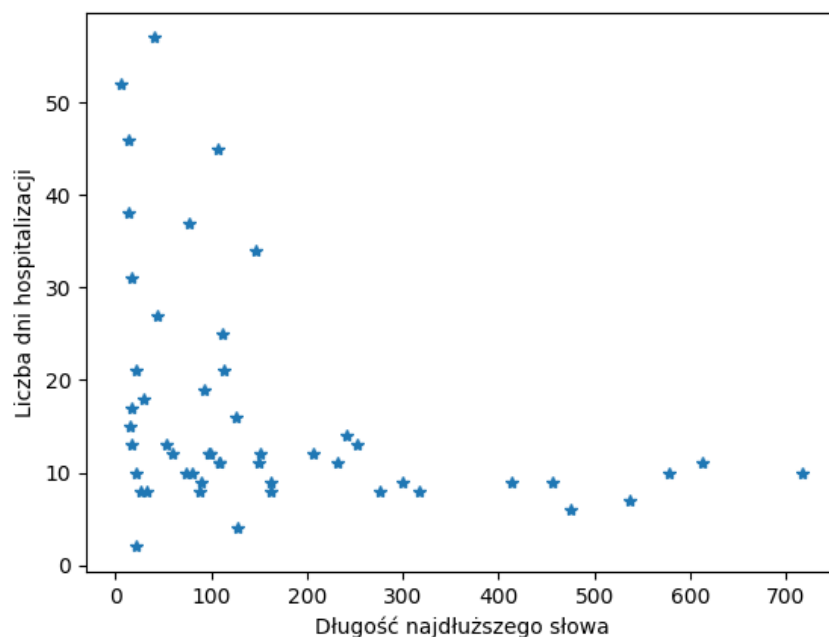
Tabela 11: Średnia, kwartył pierwszy (Q1), mediana (Q2), kwartył trzeci (Q3) i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) czasu trwania najdłuższego słowa między osobami z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu.



Rys. 18: Wykres pudełkowy porównujący czas trwania najdłuższego słowa w nocnym zapisie w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem niedokrwiennego udaru mózgu. Pojedyncze punkty reprezentują długość najdłuższego słowa pojedynczego pacjenta.

Wyniki testu statystycznego Manna-Whitney'a porównujące czasy trwania najdłuższego słowa (tab.11) wskazują na istotnie statystyczne różnice pomiędzy grupami (p-value = 0,004). Wielkość efektu „d” Cohena została sklasyfikowana pomiędzy średnią a dużą, ponieważ wynosiła |0, 7|.

Sprawdzono również czy występuje zależność pomiędzy długością najdłuższego słowa a czasem hospitalizacji (w dniach). Na rys. 19 zaprezentowano wyniki. Pojedynczy punkt oznacza ile dni dany pacjent przebywał na oddziale szpitalnym oraz jaka była długość najdłuższego słowa w nocnym zapisie zmienności rytmu serca zarejestrowanym w pierwszych dniach hospitalizacji (3–5 doba od rozpoznania udaru niedokrwiennego mózgu).



Rys. 19: Wykres rozrzutu przedstawiający liczbę dni hospitalizacji w zależności od długości najdłuższego słowa w sygnale. Pojedynczy punkt reprezentuje dane konkretnego pacjenta.

W Polsce zalecany czas hospitalizacji pacjentów po udarze mózgu wynosi 8 dni. Pobyt w szpitalu powyżej 8 dni uznaje się za przedłużoną hospitalizację. Analiza wyników zaprezentowanych w Tabeli 7 pokazuje, że pacjenci z korzystnym i niekorzystnym przebiegiem udaru mieli istotnie statystycznie różny czas hospitalizacji. Warty uwagi jest jednak fakt, iż pacjenci z korzystnym przebiegiem hospitalizacji, u których spodziewany czas hospitalizacji wynosi 8 dni w rzeczywistości przebywali w szpitalu średnio  $10 \pm 3$  dni, co wskazywałoby na wydłużony pobyt w szpitalu. Analiza rys. 19 pokazuje, że powyżej ok. 10 dni hospitalizacji pacjenci mieli wyłącznie krótkie słowa ( $<150$ ). Żadna z badanych osób nie miała długiego słowa ( $>150$  symboli) i długiego czasu hospitalizacji ( $> 14$  dni). W Tabeli 12 porównano miary analizy zmienności rytmu serca w podziale na grupę o standardowy czasie hospitalizacji i wydłużonym pobycie w szpitalu według zaleceń obowiązujących w Polsce.

Miara	Czas hospitalizacji > 8 dni (n=41)	Czas hospitalizacji ≤ 8 dni (n=10)	p-value	Wielkość efektu (Cohen's d)
Analiza liniowa w dziedzinie czasu				
Mean NN [ms]	886 (152)	953 (209)	0,165	-0,4
SDNN [ms]	110 (62)	104 (56)	0,859	0,1
RMSSD [ms]	106 (95)	82 (61)	0,991	0,3
pNN50 [%]	33,71 (32,37)	17,52 (20,59)	0,455	0,5
Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości				
HF [ $ms^2$ ]	3244 (4523)	2012 (2978)	0,991	0,3
LF [ $ms^2$ ]	2743 (3170)	2539 (4886)	0,593	0,1
LF/HF	2,43 (2,91)	1,54 (0,90)	0,877	0,3
Analiza nieliniowa				
Sample Entropy	1,47 (0,53)	1,19 (0,60)	0,089	0,5
długość najdłuższego słowa	153 (173)	207 (188)	0,302	-0,3

Tabela 12: Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami ze standardowym i przedłużonym czasem hospitalizacji według standardów obowiązujących w Polsce. W przypadku 8 osób brakowało informacji o czasie hospitalizacji.

Według danych z Tabeli 7 pacjenci, którzy mieli korzystny przebieg udaru mieli średni czas hospitalizacji  $10 \pm 3$  dni. W związku z tym w Tabeli 13 postanowiono porównać ze sobą grupy z czasem hospitalizacji powyżej 10 dni vs. maksymalnie 10-cio dniowym pobytem w szpitalu.

Miara	Czas hospitalizacji > 10 dni (n=31)	Czas hospitalizacji ≤ 10 dni (n=20)	p-value	Wielkość efektu (Cohen's d)
Analiza liniowa w dziedzinie czasu				
Mean NN [ms]	<b>861 (143)</b>	<b>957 (182)</b>	<b>0,042</b>	<b>-0,6</b>
SDNN [ms]	111 (65)	106 (52)	0,915	0,1
RMSSD [ms]	113 (101)	84 (65)	0,824	0,3
pNN50 [%]	35,96 (34,39)	22,12 (22,95)	0,506	0,5
Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości				
HF [ $ms^2$ ]	3651 (4847)	1998 (3011)	0,824	0,4
LF [ $ms^2$ ]	2875 (3395)	2437 (3764)	0,650	0,1
LF/HF	2,48 (3,21)	1,92 (1,45)	0,780	0,2
Analiza nieliniowa				
Sample Entropy	<b>1,53 (0,53)</b>	<b>1,23 (0,54)</b>	<b>0,048</b>	<b>0,6</b>
długość najdłuższego słowa	<b>109 (118)</b>	<b>248 (215)</b>	<b>0,018</b>	<b>-0,9</b>

Tabela 13: Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami ze standardowym i przedłużonym czasem hospitalizacji według podziału ustalonego na podstawie Tabeli 7. W przypadku 8 osób brakowało informacji o czasie hospitalizacji.

