

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

DYSCYPLINA NAUKOWA – NAUKI FIZYCZNE
DZIEDZINA NAUK – NAUKI ŚCISŁE I PRZYRODNICZE

Rozprawa doktorska

mgr inż. Małgorzata Andrzejewska-Ozimek

Nieodwracalność w czasie

w ocenie stanu układu krążenia człowieka.

Promotor

prof. dr hab. inż. Jan Jacek Żebrowski

WARSZAWA 2025

Podziękowania

Chciałabym podziękować wszystkim, którzy przyczynili się do powstania niniejszej rozprawy doktorskiej i wspierali mnie w czasie jej realizacji.

Na początku dziękuję serdecznie mojemu promotorowi, **prof. Janowi Żebrowskiemu**, za nieocenione wsparcie, cierpliwość i cenne wskazówki, które pozwoliły mi rozwijać się w ramach pracy badawczej. Nasza wieloletnia współpraca była dla mnie przygodą pełną ciekawych wyzwań naukowych.

Serdecznie dziękuję **prof. Rafałowi Baranowskiemu** z Narodowego Instytutu Kardiologii, **plk. prof. Pawłowi Krześcińskiemu** z WIM oraz **prof. Agnieszce Pawlak** z MSW za udostępnienie danych naukowych, które umożliwiły przeprowadzenie badań opisanych w tej rozprawie.

Dziękuję również koleżankom i kolegom z Zakładu Fizyki Układów Złożonych Wydziału Fizyki PW, a w szczególności **dr inż. Monice Petelczyc** oraz **dr. hab. inż. Teodorowi Buchnerowi**, z którymi miałam przyjemność współpracować podczas czasu spędzonego na uczelni. Wasza współpraca i wsparcie miały kluczowe znaczenie w trakcie mojej pracy nad tą rozprawą.

Szczególne podziękowania kieruję do mojej rodziny. Dziękuję mojej mamie, **Marii Andrzejewskiej**, i tacie **śp. Marianowi Andrzejewskiemu**, którzy przez cały czas wspierali mnie swoją miłością, wyrozumiałością i motywacją. Nie sposób pominąć mojego męża, **Mateusza Ozimka**, którego obecność, nieustanne wsparcie i cierpliwość były dla mnie źródłem siły w trakcie realizacji tej pracy. Dziękuję za wsparcie również mojemu **bratu Januszowi** oraz jego rodzinie.

Dziękuję również wszystkim moim znajomym, którzy zawsze znajdowali czas na rozmowę, wsparcie i dobrą radę, dzięki czemu mogłam zachować równowagę między życiem zawodowym a osobistym.

Streszczenie

Choroby układu krążenia stanowią jeden z problemów współczesnej cywilizacji. Według WHO są one główną przyczyną zgonów na świecie. Istnieje w związku z tym potrzeba opracowywania markerów pozwalających na szacowanie ryzyka związanego z tymi schorzeniami. W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej w tym celu zastosowano metody szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych uzyskanych z analizy zapisów nieinwazyjnego badania EKG. Nieodwracalność w czasie jest ściśle powiązana z pojęciem złożoności, które w przypadku organizmu człowieka można rozumieć jako stopień nieliniowych oddziaływań pomiędzy elementami całego układu. Spadek złożoności związany jest między innymi z wiekiem oraz ze stanami chorobowymi. Od strony fizyki pojęcie nieodwracalności wynika z kolei z drugiej zasady termodynamiki i może być rozpatrywane w kontekście produkcji entropii w stanie dalekim od równowagowego.

Do szacowania nieodwracalności w czasie wykorzystane zostały miary oparte na tzw. grafach widoczności. Jest to zbiór metod odwzorowujących szeregi czasowe na grafy, w których połączenia są zależne od przyjętych kryteriów widoczności i ich rozkład zależy od własności badanego sygnału. Umożliwia to wykorzystanie teorii grafów do badania m.in. zmienności rytmu serca, czy też innych interwałów czasowych odpowiadających np. procesom repolaryzacji mięśnia sercowego. Wyniki porównano z metodami liniowymi oraz indeksami asymetrii.

W rozprawie wykorzystane zostały do badań zapisy EKG pochodzące z baz Telemetric and Holter ECG Warehouse, Narodowego Instytutu Kardiologii-PIB w Aninie, Wojskowego Instytutu Medycznego i Ministerstwa Spraw Wewnętrznych. Zbadano schorzenia takie jak syndrom wydłużonego odstępu QT i kardiomiopatia przerostowa oraz wpływ na układ krążenia bezobjawowego przejścia COVID-19, a także przedstawiony został eksperyment, gdzie miary nieodwracalności wykorzystano do badań wysiłkowych. Metody zostały również sprawdzone na danych modelowych. Uzyskane rezultaty wskazują na różnice w poziomie nieodwracalności pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami ze schorzeniami układu krążenia. Jest ona większa u osób zdrowych. Wyniki są obiecujące w kontekście poszukiwania nowych markerów predykcyjnych lub diagnostycznych oraz markerów wysiłku fizycznego. Rozprawa potwierdza, że metody nieliniowe są obszarem, w którym należy rozwijać metody analizy sygnału.

Słowa kluczowe: zmienność rytmu serca, repolaryzacja, interwały QT, COVID-19, badania wysiłkowe, nieodwracalność, asymetria

Abstract

Cardiovascular diseases represent a significant challenge for modern society, with the World Health Organization (WHO) classifying them as the primary cause of mortality on a global scale. This underscores the necessity for the development of effective markers capable of assessing the risk associated with these conditions. The scope of this PhD Thesis focuses on methodologies for quantifying the irreversibility over time of time series derived from the analysis of non-invasive electrocardiogram (ECG) recordings. Irreversibility in time is closely related to the concept of complexity, which in the case of the human body can be understood as the degree of non-linear interactions between elements of the entire system. Complexity decrease is related, among other things, to age and to the states of the disease. From the physics perspective, the concept of irreversibility derives from the second law of thermodynamics and can be considered in the context of entropy production in a state far from equilibrium.

Measures based on the so-called visibility graphs have been used to estimate irreversibility over time. This is a set of methods that map time series into graphs, in which the connections depend on the adopted visibility criteria, and their distribution depends on the properties of the signal under study. Thus, it is possible to use graph theory to study heart rate variability or other time intervals corresponding, for example, to myocardial repolarization processes. These findings were then compared with those obtained through linear methods and asymmetry indices.

The present work is based on ECG records obtained from the Telemetric and Holter ECG Warehouse databases, the National Institute of Cardiology-PIB in Anin, the Military Medical Institute, and the Ministry of the Interior and Administration. Conditions such as long QT syndrome and hypertrophic cardiomyopathy were investigated, as well as the cardiovascular impact of asymptomatic SARS-CoV-2 infection, and an experiment was presented where measures of irreversibility were used for effort monitoring. These methods were also tested on model data, and the results showed differences in the level of irreversibility between healthy people and patients with cardiovascular problems, with the level being higher in healthy individuals. These results are promising in the search for new predictive, diagnostic, and exercise-related markers. This thesis confirms that non-linear methods are an area where signal analysis methods should be developed.

Keywords: heart rate variability, repolarization, QT intervals, COVID-19, exercise testing, irreversibility, asymmetry

Spis treści

1	Cele i motywacje pracy.....	11
2	Nieodwracalność w analizie szeregów czasowych	15
3	Metody szacowania nieodwracalności w czasie.....	23
3.1	Miary liniowe.....	23
3.2	Indeksy asymetrii	24
3.3	Grafy widoczności	25
3.3.1	Grafy widoczności.....	28
3.3.2	Grafy poziomej widoczności (HVG)	29
3.3.3	Skierowane grafy poziomej widoczności	30
3.3.4	Przekształcenia grafów widoczności	30
3.3.5	Nieodwracalność w czasie na przykładzie grafów widoczności	31
3.3.6	Przygotowanie danych.....	35
3.3.7	Analiza statystyczna	36
4	Wykorzystane dane medyczne	38
4.1	Baza THEW.....	40
4.2	Dane z Narodowego Instytutu Kardiologii.....	41
4.3	Dane z WIM oraz MSW.....	41
4.4	Badania wysiłkowe	42
5	Ocena stabilności wybranych metod	43
5.1	Analiza jednowymiarowych szeregów czasowych.....	43
5.2	Zależność od długości sygnału	48
5.3	Zależność od szerokości okna czasowego.....	49
5.4	Analiza nieodwracalności w czasie z wykorzystaniem danych zastępczych.....	50
5.5	Badanie sprzężeń danych syntetycznych	51
6	Analiza nieodwracalności w czasie na podstawie zapisów EKG metodą Holtera.....	57
6.1	Badanie nieodwracalności w czasie pacjentów z LQTS.....	57

6.1.1	Badanie własności grafów widoczności (VG) u pacjentów z LQTS	57
6.1.2	Analiza asymetrii szeregów czasowych u pacjentów z LQTS	60
6.1.3	Analiza nieodwracalności w czasie szeregów czasowych u osób z LQTS	65
6.1.4	Nieodwracalność w czasie dla LQTS z wykorzystaniem danych zastępczych	70
6.2	Badanie nieodwracalności w czasie pacjentów z kardiomiopatią przerostową	71
6.2.1	Grafy widoczności.....	72
6.2.2	Szacowanie asymetrii szeregów czasowych.....	72
6.2.3	Nieodwracalność w czasie u pacjentów z KP.....	76
6.2.4	Nieodwracalność w czasie z użyciem danych zastępczych.....	80
6.3	Badania dotyczące wpływu bezobjawowego przechorowania zakażenia COVID-19 na układ krążenia.....	81
6.3.1	Miary asymetrii	82
6.3.2	Grafy widoczności.....	85
6.3.3	Nieodwracalność w czasie	86
7	Zastosowanie metod grafów widoczności w badaniach wysiłkowych.....	90
7.1	Protokół badania	90
7.2	Przygotowanie danych	91
7.3	Wyniki dla grupy sportowców.....	94
8	Dyskusja.....	98
9	Bibliografia.....	103
10	Wykaz rysunków	113
11	Wykaz tabel	118

1 Cele i motywacje pracy

Celem rozprawy jest zbadanie cech nieodwracalności w szeregach czasowych sygnałów fizjologicznych, głównie pochodzących z badań układu krążenia. Efektem prac jest stworzenie nowych metod diagnostycznych układu krążenia człowieka. Wykorzystane w tym celu zostały miary złożoności oparte na grafach widoczności [1], indeksy asymetrii [2], [3] oraz szacowania wpływu niestacjonarności na uzyskane rezultaty (por. [4]).

W niniejszej rozprawie rozważane metody opierają się na analizie stopnia nieodwracalności w czasie szeregów czasowych. Sygnał jest uważany za nieodwracalny, gdy jego właściwości statystyczne zmieniają się po odwróceniu czasu. Jest to charakterystyczne dla systemów nierównowagowych i może być wykorzystane do badania złożoności, która charakteryzuje zdrowe organizmy [5]. Integracja tych metod z tradycyjnymi podejściami liniowymi daje nadzieję na znalezienie lepszych parametrów umożliwiających ocenę stanu zdrowia pacjenta tudzież wykrywanie wczesnych oznak zaburzeń w regulacji układu krążenia [5]. Wykonana została także analiza stopnia nieodwracalności w zależności od długości sygnałów oraz z wykorzystaniem szeregów czasowych pochodzących z modeli procesów stochastycznych. Przeprowadzone zostały również analizy dotyczące wpływu obecności niestacjonarności w sygnale, a także trendów w sygnałach fizjologicznych na działanie wykorzystywanych metod.

Badanie EKG jest metodą mierzącą aktywność elektryczną serca. Przedstawiana jest ona w sposób graficzny i rejestrowana z powierzchni ciała za pomocą elektrokardiografu [6], [7]. Badanie to jest nieinwazyjne. Aparaty służące do wykonywania pomiarów mogą być stacjonarne lub przenośne. Samo monitorowanie EKG metodą Holtera polega na ciągłej rejestracji sygnału w formie cyfrowej przez co najmniej 24h (aparat przenośny). Umożliwia ono dokładne analizowanie zmian w EKG w czasie pełnej aktywności pacjenta i podczas snu, dzięki której można znaleźć nieprawidłowości powiązane ze stanami chorobowymi układu krwionośnego.

Rytm serca jest sterowany przez wiele nieliniowych mechanizmów obecnych w organizmie, co pozwala na postawienie hipotezy mówiącej o tym, że ta złożona i wielowymiarowa struktura jest lepiej opisywana przez metody np. oceny nieodwracalności niż metody liniowe powszechnie stosowane w kardiologii [8]. Spośród wielu zaproponowanych w literaturze metod nieliniowych, do najbardziej znanych i stosowanych w praktyce należą entropia próby (z ang. Sample Entropy) oraz przekroje Poincaré. Pierwsza ze wspomnianych metod umożliwia estymację tempa produkcji informacji wytwarzanej przez układy dynamiczne [9]. Została ona

zapropozowana w 2000 roku przez J.S. Richmana i J.R. Moormana jako miara regularności szeregów czasowych [10] i wykorzystana następnie w pracy [11], gdzie zaobserwowano spadek entropii próby przed wystąpieniem sepsy noworodkowej. Jest to przykład badania, w którym wskazano, że miary nieliniowe mogą odzwierciedlać obciążenie chorobowe i być przydatne w ocenie rokowania. Drugi z przytoczonych przykładów, przekroje Poincaré, to metody pochodzące oryginalnie z teorii chaosu. W przypadku analizy zmienności rytmu serca są wykorzystywane jako metoda graficzna, która przedstawia zależność pomiędzy kolejnymi odstępami RR, gdzie każdy punkt na wykresie reprezentuje parę sąsiadujących interwałów RR (RR_i, RR_{i+1}) w układzie współrzędnych dwuwymiarowych [12]. Kształt rozkładu punktów pomiarowych różni się w zależności od tego, czy zapis pochodzi od osoby zdrowej czy też nie oraz od rodzaju schorzenia [12]. Przekroje Poincaré można wykorzystać do szacowania tempa zmian przyspieszeń i spowolnień rytmu serca, wiążąc je z interpretacją fizjologiczną dotyczącą wpływu układów współczulnego oraz przywspółczulnego [13]. Miary nieliniowe umożliwiają uzyskanie bogatszych informacji na temat badanych układów, w tym przypadku układu krążenia człowieka, lecz nie są też pozbawione wad. Wytyczne dotyczące analizy zmienności rytmu serca [8], które nie mają swojej aktualizacji od 1995 roku, określają metody nieliniowe jako obiecujące narzędzia do oceny HRV, wskazując równocześnie na brak standardów i pełnego zrozumienia ich możliwości.

Metody nieliniowe są również wykorzystywane w monitorowaniu wysiłku fizycznego. W tym obszarze szczególną popularnością cieszą się miary entropii, takie jak Sample Entropy (SampEn) czy Approximate Entropy (ApEn), które są powszechnie stosowane do analizy sygnałów biologicznych jako wskaźniki złożoności układów fizjologicznych [14], [15]. Miary te wykorzystywane są między innymi w ocenie zdolności wysiłkowych, odpowiedzi sercowo-oddechowej na wysiłek oraz w badaniach wpływu protokołów treningowych [16], [17], [18].

Metody nieliniowe, takie jak analiza DFA (z ang. *detrended fluctuation analysis*) umożliwiają określenie właściwości fraktalnych i korelacji krótko- i długozasięgowych, co pozwala na powiązanie badanych szeregów czasowych z modelami fizycznymi i dynamiką nieliniową [19], [20]. W szczególności wskaźnik alfa1 DFA jest użyteczny w monitorowaniu zmęczenia wywołanego wysiłkiem fizycznym, szczególnie w warunkach rzeczywistych, gdy możliwy jest równoczesny pomiar zewnętrznego obciążenia [21].

Złożoność układu fizjologicznego, postrzegana jako zdolność do adaptacji i interakcji z otoczeniem, jest ważnym aspektem interpretacji zmian w sygnałach fizjologicznych.

W kontekście tzw. sieci fizjologicznych badane są też interakcje między różnymi układami w odpowiedzi na bodźce, w tym wysiłek fizyczny [22], [23]. Przykłady zastosowań obejmują synchronizację fazową oddechu i odstępów RR, które zmniejszają się wraz z wiekiem, sugerując osłabienie sprzężenia sercowo-oddechowego [24] oraz analizę asymetrycznych powiązań między odstępami RR i QT [25].

Jednym z celów rozprawy jest stworzenie narzędzi diagnostycznych opartych na podstawowych prawach fizyki, które umożliwią lekarzom lepszą ocenę stanów chorobowych pacjentów. Cechy badania EKG takie jak jego łatwy dostęp dla pacjenta, powszechność wykorzystania oraz nieinwazyjność sprawiają, że stanowi ono narzędzie, które jest jednym z podstawowych sposobów diagnozy lekarskiej. Istnieje w związku z tym potrzeba rozwoju metod diagnostycznych, które zwiększą możliwości badań przesiewowych oraz przyspieszą wykrywanie schorzeń bądź innych stanów zagrożenia zdrowia. Z drugiej strony rozwój metod nieliniowych powinien iść w parze z opracowywaniem ich interpretacji fizjologicznej – jest to rozwiązanie, które umożliwi budowanie metod rozumianych przez lekarzy.

Badane w rozprawie metody nieliniowe mają na celu umożliwić rozpoznawanie różnic między osobami zdrowymi a cierpiącymi na choroby układu krążenia na podstawie EKG.

W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej sformułowane zostały następujące hipotezy badawcze:

- Wykorzystanie metod grafów widoczności pozwala na skuteczne i efektywne szacowanie nieodwracalności w czasie w fizjologicznych szeregach czasowych, na przykład w analizie interwałów RR pochodzących z zapisów EKG (ze szczególnym uwzględnieniem powtarzalności rezultatów, stabilności, odporności na szum, trendy).
- Metody grafów widoczności umożliwiają uzyskanie większej ilości informacji dotyczących badanych schorzeń niż metody liniowe oraz inne znane w literaturze metody szacowania nieodwracalności szeregów czasowych np. indeksy asymetrii.
- Możliwe jest zaproponowanie interpretacji fizjologicznej rezultatów otrzymywanych z wykorzystaniem grafów widoczności i innych metod szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych.

Struktura dokumentu została zaplanowana w następujący sposób. W rozdziale pierwszym przedstawione zostały cele i motywacje tej rozprawy. Następnie w rozdziale drugim opisany został zarys teorii niezbędnej do zrozumienia omawianych zagadnień, zwłaszcza w odniesieniu

do podłoża z medycyny oraz fizjologii. Znajduje się tam też materiał dotyczący bieżącego stanu wiedzy na temat wykorzystania, w głównej mierze grafów widoczności, w analizie EKG. W rozdziale trzecim zaprezentowane zostały wykorzystywane metody szacowania nieodwracalności w czasie. Rozdział czwarty zawiera opis wykorzystanych danych medycznych: pochodzących z bazy THEW, zasobów Narodowego Instytutu Kardiologii w Aninie oraz szpitala MSW i WIM. Rozdział piąty stanowi składową modelową badań i zawiera analizę rezultatów osiąganych z użyciem grafów widoczności dla sztucznie generowanych szeregów czasowych. W rozdziale szóstym i siódmym opisane zostały wyniki badań, których zbiorczą dyskusja stanowi przedmiot rozdziału ósmego. Rozprawę kończy bibliografia (rozdział 9) oraz spis rysunków i tabel.