W Tabeli 12 podjęto się próby statystycznego porównania tych grup za pomocą testu Manna-Whitneya, jednakże z metodologicznego punktu widzenia nie powinno się porównywać ze sobą tych grup. Pacjenci z czasem hospitalizacji > 8 dni byli ponad czterokrotnie liczniejszą grupą niż osoby z czasem hospitalizacji ≤ 8 dni. Należy być ostrożnym z interpretacją wyników zaprezentowanych w Tabeli 12.

Powyższe analizy (m.in. rys. 19, tab. 7) mogą być przesłanką, iż należy się zastanowić nad rekomendowanym w wytycznych w Polsce czasem pobytu pacjentów po udarze na oddziale szpitalnym. Wyniki zaprezentowane w Tabeli 13 wskazują na 3 miary analizy HRV, które wykazały istotność statystyczną w rozróżnieniu grup z czasem hospitalizacji

$> 10$  dni lub  $\leq 10$  dni. Są to: meanNN, Sample Entropy i długość najdłuższego słowa, z których ostatni parametr cechuje się najwyższą wielkością efektu (Cohen's  $d = |0,9|$ ,  $p\text{-value} = 0,018$ ).

W pracy punkt końcowy zdefiniowano w oparciu o skalę NIHSS. Innym podejściem jest podzielenie pacjentów pod względem punktacji w skali mRS. W Tabeli 14 zaprezentowano wyniki porównania miar analizy HRV w grupie pacjentów z  $mRS \geq 3$  vs.  $mRS < 3$ . Zdecydowano się głównie analizy wykonać w oparciu o skalę NIHSS ze względu na krótki czas obserwacji pacjentów. Skala mRS posiada wadę dotyczącą małego zakresu punktacji (od 0 do 5). Pacjenci przebywający na oddziale szpitalnym często otrzymują zawyżone wyniki mRS, ponieważ często są leżący podczas pobytu w szpitalu. W zawiązku z tym ograniczeniem ocenę mRS zazwyczaj analizuje się po 3 miesiącach, kiedy pacjenci mieli możliwość wznowienia codziennych aktywności [24]. Podział pomiędzy grupami w punktacji mRS ustawiono na wartość 3, ponieważ pacjentów samodzielnie funkcjonujących ocenia się jako  $mRS < 3$  lub zależnych od innych  $mRS \geq 3$  pkt.

Miara	mRS przy wypisie $\geq 3$ (n=32)	mRS przy wypisie $< 3$ (n=25)	p-value	Wielkość efektu (Cohen's d)
Analiza liniowa w dziedzinie czasu				
Mean NN [ms]	835 (140)	953 (171)	0,009	-0,8
SDNN [ms]	112 (64)	100 (51)	0,568	0,2
RMSSD [ms]	119 (101)	70 (55)	0,213	0,6
pNN50 [%]	37,84 (34,56)	20,00 (20,71)	0,137	0,6
Analiza liniowa w dziedzinie częstotliwości				
HF [ $ms^2$ ]	3897 (4846)	1382 (2290)	0,141	0,6
LF [ $ms^2$ ]	3165 (3433)	1879 (3285)	0,207	0,4
LF/HF	2,32 (3,19)	2,09 (1,49)	0,174	0,1
Analiza nieliniowa				
Sample Entropy	1,54 (0,54)	1,26 (0,51)	0,055	0,5
długość najdłuższego słowa	96 (94)	255 (205)	$<0,001$	1,0

Tabela 14: Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami z punktacją  $mRS \leq 3$  i  $mRS > 3$ . W przypadku 2 osób brakowało informacji o punktacji w skali mRS podczas wypisu.

Wśród miar zaprezentowanych w Tabeli 14 średnia wartość odstępów NN — meanNN, Sample Entropy oraz długość najdłuższego słowa różnicują pacjentów pod względem oceny samodzielności w skali mRS. Długość najdłuższego słowa w sygnale na najwyższą wielkość efektu (Cohen's  $d = 1,0$ ) oraz  $p\text{-value} < 0,001$ .

Miara	czas hospitalizacji $\leq 8$ lub $> 8$ dni	NIHSS przy wypisie $\geq 9$ lub $< 9$	mRS przy wypisie $\geq 3$ lub $< 3$	śmierć
MeanNN	-0,16 (0,16)	-0,32 (0,01)	-0,36 (0,01)	-0,24 (0,07)
SDNN	0,04 (0,85)	0,11 (0,42)	0,10 (0,57)	0,00 (0,98)
RMSSD	0,11 (0,98)	0,17 (0,19)	0,28 (0,21)	-0,04 (0,79)
pNN50	0,21 (0,45)	0,18 (0,17)	0,20 (0,14)	-0,01 (0,94)
HF	0,12 (0,98)	0,19 (0,16)	0,31 (0,14)	-0,02 (0,91)
LF	0,02 (0,59)	0,18 (0,16)	0,19 (0,21)	-0,04 (0,77)
LF/HF	0,13 (0,87)	-0,19 (0,15)	-0,18(0,17)	0,01(0,93)
Sample Entropy	0,20 (0,09)	0,08 (0,54)	0,26 (0,05)	-0,11 (0,42)
długość najdłuższego słowa	-0,34 (0,02)	-0,37 (0,01)	-0,47 (<0,001)	0,01 (0,95)

Tabela 15: Porównanie współczynników korelacji między parametrami analizy HRV a miarami klinicznymi. Wartości są reprezentowane jako X (Y), gdzie X — współczynnik korelacji, Y oznacza p-value. Korelację wyznaczono metodą Pearsona dla rozkładów normalnych obu zmiennych lub metodą Spearmana, gdy nie było spełnione założenie o rozkładzie normalnym.

Długość najdłuższego słowa wykazuje najwyższą korelację wśród miar w Tabeli 15 z wydłużoną hospitalizacją, oceną mRS oraz oceną w skali NIHSS. Współczynniki korelacji (tab. 15) nie wskazują na silne korelacje, ale najwyższe spośród innych miar. Jedynie śmierć nie jest skorelowana z długością najdłuższego słowa. Może to wynikać z faktu, iż tylko u czterech osób z badanej grupy wystąpił zgon w czasie hospitalizacji.

## 8.6 Dyskusja wyników

Prezentowane powyżej wyniki są badaniem pilotażowym, które mają na celu dalszy rozwój wskaźnika predykcji rokowań pacjentów po udarze mózgu. Wyniki porównywania długości/czasu trwania najdłuższego słowa w zapisie wskazują, że pacjenci z korzystnym przebiegiem udaru mieli znacząco inne (dłuższe) długości najdłuższych słów niż osoby z niekorzystnym przebiegiem udaru mózgu (p-value = 0,0048).

Dane literaturowe [83, 84] wskazują na korelację czasu hospitalizacji ze stanem zdrowia pacjenta po udarze mózgu oraz z występowaniem progresji. Im więcej powikłań oraz im gorszy stan zdrowia pacjenta, tym czas hospitalizacji ulega wydłużeniu. Interpretacja wyników z Tabeli 7 wskazuje, że osoby z niekorzystnym przebiegiem udaru miały istotnie statystycznie dłuższy czas hospitalizacji niż pacjenci z korzystnym przebiegiem udaru [29(14) vs. 10(3) dni; p-value < 0,001]. **Wyniki zaprezentowane w Tabeli 10 i na rys. 17 wskazują, iż długość najdłuższego słowa znacząco się różni w obu grupach.** Interpretacja tych wyników oraz rys. 19 może wskazywać, że należy kontynuować badania nad zaproponowaną w niniejszej pracy miarą, ponieważ widoczny jest potencjał w określaniu przebiegu udaru mózgu, rokowań pacjentów oraz czasu hospitalizacji przy użyciu długości najdłuższego słowa. Osoby, które miały standardowy czas hospitalizacji cechowały się długimi słowami, zaś krótkie słowa mogą (lecz nie muszą) wskazywać na



niekorzystny przebieg udaru oraz wydłużoną hospitalizację. Z medycznego punktu widzenia lepiej obserwować większą grupę, która może wymagać dłuższej hospitalizacji, której stan zdrowia ulegnie pogorszeniu, niż nie zauważyć pacjenta z potencjalnymi powikłaniami udaru.

Wartym uwagi jest fakt, iż w obu grupach każda z badanych osób najdłuższe słowo miała utworzone z symbolu „3”, który odpowiada interwałom  $NN < 0,95 * \text{meanNN}$ . Takie odstępstwa wskazują, że najdłuższe słowa utworzone zostały z fragmentów, podczas których serce kurczyło się szybciej niż średni rytm — przyspieszenia rytmu serca.

Fizjologicznie w nocnych zapisach należy przypuszczać, że wystąpi spowolnienie tętna ze względu na odpoczynek, sen, regenerację organizmu. W nocy brak aktywności dziennej, która mogłaby wpłynąć na chwilowe przyspieszenie pracy serca. Wyniki zaprezentowane w Tabeli 11 oraz na rys. 18 wskazują, że osoby z korzystnym przebiegiem udaru mózgu cechowały się dłuższymi czasami trwania najdłuższego słowa niż porównywana grupa pacjentów z niekorzystnym przebiegiem udaru mózgu.

Osoby z lepszym rokowaniem miały ok. 2–3 min wzrost częstości akcji serca (tab. 11). Fizjologiczna interpretacja długości/czasu trwania najdłuższych słów jeszcze nie została w pełni wytłumaczona. Analiza tachogramów (graficznej reprezentacji zmienności rytmu serca, rys. 5) może sugerować, iż najdłuższe słowa w grupie z korzystnym przebiegiem udaru mózgu mogą przypominać wzorce U-kształtne opisane przez Soliński et al. [85]. Według autorów publikacji [85] chwilowe przyspieszenia rytmu nocnego — wzorce U-kształtne wskazują na osoby zdrowe. Poszukiwanie zachowań U-kształtnych wśród pacjentów po udarze mózgu wciąż pozostaje hipotezą. Podobnie jak w pracy [85] charakterystyka wzorca przypomina lustrzane odbicie litery „U” pisanej kursywą. Przyspieszenia trwają dłużej niż następujące po nim spowolnienia.

Według publikacji Soliński et al. czas trwania wzorców mieści się w granicach 20–40 s. Analizowane w niniejszej rozprawie doktorskiej dane pacjentów po udarze mózgu wskazują na dłuższe niż zaproponowane w [85] wzorce U-kształtne, jednakże autorzy badania [85] wskazują, że możliwe są dłuższe wzorce U-kształtne.

Trzecią cechą wzorców U-kształtnych zaproponowanych przez autorów tej metody jest fakt, iż amplituda wzorca w kształcie litery „U” powinna być mniejsza niż 85% średniego odstępstwa RR. Własność tę także obserwowano w danych analizowanych w niniejszej rozprawie.

Różnicą pomiędzy wynikami prezentowanymi w tej pracy, a wynikami z publikacji [85] jest fakt, że Soliński et al. obserwowali w nocnym zapisie średnio  $21 \pm 11$  zdarzeń U-kształtnych. W grupie osób po udarach mózgu analizowano wyłącznie jedno słowo dla każdego z pacjentów.

Analiza tachogramów poszczególnych pacjentów po udarze mózgu pozwala zauważyć, że

nocne zapisy osób z korzystnym przebiegiem udaru mózgu mają cechy przypominające U-kształtny wzorec, zaś u pacjentów z niekorzystnym przebiegiem udaru mózgu brak tego charakterystycznego wzorca.

Można przypuszczać, iż jeżeli w ostrej fazie udaru okaże się, że pacjent ma dłuższe słowo, które odpowiada charakterystyce wskazanej przez Soliński et al. [85], to można przewidywać, że stan zdrowia pacjenta nie ulegnie pogorszeniu. Pozostaje otwartym pytanie czy pomimo różnic z definicją wzorców U-kształtnych [85] zaobserwowane w niniejszej pracy charakterystyki długości najdłuższego słowa można zaklasyfikować jako rodzaj wzorców U-kształtnych.

Inną możliwą przyczyną dłuższego słowa w grupie osób z korzystnym vs. niekorzystnym przebiegiem udaru mózgu może być mechanizm regeneracji organizmu. Znane jest zwiększenie rytmu serca i szybszy przepływ krwi trakcie choroby, gorączki etc [86]. Jest to mechanizm obronny organizmu mający na celu zwalczenie zakażenia i przywrócenie stanu homeostazy. W wyniku udaru mózgu organizm ludzki również chce się bronić przed zmianami. Możliwe, że dłuższe słowa wskazują na lepszą regenerację organizmu. W efekcie grupa osób z lepszym przebiegiem udaru mózgu ma dłuższe słowa, ponieważ ich mechanizmy regulacji, powrotu do zdrowia stanu homeostazy działają szybciej i efektywniej niż w grupie osób z niekorzystnym przebiegiem udaru. Spodziewany jednak byłby dłuższy czas trwania tych zmian. Powinny być również widoczne różnice pomiędzy grupami w parametrach tj, meanNN, SDNN dla całych zapisów nocnych, a nie tylko chwilowe różnice w sygnale. W Tabeli 8 widać, że średni czas trwania interwałów NN jest niższy w grupie osób z korzystnym przebiegiem udaru, zaś grupa osób z niekorzystnym przebiegiem cechowała się szybszymi skurczami. Co przeczy rozważanej interpretacji. Ostatnią hipotezą mogącą wytłumaczyć różnice w długości najdłuższego słowa może być fizjologiczny wyrzut hormonów tj. adrenalina, glukagon, hormon wzrostu oraz kortyzol w godzinach porannych [82]. W rozdziale 8 prezentowane analizy wykonano na nocnych rejestracjach. Na początku snu obserwuje się spadek poziomu kortyzolu, który w godzinach 2:00-4:00 zaczyna wzrastać osiągając swój szczyt godzinę po przebudzeniu [87]. Kortyzol powszechnie znany jako hormon stresu ma również korzystny wpływ na organizm człowieka. Jest on m.in. odpowiedzialny za reakcję immunologiczną organizmu, a także za łagodzenie stanów zapalnych [88]. Możliwe, że osoby, które miały korzystny przebieg udaru równocześnie miały lepiej wykształcone mechanizmy wyrzutu kortyzolu i hormonu wzrostu, które pomogły im zwalczyć negatywne skutki udaru mózgu, a także zabezpieczyć ich organizm przed dalszymi powikłaniami. Chwilowe przyspieszenie rytmu serca obserwowane jako długość najdłuższego słowa w grupie osób z korzystniejszym przebiegiem udaru mogło zostać spowodowane przez poranny wyrzut hormonów, w tym kortyzolu [89].