Większość wyników i pomysłów przedstawionych w tej pracy stanowi element następujących publikacji:

[26] **M. Andrzejewska**, J. J. Żebrowski, K. Rams, M. Ozimek, R. Baranowski, „Assessment of time irreversibility in a time series using visibility graphs”, *Frontiers in Network Physiology*, t. 2, paź. 2022, doi: 10.3389/fnetp.2022.877474.

[27] **M. Andrzejewska**, M. Ozimek, K. Rams, T. Buchner, „Asymmetry of RR intervals and ECG amplitudes in LQTS patients”, w 2022 12th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2022, s. 1–2. doi: 10.1109/ESGCO55423.2022.9931345.

[28] **M. Andrzejewska**, T. Wróblewski, S. Cygan, M. Ozimek, M. Petelczyc, „From physiological complexity to data interactions—A case study of recordings from exercise monitoring”, *Chaos*, t. 34, nr 4, kwi. 2024, doi: 10.1063/5.0178750.

W ramach tych prac moim autorskim wkładem były obliczenia oraz analizy dotyczące miar nieodwracalności w czasie opartych na tzw. indeksach asymetrii, jak i grafach widoczności w zakresie, który został przedstawiony w tej rozprawie doktorskiej.

2 Nieodwracalność w analizie szeregów czasowych

Punktem wyjścia od strony fizyki statystycznej do rozważań na temat nieodwracalności jest druga zasada termodynamiki. Na jej podstawie można wnioskować, że w układach zamkniętych entropia, która może być rozważana jako miara nieuporządkowania i rozpraszania energii, zawsze wzrasta lub pozostaje stała w procesach odwracalnych [29], natomiast w układach otwartych, które nie są izolowane, entropia może maleć [29].

Procesy odwracalne są to procesy idealne, w których system powraca do stanu początkowego bez strat energii w postaci ciepła czy rozpraszania [29]. Są to procesy, które rzadko zachodzą i w rzeczywistości prawie wszystkie procesy są nieodwracalne. Przykładem takiego procesu może być np. gaz znajdujący się w zbiorniku, w jednej z jego części. W drugiej panuje próżnia i w pewnej chwili ściana rozdzielająca zbiorniki zostaje usunięta i gaz swobodnie wypełnia całą przestrzeń zbiornika. Proces ten jest nieodwracalny, ponieważ gaz spontanicznie rozpręża się w kierunku zwiększania swojej entropii, a odwrócenie tego procesu wymagałoby wykorzystania energii z zewnątrz [29], [30].

Z kolei przykładem procesu odwracalnego może być bardzo powolny (kwazistatyczny) proces izotermicznego sprężania gazu w cylindrze zamkniętym ruchomym tłokiem. W takim przypadku ciepło oddawane przez gaz jest równoważone przez ciepło odbierane przez otoczenie, a cały układ pozostaje w równowadze termodynamicznej [29], [30]. Zmiana entropii jest natomiast równa

$$dS = \frac{dQ}{T} \quad (2.1)$$

gdzie dQ jest formą różniczkową opisującą nieskończenie małe zmiany ilości ciepła.

Różnica entropii układu znajdującego po zmianie stanu z A do B wynosi z kolei [29]:

$$S(B) - S(A) \geq \int_A^B \frac{dQ}{T} \quad (2.2)$$

Równość odnosi się do procesów odwracalnych, za to znak większości dla procesów nieodwracalnych. Należy jednak zwrócić uwagę, że rozpatrywany jest tu układ izolowany, w którym procesy samorzutne zachodzą zawsze w tym kierunku, który powoduje wzrost entropii układu [31]. Jeżeli rozpatrujemy układ nieizolowany, to wtedy entropia może zarówno rosnąć, jak i maleć [29].

W procesach nieodwracalnych zmianę entropii układu możemy rozpatrywać jako sumę następujących składników [31], [32]:

$$dS = dS_e + dS_i \quad (2.3)$$

Składnik dS_e odpowiada entropii wymienionej z otoczeniem, a dS_i entropii wynikającej z procesów nieodwracalnych zachodzących w układzie. Jeżeli rozpatrzmy szybkość zmian entropii daną jako

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dS_e}{dt} + \frac{dS_i}{dt} \quad (2.4)$$

to drugi z czynników możemy opisać jako szybkość produkcji entropii w układzie [33]. Jest on zawsze większy bądź równy zero. W kontekście organizmów żywych warto zwrócić uwagę na stan, w którym entropia jest produkowana w tempie opisanym członem $\frac{dS_i}{dt}$, natomiast entropia całego układu jest stała: $\frac{dS}{dt} = 0$. Jest to tzw. stan stacjonarny, w którym produkcja entropii osiąga minimum lokalne [33], [34].

Jak wspomniałam, w rzeczywistości większość procesów w układach biologicznych jest nieodwracalna, co oznacza, że występuje produkcja entropii związana z rozpraszaniem energii [5]. Produkcja ta jest niezbędna do utrzymania funkcji życiowych, ponieważ układy biologiczne jako układy otwarte dążą do stanu stacjonarnego dalekiego od stanu równowagi termodynamicznej. W odniesieniu do układów biologicznych, które są układami otwartymi, procesy odwracalne i nieodwracalne odgrywają kluczową rolę w generowaniu zjawisk związanych z samoregulacją organizmu oraz jego adaptacją do warunków zewnętrznych.

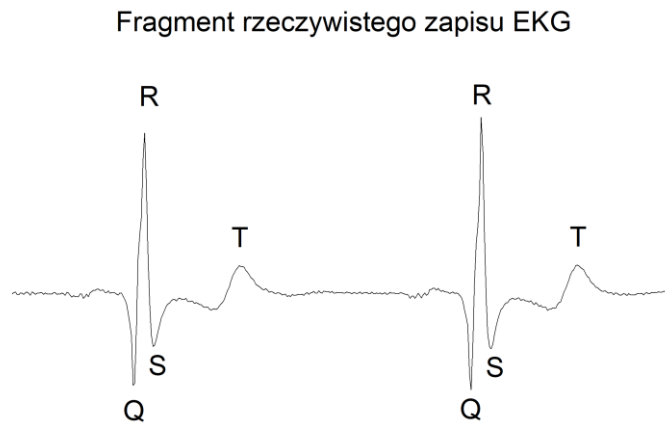
Ciało ludzkie może być rozpatrywane jako układ złożony, który składa się z wielu współpracujących ze sobą podsystemów, co skutkuje istnieniem nieliniowych interakcji między różnymi elementami. W takim organizmie dochodzi do ciągłego rozpraszania energii, powiązanego z wytwarzaniem entropii i utrzymywaniem się stanu nierównowagowego [5]. Uważa się również, że zdrowe systemy charakteryzują się większą złożonością ze względu na ich większą zdolność adaptacji do środowiska, w którym żyją. Rozpraszanie energii w takich systemach prowadzi do nieodwracalności procesów w dziedzinie czasu. Badania wykazały [35], że starzenie się i choroby mogą być związane ze zmniejszeniem tej złożoności w obrazie zmienności rytmu serca. Jeśli złożoność jest zbyt mała, może powodować utratę zdolności adaptacyjnych, ale jeśli jest zbyt duża, może również wskazywać na zły stan organizmu [5].

Analizę złożoności można wykorzystać do analizy zmienności rytmu serca (często używany skrót HRV, z ang. *heart rate variability*), będącej miernikiem zdolności układu autonomicznego do zarządzania procesami homeostazy (czyli utrzymania stanu równowagi w środowisku wewnętrznym organizmu) i adaptacji do warunków zewnętrznych. Wyniki sugerują [36], że nieodwracalność w czasie w krótkoterminowym HRV (analiza zapisów o czasie trwania zazwyczaj od 5 do 15 minut [37]) może być efektem w regulacji autonomicznej, a istotne przesunięcie równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku przewagi układu współczulnego (przy jednoczesnym wycofaniu aktywności układu przywspółczulnego) może zwiększać jej obecność. W kontekście HRV istotnymi czynnikami wpływającymi na nieodwracalność jest asymetria przyspieszeń i spowolnień rytmu serca oraz barorefleks [38], który jest jednym z mechanizmów w układzie krążenia mającym za zadanie utrzymać stały poziom ciśnienia krwi [39].

Metody nieliniowe, które obejmują analizę nieodwracalności w dziedzinie czasu, są coraz częściej wykorzystywane do analizy nieodwracalności zapisów częstości akcji serca lub ogólnie EKG [40], [41], [42]. Pozwalają one na lepsze zrozumienie złożoności układu regulacji sercowo-naczyniowej, uwzględniając spojrzenie z punktu widzenia fizyki statystycznej oraz dynamiki nieliniowej. Parametry liniowe, takie jak średnia i odchylenie standardowe odpowiednich interwałów czasowych czy widmo mocy w dziedzinie częstotliwości, są skorelowane ze sobą i mogą dostarczać informacji o ograniczonym zakresie [2], [43]. Metody nieliniowe, takie jak analiza entropii czy czasowej nieodwracalności, uzupełniają je, dostarczając dodatkowych informacji o badanym układzie. Przykładem mogą być wspomniane już przekroje Poincaré, które wspierają diagnostykę, tym samym zwiększając możliwości wizualizacji szeregów czasowych zmienności rytmu serca [12], [13].

W niniejszej rozprawie analizowane będą sygnały uzyskane w wyniku nieinwazyjnego badania EKG, które mierzy aktywność elektryczną serca. W rozdziale szóstym opisane zostały rezultaty badań, gdzie wykorzystane zostały EKG uzyskane w holterowskim badaniu 24-godzinnym. Badanie takie może trwać również dłużej np. kilka dni i służy ono do odnajdowania nieprawidłowości w EKG, które objawiają się tylko w konkretnych sytuacjach np. podczas stresu, wysiłku czy snu i mogą zostać niezauważone podczas krótkiego badania [44]. Do innego rodzaju badania EKG należą pomiary przedstawione w rozdziale siódmym. W tym przypadku wykorzystane zostało EKG dla próby wysiłkowej, które trwało kilka minut.

W skład zapisu EKG wchodzi tzw. załamki, które odpowiadają depolaryzacji bądź repolaryzacji określonych obszarów serca [7]. Określone są one kolejnymi literami alfabetu: P, Q, R, S, T oraz U. Przykładowy schematyczny rysunek EKG został przedstawiony na rys. 2.1.



Rysunek 2.1 Przykładowy zapis pochodzący z badania EKG osoby podczas próby wysiłkowej (fragment pochodzi z fazy spoczynku). Na rysunek naniesiono widoczne załamki. Warto zauważyć, że załamki P oraz U są trudno widoczne.

W rozprawie szacowana była nieodwracalność w czasie następujących szeregów czasowych, które są zdefiniowane jako interwały odległości w czasie pomiędzy odpowiednimi załawkami w EKG:

Interwały RR: odległość pomiędzy dwoma kolejnymi załawkami R. Szereg czasowy tych interwałów pozwala na opisywanie zmienności rytmu serca [6]. Załamek R to najwyższy i najbardziej charakterystyczny punkt zespołu QRS, który odzwierciedla depolaryzację komórek serca. Interwał RR mierzy czas między dwoma kolejnymi skurczami serca.

Interwały QT: jest to odległość w czasie pomiędzy początkiem załamka Q a końcem załamka T, odpowiada ona czasowi aktywności procesów repolaryzacji oraz depolaryzacji mięśnia sercowego [6], [45]. Poprawne wyznaczenie końca załamka T stanowi wyzwanie, tym bardziej, gdy przygotowywany jest automatyczny skrypt wykonujący to zadanie dla dłuższych szeregów czasowych [46]. Sytuacji nie poprawia również obecność w sygnale szumu, przez co pewnym rozwiązaniem staje się badanie interwału QT peak, oznaczonego jako QT_p , który jest zdefiniowany jako odległość w czasie pomiędzy początkiem załamka Q a maksimum załamka T, które jest łatwiejsze do odnalezienia.

Interwały DI: zdefiniowane są jako odległość pomiędzy końcem załamka T a początkiem załamka Q z kolejnego zespołu QRS. Inaczej w literaturze może być on znajdowany pod określeniem załamka TQ [47]. DI odpowiada okresowi rozkurczu serca, podczas którego mięsień sercowy ulega relaksacji, a komory serca wypełniają się krwią. W praktyce badanie odstępów DI może stanowić istotny wskaźnik czasu regeneracji serca przed kolejnym cyklem pracy, co jest istotne dla oceny podatności na arytmie [48]. Zmiany długości TQ mogą być także użyteczne w badaniach farmakologicznych, szczególnie w ocenie działania leków na ryzyko arytmii. Skrócone interwały TQ lub wzrost stosunku interwałów QT/TQ wskazują na zwiększone obciążenie serca i możliwość wystąpienia niestabilności rytmu [49].

Ze względu na to, że istnieje prosta zależność $RR = QT + DI$ w dalszych analizach wartości interwałów DI zostały przesunięte o jeden interwał czasowy względem innych zmiennych [50].

Oprócz samych interwałów wartość diagnostyczną stanowią również wartości amplitud poszczególnych załamek. W szczególności w tej rozprawie rozważono szeregi czasowe amplitud zespołów QRS oraz załamek T w kontekście jednego ze schorzeń (wydłużony odstęp QT, LQTS, z ang. *Long QT Syndrome*, zespół wydłużonego odstępu QT). Amplituda zespołu QRS mówi o tym, jakie napięcie jest mierzone podczas depolaryzacji komórek serca [7]. Małe wartości mogą świadczyć o obecności płynu w osierdziu, lecz także być związane z otyłością bądź rozedmą płuc [7]. Duże amplitudy, w zależności od odprowadzenia, w którym są one oceniane, wiązać można z przerostem lewej bądź prawej komory, a także w poważniejszych przypadkach z podejrzeniem zawału ściany tylnej serca [7]. Odnośnie do wysokości załamka T, to w tym przypadku nie ma określonej normy na jego wysokość, lecz mimo to podwyższone załamki można wiązać m.in. z hiperkaliemią (podwyższony poziom potasu) lub ostrym zespołem wieńcowym. Z kolei za niskie załamki T mogą być skutkiem m.in. niedoczynności tarczycy bądź hipokaliemii (za niski poziom potasu) [7].

Podsumowując, zapis EKG jest źródłem wielu cennych informacji na temat stanu zdrowia osoby badanej, które mogą być uzyskane poprzez to nieinwazyjne badanie. Pomiar holterowski (24-godzinne i dłuższe) według bieżących zaleceń są wykonywane u pacjentów z objawami sugerującymi okresowo występujące zaburzenia rytmu np. omdlenia, zawroty głowy, kołatanie serca [45]. Badania takie są również cenne przy genetycznie uwarunkowanych chorobach serca, jak i w celu stratyfikacji ryzyka arytmii, oraz nagłego zgonu [45]. Bardzo szybko rozwija się również miniaturyzacja takich urządzeń i możliwości wykonywania EKG poprzez urządzenia tzw. elektroniki ubieralnej jak smartwatche. Metody holterowskie polegają

na ciągłej rejestracji EKG przez dłuższy czas, w przeciwieństwie do standardowego EKG polegającego na krótkotrwałym (zwykle 2–15 minut) rejestrowaniu aktywności elektrycznej serca w warunkach spoczynku lub w trakcie testów wysiłkowych.

Badania nad wpływem różnych chorób na stan układu krążenia stanowią kluczowy obszar zainteresowania współczesnej medycyny, pozwalając lepiej zrozumieć mechanizmy patofizjologiczne oraz opracować skuteczniejsze metody diagnostyki i leczenia. W niniejszej rozprawie doktorskiej skoncentrowano się na analizie trzech chorób: zespołu wydłużonego QT (LQTS), kardiomiopatii przerostowej (KP) oraz COVID-19. LQTS i kardiomiopatia przerostowa to choroby układu krążenia o podłożu genetycznym lub związanym z nieprawidłowościami w budowie, lub funkcji serca. Z kolei COVID-19 jest wywoływana wirusem SARS-CoV-2 chorobą zakaźną, która pierwotnie atakuje układ oddechowy, ale może istotnie wpływać na funkcjonowanie układu krążenia [51]. Pomimo różnic w pochodzeniu i przebiegu, każda z tych chorób oddziałuje na układ krążenia w sposób mogący prowadzić do poważnych powikłań zdrowotnych.

W literaturze znaleźć można wiele publikacji naukowych, w których wykorzystano pojęcie nieodwracalności w czasie w badaniach EKG o różnym charakterze. Przedstawione zostaną wybrane z nich. Analiza istniejącej literatury pozwala nie tylko zaprezentować kontekst badawczy i wszechstronność zastosowań omawianych metod, ale także zidentyfikować ich ograniczenia oraz potencjalne obszary do dalszego rozwoju. Jest to tylko niewielki wybór spośród bogatej, zwłaszcza w kontekście indeksów asymetrii, literatury.

Indeks Porty P% do badania asymetrii czasowej krótkich zapisów zmienności rytmu serca został zaproponowany w [52], razem z indeksem Guzika G% [53] oraz Ehlersa [54], wykorzystywane są do badania zmian w przyspieszeniach i spowolnieniach tempa skurczów serca. Mogą być one powiązane ze zmianami w równowadze pomiędzy częścią współczulną i przywspółczulną autonomicznego układu nerwowego. Aczkolwiek jak wskazano w [55] prosta interpretacja spowolnień jako efektów układu przywspółczulnego, a przyspieszeń jako działania układu współczulnego jest znacznym uproszczeniem, a sama dynamika zachodzących procesów jest znacznie bardziej skomplikowana.

Metody szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych są szeroko wykorzystywane w literaturze naukowej w kontekście analizy EKG oraz innych sygnałów fizjologicznych. W pracy [56] autorzy pokazali, że wykorzystanie indeksów Porty oraz Guzika dla różnych opóźnień czasowych (analizowane wtedy są różnice pomiędzy kolejnymi

interwałami RR w postaci $\Delta RR = RR_{i+\tau} - RR_i$, gdzie τ to parametr opóźnienia) może być użytecznym narzędziem do oceny wpływu obniżonej dostępności tlenu (hipoksji) na autonomiczny układ nerwowy. Wyniki wykazały istotny wzrost wartości P% podczas hipoksji w porównaniu z wartością wyjściową oraz ich korelację z parametrami oddechowymi, co może wskazywać na związek między regulacją autonomiczną a odpowiedzią oddechową na hipoksję. Jednak asymetrie można obserwować nie tylko w krótkich zapisach, lecz również w długich, niestacjonarnych 24-godzinnych zapisach interwałów RR u zdrowych osób [57]. Wyniki te wskazują, że asymetria w długich zapisach może mieć zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów, oferując nowe wskaźniki opisujące regulację autonomiczną układu sercowo-naczyniowego. Badane są również zapisy bardzo młodych osób – w [58] pokazano, że indeks Porty był w stanie wykryć przesunięcie równowagi współczulno-przywspółczulnej w kierunku dominacji układu współczulnego u noworodków. Z kolei w [59] miary asymetrii wykorzystane zostały do oceny reakcji organizmu na zmiany pozycji ciała. Badanie indeksów Porty i Guzika dla rytmu serca oraz ciśnienia krwi wskazało na różnice pomiędzy grupą kontrolą kobiet zdrowych a tych, które cierpią na omdlenia wazowagalne [60]. Potwierdza to, że parametry te mogą dostarczać informacji o mechanizmach regulacji autonomicznej.

Metody oparte na grafach widoczności wykorzystano w [61] do znalezienia różnic w nieodwracalności w czasie szeregów czasowych samego EKG, jak również interwałów RR pomiędzy zdrowymi a osobami z migotaniem przedsionków oraz zastoinową niewydolnością serca. W tym celu użyty był estymator tempa produkcji entropii i rozbieżność Kullbacka-Leiblera (w skrócie KLD). Okazuje się, że rozbieżność ta jest większa u osób zdrowych, lecz wyzwaniem stanowi rozróżnianie stanów chorobowych. Teorię grafów widoczności zastosowano także do analizy tętna osób, które uprawiały różne rodzaje medytacji [40].

Grafy widoczności w kontekście analizy EKG są również wykorzystywane z powodzeniem inaczej niż tylko do analizy szeregów czasowych interwałów. Graf utworzony na podstawie EKG może być potraktowany jako dana wejściowa dla modeli grafowych sieci neuronowych (GNN, z ang. Graph Neural network) i być użytym do stworzenia klasyfikatora rozpoznającego arytmie [62]. Podobne podejście zastosowano w pracy [63], gdzie dane dotyczące wag węzłów oraz macierzy sąsiedztwa użyte zostały jako zestawy cech. Posłużyły one następnie za dane wejściowe do modeli klasyfikatorów ResNet [64] i Inception [65].

Przegląd tych prac wskazuje na szerokie zastosowanie metod szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych pochodzących z analizy EKG i jego pochodnych.

W ramach tej rozprawy doktorskiej podjęto próbę określenia zakresu stosowalności i możliwości wykorzystania metod szacowania nieodwracalności w czasie, zwłaszcza w kontekście tzw. grafów widoczności, na trzy sposoby. Pierwszym z nich było badanie sztucznie generowanych szeregów czasowych jednowymiarowych oraz wielowymiarowych. Następnie zbadane zostały zapisy EKG pochodzące z badania holterowskiego. Trzecim zestawem danych były krótkie EKG z badania osób zdrowych (sportowców z sekcji koszykarskiej PW) w celu określenia możliwości użycia grafów widoczności jako markerów wydolności organizmu.

3 Metody szacowania nieodwracalności w czasie

W tym rozdziale opisane zostaną metody, które wykorzystano do określenia stopnia nieodwracalności w czasie badanych szeregów czasowych. W rozdziale 3.2 przedstawiono podstawowe metody bazujące na zliczaniu znaków różnic wartości pomiędzy kolejnymi interwałami. Są to tak zwane indeksy asymetrii. Następnie wprowadzono elementarne pojęcia z teorii grafów. Na bazie tej wiedzy zdefiniowane zostały grafy widoczności oraz ich różne warianty, w tym te, które uwzględniają kierunek strzałki czasu. Ostatnia wspomniana grupa grafów widoczności umożliwia obliczanie nieodwracalności w czasie poprzez m.in. pomiar rozbieżności pomiędzy odpowiednimi rozkładami prawdopodobieństwa wierzchołków grafów.

Celem badań było szacowanie nieodwracalności w czasie szeregów czasowych wybranych interwałów uzyskanych z analizy EKG. Każdy taki szereg można przedstawić jako zbiór kolejnych wartości $X(t) = \{x_1, x_2, x_3, \dots, x_N\}$, gdzie N oznacza liczbę punktów danych w szeregu czasowym. Należy również zwrócić uwagę, że dane te nie są równomiernie próbkowane i w ramach przygotowania nie wykonano żadnego przepróbkowania. W związku z tym każdej z wartości x_i odpowiada numer interwału n_i a nie chwila czasu t_i , w której została ona zmierzona. Każdą daną możemy w związku z tym zdefiniować jako parę (n_i, x_i) .

3.1 Miary liniowe

W celu porównania, jaką informację można uzyskać z analizy szeregów czasowych za pomocą markerów nieliniowych, przedstawiono również rezultaty dla dwóch podstawowych miar liniowych, którymi są:

- średnia arytmetyczna zdefiniowana dla szeregu $X(t)$ o liczbie próbek N jako:

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

- odchylenie standardowe zdefiniowane dla szeregu $X(t)$ o liczbie próbek N jako:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}} \quad (3.2)$$

gdzie μ oznacza wartość oczekiwaną.

3.2 Indeksy asymetrii

Zanim podane zostaną definicje każdego z indeksów należy wprowadzić Δx jako następującą różnicę pomiędzy kolejnymi wartościami szeregów czasowych:

$$\Delta x = x_i - x_{i+1} \quad (3.3)$$

Jest to o tyle istotne, że w zależności od publikacji naukowej może ona być również zdefiniowana jako $x_{i+1} - x_i$, natomiast i jest indeksem kolejnego interwału $i = 1, 2, 3, \dots, N$. W ramach badań przeprowadzonych w tej pracy utrzymana została definicja jak w równaniu 3.3.

Indeks Porty $P\%$ [2], [36] wskazuje na procentową zawartość ujemnych zmian wartości kolejnych interwałów w stosunku do wszystkich niezerowych różnic:

$$P\% = \frac{N(\Delta x^-)}{N(\Delta x \neq 0)} \cdot 100\% \quad (3.4)$$

Wartości indeksu $P\%$ znacznie różniące się od 50% wskazują na nieodwracalność w czasie danego szeregu czasowego. Zakres przyjmowanych wartości zmienia się od 0% do 100%.

Indeks Guzika $G\%$ [2], [3], [36] natomiast jest zdefiniowany jako suma kwadratów dodatnich różnic pomiędzy kolejnymi wartościami interwałów w stosunku do sumy wszystkich kwadratów różnic (równanie 3.5):

$$G\% = \frac{\sum_{i=1}^{N(\Delta x^+)} \Delta x^{+2}(i)}{\sum_{i=1}^{N(\Delta x)} \Delta x^2(i)} \cdot 100\% \quad (3.5)$$

W kontekście analizy nieodwracalności w czasie wnioski z otrzymanych wartości $G\%$ są identyczne z uzyskanymi dla $P\%$: nieodwracalne szeregi czasowe są charakteryzowane przez $G\%$ znacznie większe bądź mniejsze od 50% [2].

Na potrzeby obliczeń w tej rozprawie, zarówno od indeksu Porty, jak i Guzika odjęto stałą wartość równą 50%.

Indeks Ehlersa E [2], [36] opisuje z kolei skrzywienie rozkładu różnic Δx sygnału w postaci:

$$E = \frac{\sum_{i=1}^{N(\Delta x)} \Delta x^3(i)}{(\sum_{i=1}^{N(\Delta x)} \Delta x^2(i))^{3/2}} \quad (3.6)$$

W tym przypadku również istnieje wartość, dla której wartość indeksu różna od zera świadczy o nieodwracalności w czasie badanego sygnału, lecz jest nią, w przeciwieństwie do $P\%$ i $G\%$, 0. Dodatnia wartość indeksu Ehlersa oznacza skrzywienie rozkładu w kierunku różnic

dodatnich, a ujemna w kierunku różnic ujemnych. Na potrzeby czytelności obliczeń wartości indeksu E zostały pomnożone przez czynnik 100.

Indeks D [3] jest kombinacją indeksów Porty oraz Guzika (równanie 3.7) i jest mierzony jako odległość euklidesowa ich wartości od punktu, dla którego $P\% = 50\%$ oraz $G\% = 50\%$:

$$D = \sqrt{(P\% - 50)^2 + (G\% - 50)^2} \quad (3.7)$$

Indeksy umożliwiają badanie asymetrii czasowych w dynamice rytmu serca (w tej rozprawie również z wykorzystaniem szeregów czasowych innych interwałów) oraz weryfikację obecności nieliniowości jako cechy układów nierównowagowych, a w ten sposób z punktu widzenia fizyki statystycznej można rozpatrywać organizm człowieka [5]. Metody te nie są pozbawione ograniczeń, które związane są (podobnie jak dla innych metod nieliniowych) z wpływem niestacjonarności obecnych w sygnale oraz szumu na uzyskiwane wyniki [58]. Z drugiej jednak strony, metody liniowe nie widzą złożoności zmienności rytmu serca, a obecność nieliniowych oddziaływań pochodzi w tym przypadku od wpływu autonomicznej kontroli układu sercowo-naczyniowego [42], [66]. Należy zwrócić uwagę, że indeksy asymetrii są oparte w głównej mierze na różnicy w liczbie przyspieszeń i spowolnień rytmu serca, co wiąże się już ze wspomnianą aktywnością układów współczulnego oraz przywspółczulnego, więc wiąże się z nimi interpretacja fizjologiczna. Mimo to, ze względu na swoją konstrukcję (opartą co warto zaznaczyć o analizę przekrojów Poincaré) wskaźniki te pozwalają na badanie jedynie wybranych własności asymetrii czasowych. Ich wartości mogą być inne w zależności od charakterystyki dynamiki badanego sygnału, szczególnie w analizie krótkoterminowej zmienności rytmu serca [67]. Mogą być jednak stosowane jako parametry do przesiewowego monitorowania stanu zdrowia ze względu, że są niezbyt skomplikowane i wymagają nieinwazyjnego badania EKG. Pewnym rozwiązaniem jest wykorzystanie np. indeksu D, który łączy indeksy P% i G% i daje bardziej złożony obraz [3].

3.3 Grafy widoczności

Metody szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych wykorzystane w tej rozprawie oparte są m.in. na analizie danych przedstawionych w postaci grafów. Za pierwsze zastosowanie grafu do opisu rozwiązania problemu matematycznego uznaje się zagadnienie mostów królewskich, które zostało opisane w 1736 roku przez Leonharda Eulera [68], [69]. Problem dotyczył miasta Królewca, przez które przepływa rzeka Pregola, dzieląc miasto na kilka obszarów lądowych połączonych siedmioma mostami. Zagadnienie dotyczyło

możliwości istnienia ścieżki, która pozwalałaby przejść przez wszystkie mosty dokładnie raz, wracając do punktu wyjścia.

Euler formalnie podszedł do tego problemu, traktując obszary lądowe jako wierzchołki, a mosty jako krawędzie. W ten sposób sformułował go jako problem w teorii grafów, tworząc tzw. graf nieskierowany, w którym kluczowym zagadnieniem było ustalenie warunków istnienia tzw. ścieżki lub cyklu Eulera.

Wykazał on, że aby taka ścieżka mogła istnieć, każdy wierzchołek grafu (z wyjątkiem ewentualnie dwóch) musi mieć parzysty stopień (liczbę krawędzi przylegających do danego wierzchołka). W przypadku cyklu Eulera wszystkie wierzchołki muszą mieć stopień parzysty. Zastosowanie tej zasady do grafu mostów królewskich wykazało, że w problemie Królewca taka ścieżka nie istnieje, ponieważ więcej niż dwa wierzchołki miały nieparzysty stopień.

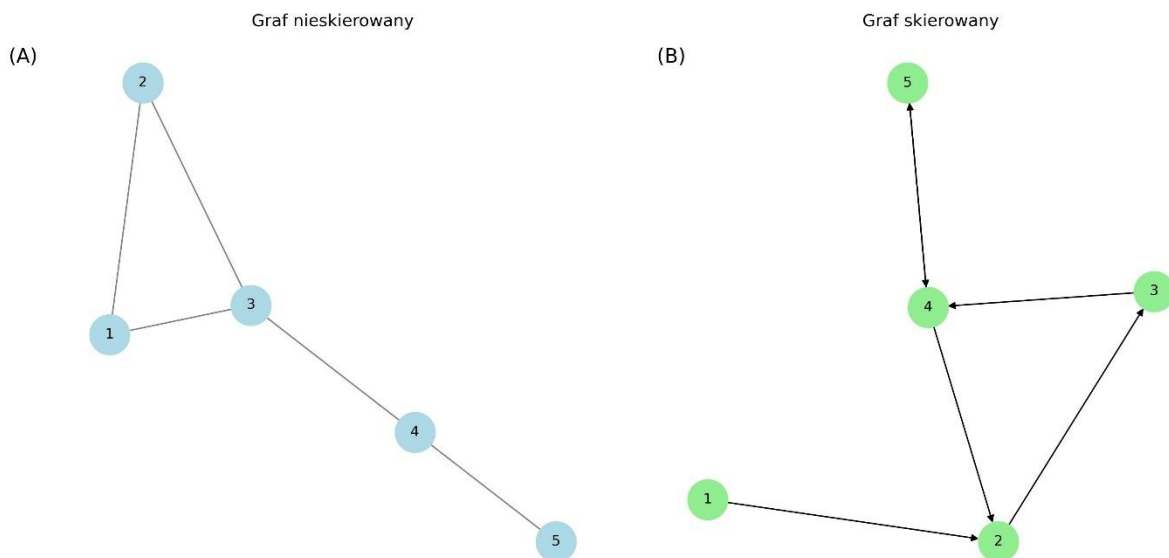
Analiza Eulera nie tylko rozwiązała problem mostów królewskich, ale także zapoczątkowała rozwój teorii grafów i topologii. Obecnie teoria grafów wykorzystywana jest w wielu różnorodnych dziedzinach wiedzy. Jako przykłady użycia można przytoczyć m.in. analizę relacji w sieciach społecznych [70], [71], [72], sieć Internet [73], [74], [75], złożone systemy biologiczne [76], [77] oraz wiele innych. Należy również pamiętać o sieciach w kontekście gwałtownego w ostatnich latach rozwoju metod sztucznej inteligencji. Teoria grafów znajduje tam zastosowanie m.in. w technikach *Graph Neural Networks*, które są metodami głębokiego uczenia przystosowanymi do pracy z danymi reprezentowanymi w formie grafów [78], grafy wiedzy [79] czy przetwarzanie języka naturalnego [80]. Szeroki zakres układów złożonych, w których opisie grafy znalazły użycie do ich badania, wskazuje na uniwersalność tej metody oraz jej zdolność do modelowania różnorodnych relacji i interakcji w systemach o złożonej strukturze.

Wszystkie opisane powyżej zastosowania znajdują swój początek w podstawowych definicjach, czym tak naprawdę jest graf, jakie są jego rodzaje oraz jak definiujemy formalnie połączenia pomiędzy jego elementami, które zostaną w tym momencie przytoczone.

Aby zdefiniować graf, potrzebujemy dwóch pojęć pierwotnych, którymi są: zbiór wierzchołków (oznaczany jako V) i rodzina krawędzi (oznaczana symbolem E) [81]. Wtedy graf prosty $G = (V, E)$ jest opisany jako niepusty i skończony zbiór, którego elementami są wierzchołki V oraz krawędzie E . Jeżeli do rodziny E należą elementy powtarzające się, to takie krawędzie nazywamy wielokrotnymi [81]. Intuicyjnie możemy interpretować wierzchołki

grafu jako elementy pewnego zbioru np. pojedynczych osób, jeżeli rozpatrujemy graf relacji społecznych, natomiast krawędzie opisują relację pomiędzy nimi [82].

Na rysunku 3.1 przedstawione zostały dwa przykładowe grafy. Rys. 3.1A przedstawia graf nieskierowany, który jest rodzajem grafu, w którym krawędzie nie mają określonego kierunku. Oznacza to, że relacja między dwoma wierzchołkami jest symetryczna. Z kolei graf skierowany z rys. 3.1B to rodzaj grafu, w którym każda krawędź ma określony kierunek, co oznacza, że połączenie między dwoma wierzchołkami niekoniecznie jest dwustronne.



Rysunek 3.1 Przedstawienie dwóch typów grafów: (A) graf nieskierowany, w którym krawędzie łączą wierzchołki w sposób symetryczny (relacja dwukierunkowa), oraz (B) graf skierowany, gdzie krawędzie mają określony kierunek, reprezentując relacje asymetryczne.

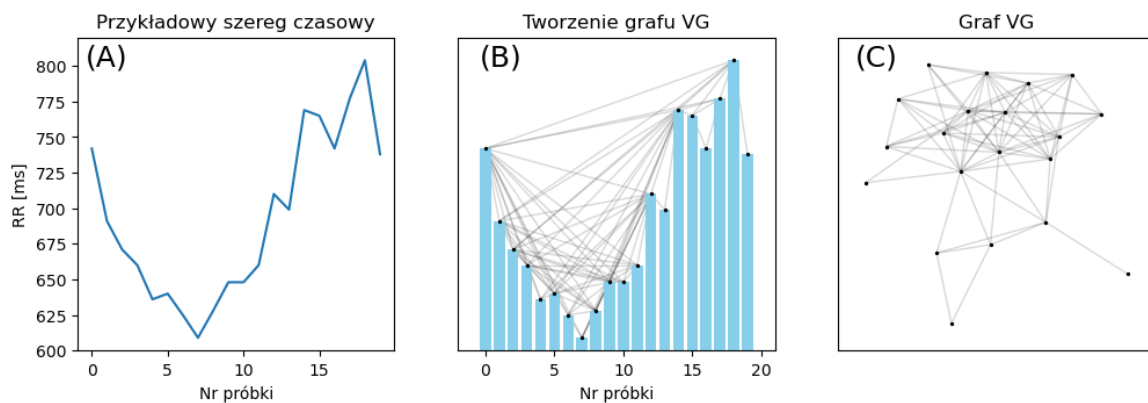
Jednym ze sposobów opisu grafu jest określenie rozkładu stopni jego wierzchołków. Stopniem wierzchołka nazywamy liczbę bezpośrednich połączeń danego węzła z innymi węzłami w sieci [82]. W przypadku grafów skierowanych rozróżniamy ponadto stopnie wejściowe (k_{in} , określają one liczbę krawędzi prowadzących do danego wierzchołka) oraz stopnie wyjściowe (k_{out} , określające liczbę krawędzi mających początek w danym wierzchołku). Rozkład stopni wierzchołków $P(k)$ opisuje prawdopodobieństwo, że losowo wybrany węzeł w sieci będzie miał wierzchołek k , czyli pozwala na opisanie tego, jaki jest udział w danej sieci wierzchołków o dużej bądź małej liczbie połączeń [82].

Metody grafów widoczności pozwalają badać prawdopodobieństwo pojawienia się pewnych powtarzających się struktur w sygnale. Odwzorowują one szeregi czasowe w sieć. Dynamiczne właściwości szeregów czasowych można opisać za pomocą pojęć z teorii grafów [1], [82], [83].

Grafy te są tworzone poprzez łączenie węzłów spełniających określone kryterium widoczności. Dla analizy szeregów czasowych przedstawiamy jego kolejne wartości w postaci wykresu słupkowego. Wtedy każdy taki słupek to jeden interwał i jest on pojedynczym wierzchołkiem grafu. Krawędzie pomiędzy wierzchołkami są natomiast definiowane różnie, w zależności od rodzaju badanych grafów i o kryterium stanowi tzw. kryterium widoczności, które zostały opisane w kolejnych podrozdziałach. Grafy utworzone na podstawie analizowanych szeregów czasowych zachowują ich własności, przez co mogą być jednym ze sposobów na badanie ich dynamiki [1]. Jeżeli szereg czasowy jest periodyczny (tzn. są to np. regularne oscylacje o pewnym okresie) to powstanie na tej bazie graf regularny. Jest to graf, dla którego wszystkie wierzchołki mają ten sam stopień. Dla sygnałów czysto losowych wynikiem będzie z kolei graf losowy (krawędzie pomiędzy wierzchołkami przypisane są z równym prawdopodobieństwem p niezależnie od stopnia wierzchołka [82]). Gdy badany będzie sygnał o złożonej dynamice (np. zmienność rytmu serca) to w rezultacie powstanie graf o potęgowym rozkładzie stopni wierzchołków [1]. Ich cechą jest to, że jest wiele wierzchołków o małej liczbie połączeń, lecz także występują tzw. huby, czyli wierzchołki mające dużo krawędzi [82]. Algorytmy te pozwalają więc na badanie złożoności danych szeregów czasowych.

3.3.1 Grafy widoczności

Przykładowy graf widoczności (VG) wraz z fragmentem szeregu czasowego interwałów RR został zamieszczony poniżej na rys. 3.2.