Podczas prac związanych z poszukiwaniem wskaźnika predykcji przebiegu udaru klasyczną

implementację dynamiki symbolicznej [64] zastąpiono własną, autorską miarą, ponieważ oryginalna wersja dynamiki symbolicznej analizuje tylko bardzo krótkie fragmenty zapisu (trzy sąsiadujące ze sobą symbole). Celem zaprezentowanych powyżej badań była obserwacja dłuższych fragmentów zapisu HRV, które charakteryzują się niewielkimi zmianami wartości. Jedynie zaproponowana autorska modyfikacja dynamiki symbolicznej rozróżnia pacjentów w korzystnym i niekorzystnym przebiegu udaru. Liniowe metody analizy HRV w dziedzinie czasu i częstotliwości oraz Sample Entropy nie zauważyły prawidłowości wykazanej przez własną miarę, ponieważ żadna z tych metod nie sprawdza fragmentów o większej stacjonarności/małej wariancji sygnału w dłuższych odstępach NN.

## 9 Dyskusja

Pierwszymi pytaniami, które można zadać czytając temat prezentowanej rozprawy doktorskiej są: *Jaki jest związek pomiędzy sercem a mózgiem? Dlaczego autorka postanowiła połączyć funkcjonowanie układu nerwowego, zmiany w strukturze mózgu z układem krwionośnym i pracą serca?*

We wstępie została zaprezentowana koncepcja sieci fizjologicznej. Według jej założeń nie należy traktować organizmu człowieka jako zbioru niezależnych od siebie układów, lecz jako system wzajemnych interakcji zachodzących w ciele. Takie poglądy są od lat praktykowane przez lekarzy. Naukowcy zajmujący się interdyscyplinarnością nauk fizycznych także rozumieją potrzebę patrzenia na całość. Fizyka układów złożonych, w tym dynamika układów nieliniowych wskazuje, że ciało ludzkie jest układem otwartym, potrzebującym pobierać energię (pokarm) z otoczenia, aby móc sprawnie funkcjonować. W skali makroskopowej organizm człowieka — przez to, że żyje w środowisku — wchodzi w interakcje z innymi ludźmi, przyrodą. Przykładowo takie zachowania badają naukowcy zajmujący się fizyką układów złożonych w naukach społecznych. Zaś w skali mikroskopowej każda komórka ludzkiego ciała uczestniczy w procesie homeodynamiki. W związku z tym w niniejszej pracy analizowano wzajemne oddziaływanie pomiędzy mózgiem a sercem.

Pierwszym krokiem pracy badawczej była analiza literaturowa dotychczasowych badań wpływu udaru mózgu na pracę serca definiowaną jako zmienność rytmu serca — HRV. W wyniku tych badań powstała publikacja w czasopiśmie *Frontiers in Physiology* [4]. W ostatecznych analizach zostało uwzględnione 36 artykułów opublikowanych w latach 2016–2022. Jak wykazano w przeglądzie systematycznym [4] analiza zmienności rytmu serca pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu (7 pierwszych dni od wystąpienia objawów udaru mózgu) dostarcza użytecznych informacji na temat przebiegu udaru, przyszłych komplikacji oraz śmiertelności. Większość publikowanych prac w tym obszarze dotyczyła liniowych metod analizy HRV (w dziedzinie czasu i częstotliwości). Nieliczne artykuły rozważały nieliniowe metody analizy zmienności rytmu serca (głównie badanie entropii, fraktalności oraz dynamiki symbolicznej). Przegląd literaturowy wskazał luki w dotychczasowej wiedzy, które próbowano zbadać w ramach pracy doktorskiej.

Udar niedokrwienny mózgu diagnozowany jest za pomocą badań obrazowania medycznego (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny). Wadą tych procedur jest fakt, iż są to badania kosztowne. W Polsce nie wszystkie szpitale posiadają odpowiedni sprzęt oraz personel, aby wykonać badania. Podczas udaru mózgu, ważny jest czas. Należy szybko wykryć udar, aby móc wdrożyć odpowiednie leczenie w konkretnie zdefiniowanym oknie terapeutycznym. Kolejnym ograniczeniem diagnostyki udaru mózgu jest fakt, że nie każdy pacjent może mieć wykonaną tomografię komputerową i/lub rezonans magnetyczny,

np. ze względu na klaustrofobię, czy zamontowany rozrusznik (w przypadku rezonansu magnetycznego). Tomografia komputerowa wiąże się także z minimalnym narażeniem pacjenta na dawkę promieniowania rentgenowskiego. Aktualnie techniki obrazowania medycznego są *złotym standardem* diagnostyki udaru mózgu. Oprócz wymienionych wad tych metod, zalety ich zastosowania znacznie przeważają nad negatywami. Warto jednak poszukiwać nowych, tanich, powszechnie dostępnych oraz możliwych do realizacji w każdych warunkach metod diagnostyki udaru mózgu. Pierwszym krokiem w tych pracach mogą być wyniki zaprezentowane w rozdziale 7 dotyczące różnicy w zmienności rytmu serca (Sample Entropy) w zależności od lokalizacji ogniska udarowego w prawej lub lewej półkuli mózgu.

W niniejszej rozprawie doktorskiej analizowano sygnały już zdiagnozowanych pacjentów w pierwszych siedmiu dniach od rozpoznania niedokrwienia mózgu. Niestety w obecnej praktyce klinicznej, w pierwszych godzinach od wystąpienia udaru mózgu, tzn. w czasie kiedy następuje diagnostyka udaru za pomocą metod obrazowania medycznego, dodanie kolejnej procedury medycznej (rejestracji zmienności rytmu serca) nie jest korzystne dla pacjenta ze względu na konieczność jak najszybszej diagnostyki i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Jednakże zaprezentowane w rozdziale 7 wyniki mogą być początkiem rozwoju nowej, nieinwazyjnej procedury oceny lokalizacji udaru. Aktualnie ze względu na niewielką dostępną (w ramach prezentowanych badań) liczbę zapisów możliwa jest diagnostyka lokalizacji udaru w prawej lub lewej półkuli mózgu, ale są to badania, które warto rozwijać w przyszłości. Ocena zmienności rytmu serca jest tanim, łatwym w wykonaniu badaniem. Wystarczy zarejestrować sygnały EKG pacjenta przy użyciu 3-kanalowego rejestratora EKG. Wykonanie tej procedury nie wymaga specjalistycznego przeszkolenia personelu medycznego. Obliczanie Sample Entropy wykonywane jest przy użyciu odpowiednio zaprogramowanego software, który może być wbudowany w rejestrator EKG. Rejestracja może być przeprowadzona w dowolnym miejscu (niekoniecznie w szpitalu), ponieważ jest przenośna.

W rozprawie doktorskiej wykazano, że nieliniowe metody analizy zmienności rytmu serca (Sample Entropy) skuteczniej wykrywają lokalizację ogniska udarowego w prawej lub lewej półkuli mózgu niż metody liniowej analizy sygnału.

Przegląd literaturowy [4] wskazał, że podejmowane są próby znalezienia wskaźnika rokowania stanu zdrowia pacjenta po udarze. Prognozy przebiegu udaru są kluczowe zarówno dla lekarzy jak i rodzin/opiekunów pacjentów z udarem mózgu. Wiedza, czy dana osoba będzie miała łagodniejszy/korzystny przebieg udaru czy wystąpią u niej powikłania świadczące o niekorzystnym przebiegu udaru jest istotna. Dzięki zaklasyfikowaniu pacjenta do jednej z dwóch opisanych grup pozwoli na szybkie wdrożenie odpowiednich procedur medycznych, które zapobiegą lub zminimalizują skutki powikłań.

Zaprezentowana w rozdziale 8 miara jest autorską modyfikacją dynamiki symbolicznej. Dzięki wyznaczeniu długości najdłuższego słowa w nocnym zapisie zmienności rytmu serca możliwe jest już w pierwszym tygodniu pobytu pacjenta na oddziale przewidzenie jaki będzie czas jego hospitalizacji oraz czy w przyszłości (podczas pobytu w szpitalu) mogą wystąpić negatywne dla zdrowia powikłania. Znajomość, już w pierwszych dniach od wystąpienia udaru, prognozy stanu zdrowia danego pacjenta jaki będzie przy wypisie ze szpitala pozwala odpowiednio przygotować się rodzinie/opiekunom chorego do nowej sytuacji.

Jedną z największych zalet prezentowanych metod jest fakt, iż są one bezinwazyjne, łatwe w wykonaniu. Wyniki mogą być prezentowane w małym, przenośnym rejestratorze EKG, dzięki zaimplementowaniu odpowiedniego oprogramowania. Obliczenia, które są niezbędne, aby wyznaczyć najdłuższe słowo w sygnale lub Sample Entropy wykonywane są szybko i nie wymagają dużych mocy obliczeniowych. Wystarczy komputer osobisty.

## 10 Wnioski

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było badanie zmienności rytmu serca w grupie pacjentów po udarze mózgu. W pracy postawiono 3 główne hipotezy badawcze, które próbowano udowodnić.

Pierwszą hipotezą badawczą było stwierdzenie, iż: *Metody nieliniowej analizy zmienności rytmu serca dostarczają więcej informacji niż metody liniowej analizy zmienności rytmu serca w grupie osób po udarach mózgu.* Wyniki zaprezentowane w pracy w rozdziałach 7 i 8 pokazują, że metody nieliniowej analizy zmienności rytmu serca, takie jak Sample Entropy oraz autorska modyfikacja dynamiki symbolicznej dostarczają więcej informacji na temat lokalizacji ogniska udarowego w prawej lub lewej półkuli mózgu oraz predykcji przebiegu udaru i czasu hospitalizacji. Metody liniowej analizy HRV były niewrażliwe, nie wskazywały na różnice pomiędzy badanymi grupami. Możliwe, że przyczyną większej wrażliwości metod nieliniowych jest fakt, iż zmienność rytmu serca ma nieliniowy charakter. W związku z tym grupa metod nieliniowych będzie lepiej oddawała zmiany w HRV niż metod liniowe.

W artykule poglądowym mojego współautorstwa [4] analiza opublikowanych prac dotyczących związku pomiędzy udarem mózgu a HRV pokazuje, że w latach 2016–2022 zdecydowana większość badaczy korzystała z liniowych metod analizy HRV. Wśród metod nieliniowych najczęściej stosowano wymiar fraktalny, Sample Entropy lub dynamikę symboliczną. Wyniki zaprezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej wskazują na wyższą skuteczność nieliniowych metod analizy HRV nad liniowymi w rozważanych przypadkach. Drugą hipotezą badawczą było stwierdzenie: *Zmienność rytmu serca różni się pomiędzy pacjentami z udarem niedokrwiennym prawej lub lewej półkuli mózgu.* Wyniki zebrane w rozdziale 7 oraz opublikowane w pracy [74] wskazują, że przy użyciu Sample Entropy możliwe jest określenie lokalizacji ogniska udaru niedokrwiennego w półkuli prawej lub lewej. Wyniki te są nowym odkryciem, które może znacząco wpłynąć na rozwój nieinwazyjnych metod detekcji udaru mózgu.

Ostatnią hipotezą badawczą rozważaną w niniejszej pracy było założenie, że *Na podstawie zmienności rytmu serca w ostrej fazie udaru mózgu (w pierwszych dniach od wystąpienia objawów) można przewidywać przebieg udaru oraz czas hospitalizacji.* Analizy zebrane w rozdziale 8 oraz opublikowana w artykule [70] wskazują na potencjalny kierunek rozwoju badań nad predyktorem przebiegu udaru. Obecnie w momencie przyjęcia pacjenta na oddział nie znany jest orientacyjny czas jego pobytu w szpitalu, a także czy będzie występowała progresja kliniczna. Takie informacje są nie tylko cenne dla lekarzy, ponieważ pozwalają im odpowiednio wcześniej wdrożyć odpowiednie procedury medyczne zapobiegające bądź minimalizujące negatywne skutki progresji udaru, ale także wskaźnik ten

będzie pomocny rodzinie chorego i administracji szpitala. W zależności od stanu zdrowia pacjenta różny jest czas jego hospitalizacji. Administracja szpitalna ze względów logistycznych oraz finansowych poszukuje informacji jak długo ile łóżek będzie zajętych na danym oddziale oraz jakie leczenie zostanie zastosowane. Także rodzina pacjenta znając szacunkowy czas jego hospitalizacji będzie w stanie odpowiednio przygotować się na przyjęcie chorego w domu i zapewnienie jemu należytej opieki.

Podsumowując niniejsza praca otwiera kilka kierunków dalszych badań dotyczących związku pomiędzy zmiennością rytmu serca a udarem mózgu oraz wskazuje na potencjalny nowy wskaźnik predykcji przebiegu udaru mózgu, który może być stosowany w codziennej praktyce klinicznej w pierwszych dniach od pojawienia się objawów udaru mózgu.