Rysunek 3.2 Przykładowy fragment szeregu czasowego RR osoby zdrowej (A) wraz z zaznaczonymi połączeniami spełniającymi kryterium widoczności dla grafu VG (B) oraz sam graf VG (C). Wykresy stworzone za pomocą oprogramowania [84].

W tym przypadku, aby dwa wierzchołki grafów były ze sobą połączone musi być spełnione następujące kryterium widoczności: dla dwóch punktów (n_i, x_i) oraz (n_j, x_j) szeregu

czasowego będą one ze sobą połączone, jeżeli dla każdego (n_k, x_k) znajdującego się pomiędzy nimi (tzn. $i < k < j$) zachodzi [1]:

$$x_k < x_j + (x_i - x_j) \frac{n_j - n_k}{n_j - n_i} \quad (3.8)$$

gdzie n oznacza n -ty numer indeksu danej próbki, a x jej wartość.

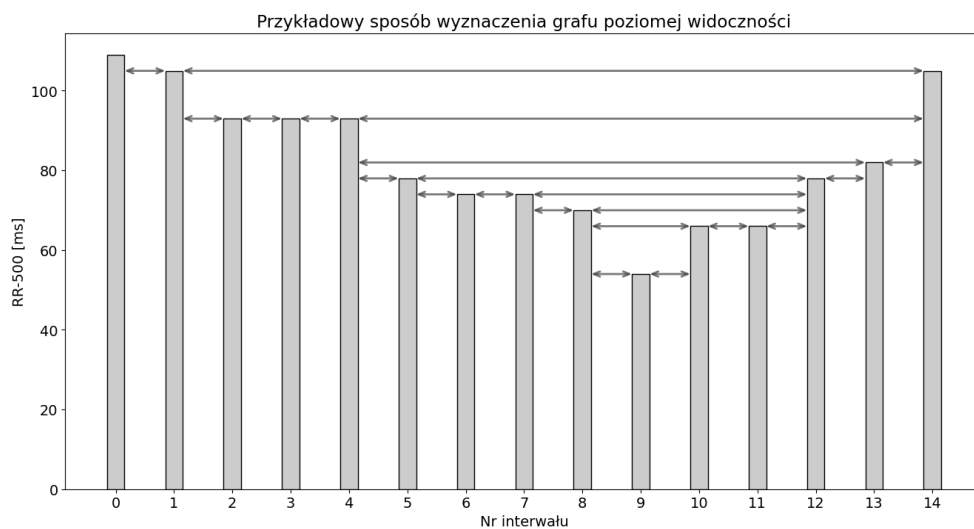
Na rysunku 3.2 odpowiada to sytuacji, gdy traktując każdą wartość szeregu czasowego jako słupkę, połączone będą ze sobą te słupki, dla których można narysować prostą linię je łączącą bez przecinania innych słupków pomiędzy nimi.

3.3.2 Grafy poziomej widoczności (HVG)

Kolejnym badanym w tej rozprawie wariantem grafów widoczności jest graf poziomej widoczności (z ang. Horizontal Visibility Graph, HVG). W tym przypadku dwa punkty szeregu czasowego są ze sobą połączone krawędzią, gdy istnieje możliwość narysowania poziomej linii je łączącej, jak przedstawione zostało to na rys. 3.3. Ogólnie odpowiada to następującemu kryterium widoczności:

$$x_i, x_j > x_k, \forall k \mid i < k < j \quad (3.9)$$

Przykładowy graf poziomej widoczności umieszczony został na rysunku 3.3.

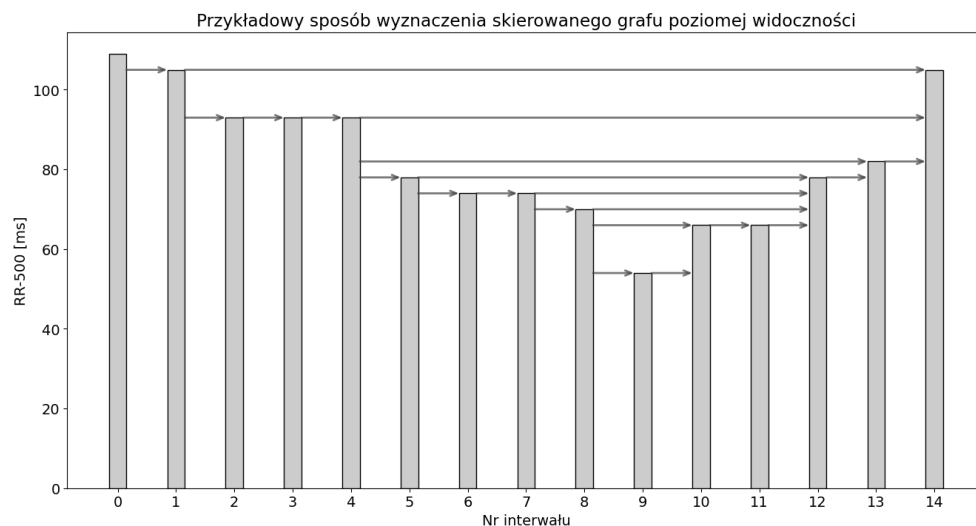


Rysunek 3.3 Przykładowy sposób wyznaczenia grafu poziomej widoczności (HVG). W celu zachowania czytelności wizualizacji połączeń na rysunku od wartości interwałów RR przedstawionych na osi pionowej odjęto stałą wartość 500 ms. Wykresy stworzone za pomocą oprogramowania [84].

3.3.3 Skierowane grafy poziomej widoczności

Na bazie grafu poziomej widoczności można zdefiniować skierowane grafy poziomej widoczności (z ang. Directed Horizontal Visibility Graph, oznaczane w rozprawie jako dHVG). W tym przypadku zamiast grafu nieskierowanego jak w 3.3.1 wykorzystany jest graf skierowany (jak na rys. 3.4). Przy takiej konstrukcji dla każdego wierzchołka grafu (odpowiadającemu jednemu słupkowi wartości danego szeregu czasowego) można przypisać liczbę wierzchołków wchodzących k_{in} (pochodzących z jego przeszłości) oraz wychodzących k_{out} (w kierunku przyszłych wartości szeregu czasowego). Dla przykładu z rys. 3.4 wartość interwału oznaczona indeksem 4 ma $k_{in} = 1$ oraz $k_{out} = 3$.

Przykładowy sposób wyznaczania grafu poziomej widoczności umieszczony został na rysunku 3.4.



Rysunek 3.4 Przykładowy sposób wyznaczenia skierowanego grafu poziomej widoczności (dHVG) dla tych samych danych co w rozdziale 3.3.2. W celu zachowania czytelności wizualizacji połączeń na rysunku od wartości interwałów RR przedstawionych na osi pionowej odjęto stałą wartość 500 ms. Wykresy stworzone za pomocą oprogramowania [84].

Korzystając z dHVG można oznaczyć rozkłady stopni wierzchołków wejściowych i wyjściowych jako odpowiednio $P_{in}(k) \equiv P(k_{in} = k)$ i $P_{out}(k) \equiv P(k_{out} = k)$ [85].

3.3.4 Przekształcenia grafów widoczności

W pracy [1] wskazano, że algorytm oparty na grafach widoczności jest odporny na transformacje afiniczne (czyli przekształcenie zmieniające kształt, orientację lub położenie danych w przestrzeni) badanych zbiorów danych. W szczególności warto wspomnieć o przypadku, gdy część z danych ma wartości ujemne. O ile wizualizacja w postaci wykresów

słupkowych może sugerować problemy z poprawnym znajdowaniem połączeń, to algorytm poprawnie je określa. W celu weryfikacji wygenerowałam szereg czasowy $N = 1000$ iteracji odwzorowania logistycznego zadanego równaniem:

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n) \quad (3.10)$$

Gdzie x_n to wartość szeregu czasowego w kroku bieżącym, a x_{n+1} w kroku kolejnym. Parametr kontrolny został ustalony jako $r = 3,7$. Następnie porównałam uzyskane rozkłady stopni wierzchołków dla wyjściowego szeregu czasowego (który przyjmuje wartości z przedziału $[0,1]$) oraz po odjęciu średniej z sygnału, przez co pojawiają się też wartości ujemne. Porównanie przedstawione zostało w tabeli 3.1 zarówno dla VG, jak i dHVG opisanego w rozdziale 3.3.3 (gdzie uwzględniony jest podział na połączenia wchodzące i wychodzące z danego wierzchołka) i jak z niej wynika, otrzymane rezultaty są identyczne.

Tabela 3.1 Porównanie wyników $P(k)$ dla VG i dHVG dla danych bez oraz z wartościami ujemnymi.

P(k)	Odwz. log. dla r=3,7	Odwz. log. dla r=3,7 - średnia
P(k) dla VG	[0,002 0,415 0,074 0,077 0,131 0,093 0,047 0,036 0,021 0,022 0,011 0,013 0,009 0,005 0,012 0,008 0,006 0,005 0,004 0,004 0,001 0,003 0,001]	[0,002 0,415 0,074 0,077 0,131 0,093 0,047 0,036 0,021 0,022 0,011 0,013 0,009 0,005 0,012 0,008 0,006 0,005 0,004 0,004 0,001 0,003 0,001]
$P(k_{in})$ dla dHVG	[0,4765 0,2042 0,2523 0,0270 0,0220 0,0070 0,0040 0,0040 0,0020 0,0010 0]	[0,4765 0,2042 0,2523 0,0270 0,0220 0,0070 0,0040 0,0040 0,0020 0,0010 0]
$P(k_{out})$ dla dHVG	[0,5255 0,3193 0,0460 0,0200 0,0170 0,0250 0,0230 0,0110 0,0080 0,0040 0,0010]	[0,5255 0,3193 0,0460 0,0200 0,0170 0,0250 0,0230 0,0110 0,0080 0,0040 0,0010]

3.3.5 Nieodwracalność w czasie na przykładzie grafów widoczności

Rozbieżność Kullbacka-Leiblera (KLD) [85] umożliwia obliczanie różnic między rozkładami stopni wejściowych i wyjściowych:

$$KLD[P_{out}(k)||P_{in}(k)] = \sum_k P_{out}(k) \cdot \ln \frac{P_{out}(k)}{P_{in}(k)} \quad (3.11)$$

Gdzie: k – stopień wierzchołka oraz $k = k_{in} + k_{out}$

$P_{in}(k)$ – rozkład stopni wierzchołków wejściowych

$P_{out}(k)$ – rozkład stopni wierzchołków wyjściowych.

W przypadku, gdy rozkłady stopni wierzchołków są identyczne, KLD równe jest zero, dzieje się tak m.in., gdy analizowany szereg czasowy pochodzi z losowego, nieskorelowanego procesu stochastycznego [85]. KLD pomnożone przez stałą Boltzmanna k_B daje dolne ograniczenie na tempo produkcji entropii w nierównowagowym stanie stacjonarnym, przez co można tę miarę powiązać z tempem produkcji entropii w układzie [86]. Dla $KLD = 0$ system jest w równowadze termodynamicznej, natomiast dla $KLD > 0$ znajduje się on w stanie dalekim od równowagi [87].

Rozbieżność Jensena-Shannona (JSD) zdefiniowana jest w następujący sposób [88], [89]:

$$JSD[P_{out}(k)||P_{in}(k)] = \frac{1}{2} \left[\sum_k P_{out}(k) \cdot \ln \frac{P_{out}(k)}{\frac{1}{2} \cdot [P_{out}(k) + P_{in}(k)]} + \sum_k P_{in}(k) \cdot \ln \frac{P_{in}(k)}{\frac{1}{2} \cdot [P_{out}(k) + P_{in}(k)]} \right] \quad (3.12)$$

Wykazuje ona analogiczne własności jak rozbieżność Kullbacka-Leiblera, tzn. im bardziej podobne do siebie są rozkłady P_{in} oraz P_{out} tym jej wartość jest bliższa zeru. Ma ona jednak pewne różnice, przy czym jedną z ważniejszych jest fakt, że zawsze przyjmuje ona skończone wartości, ponieważ wykorzystanie JSD pozwala uniknąć problemów z bardzo małymi wartościami P_{in} dla KLD. W przypadku, gdy $P_{out}(k) = 0$ wkład do KLD wynosi 0, natomiast gdy $P_{in}(k) = 0$ i $P_{out}(k) > 0$ KLD przyjmuje wartość nieskończoną. Problem ten można rozwiązać np. poprzez dodanie małej wartości ε aby uniknąć problemu nieskończoności w obliczeniach.

Teraz przejdę do miar, które umożliwiają szacowanie nieodwracalności w czasie sygnałów wielowymiarowych (tzn. takich, dla których wektor danych składa się z $M > 1$ szeregów czasowych opisujących ewolucję układu). W przypadku analizy dwuwymiarowego szeregu czasowego dla każdego z nich $x^{[1]}(t)$ oraz $x^{[2]}(t)$ można utworzyć odpowiedni graf widoczności, gdzie górne indeksy oznaczają numery kolejnych szeregów czasowych. Każdy z takich grafów zdefiniujemy jako warstwę (odpowiednio nazywając ją α oraz β).

Pierwsza z badanych wartości, czyli miara średniego przekrycia wierzchołków (z ang. *average edge overlap*, *AVO*) zdefiniowana jest jako:

$$AVO = \frac{1}{K} \sum_{i,j} o_{ij}, \quad o_{ij} = \frac{1}{M} \sum_w \alpha_{ij}^{[w]} \quad (3.13)$$

Gdzie: K – całkowita liczba par węzłów połączonych przynajmniej z jednym z M szeregów czasowych, w – kolejne warstwy (w przypadku dwuwymiarowym są to α oraz β). AVO przyjmuje wartości z przedziału $[\frac{1}{M}, 1]$, gdzie dolna granica oznacza, że każda krawędź (i, j)

istnieje dokładnie w jednej warstwie [83]. Jako graf wejściowy do obliczenia *AVO* został wykorzystany graf poziomej widoczności z połączeniami skierowanymi zgodnie z upływem czasu.

Następnym parametrem pozwalającym na szacowanie nieodwracalności w czasie szeregów wielowymiarowych jest międzywarstwowa informacja wzajemna (z ang. *Interlayer mutual information* $I_{\alpha,\beta}$, w skrócie *IMI*) dana jako:

$$I_{\alpha,\beta} = \sum_{k^{[\alpha]}} \sum_{k^{[\beta]}} P(k^{[\alpha]}, k^{[\beta]}) \log \frac{P(k^{[\alpha]}, k^{[\beta]})}{P(k^{[\alpha]})P(k^{[\beta]})} \quad (3.14)$$

Gdzie $P(k^{[\alpha]}, k^{[\beta]})$ – łączne prawdopodobieństwo znalezienia węzła o stopniu $k^{[\alpha]}$ i stopniu $k^{[\beta]}$ odpowiednio w warstwach α i β .

Miary te pozwalają badać informację współdzieloną pomiędzy zmiennymi w każdej z warstw. Różnica pomiędzy tymi dwoma parametrami polega na tym, że dla *AVO* obliczana jest liczba pojedynczych krawędzi między warstwami, które są takie same dla wybranych warstw. *AVO* mierzy podobieństwo pomiędzy wzorcami połączeń grafów poziomej widoczności wybranych szeregów czasowych w skali mikro (na poziomie połączeń w zakresie kilku-, kilkunastu węzłów). Wyższe wartości są związane z większym podobieństwem połączeń węzłów pomiędzy warstwami [28], [83], [90]. Natomiast *IMI* bada korelacje pomiędzy warstwami na poziomie ogólnym (własności całego sygnału) poprzez porównanie rozkładów stopni wierzchołków. Jest to więc inny rodzaj informacji o układzie niż dla *AVO*. Im większe *IMI*, tym większa korelacja pomiędzy tymi rozkładami [28], [83], [90].

W ramach badań prowadzonych w toku przygotowania tej rozprawy, zaproponowana została modyfikacja miary *AVO* w postaci *Directed average edge overlap (DAVO)*:

$$DAVO = abs(\langle AVO_{in} \rangle - \langle AVO_{out} \rangle) \quad (3.15)$$

DAVO stanowi uogólnienie *AVO* i w tym przypadku brana pod uwagę jest różnica pomiędzy *AVO* dla wierzchołków wejściowych i wyjściowych. W ten sposób wyznaczana jest asymetria średniego przekrycia wierzchołków przed i po odwróceniu czasu. Jeżeli *DAVO* jest równe zero, wtedy brak jest takiej różnicy, co daje podstawy do wnioskowania na temat braku nieodwracalności w czasie własności badanych grafów widoczności. Im większa wartość *DAVO*, tym większa nieodwracalność. Jest to w pewnym stopniu analogia do interpretacji wartości KLD, tylko w tym przypadku podjęta została próba jej uogólnienia na relację

między wieloma szeregami czasowymi. W tej rozprawie badane były oddziaływania tylko dla $M = 2$ sygnałów.

Nieodwracalność szeregów czasowych z wykorzystaniem danych zastępczych była estymowana za pomocą wskaźników $KLDdiff$ oraz IR (z ang. *Irreversibility Ratio*).

$KLDdiff$ [28] które wyznaczone jest jako stosunek różnicy pomiędzy wartością KLD dla oryginalnego szeregu czasowego i średniej z KLD dla danych zastępczych (sztucznie generowane zestawy danych generowane na podstawie oryginalnych zbiorów, które np. przy zachowaniu rozkładu wartości niszczą korelacje czasowe) a KLD danych oryginalnych [91]:

$$KLDdiff = \frac{KLD_{org} - \langle KLD_{surr} \rangle}{KLD_{org}} \quad (3.16)$$

W publikacji dotyczącej analizy danych sportowców [28] wartości $KLDdiff$ były dodatkowo mnożone przez 100 aby uzyskać jednostkę w procentach. W porównaniu do KLD, miara ta uwzględnia wykorzystanie danych zastępczych (w postaci losowego przetasowania wartości szeregu czasowego), przez co zredukowany jest wpływ losowej dynamiki na uzyskiwane rezultaty. Natomiast interpretacja jest analogiczna: im bardziej wartości są większe od 0, tym bardziej nieodwracalny w czasie jest dany szereg czasowy.

Irreversibility ratio (IR) [91] różni się od $KLDdiff$ mianownikiem. Zamiast oryginalnej wartości KLD znajduje się w nim odchylenie standardowe wartości KLD otrzymanych dla m szeregów czasowych danych zastępczych [91]:

$$IR = \frac{KLD_{org} - \langle KLD_{surr} \rangle}{\sigma(KLD_{surr})}. \quad (3.17)$$

Interpretacja tej miary jest analogiczna do $KLDdiff$.

Miary $KLDdiff$ oraz IR w swojej definicji opierają się na zastosowaniu tzw. danych zastępczych. Służą one testowaniu hipotez o nieliniowości w szeregach czasowych [92]. W badaniach wykorzystane zostały one do estymacji wartości badanej miary dla oryginalnego szeregu czasowego oraz dla tzw. danych zastępczych utworzonych na jego podstawie. Jest wiele metod ich tworzenia, lecz w tej rozprawie użyto losowego przetasowania wartości. W ten sposób niszczone są zależności czasowe obecne w sygnale, przez co obliczenie wspomnianej różnicy pozwala na badanie faktycznej dynamiki, a nie tej, która może być wynikiem losowych fluktuacji.

3.3.6 Przygotowanie danych

Aby wyznaczyć wszystkie szeregi czasowe o odpowiednich interwałach i amplitudach, zastosowano dwa algorytmy. Pierwszy z nich, określany w rozprawie jako hybrydowy, opracowany był na potrzeby badań opublikowanych w pracach [26] i [27]. W analizie wykorzystano zestaw funkcji z biblioteki *Neurokit2* [93] oraz pliki anotacji dołączone do zapisów EKG w bazie danych THEW. Plików tych użyto do usunięcia tych załamków R, które nie zostały oznaczone jako normalne bądź arytmiczne. Wynikiem działania algorytmu było porównanie rezultatów obu metod, tak by uniknąć przesunięcia związanego z usunięciem wadliwych załamków R. *Neurokit2* posłużył również do wyznaczenia załamków Q oraz T.

Drugi z algorytmów, który został wykorzystany do przygotowania danych użytych w rozprawie, powstał w ramach prac w moim zespole nad publikacjami [28] i [50]. Oparty jest on również o bibliotekę *Neurokit2*. Mój wkład własny stanowiła implementacja tych algorytmów do analizy danych pochodzących z badań wysiłkowych opisanych w rozdziale 7 oraz odpowiedni dobór metod. Element ten stanowił najtrudniejszą część opracowania danych. Algorytm składał się z następujących kroków: na początku weryfikowano, czy wczytany sygnał EKG nie jest odwrócony. Aby automatycznie wykryć odwrócenie, sygnał EKG jest oczyszczany, odejmowana jest jego średnia, a następnie za pomocą ruchomego okna o długości 2 sekund wybierana jest oryginalna wartość odpowiadająca maksimum kwadratu sygnału i jest ona rejestrowana. Jeśli mediana tych wartości w czasie jest ujemna, zakłada się, że sygnał został odwrócony. Następnie sygnał EKG był oczyszczany z użyciem filtru górnoprzepustowego Butterwortha [94] o częstotliwości odcięcia 0,5 Hz (rzęd = 5). Dokonano też filtracji zakłóceń sieciowych. Kolejnym krokiem było wyznaczenie załamków R, do czego zastosowano metodę opisaną w [95]. Następnie określono położenia załamków Q, T oraz końca załamka T. W tym celu wykorzystano metodę opartą na analizie pochodnych sygnału, identyfikując punkty, w których pochodna zmienia znak (tzw. przejścia przez zero). Te zmiany wskazują potencjalne lokalizacje załamków w sygnale EKG.

Aby analizować krótkoczasową zmienność dostępnych szeregów czasowych, badania przeprowadzono z użyciem metod oknowania sygnału, polegających na podziale sygnału na mniejsze, nieprzekrywające się fragmenty o z góry ustalonej szerokości. Na przykład, jeśli długość sygnału wynosiła 21000 próbek, to przy zastosowaniu nieprzekrywających się okien o szerokości 600 próbek uzyskano 35 fragmentów sygnału. Dla każdego z nich obliczone zostały wybrane miary, po czym jako wynik dla danego zapisu wzięta pod uwagę została wartość średnia. Dla wybranych miar (indeksy asymetrii, a także KLD i JSD) wyznaczono też wartości

skrajne – minimum i maksimum. Większość analiz wykonano dla podziału sygnału na okna o szerokości 600 próbek, dla pozostałych zbadano również wpływ szerokości okna na uzyskane rezultaty i przedstawione też są obliczenia dla okien innych długości.

Dla udostępnionych szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI jednym z kroków przed wykonaniem obliczeń była redukcja trendów i niestacjonarności obecnych w sygnale. Odbywała się ona z wykorzystaniem dwóch metod: odjęcia trendu wielomianowego przez dopasowanie wielomianu stopnia 3 [96], [97] oraz metodą dekompozycji sygnału na mody empiryczne (EMD) [97]. Metoda EMD polega na dekompozycji wyjściowego szeregu czasowego na składowe zwane IMF (z ang. *Intrinsic Mode Functions*), które można interpretować jako sygnały odpowiadające oscylacjom w różnych skalach czasowych, oraz residuum pozostałe po usunięciu wszystkich IMF. Pierwszy z modów obejmuje wtedy wysokoczęstotliwościowe fluktuacje, a każdy kolejny te o coraz mniejszej częstotliwości. Każdy z IMF ma średnią zero i spełnia warunek, że liczba minimów i maksimów funkcji może różnić się maksymalnie o 1 [98]. Wyjściowy sygnał może być odtworzony poprzez dodanie do siebie wszystkich IMF i residuum. Metoda ta może być wykorzystana do usuwania trendu, który jest definiowany jako niskoczęstotliwościowe IMF wraz z residuum. Sygnał wynikowy stanowi wtedy częściową rekonstrukcję sygnału bazowego złożoną z pierwszych N IMF [99]. Przy redukcji z wykorzystaniem dopasowania wielomianu, trend był usuwany w każdym z okien czasowych z osobna i do dalszej analizy wybrano tylko te zapisy, dla których procentowy udział okien, w których niespełnione było kryterium stacjonarności, był mniejszy niż 10%. Nie były one jednak usuwane z sygnału. Dla redukcji metodą EMD usunięte zostało residuum (które zawiera trend globalny badanego sygnału) oraz odpowiednia liczba modów tak, by spełnione było kryterium o stacjonarności badanego szeregu czasowego (test ADF, test Dickeya-Fullera, skrót z ang. *augmented Dickey–Fuller test* [28], [100], [101]). Również redukcja zachodziła w każdym z okien z osobna.

Redukcję niestacjonarności za pomocą EMD zastosowano w badaniach przedstawionych w rozdziałach 6.1.2 oraz 6.1.3 (analiza nieodwracalności w czasie szeregów czasowych dla pacjentów z LQTS). W pozostałych przypadkach (o ile nie zaznaczono inaczej) wykorzystano redukcję trendów metodą wielomianową.

3.3.7 Analiza statystyczna

Dla przygotowanych szeregów czasowych, w sposób opisany w poprzednim podrozdziale, wykonane zostały następnie obliczenia wybranymi metodami szacowania asymetrii oraz

nieodwracalności w czasie. Rezultaty dla każdej z grup porównywano w sposób następujący. Najpierw weryfikowane było kryterium o pochodzeniu danych z rozkładu normalnego testem normalności Shapiro-Wilka [102]. Gdy dla każdej z porównywanych grup było ono spełnione, weryfikacja hipotezy zerowej odbywała się przy użyciu testu t-Studenta. Gdy nie było ono spełnione, dla badań porównawczych zdrowych z LQTS (praca z *Frontiers in Physiology*, [26], rozdziały 6.1.2 wyniki na rys. 6.4 i 6.5 oraz 6.1.3), wykorzystano test Kołmogorowa-Smirnowa (K-S) [103], natomiast w pozostałych przypadkach wybrano test nieparametryczny U Manna-Whitneya [104]. Dla testu K-S hipoteza zerowa (H_0) zakłada, że porównywane dwa rozkłady danych są identyczne, natomiast hipoteza alternatywna (H_1) wskazuje, że rozkłady różnią się. W przypadku testu U Manna-Whitneya H_0 zakłada, że mediany porównywanych grup są sobie równe, natomiast H_1 mówi, że mediany porównywanych grup różnią się. W rozprawie przyjęto, że testy statystyczne będą interpretowane jako istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Analizy statystyczne wykonano przy użyciu następujących bibliotek dostępnych w języku Python: test normalności Shapiro-Wilka: `scipy.stats.shapiro`, test t-Studenta i t-Welcha: `scipy.stats.ttest_ind`, test Kołmogorowa-Smirnowa: `scipy.stats.ks_2samp` oraz test U Manna-Whitneya: `scipy.stats.mannwhitneyu` [105]. Część analiz i wizualizacji została również wykonana z wykorzystaniem oprogramowania *OriginPro*.

W rozdziale 5 i 6, w których opisano odpowiednio analizę wybranych algorytmów na sztucznie generowanych szeregach czasowych oraz wyniki dla danych rzeczywistych z badania EKG Holter, część rezultatów przedstawiono w postaci wykresów pudełkowych (z ang. Box-plot, np. rys. 7.23, [106]) oraz wykresów skrzypcowych (z ang. Violin-plot, np. rys. 7.19, [107]). O ile w tekście lub na legendzie rysunku nie zaznaczono inaczej, przyjęto następującą konwencję. W przypadku wykresu pudełkowego pozioma, ciągła linia oznacza medianę, natomiast dla każdej z badanych grup dolny bok jest wyznaczony przez pierwszy kwartył, zaś górny bok przez trzeci kwartył. Szerokość pudełka odpowiada wartości rozstępu międzykwartyłowego. Jest on równy różnicy między trzecim a pierwszym kwartyłem dla badanych danych. Z kolei wykres skrzypcowy przedstawia rozkład danych, łącząc cechy wykresu pudełkowego i wykresu gęstości. Jego główna część przypomina kształtem skrzypce, ponieważ jest to symetryczne odwzorowanie estymowanej gęstości rozkładu danych, obrócone o 90 stopni. Szeroki obszar wskazuje na więcej wartości w tym zakresie, a wąski – mniej. Pozioma czarna linia oznacza tak jak w przypadku wykresu pudełkowego, medianę danych dla danej grupy. Liczba w prostokącie naniesiona na wykresy pudełkowe oznacza p-wartość odpowiedniego testu statystycznego dla porównania grup.

4 Wykorzystane dane medyczne

W ramach szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych pochodzących z danych fizjologicznych, wykorzystane zostały zapisy EKG osób zdrowych oraz pacjentów z następującymi chorobami: syndrom wydłużonego odstępu QT (w skrócie LQTS, z ang. Long QT Syndrome), kardiomiopatia przerostowa (KP), a także osób, które bezobjawowo przeszły infekcję wirusem SARS-CoV-2, który wywołuje chorobę COVID-19.

Zespół wydłużonego QT, LQTS, to dziedziczna lub nabyta choroba układu krążenia, charakteryzująca się głównie obserwowanym w EKG wydłużeniem odstępu QT, co zwiększa ryzyko wystąpienia groźnych arytmii komorowych, w tym torsade de pointes [44], [45]. LQTS może wynikać z mutacji genów kodujących białka kanałów jonowych w sercu, takich jak KCNQ1, KCNH2 czy SCN5A, co prowadzi do zaburzeń w repolaryzacji mięśnia sercowego. LQTS1 jest jednym z typów schorzenia, które w zależności od genotypu objawia się w inny sposób i jest klasyfikowane jako odmienne typy choroby. Ten typ związany jest z mutacją genu KCNQ1 i jest najczęściej występującym typem syndromu wydłużonego odstępu QT. Choroba może również mieć charakter nabyty, wywołwany m.in. przez stosowanie leków (np. antyarytmicznych czy antybiotyków) lub zaburzenia metaboliczne (hipokaliemia, hipomagnezemia). Objawy obejmują omdlenia, kołatanie serca, a w skrajnych przypadkach nagłą śmierć sercową. Leczenie obejmuje m.in. stosowanie β -blokerów, unikanie czynników ryzyka oraz wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (ICD) w ciężkich przypadkach [108].

Kardiomiopatia przerostowa (skrót z ang. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM, polski skrót KP) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą mięśnia sercowego, charakteryzującą się nieprawidłowym przerostem ściany lewej komory, który nie jest wtórny do przeciążenia hemodynamicznego. Przyczyną HCM są mutacje w genach kodujących białka sarkomerowe, takie jak MYH7 (kodujący β -miozynę) lub MYBPC3 (kodujący białko wiążące miozynę C) [109]. Przerost mięśnia sercowego prowadzi do zaburzeń diastolicznych, niedokrwienia oraz podatności na arytmie, w tym do migotania przedsionków i komorowych zaburzeń rytmu. W skrajnych przypadkach choroba może prowadzić do nagłej śmierci sercowej, zwłaszcza u młodych sportowców. Objawy kliniczne obejmują duszność, ból w klatce piersiowej oraz omdlenia, a diagnoza opiera się na badaniach echokardiograficznych, jak i genetycznych [108]. Leczenie obejmuje terapię farmakologiczną, zabiegi chirurgiczne (np. miektomię) lub interwencje ablacyjne [108].

COVID-19 jest to choroba wirusowa, której pierwsze przypadki odnotowano w 2019 w Chinach [110]. Wywoływana jest ona przez wirusa SARS-CoV-2 będącego podobnym do wirusa wywołującego ciężki ostry zespół oddechowy [111] (z ang. *severe acute respiratory syndrome*, SARS). Liczba przypadków rosła bardzo szybko i choroba zaczęła się pojawiać również w pozostałych krajach na świecie, co doprowadziło do ogłoszenia pandemii oraz tzw. lockdownu w marcu 2020 roku w celu ograniczenia tempa rozprzestrzeniania się wirusa. Wraz z kolejnymi mutacjami objawy choroby stawały się coraz łagodniejsze i większość zakażonych przechodziła go w sposób bezobjawowy lub z typowymi objawami grypopodobnymi [112]. Niemniej jednak u części pacjentów choroba miała ostry przebieg, kończący się zgonem. Wśród powikłań po chorobie pojawiały się symptomy ze strony układu sercowo-naczyniowego, natomiast samo obciążenie kardiologiczne zwiększało ryzyko poważnego przebiegu choroby [113]. Okazuje się, że miary związane z szacowaniem zmienności rytmu serca mogą być markerem tej choroby i można je powiązać ze zwiększoną śmiertelnością wśród zakażonych. Jedną z prac przeglądowych podejmujących to zagadnienie jest [114], gdzie autorzy wskazują, że spadek zmienności HRV jest związany z pozytywnym wynikiem testu na wirusa wywołującego COVID-19. Ważnym zagadnieniem jest jednak badanie również pacjentów bezobjawowych lub skąpoobjawowych, co może stanowić wsparcie w opiece nad takimi osobami. W pracy [115] autorzy sugerują, że różnice pomiędzy wspomnianymi pacjentami a osobami zdrowymi w kontekście miar zmienności rytmu serca mogą być spowodowane zmianami aktywności przywspółczulnego autonomicznego układu nerwowego oraz sprzężeniem rytmu oddechowego z rytmem serca. W tej rozprawie doktorskiej podjęta została próba rozszerzenia tej analizy na szacowanie nieodwracalności w czasie szeregów czasowych interwałów RR dla pacjentów bezobjawowych. Hipoteza postawiona w tym zakresie dotyczy zmniejszenia nieodwracalności u osób po przejściu zakażenia ze względu na osłabienie sprzężenia krążeniowo-oddechowego. Oparte jest to m.in. na pracy opisującej to zagadnienie w przypadku chorych po objawowym przejściu COVID-19 [116].

Analiza wpływu LQTS, kardiomiopatii przerostowej i COVID-19 na układ krążenia wskazuje na złożoność wzajemnych interakcji między różnymi chorobami i układem sercowo-naczyniowym. Badanie tych zależności nie tylko poszerza wiedzę na temat patofizjologii, ale także umożliwia opracowanie skuteczniejszych strategii terapeutycznych, które mogą przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów.

Do analizy danych rzeczywistych w ramach tej rozprawy doktorskiej wykorzystane zostały zapisy EKG dostępne w zasobach Pracowni Fizyki Układu Krążenia Człowieka na Wydziale

Fizyki Politechniki Warszawskiej. Do przeprowadzenia badań użyte zostały przygotowane wcześniej przez innych pracowników zapisy szeregów czasowych interwałów RR, QT, DI oraz amplitud załamków T i zespołów QRS (dla wybranych baz danych) pochodzące z baz THEW oraz zasobów Narodowego Instytutu Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie i Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

4.1 Baza THEW

Baza THEW została wykorzystana do wyznaczenia na podstawie EKG interwałów RR, QT oraz DI, a także amplitud załamków T i zespołów QRS dla zapisów z bazy E-HOL-03-0202-003 zawierającej 202 zapisy EKG osób zdrowych [117] oraz E-HOL-03-0480-013 zawierającej 480 EKG pacjentów z syndromem wydłużonego odstępu QT (LQTS) [118]. Dane dla osób zdrowych to zapisy 3-odprowadzeniowego EKG (odprowadzenia X, Y, Z, konfiguracja elektrod pseudo-ortogonalna [119]) o częstotliwości próbkowania 200 Hz i rozdzielczości $10\mu V$. Baza danych zawierająca zapisy osób z LQTS, ukierunkowana na opiekę podstawową, zawiera informacje kliniczne (dane demograficzne, stan objawowy oraz stosowanie beta-blokerów w momencie rejestracji) dotyczące pacjentów z LQTS, u których przeprowadzono genotypowanie i wykonano jedno lub więcej zapisów Holterowskich EKG. Są to zapisy o częstotliwości próbkowania 200 Hz, każdy z nich ma dwa lub trzy odprowadzenia.

Ze względu na mój udział w kilku badaniach dotyczących tego zbioru wyniki dotyczące porównania pacjentów z LQTS z osobami zdrowymi przedstawione zostały dla różnych podzbiorów opisanego powyżej zbioru danych (ze względu m.in. na opracowanie coraz lepszych algorytmów wyznaczania załamków z EKG). Z tych danych powstały dwa zbiory danych, które posłużyły jako podstawa do badań w niniejszej rozprawie doktorskiej:

- a) Porównanie pacjentów z LQTS z osobami zdrowymi, składający się z zapisów 61 pacjentów z LQTS (38 kobiet) oraz 114 zdrowych osób (59 kobiet). Wiek uczestników jest ograniczony do przedziału 18-60 lat [26]. Szeregi czasowe, dla fragmentów nocnych, wyznaczone były z wykorzystaniem pierwszego z algorytmów opisanego w rozdziale 3.3.6. Dane zostały wykorzystane do badań przedstawionych w rozdziałach 6.1.2 i 6.1.3.
- b) Porównanie pacjentów z dowolnym typem syndromu LQTS z osobami zdrowymi, składającym się z zapisów 195 pacjentów z LQTS (132 kobiety, LQTS1: 109 zapisów, LQTS2: 60 przypadków, LQTS3: 9 przypadków) oraz 150 osób zdrowych (74 kobiety).

Wiek uczestników jest ograniczony do przedziału 18-60 lat. Szeregi czasowe, dla fragmentów nocnych, wyznaczono za pomocą drugiego z algorytmów opisanego w rozdziale 3.3.6. Dane te wykorzystano w badaniach przedstawionych w rozdziałach 6.1.1 i 6.1.4. Analizowane następnie były te zapisy, które miały długość od 15 000 do 35 000 wartości.

Dane te zostały wykorzystane do analizy następujących zagadnień:

- Badanie nieodwracalności w czasie dla osób zdrowych oraz z zespołem wydłużonego QT (LQTS) – interwały RR, QT i DI – publikacja [26].
- Szacowanie asymetrii i nieodwracalności w czasie dla osób zdrowych oraz z zespołem wydłużonego QT (LQTS) interwałów RR, a także amplitud wybranych załamek z EKG u osób z zespołem wydłużonego odstępu QT. – publikacja [27].

Badania te miały na celu zweryfikowanie hipotezy badawczej sformułowanej w niniejszej rozprawie doktorskiej, dotyczącej poszukiwania nieliniowych miar opartych na pojęciu nieodwracalności w czasie szeregów czasowych, które umożliwią fizjologiczną interpretację badanych schorzeń.

4.2 Dane z Narodowego Instytutu Kardiologii

Dane pozyskano dzięki współpracy z kardiologiem z Narodowego Instytutu Kardiologii w Aninie, prof. Rafałem Baranowskim. Materiał dla kardiomiopatii przerostowej (KP) zgromadzony został w latach 1989 – 1999 poprzez badanie holterowskie pacjentów z rozpoznaną chorobą przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego [120]. Dane wykorzystane w tej rozprawie to przetworzone zapisy szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI przygotowane w Zakładzie Fizyki Układów Złożonych PW. Są to osoby zdrowe w wieku 18-60 lat: 59 osób (27 kobiet) w wieku $36,4 \pm 12,2$ lat. Dla grupy osób z kardiomiopatią przerostową zapisy nocne szeregów czasowych dla 106 osób (51 kobiet) w wieku $32,0 \pm 9,8$ lat. Udostępnione zapisy to sygnały bez anotacji, nie są to zapisy EKG. Wykorzystane zostały następnie zapisy o długości od 15000 do 35000 wartości.