## 10.1 Plany na przyszłość

Zaprezentowane powyżej wyniki są efektem 4-letniej pracy badawczej. Widoczne są jednak obszary do dalszego rozwoju przedstawionych badań.

Po pierwsze analizowane dane są badaniem retrospektywnym przeprowadzonym na niewielkiej próbie. Warto zwiększyć liczebność badanych, aby sprawdzić słuszność stawianych hipotez. W tym celu w wyniku rozmów z lekarzami z Kliniki Neurologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie postanowiliśmy zebrać większą grupę badawczą, którą przeanalizujemy.

Drugim ograniczeniem prezentowanych badań jest fakt, iż zebrane dane przedstawiały tylko pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Udar niedokrwienny zdecydowanie częściej występuje niż udar krwotoczny, ponieważ ten pierwszy stanowi ponad 80% wszystkich przypadków udaru mózgu [1]. W przyszłości należałoby również rozszerzyć badania o drugi typ udaru, ponieważ geneza powstania udaru krwotocznego jest inna niż niedokrwiennego. W związku z tym może się okazać, iż zaprezentowane w niniejszej pracy analizy nie będą adekwatne w grupie pacjentów z udarem krwotocznym. Z uwagi na fakt, że udar krwotoczny jest zdecydowanie rzadziej występującym schorzeniem niż udar niedokrwienny podczas badań nie udało nam się zebrać dostatecznie dużej grupy pacjentów z tym typem udaru mózgu. Aktualnie we współpracy z lekarzami z Wojskowego Instytutu Medycznego zajmujemy się zbieraniem danych pacjentów z udarem niedokrwiennym. Ważne jest zgromadzenie i analiza analogicznych danych, tzn. badanie 24h Holter EKG dostatecznie dobrej jakości wykonany w ciągu pierwszych 7 dni od wystąpienia objawów udaru.

Trzecim problemem, który zauważono podczas prac zaprezentowanych w rozdziale 7 jest fakt, iż grupa pacjentów z udarem pnia mózgu była zbyt mała, aby można było wykonać metodologicznie poprawne badanie. W celu sprawdzenia zachowania się parametru Sample Entropy w grupie pacjentów z udarem pnia mózgu należałoby zwiększyć liczebność



tej grupy.

Ostatnim, ale jednocześnie jednym z najważniejszych ograniczeń niniejszej pracy jest fakt, iż w badaniach brakowało grupy kontrolnej. Należałoby znaleźć odpowiednio dopasowaną pod względem wieku, płci, rasy, innych chorób współistniejących grupę kontrolną dla pacjentów z udarem mózgu. Dzięki temu można by było porównać długości najdłuższych słów w nocnych zapisach zmienności rytmu serca zdrowych osób i pacjentów z udarem mózgu. Możliwe, że analiza długości najdłuższego słowa w grupie kontrolnej przyczyniłaby się do lepszego zrozumienia i fizjologicznej interpretacji zaproponowanej w niniejszej pracy metody.

## Literatura

- [1] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, et al . Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-639.
- [2] Li L, Scott CA, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century: Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke*. 2020;51(5):1372–1380.
- [3] Polskie Towarzystwo Neurologiczne. *Strategiczne kierunki rozwoju neurologii*; [Dostęp: 15-05-2023]. Dostępne z: [https://ptneuro.pl/sites/scm/files/2021-10/Załączniki do protokołu ZG z dnia 30.04.2021-Strategiczne kierunki rozwoju neurologii w Polsce.pdf](https://ptneuro.pl/sites/scm/files/2021-10/Załączniki%20do%20protokołu%20ZG%20z%20dnia%2030.04.2021-Strategiczne%20kierunki%20rozwoju%20neurologii%20w%20Polsce.pdf).
- [4] Aftyka J, Staszewski J, Dębiec A, Pogoda-Wesołowska A, Żebrowski J. Heart rate variability as a predictor of stroke course, functional outcome, and medical complications: A systematic review. *Frontiers in physiology*. 2023;14:1115164.
- [5] Sacco RL, Kasner SE, Broderick J, Caplan L, Connors J, Culebras A, et al . An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
- [6] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-80.
- [7] Allen LM, Hasso AM, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America*. 2012;32(5):1285–1299.
- [8] Panuganti KK, Tadi P, Lui F. Transient Ischemic Attack. *StatPearls*; 2022.
- [9] Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the 'common' neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326–337.
- [10] Hajat C, Tilling K, Stewart JA, Lemic-Stojcevic N, Wolfe CD. Ethnic differences in risk factors for ischemic stroke: a European case-control study. *Stroke*. 2004;35(7):1562–1567.

- [11] Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, Berglund G, Janzon L, Engström G. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke*. 2007;38(10):2681–2685.
- [12] Warlow CP. *Epidemiology of stroke*. Lancet; 1998.
- [13] Bak S, Sindrup SH, Alslev T, Kristensen O, Christensen K, Gaist D. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke*. 2002;33(9):2263–2269.
- [14] Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke*. 2004;35(4):831–836.
- [15] Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(10):2475–2481.
- [16] Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25(10):1977–1984.
- [17] Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al . Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(6):1583–1633.
- [18] Broła W, Węgrzyn W. Jakość życia po udarze mózgu. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej*. 2006;3:161–168.
- [19] Szczerbińska K. Udział rodziny w realizacji opieki nad osobami starszymi. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*. 2003;1:77–87.
- [20] Vestling M, Tufvesson B, Iwarsson S. Indicators for return to work after stroke and the importance of work for subjective well-being and life satisfaction. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2003;35:127–131.
- [21] Morawka JM, Gutysz-Wojnicka A. Problemy opiekunów chorych po udarze mózgu. *Udar Mózgu*. 2008;10:83–90.

- [22] Chalos V, van der Ende NA, Lingsma HF, Mulder M, Venema E, Dijkland SA, et al . National Institutes of Health Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(1):282–290.
- [23] Muchada M, Rubiera M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Kallas J, et al . Baseline National Institutes of Health stroke scale-adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(4):1059–1063.
- [24] Kasner, SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *The Lancet Neurology*. 2006;5:603–612.
- [25] Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.
- [26] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
- [27] Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*. 2017;5:258.
- [28] Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained*. Remedica; 2004.
- [29] Stauss HM. Heart rate variability. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2003;285(5):R927–R931.
- [30] Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al . Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American journal of physiology*. 1985;248:H151–H153.
- [31] Bochenek A, Reicher M. *Anatomia Człowieka Tom V*. PZWL; 1989.
- [32] Akinrodoye MA, Lui F. Neuroanatomy, Somatic Nervous System. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. .
- [33] Traczyk W. *Fizjologia człowieka w zarysie*. PZWL; 2007.
- [34] Jörg J. *Diagnostyka autonomicznego układu nerwowego i zaburzeń snu*. Wydawnictwo Medyczne Urban Partner; 2006.