4.3 Dane z WIM oraz MSW

Badanie dotyczyło wpływu bezobjawowego przechorowania zakażenia COVID-19 na układ krążenia. Do porównania wykorzystano 91 zapisów zmienności rytmu serca osób zdrowych ze zbiorów Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM, wiek $25,3 \pm 2,6$ lat) w zbliżonym wieku co 65 pacjentów z MSW (wiek $21,5 \pm 1,5$ lat), którzy bezobjawowo przeszli COVID-19. Do

tego jako dodatkowy zbiór danych dodano podzbiór zapisów EKG osób zdrowych z bazy THEW: 41 osób (średni wiek $22,9 \pm 2,8$ lat). Wykorzystane zostały fragmenty nocne, wybrano te zapisy, dla których algorytm (opisany w [121]) poprawnie zidentyfikował okres snu na podstawie znacznego wzrostu średniego odstępu RR. W przypadku danych z bazy THEW interwały RR wyznaczone zostały na podstawie obecnych w bazie plików z anotacjami.

4.4 Badania wysiłkowe

Oprócz zapisów z badania holterowskiego (24-godzinnych) ze wspomnianych zasobów, przeprowadzone zostały badania na unikatowej grupie sportowców przed oraz po odbyciu przez nich czterotygodniowego okresu przygotowawczego przed sezonem koszykarskim. W tym przypadku miałam wiodący udział w preprocessingu danych pochodzących z zapisów EKG i krzywej oddechowej i wyznaczeniu wartości odpowiednich interwałów czasowych. Dodatkowo brałam czynny udział w realizacji eksperymentu podczas pomiarów sportowców z sekcji koszykarskiej Politechniki Warszawskiej. Zebrane dane obejmują pomiary EKG, jak i krzywej oddechowej dziewięciu sportowców przed przygotowaniem do sezonu oraz siedmiu po tym okresie. Ze względu na inny charakter zarówno samych danych źródłowych, jak również ich analizy, protokół badania został opisany osobno, w rozdziale 7.

5 Ocena stabilności wybranych metod

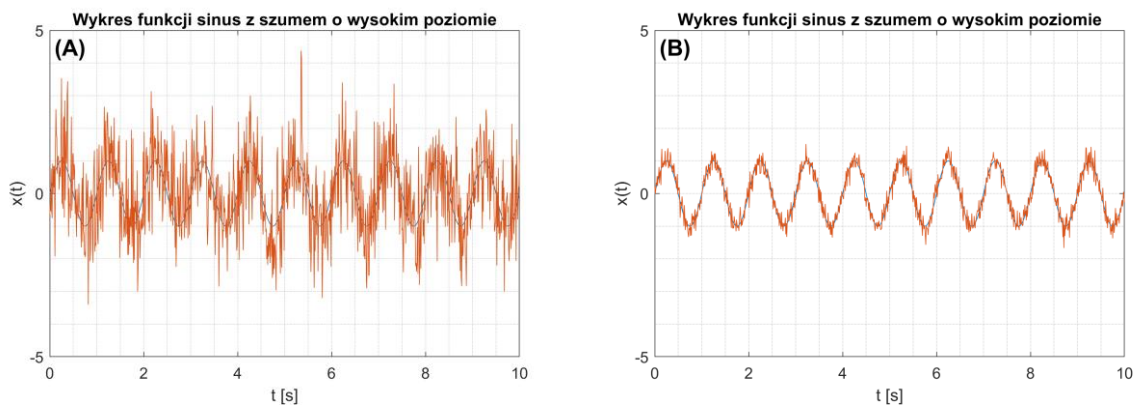
5.1 Analiza jednowymiarowych szeregów czasowych

W celu porównania wpływu szumu na rezultaty zwracane przez rozbieżność Kullbacka-Leiblera (KLD) oraz Jensena-Shannona (JSD), wygenerowałam najpierw najprostszy model, który ma odpowiadać sygnałowi zaszumionych oscylacji. Jest to funkcja sinusoidalnie zmienna z dodanym poziomem szumu c , który jest zmieniany dla każdego z generowanych sygnałów:

$$x(t) = \sin(t) + c \cdot \eta \quad (5.1)$$

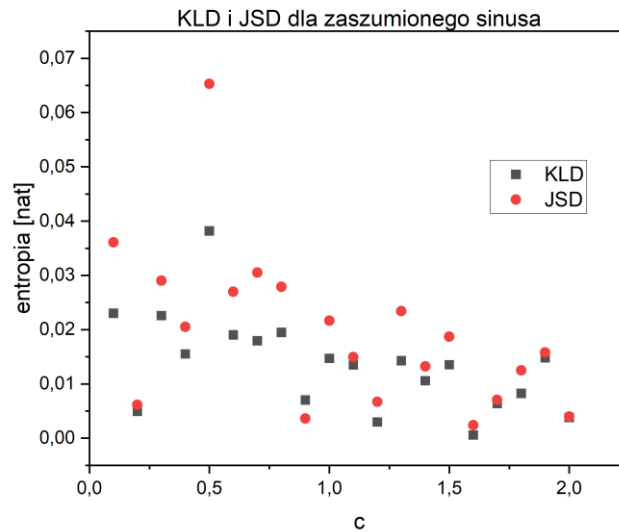
Gdzie $\eta \sim N(0,1)$ to szum biały o rozkładzie normalnym, średniej równej zero oraz jednostkowym odchyleniu standardowym, natomiast parametr c kontroluje amplitudę szumu dodawanego do sygnału sinusoidalnego. W praktyce wpływa on na odchylenie standardowe szumu, co zmienia stosunek sygnału do szumu. Wygenerowane zostały szeregi czasowe o długości $N = 1000$ próbek, zawierające sygnały sinusoidalne z częstotliwością oscylacji $f = 1 \text{ Hz}$, czasem trwania 10 s, częstotliwością próbkowania $f_s = 100 \text{ Hz}$. Podejście to pozwala sprawdzić, jak obecność szumu w danych wpływa na wyniki w przypadku sygnału z oscylacjami.

Na rysunku 5.1 został przedstawiony przykładowy sygnał dla $c = 1$ (rys. 5.1A, duży poziom szumu w sygnale) oraz $c = 0,2$ (rys. 5.1B, niski poziom szumu w sygnale):



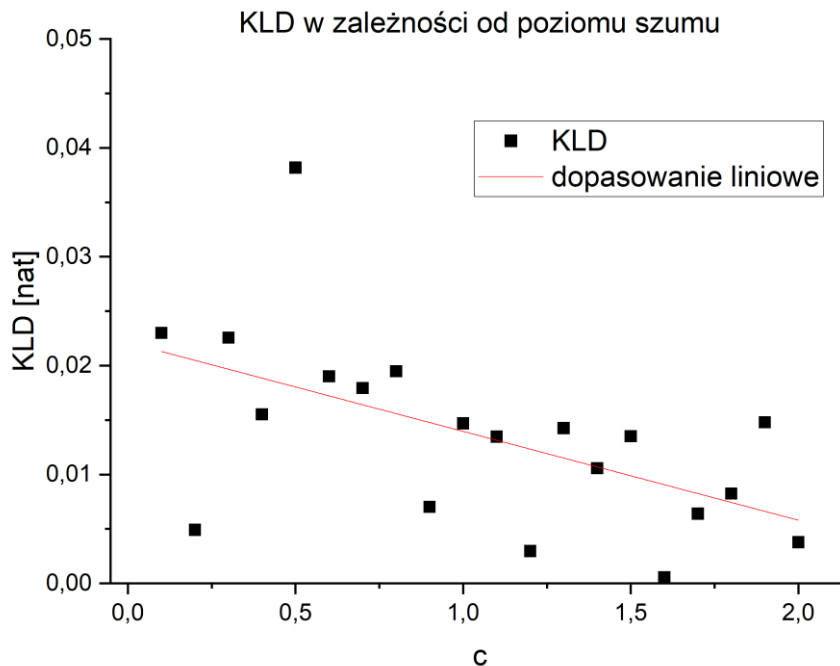
Rysunek 5.1 Przykładowy zapis jednowymiarowy: funkcja sinus plus szum o dużym poziomie (A) oraz małym poziomie (B).

Następnie na rysunku 5.2 przedstawiono wyniki dla wyznaczonych KLD i JSD w zależności od poziomu szumu c w sygnale, który zmieniał się od 0 do 2. W kolejnym kroku chciałam zweryfikować hipotezę, czy uzyskane wartości KLD oraz JSD zależą od poziomu szumu, zastosowano analizę liniową opartą na współczynniku korelacji Pearsona [122]. Metoda ta umożliwia ocenę istnienia i siły potencjalnej zależności liniowej.



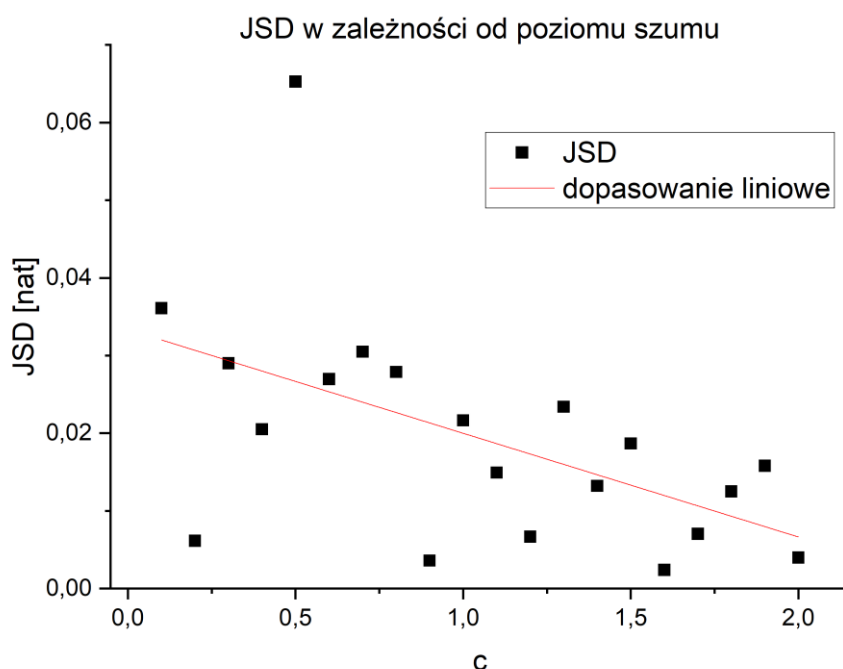
Rysunek 5.2 Wyniki rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) oraz Jensena-Shannona (JSD) w zależności od poziomu szumu dla zaszumionej funkcji sinus.

Do uzyskanych danych wykonano następnie dopasowanie funkcji liniowej w programie *OriginPro* oraz wyznaczono parametry dopasowania [123] najpierw dla KLD (Rys. 5.3), gdzie uzyskano współczynnik korelacji Pearsona równy -0,55.



Rysunek 5.3 Dopasowanie funkcji liniowej dla KLD w zależności od poziomu szumu w sygnale.

Analogiczne obliczenia wykonano dla JSD, którego rezultaty zostały przedstawione na rysunku 5.4. W tym przypadku współczynnik korelacji Pearsona jest równy -0,54.



Rysunek 5.4 Dopasowanie funkcji liniowej dla JSD w zależności od poziomu szumu w sygnale.

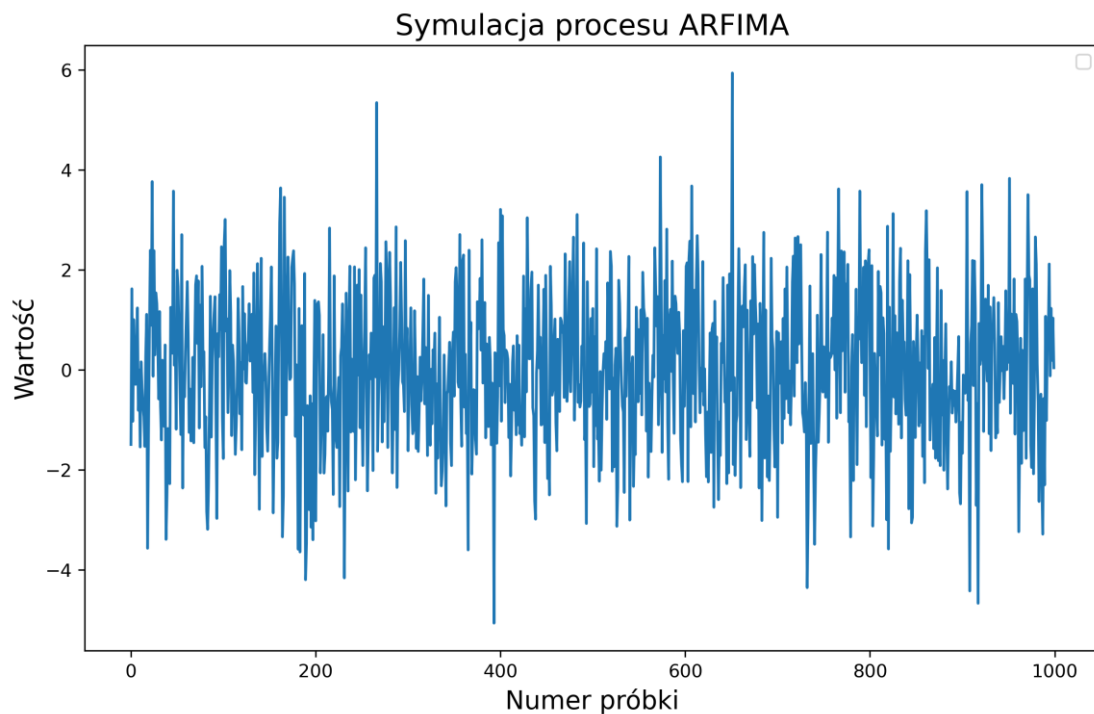
Z powyższych analiz można wyciągnąć wniosek, że istnieje słaba zależność liniowa [123], według której wartości KLD i JSD maleją wraz z rosnącym szumem. Pokazuje to, że metody te mogą być wrażliwe na obecność szumu w sygnale lecz charakter tej zależności może być bardziej złożony.

Istotnym z punktu widzenia analizy szeregów czasowych jest zagadnienie spełniania założenia o stacjonarności sygnału. Metody grafów widoczności należą do rodziny tzw. *model-free*, czyli nie wymagają założenia o tym, że dane pochodzą z zadanego rozkładu (np. rozkładu Gaussa) [4]. Mimo to, podobnie jak dla miar entropowych, interpretacja wyników różni się będzie w zależności od tego, czy niestacjonarności z sygnału zostaną usunięte, czy też nie oraz jakiego typu niestacjonarności zostały odjęte od sygnału [4]. Ich obecność w postaci np. wolnozmiennego trendu bądź nagłych zmian wartości szeregów czasowych mają wpływ na rozkład stopni wierzchołków poprzez np. nadreprezentację wierzchołków o dużej liczbie połączeń (dla wartości wyraźnie odstających od średniej). W celu weryfikacji zależności uzyskiwanych wartości KLD od poziomu korelacji dalekozasięgowych oraz amplitudy oscylacji stochastycznej wykorzystany został model autoregresyjny ze średnią ruchomą i ułamkowym różniczkowaniem (ARFIMA, z ang. *Autoregressive Fractionally Integrated Moving Average*, [124]). Jest to model szeregów czasowych używany do opisu procesów, które łączą w sobie autoregresję (AR), różniczkowanie ułamkowe (F, od *fractionally integrated*) oraz średnią ruchomą (MA). Jest to rozszerzenie modelu ARIMA [125], które uwzględnia

długoterminową pamięć procesów, co oznacza, że przeszłe wartości mają wpływ na stan obecny w dłuższym horyzoncie czasowym. Zdefiniowany jest on poprzez równanie 5.1 [4], [125]:

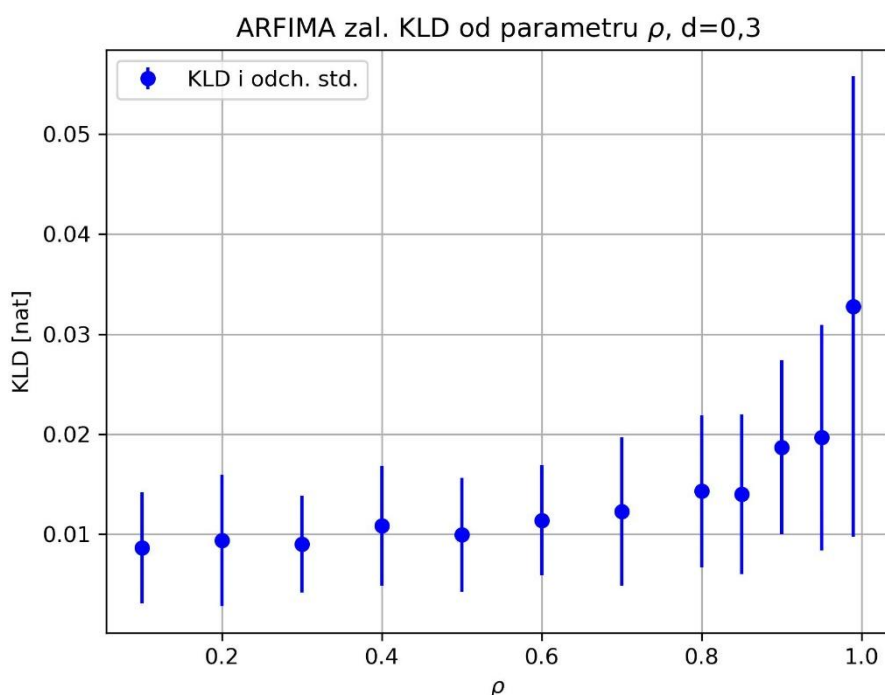
$$A(B)(1 - B)^d X_n = U_n \quad (5.1)$$

Gdzie $A(B) = 1 - \sum_{i=1}^m A_i L^i$ to operator autoregresji, a B to operator opóźnienia $BX_n = X_{n-1}$. Jednym z biegunów w przestrzeni zespolonej wielomianu $A(B)$ jest $B = -\rho^2$, a samo ρ opisuje amplitudę oscylacji stochastycznej [4], z kolei parametr $d \in [-0,5; 0,5]$ określa stopień korelacji dalekozasięgowych. Dla $d \in [0; 0,5]$ wynikowy szereg czasowy posiada takowe korelacje, gdy $d = 0$ mamy do czynienia z nieskorelowanym szumem białym, natomiast dla $d \in [-0,5; 0]$ szereg czasowy jest antyskorelowany. Przykładowy wykres uzyskanego szeregu czasowego przedstawiony został na rysunku 5.5 poniżej.



Rysunek 5.5 Przykładowy szereg czasowy wygenerowany za pomocą równania 5.1 symulujący proces ARFIMA dla parametrów $\rho = 0,4$ i $d = 0,3$.

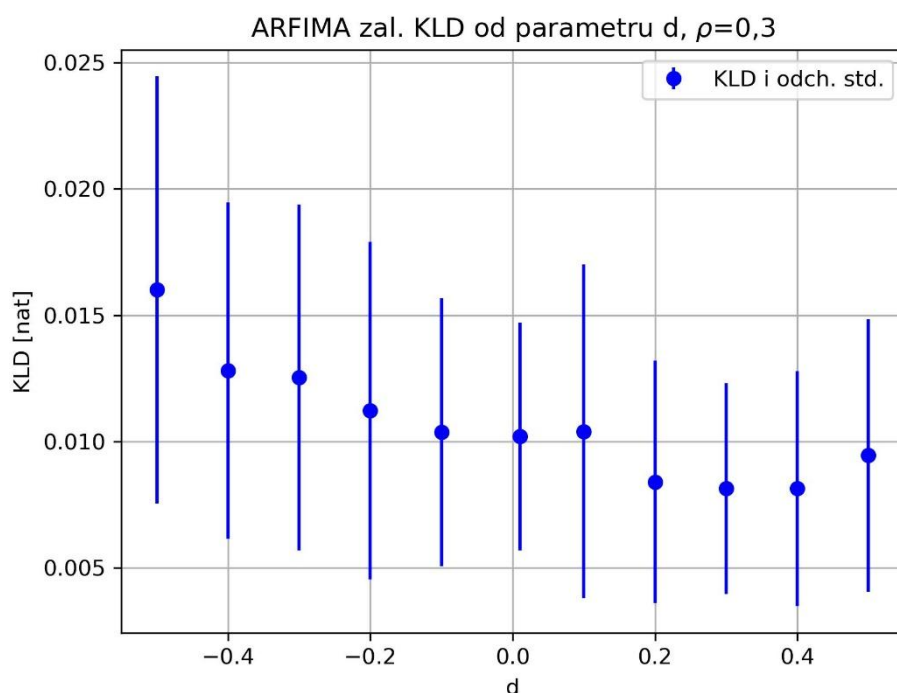
Wyniki zależności średniego KLD dla $M = 100$ wygenerowanych szeregów czasowych o długości $N = 1000$ próbek dla każdego zestawu parametrów od parametrów ρ (rys. 5.6) oraz d (rys. 5.7) zostały przedstawione poniżej.



Rysunek 5.6 Zależność rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) od parametru ρ opisującego regularność oscylacji stochastycznych w szeregach czasowych generowanych z modelu ARFIMA. Na wykresie przedstawiono jako słupki błędów odchylenie standardowe wyników po $M=100$ realizacjach szeregów czasowych.

Wyniki przedstawione na rysunku 5.6 wskazują, że wraz ze wzrostem siły oscylacji stochastycznych w badanych sygnałach, wartości KLD rosną. Szczególnie istotny wzrost następuje od $\rho = 0,8$. Jest to zakres, dla którego sygnał staje się wysoce przewidywalnym procesem stochastycznym. Dla rosnącego ρ proces zachowuje się coraz bardziej przewidywalnie i wykazuje silniejsze oscylacje, a z kolei w przypadku $\rho = 0$ zachowuje się bardziej jak biały szum (dla którego KLD jest bliskie zero), co może tłumaczyć zachowanie widoczne na rysunku 5.6.

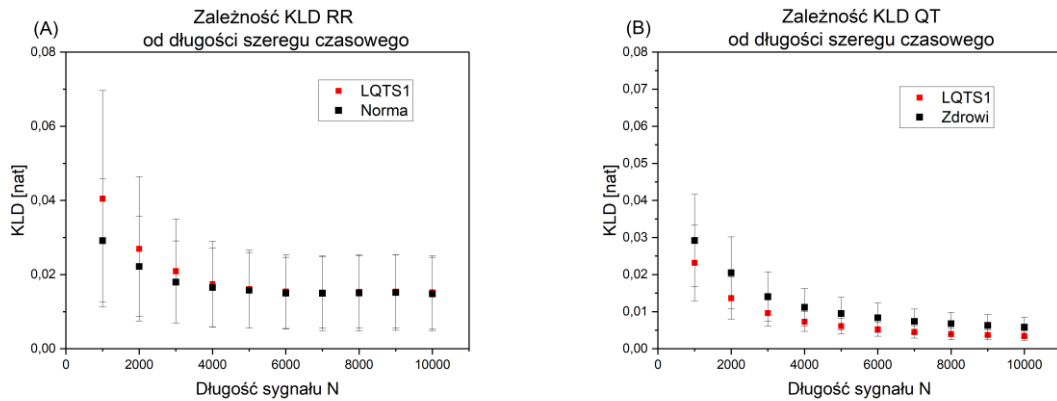
Dla porównania z ustalonym ρ przy zmieniającym się parametrze d (rys. 5.7) uzyskano również dosyć interesującą zależność. Wartości średnie KLD są większe w momencie, gdy szereg czasowy jest antyskorelowany ($d < 0$) niż gdy cechują go dalekozasięgowe korelacje ($d > 0$). KLD przyjmuje minimum dla $d \in [0,2; 0,4]$ i następnie zaczyna rosnąć, lecz dla $d > 0,5$ obliczenia nie zostały wykonane ze względu na to, że jest to zakres, kiedy badany proces staje się niestacjonarny.



Rysunek 5.7 Zależność rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) od parametru d korelacje dalekozasięgowe w szeregach czasowych generowanych z modelu ARFIMA. Na wykresie przedstawiono jako słupki błędów odchylenie standardowe wyników po $M=100$ realizacjach szeregów czasowych.

5.2 Zależność od długości sygnału

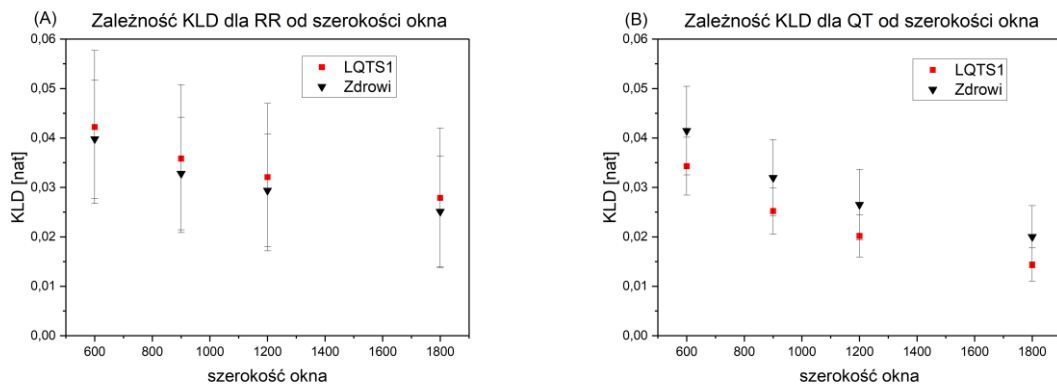
Kolejnym ważnym aspektem jest zależność rezultatów od długości badanego szeregu czasowego. Wykresy zależności KLD od długości sygnału rzeczywistego znajdują się na rys. 5.8. Badania te stanowią rozszerzenie prac rozpoczętych w ramach mojej pracy magisterskiej [126], w której pokazałam, że KLD maleje wraz ze wzrostem długości sygnału. Jednak charakter tej zależności jest różny dla sygnałów o różnych własnościach. Do obliczeń wykorzystane zostały pierwsze N interwałów z każdego zapisu od $N = 1000$ do $N = 10000$ i następnie obliczono KLD by sprawdzić zachowanie otrzymanych wyników. Wyniki są zarówno dla interwałów RR jak i QT, lecz dla ograniczonej w przypadku pacjentów z LQTS grupy obejmującej osoby z typem LQTS1. Wynikiem jest średnie KLD z każdej grupy. Rezultaty przedstawione zostały na rys. 5.8. Słupki niepewności to odchylenie standardowe w każdej z grup. W przypadku interwałów RR do długości około $N = 5000$, KLD maleje ze wzrostem N , potem utrzymuje się na stałym poziomie. Dla interwałów QT czas osiągnięcia stabilnego poziomu KLD jest dłuższy i jest to około $N = 8000$. Wynika z tego, że dobierając długość badanego sygnału, zwłaszcza, gdy jest ona poniżej 2000, należy porównywać ze sobą zapisy dopiero po wyrównaniu ich długości.



Rysunek 5.8 Zależność KLD dla interwałów RR (A) oraz QT (B) od długości badanego sygnału dla grup pacjentów z LQTS1 oraz osób zdrowych. Dane pochodzą z bazy THEW. Na wykresach przedstawiono średnią oraz odchylenie standardowe.

5.3 Zależność od szerokości okna czasowego

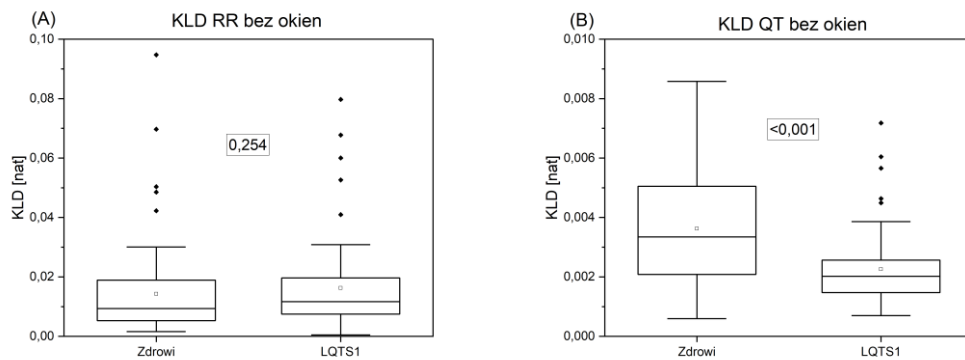
Analizując zależność od szerokości okien, możemy zauważyć, że KLD maleje ze wzrostem długości okna, ale różnica między grupami podczas analizy QT pozostaje, a nie ma jej w każdym przypadku przy badaniu interwałów RR. Dla analizy w oknach wybrałam tylko średnią wartość KLD z okien. Wyniki dla grup analogicznych do opisanych w rozdziale 5.2.



Rysunek 5.9 Zależność KLD dla interwałów RR (A) oraz QT (B) od szerokości okna czasowego dla grup pacjentów z LQTS1 oraz osób zdrowych. Dane pochodzą z bazy THEW. Na wykresach przedstawiono średnią oraz odchylenie standardowe.

Sprawdziłam też jak się zachowuje KLD bez okien (rys. 5.10), widać tutaj znaczącą różnicę w wartościach bezwzględnych pomiędzy KLD dla RR oraz dla QT. KLD dla RR jest o rząd wielkości większe niż dla QT, natomiast różnica w grupach objawia się tylko w przypadku analizowania interwałów QT. W zdecydowanej większości analiz skupiłam się jednak na podziale sygnału na okna, żeby badać zapisy w skali krótkoczasowych zmian (rzędu kilku

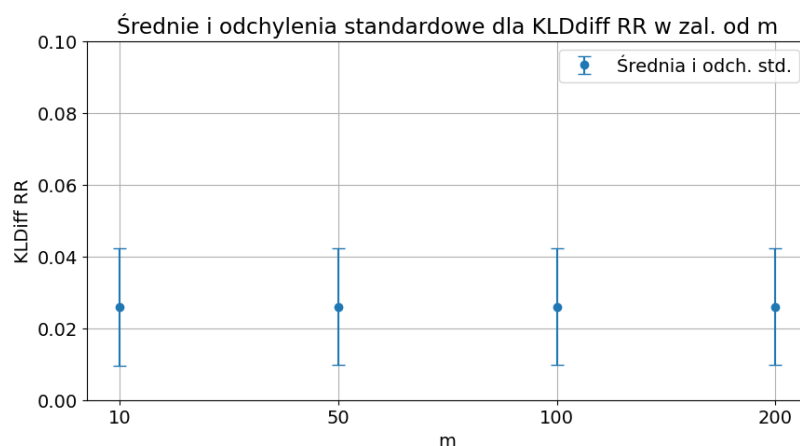
minut) oraz aby lepiej przeprowadzić redukcję niestacjonarności. Trend po podziale na okna będzie lepiej dopasowany do lokalnych zmian, zamiast próbować uchwycić całość sygnału.



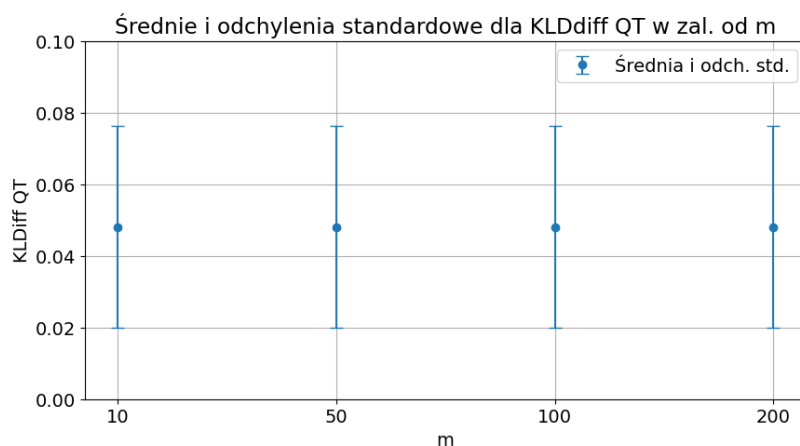
Rysunek 5.10 Wyniki porównania KLD obliczonego dla szeregów czasowych RR (A) oraz QT (B) dla grup pacjentów z LQTS1 oraz osób zdrowych bez stosowania podziału sygnału na okna czasowe. Dane pochodzą z bazy THEW. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

5.4 Analiza nieodwracalności w czasie z wykorzystaniem danych zastępczych

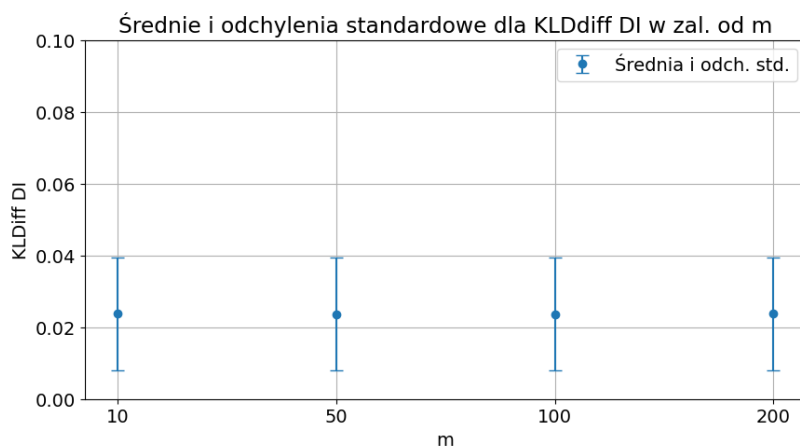
W celu sprawdzenia stabilności wybranych metod wykonałam porównanie zależności otrzymanych wyników $KLDdiff$ w zależności od liczby wygenerowanych danych zastępczych m dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI. Jako dane referencyjne użyte zostały nocne zapisy osób zdrowych z bazy THEW, obliczenia wykonano z wykorzystaniem nieprzekrywających się okien o szerokości 600 interwałów. Wyniki przedstawione zostały na rysunkach 5.11-5.13 przedstawionych poniżej.



Rysunek 5.11 Średnia i odchylenie standardowe dla $KLDdiff$ obliczonego dla interwałów RR w zależności od liczby m wygenerowanych szeregów czasowych danych zastępczych.



Rysunek 5.12 Średnia i odchylenie standardowe dla KLDdiff obliczonego dla interwałów QT w zależności od liczby m wygenerowanych szeregów czasowych danych zastępczych.



Rysunek 5.13 Średnia i odchylenie standardowe dla KLDdiff obliczonego dla interwałów DI w zależności od liczby m wygenerowanych szeregów czasowych danych zastępczych.

Wniosek z tej części badania stabilności wykorzystywanych metod jest obiecujący: dla markerów nieodwracalności opartych na danych zastępczych ich rezultaty nie zależą od liczby wygenerowanych szeregów zastępczych. Pozwala to na znaczące przyspieszenie obliczeń, gdyż już dla $m = 10$ wynik jest taki sam jak dla $m = 200$, co daje ilościowo te same rezultaty przy dwudziestokrotnym skróceniu niezbędnego czasu na wykonanie obliczeń.

5.5 Badanie sprzężeń danych syntetycznych

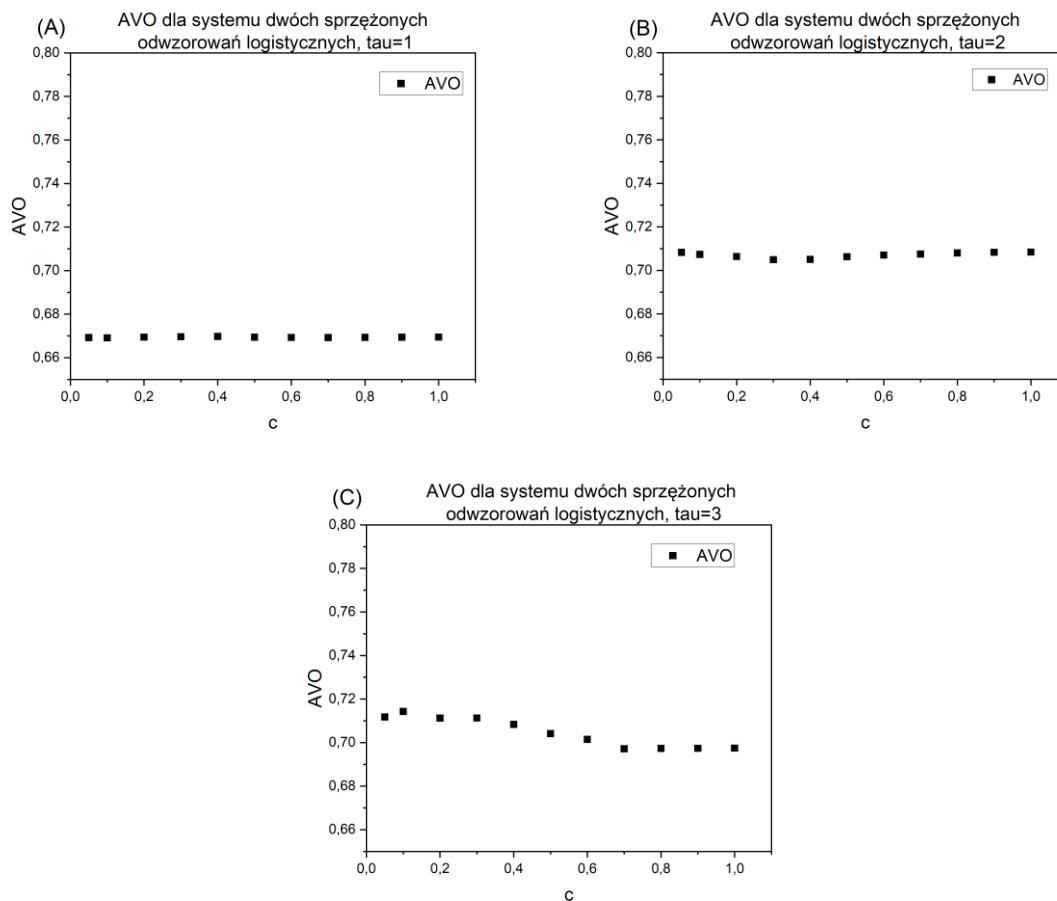
W ramach analizy danych wielowymiarowych szeregów czasowych postanowiłam zweryfikować hipotezę badawczą, czy miary nieodwracalności są w stanie zmierzyć wielkość sprzężenia pomiędzy dwoma szeregami czasowymi. Wykorzystałam do tego wybrane modele teoretyczne. Punktem wyjścia do tych rozważań jest to, że zależność wartości bieżącej jednego szeregu czasowego od wcześniejszych wartości innego może być widoczna jako podobieństwo

w połączeniach wierzchołków w grafach widoczności każdego z tych sygnałów. Aby przetestować miarę AVO , wykorzystany został jako model znany układ z teorii chaosu deterministycznego, a mianowicie mapa logistyczna [127]. System dwóch sprzężonych odwzorowań logistycznych jest dany przez równania 5.2 oraz 5.3 [128]:

$$x(t) = (1 - c) \cdot 4 \cdot x(t - 1) \cdot (1 - x(t - 1)) + c \cdot y(t - \tau) \quad (5.2)$$

$$y(t) = 4 \cdot y(t - 1) \cdot (1 - y(t - 1)) \quad (5.3)$$

Wartość parametru c wynosiła: 0,05, następnie 0,1 i z takim krokiem aż do 1,0, tzn. 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; ..., 1,0. Innym parametrem było τ , czyli parametr opóźnienia jednego sygnału względem drugiego. Jego wartość odpowiada liczbie próbek, o jaką został on przesunięty.