- [35] Jaworek J. Podstawy fizjologii medycznej. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2012.
- [36] Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in medicine*. 2009;3(4):363–383.
- [37] Li C, Meng X, Pan Y, Li Z, Wang M, Wang Y. The Association Between Heart Rate Variability and 90-Day Prognosis in Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *Frontiers in neurology*. 2021;12:636474.
- [38] De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: an underexplored therapeutic area? *Journal of the neurological sciences*. 2015;348:24–34.
- [39] Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Landucci Pellegrini L, Prontera C, et al . Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta neurologica Scandinavica*. 2000;102(5):2317–321.
- [40] Sposato LA, Klein FR, Jauregui A, Ferrua M, Klin P, Zamora R, et al . Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:210-6.
- [41] Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 2004;35:22094-8.
- [42] Davies KJ. Adaptive homeostasis. *Molecular aspects of medicine*. 2016;49:1-7.
- [43] Lloyd D, Aon MA, Cortassa S. Why homeodynamics, not homeostasis? *The Scientific World Journal*. 2001;1:133-45.
- [44] Mazur R, Osiński G, Trzcińska M, Klimarczyk M. Systemy nieliniowe w mózgowiu. In: *Neurologia kliniczna w praktyce. Homeostaza mózgu*. ASPEKTSPRESS; 2017. .
- [45] Salet N, Visser M, Stam C, Smulders YM. Stroboscopic light effects during electronic dance music festivals and photosensitive epilepsy: a cohort study and case report. *BMJ Open*. 2019;9:e023442.
- [46] Ivanov P. The New Field of Network Physiology: Building the Human Physiologie. *Frontiers in Network Physiology*. 2021;1:2674-0109.
- [47] Liu K, Bartsch R, Lin A, Mantegna R, Ivanov P. Plasticity of brain wave network interactions and evolution across physiologic states. *Frontiers in Neural Circuits*. 2015;9:1662-5110.

- [48] Faes L, Nollo G, Jurysta F, Marinazzo D. Information dynamics of brain–heart physiological networks during sleep. *New Journal of Physics*. 2014;16(10):105005.
- [49] Marsh D, Postnov D, Sosnovtseva O, Holstein-Rathlou N. The nephron-arterial network and its interactions. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019;316(5):F769-84.
- [50] Manea M, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis–Review Article. *Journal of medicine and life*. 2015;8(3):266–271.
- [51] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
- [52] Andrzejewska M, Żebrowski J, Rams K, Ozimek M, Baranowski R. Assessment of time irreversibility in a time series using visibility graphs. *Frontiers in network physiology*. 2022;2:877474.
- [53] Peltola MA. Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. *Frontiers in physiology*. 2012;3:148.
- [54] Welch PD. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Signal Processing*. 1987;35:23-31.
- [55] Ernst G. Heart rate variability. Springer; 2014.
- [56] Pawlak-Buś K, Kołodziejczyk-Feliksik M, Czerwiński-Mazur P, Moczko J, Kramer L, Nikisch E, et al . Zmienność rytmu zatokowego - interpretacja patofizjologiczna i metodologia pomiarów. *Cardiology Journal*. 2003;10:719-26.
- [57] Maciorowska M, Krzesiński P. Ocena zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — przegląd systematyczny. *Folia Cardiologica*. 2018;13(5):428–434.
- [58] Billman GE. The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Frontiers in physiology*. 2013;4:222.
- [59] Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in physiology*. 2013;4:26.
- [60] Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals. *Biomedizinische Technik Biomedical engineering*. 2006;51(4):272–275.

- [61] Porta A, Casali KR, Casali AG, Gnecci-Ruscione T, Tobaldini E, Montano N, et al . Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008;295(2):R550–R557.
- [62] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(6):H2039–H2049.
- [63] Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82–87.
- [64] Kurths J, Voss A, Saparin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos*. 1995;5(1):88-94.
- [65] Piskorski J, Guzik P. Filtering Poincaré plots. *Computational Methods in Science and Technology*. 2005;11(1):39-48.
- [66] Piskorski J, Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Medical and biological engineering and computing*. 2011;49(11):1289–1297.
- [67] Costa MD, Peng CK, Goldberger AL. Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time irreversibility measures. *Cardiovascular engineering*. 2008;8(2):88-93.
- [68] Petelczyc M, Czechowski Z. Effect of nonlinearity and persistence on multiscale irreversibility, non-stationarity, and complexity of time series-Case of data generated by the modified Langevin model. *Chaos*. 2023;33(5):053107.
- [69] Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gnecci-Ruscione T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007;293(1):H702–H708.
- [70] Aftyka J, Staszewski J, Dębiec A, Pogoda-Wesołowska A, Żebrowski J. Can HRV Predict Prolonged Hospitalization and Favorable or Unfavorable Short-Term Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke? *Life*. 2023;13(4):856.
- [71] Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995;310(6973):170.

- [72] Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. Academic press; 1988.
- [73] Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of graduate medical education*. 2012;4(3):279–282.
- [74] Aftyka J, Staszewski J, Dębiec A, Pogoda-Wesołowska A, Kowalska A, Jankowska A, et al . The Hemisphere of the Brain in Which a Stroke Has Occurred Visible in the Heart Rate Variability. *Life*. 2022;12(10):1659.
- [75] Kleiger R, Stein P, Bigger J. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(1):88-101.
- [76] Castiglioni P, Parati G, Faini A. Information-Domain Analysis of Cardiovascular Complexity: Night and Day Modulations of Entropy and the Effects of Hypertension. *Entropy*. 2019;21(6):550.
- [77] Costa MD, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical review E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics*. 2005;71:021906.
- [78] Lalkhen AG, McCluskey A. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing education in anaesthesia critical care and pain*. 2008;8(6):221-3.
- [79] Porta A, Gnecci-Ruscione T, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N. Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt. *Journal of applied physiology*. 2007;103(4):1143–1149.
- [80] Klingelhöfer J, Sander D. Cardiovascular consequences of clinical stroke. *Bailliere's clinical neurology*. 1997;6(2):309–335.
- [81] Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport*. 2004;15(2):357–361.
- [82] Lager I. The insulin-antagonistic effect of the counterregulatory hormones. *Journal of internal medicine Supplement*. 1991;735:41-7.
- [83] Saxena A, Prasad R, Verma K, Saxena S. Factors predicting length of hospital stay in acute stroke patients admitted in a rural tertiary care hospital. *Journal of Gerontology and Geriatric Research*. 2016;5(2):003.



- [84] Sehn M, Ledur F, Sehn I, Sehn B, Rauber R, Almeida, L. Factors that can influence the length of hospital stay in patients with Ischemic Stroke. *Research, Society and Development*. 2021;10(8):e20710817107.
- [85] Soliński M, Kuklik P, Gierałtowski J, Baranowski R, Graff B, Żebrowski J. The effect of persistent U-shaped patterns in RR night-time series on the heart rate variability complexity in healthy humans. *Physiological measurement*. 2020;41(6):065001.
- [86] Karjalainen J, Viitasalo M. Fever and cardiac rhythm. *Archives of internal medicine*. 1986;146(6):1169-71.
- [87] Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1971;32(2):266-84.
- [88] Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Current opinion in psychology*. 2015;5:13-7.
- [89] Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiology international*. 2012;29(6):757-68.

## Spis rysunków

1	Przykładowy wykres Poincaré. Rytm zatokowy; zdrowa, dorosła osoba; 19746 interwałów NN. Wykres wraz z opisaną na punktach elipsą zostały wygenerowany w środowisku Python przy użyciu funkcji <i>poincare</i> z pakietu <i>pyhrv.nonlinear</i> . . . . .	27
2	Przykładowy wykres DFA dla osoby, której wykres Poincare zaprezentowani na rys. 1. Rytm zatokowy; zdrowa, dorosła osoba; 19746 interwałów NN. Wykres wygenerowano w środowisku Python przy użyciu funkcji <i>dfa</i> z pakietu <i>pyhrv.nonlinear</i> . . . . .	31
3	Fragment tachogramu z zaznaczonymi granicami poszczególnych symboli opisanymi w równaniu 12. . . . .	32
4	Klasyfikacja wzorców. Przydzielenie utworzonych słów do jednej z 4 zdefiniowanych grup. . . . .	34
5	Fragment tachogramu z zaznaczonym najdłuższym słowem, tzn. najdłuższym ciągiem sąsiednich identycznych symboli. . . . .	37
6	Macierz wzajemnych korelacji Spearmana parametrów analizy HRV oraz korelacja Spearmana lokalizacji udaru niedokrwiennego mózgu w półkuli prawej lub lewej z parametrami analizy HRV. . . . .	45
7	Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie częstotliwości zmienności rytmu serca w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	46
8	Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie czasu zmienności rytmu serca w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	47
9	Wykresy pudełkowe porównujące parametry nieliniowej analizy zmienności rytmu serca w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	48
10	Wykres pudełkowy porównujący wartości Sample Entropy w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli mózgu (RH). Na wykresie symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	49

11	Wykresy punktowe porównujące Sample Entropy w grupie osób z udarem niedokrwiennym lewej i prawej półkuli mózgu. Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	50
12	Zmiana czułości i specyficzności w zależności od wartości Sample Entropy.	52
13	Zmiana czułości i specyficzności w zależności od wartości Sample Entropy po filtracji 3 przypadków odstających z grupy pacjentów z udarem prawej półkuli mózgu. . . . .	53
14	Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie czasu zmienności rytmu serca w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru mózgu. Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	64
15	Wykresy pudełkowe porównujące parametry liniowej analizy w dziedzinie częstotliwości zmienności rytmu serca w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru mózgu. Na wykresach symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	65
16	Wykres pudełkowy porównujący wartości Sample Entropy w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru mózgu. Na wykresie symbolem kropki zaznaczono wartości poszczególnych pacjentów. . . . .	65
17	Wykres pudełkowy porównujący długość najdłuższego słowa w nocnym zapisie w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem niedokrwienego udaru mózgu. Pojedyncze punkty reprezentują długość najdłuższego słowa pojedynczego pacjenta. . . . .	67
18	Wykres pudełkowy porównujący czas trwania najdłuższego słowa w nocnym zapisie w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem niedokrwienego udaru mózgu. Pojedyncze punkty reprezentują długość najdłuższego słowa pojedynczego pacjenta. . . . .	68
19	Wykres rozrzutu przedstawiający liczbę dni hospitalizacji w zależności od długości najdłuższego słowa w sygnale. Pojedynczy punkt reprezentuje dane konkretnego pacjenta. . . . .	69

## Spis tabel

1	Podstawowa charakterystyka badanych grup — lokalizacja ogniska udaru w prawej lub lewej półkuli mózgu. Wyniki zaprezentowano jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe dla zmiennych ilościowych i $n(\%)$ dla zmiennych jakościowych. Skróty: ASPECTS — Alberta stroke program early CT score; TIA — przemijający napad niedokrwienny; mRS — zmodyfikowana skala Rankina; NIHSS — skala udaru mózgu Narodowego Instytutu Zdrowia. Kolumna p-value: Test Manna-Whitneya. . . . .	41
2	Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami z udarem niedokrwiennym lewej (LH) i prawej (RH) półkuli mózgu. .	44
3	Tablica pomyłek. . . . .	51
4	Porównanie Sample Entropy wyznaczonego na danych dziennych vs. nocnych w każdej z analizowanych grup. Skróty: udar niedokrwienny lewej półkuli (LH), udar niedokrwienny prawej półkuli (RH). Wartości w kolumnie p-value wyznaczono za pomocą testu Manna-Whitneya, zaś Cohen's d prezentuje wielkość efektu. . . . .	54
5	Porównanie Sample Entropy pomiędzy grupą pacjentów z udarem niedokrwiennym lewej półkuli (LH) i prawej półkuli (RH) na danych dziennych i nocnych osobno. Wartości w kolumnie p-value wyznaczono za pomocą testu Manna-Whitneya, zaś Cohen's d prezentuje wielkość efektu. . . . .	54
6	Wyjściowa charakterystyka badanych grup — przebieg udaru mózgu. Skróty: TIA — przemijający napad niedokrwienny; BMI — Body Mass Index. Ze względu na małą liczebność nie porównano statystycznie ze sobą obu grup pod względem przyjmowanych leków antyarytmicznych: digoksyny lub innych leków antyarytmicznych. . . . .	60
7	Parametry kliniczne przebiegu udaru mózgu. Baseline — ocena podczas przyjęcia do szpitala; discharge — wartość wskaźnika przy wypisie ze szpitala; NIHSS — The National Institutes of Health Stroke Scale. . . . .	60
8	Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami z niekorzystnym przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu lub z korzystnym przebiegiem udaru. . . . .	63
9	Średnia, odchylenie standardowe i mediana odstępów NN między osobami z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu.	66
10	Średnia, kwartył pierwszy (Q1), mediana (Q2), kwartył trzeci (Q3) i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) długości najdłuższego słowa w grupie osób z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru niedokrwiennego mózgu.	67

11	Średnia, kwartył pierwszy (Q1), mediana (Q2), kwartył trzeci (Q3) i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) czasu trwania najdłuższego słowa między osobami z niekorzystnym i korzystnym przebiegiem udaru niedokrwienego mózgu. . . . .	68
12	Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami ze standardowym i przedłużonym czasem hospitalizacji według standardów obowiązujących w Polsce. W przypadku 8 osób brakowało informacji o czasie hospitalizacji. . . . .	70
13	Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami ze standardowym i przedłużonym czasem hospitalizacji według podziału ustalonego na podstawie Tabeli 7. W przypadku 8 osób brakowało informacji o czasie hospitalizacji. . . . .	70
14	Porównanie parametrów analizy liniowej i nieliniowej HRV między pacjentami z punktacją mRS $\leq 3$ i mRS $> 3$ . W przypadku 2 osób brakowało informacji o punktacji w skali mRS podczas wypisu. . . . .	71
15	Porównanie współczynników korelacji między parametrami analizy HRV a miarami klinicznymi. Wartości są reprezentowane jako X (Y), gdzie X — współczynnik korelacji, Y oznacza p-value. Korelację wyznaczono metodą Pearsona dla rozkładów normalnych obu zmiennych lub metodą Spearmana, gdy nie było spełnione założenie o rozkładzie normalnym. . . . .	72