Rysunek 5.14 Zależność AVO od parametru sprzężenia c dla różnych wartości opóźnień: $\tau=1$ (A), $\tau=2$ (B) oraz $\tau=3$ (C). Dane syntetyczne pochodzą z symulacji dwóch sprzężonych map logistycznych.

Sprawdzona została zależność dla długości sygnału $N = 10000$ w oknach po 500 iteracji (rys. 5.14). Wyniki wskazują, że mimo zmiany parametru sprzężenia c , wartość AVO nie zmienia się dla $\tau = 1$, $DAVO$, czyli wersja szacująca asymetrię w podobieństwie rozkładu stopni wierzchołków wchodzących i wychodzących pomiędzy warstwami w tym przypadku wychodzi 0, czyli albo jej nie ma, albo jest bardzo mała. Dla $\tau = 3$ zmiana jest bardzo niewielka: wartość AVO nieznacznie spada dla zakresu c od 0,05 do 0,7, potem nie zmienia się. Podobieństwo maleje wraz z rosnącym parametrem sprzężenia, co jest wnioskiem przeciwnym do przewidywanego. Różnica ta jest jednak nieznaczna, a w połączeniu z rezultatami dla mniejszych parametrów opóźnienia można wnioskować, że dla takiego modelu AVO nie jest wrażliwe na stopień sprzężenia pomiędzy szeregami czasowymi.

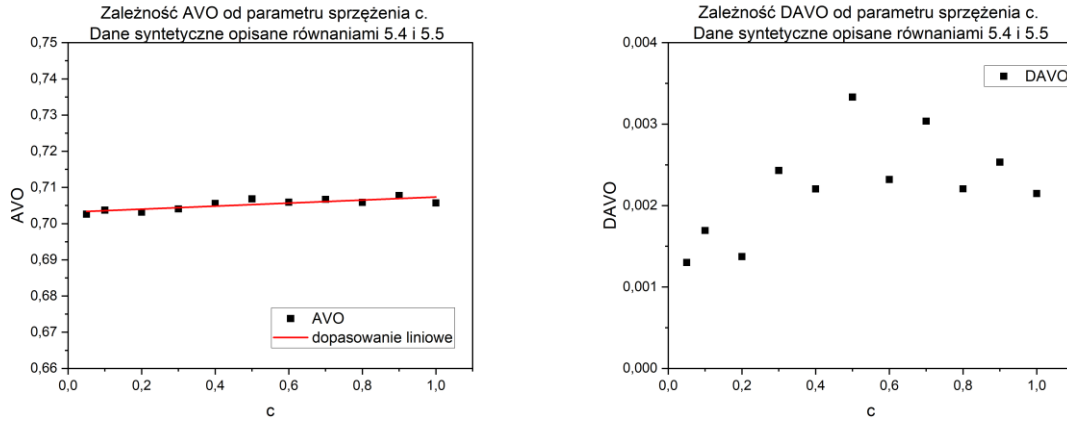
Następnym krokiem było sprawdzenie, jak wykorzystywane metody zmieniają swoje wyniki w zależności od parametru sprzężenia dla procesów zdefiniowanych w pakiecie ITS Toolbox [129]. Pierwszy z nich wygląda następująco [130]:

$$X_n = a_1 X_{n-1} + a_2 X_{n-2} + U_n \quad (5.4)$$

$$Y_n = b_1 Y_{n-1} + b_2 Y_{n-2} + c X_{n-2} + V_n \quad (5.5)$$

Gdzie U_n oraz V_n są niezależnymi procesami białego szumu Gaussa o zerowej średniej i jednostkowej wariancji [130]. Parametry a_1 , a_2 , b_1 i b_2 pozostały jak w [129].

Zapisy do obliczeń wygenerowane zostały przy pomocy ITS Toolbox, wyniki zarówno dla sygnału krótkiego ($N = 500$), jak i długiego ($N = 10000$) były takie same, więc w celu zwiększenia statystyki wykorzystałam długi sygnał o $N = 10000$ i wykonałam obliczenia w oknach nieprzekrywających się o szerokości 500 iteracji, więc porównywalnej z szeregami czasowymi dla pozostałych badanych w tej rozprawie. Na rysunkach 5.15 A i B jest wykreślona wartość średnia ze wszystkich okien.



Rysunek 5.15 Zależność AVO (A) oraz DAVO (B) od parametru sprzężenia c . Dane syntetyczne pochodzą z symulacji równań opisanych równaniami 5.4 i 5.5.

Dla tej symulacji (rys 5.15) AVO zachowuje się zgodnie z przewidywaniami: rośnie w nieznacznym stopniu (ale te zmiany są zazwyczaj niewielkie, ale ostatecznie istotne statystycznie, współczynnik korelacji Pearsona $r = 0,82$) wraz z rosnącym parametrem sprzężenia. Natomiast DAVO dla c z przedział od 0,05 do 0,2 jest zdecydowanie niższe niż dla wyższych wartości c .

Kolejny symulowany proces [129] ma postać następujących trzech szeregów czasowych, mających odpowiadać dynamice zmienności rytmu serca, ciśnienia oraz rytmu oddechowego:

$$X_n = 2r_x \cos(2\pi f_x) \cdot X_{n-1} - r_x^2 X_{n-2} + U_n \quad (5.6)$$

$$Y_n = 2r_y \cos(2\pi f_y) \cdot Y_{n-1} - r_y^2 \cdot Y_{n-2} + 0,5 \cdot Z_{n-1} + c \cdot X_{n-1} + V_n \quad (5.7)$$

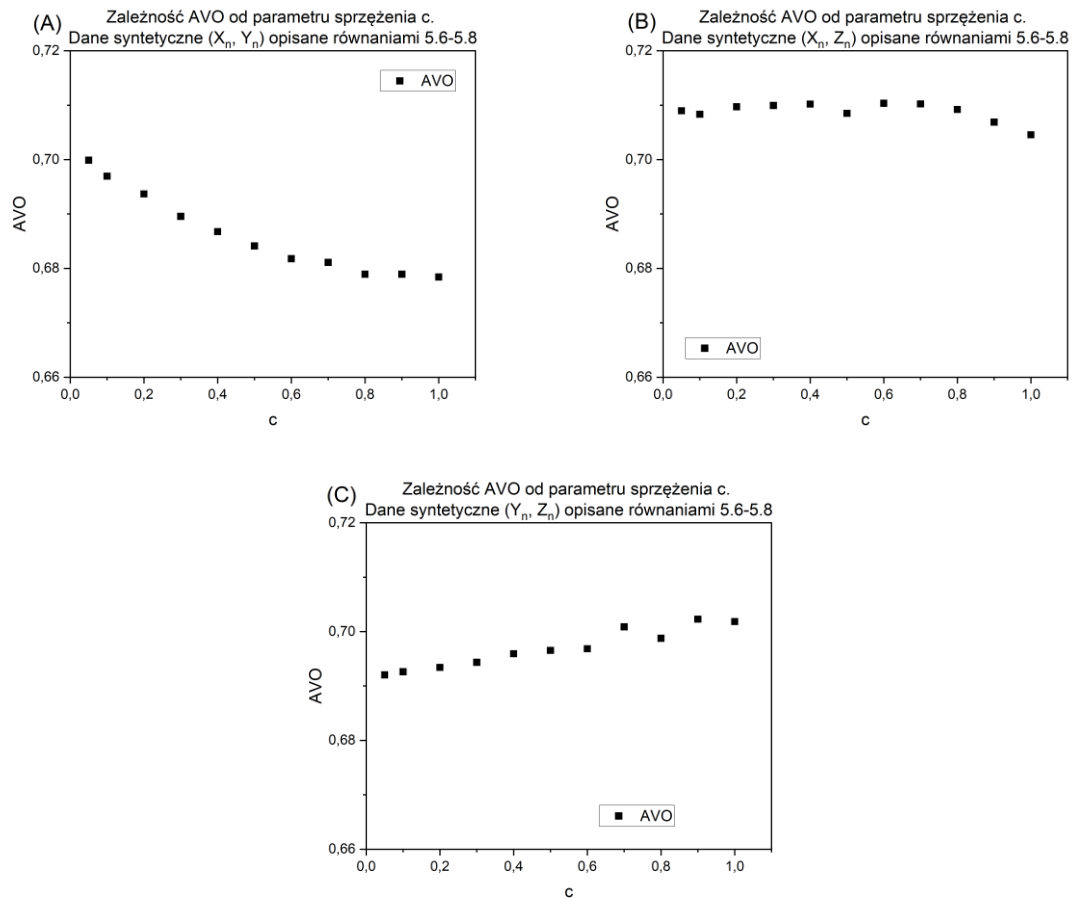
$$Z_n = 2r_z \cos(2\pi f_z) \cdot Z_{n-1} - r_z^2 \cdot Z_{n-2} + (1 - c) \cdot X_{n-2} + 0,1 \cdot Y_{n-2} + W_n \quad (5.8)$$

W tych równaniach U_n, V_n, W_n to niezależne szumy Gaussa o zerowej wartości średniej i jednostkowej wariancji, natomiast r i f dla każdego szeregu to moduły i fazy odpowiednich sprzężonych zespolonych biegunów odpowiedniego procesu autoregresyjnego drugiego rzędu [129], [131].

Ponownie, sterowany był parametr sprzężenia c , pozostałe parametry względem oryginalnej definicji w [129] nie zostały zmienione i ustalone jako $r_x = 0,9$, $r_y = r_z = 0,8$, $f_x = 0,3$, $f_y = f_z = 0,1$. Obliczenia zostały wykonane dla każdej z możliwych par zmiennych i przedstawione są poniżej na rys. 5.16.

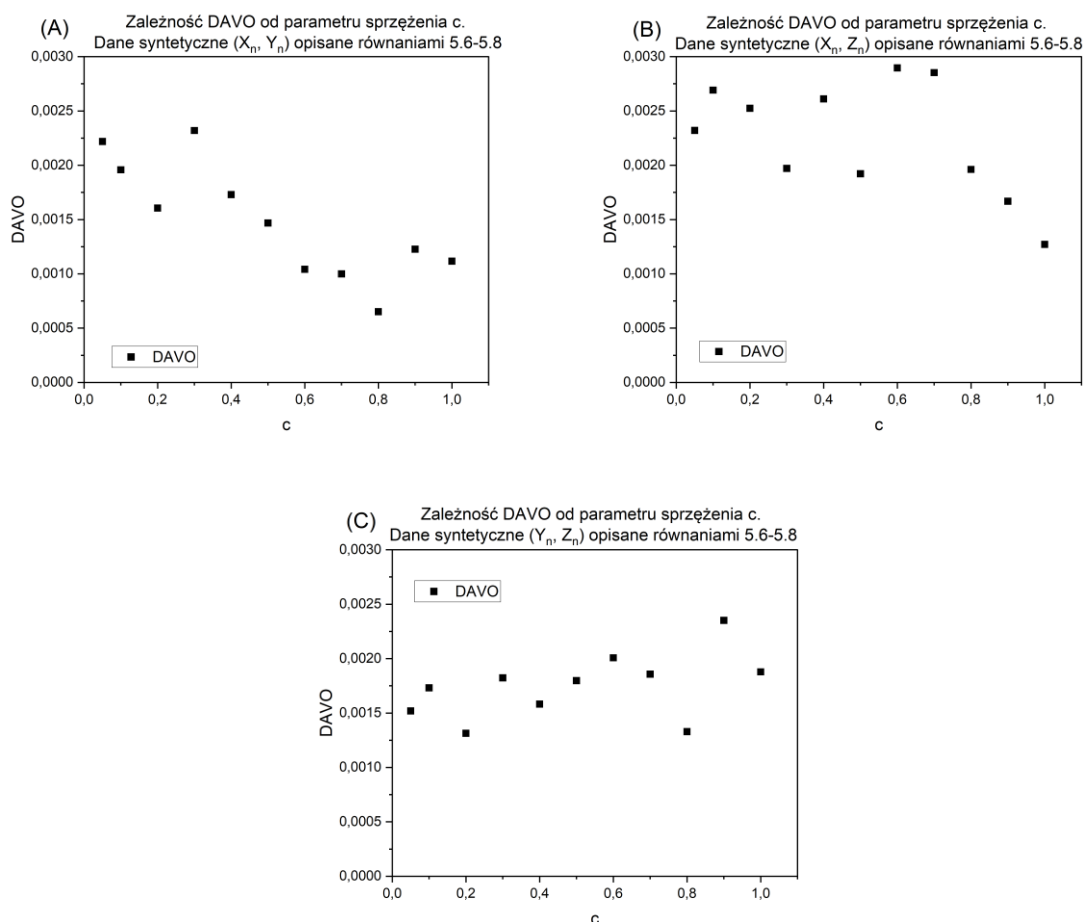
W tym przypadku wykorzystany został również długi sygnał o $N = 10000$ i wykonałam obliczenia w oknach nieprzekrywających się o szerokości 500 iteracji, więc porównywalnej z

szeregiami czasowymi badanymi w tej rozprawie. Na rysunku 5.16 wykreślona jest wartość średnia ze wszystkich okien w danym szeregu czasowym.



Rysunek 5.16 Zależność AVO od parametru sprzężenia c dla par zmiennych: X, Y (A); X, Z (B) oraz Y, Z (C) opisanych równaniami 5.6-5.8.

Uzyskane wyniki są mocno niejednoznaczne (rys. 5.16): sygnały X i Y są sprzężone ze sobą przez stałą c i tutaj wraz z jej wzrostem, wartość AVO maleje, tak jak w przypadku symulacji z publikacji [128]. Pomiędzy zmiennymi X i Z sprzężenie jest przez stałą $1 - c$, więc wraz ze wzrostem c powinno maleć, lecz wraz z malejącym sprzężeniem ponownie AVO rośnie, by zacząć maleć od $1 - c = 0,7$, czyli dla sprzężenia równego 0,3. Zmienne Y i Z są ze sobą sprzężone stałą parą parametrów, lecz zmieniając c , czyli stopień sprzężenia w pozostałych parach wielkości, tutaj widocznie są różnice, które mogą wynikać z jego wpływu pośredniego poprzez relacje X z Y i X z Z : wraz ze wzrostem c , przekładającym się na wzrost sprzężenia pomiędzy X i Y , a spadkiem pomiędzy X i Z , AVO liniowo rośnie.



Rysunek 5.17 Zależność DAVO od parametru sprzężenia c dla par zmiennych: X, Y (A); X, Z (B) oraz Y, Z (C) opisanych równaniami 5.6-5.8.

Podobne wnioski można wyciągnąć dla DAVO (rys. 5.17): nieznaczną zależność można zaobserwować w przypadku sprzężenia X z Y : wraz ze wzrostem c ono maleje.

Uzyskane rezultaty nie dają jednoznacznej odpowiedzi, czy metody te nadają się do badania wielowymiarowych sprzężeń. Dla układu sprzężonych odwzorowań logistycznych AVO jest niewrażliwe na stopień sprzężenia (podobnie jak DAVO, które ze względu na bardzo małe wartości nie zostało przedstawione na wykresach). Analiza symulacji danej równaniami 5.4 i 5.5 pokazuje jednak, że w tym przypadku nieznacznym wzrostem badanych miar jest zgodny z modelem. Natomiast dla bardziej skomplikowanego modelu (opisanego równaniami 5.6-5.8) analiza wskazuje, że stopień sprzężenia c bezpośrednio kontroluje wpływ X na Y , więc jego wzrost powinien zwiększać ich sprzężenie. Odwrotny rezultat dla AVO i DAVO może sugerować trudności z wychwyceniem tej zależności. Wzrost wraz z c dla pary zmiennych Y, Z wskazuje, że miary te mogą być bardziej wrażliwe na pośrednie efekty. Brak zmian dla pary X, Z jest zgodny z przewidywaniami, ale dla dużych wartości c miary te mają problemy.

6 Analiza nieodwracalności w czasie na podstawie zapisów EKG metodą Holtera

W tym rozdziale przedstawiono wyniki szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych dla sygnałów rzeczywistych pochodzących z zapisów z badań EKG metodą Holtera. Porównane zostały ze sobą rezultaty uzyskiwane za pomocą metod opartych na grafach widoczności z miarami asymetrii w postaci tzw. indeksów asymetrii. Dla badań dotyczących kardiomiopatii przerostowej dostępne były szeregi czasowe interwałów RR, QT oraz DI, dla których przeprowadzono zarówno analizę jednowymiarowych szeregów czasowych, jak również analizę dwuwymiarową. Dla badania dotyczącego bezobjawowego przejścia COVID-19 dostępne były tylko zapisy zmienności rytmu serca, więc wykonana została analiza jednowymiarowa szeregów czasowych interwałów RR.

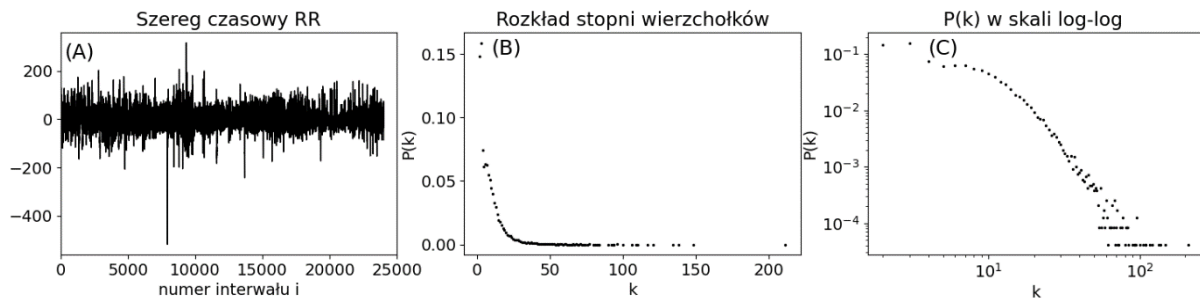
6.1 Badanie nieodwracalności w czasie pacjentów z LQTS

Część rezultatów przedstawionych w tym rozdziale została opublikowana w pracach [26], [27], pozostałe stanowią prace wykonane w ramach niniejszej rozprawy, przez co pojawiają się rozbieżności w przygotowaniu danych do analizy. W rozdziale 6.1.2 i 6.1.3 do redukcji niestacjonarności zastosowano metodę EMD, natomiast w 6.1.1 i 6.1.4 usuwanie trendu z wykorzystaniem wielomianu trzeciego stopnia (w tym przypadku odrzucono zapisy, dla których powyżej 10% całkowitej liczby okien nie spełniało kryterium stacjonarności i zapisy krótsze niż 15000 próbek lub dłuższe niż 35000 próbek).

6.1.1 Badanie własności grafów widoczności (VG) u pacjentów z LQTS

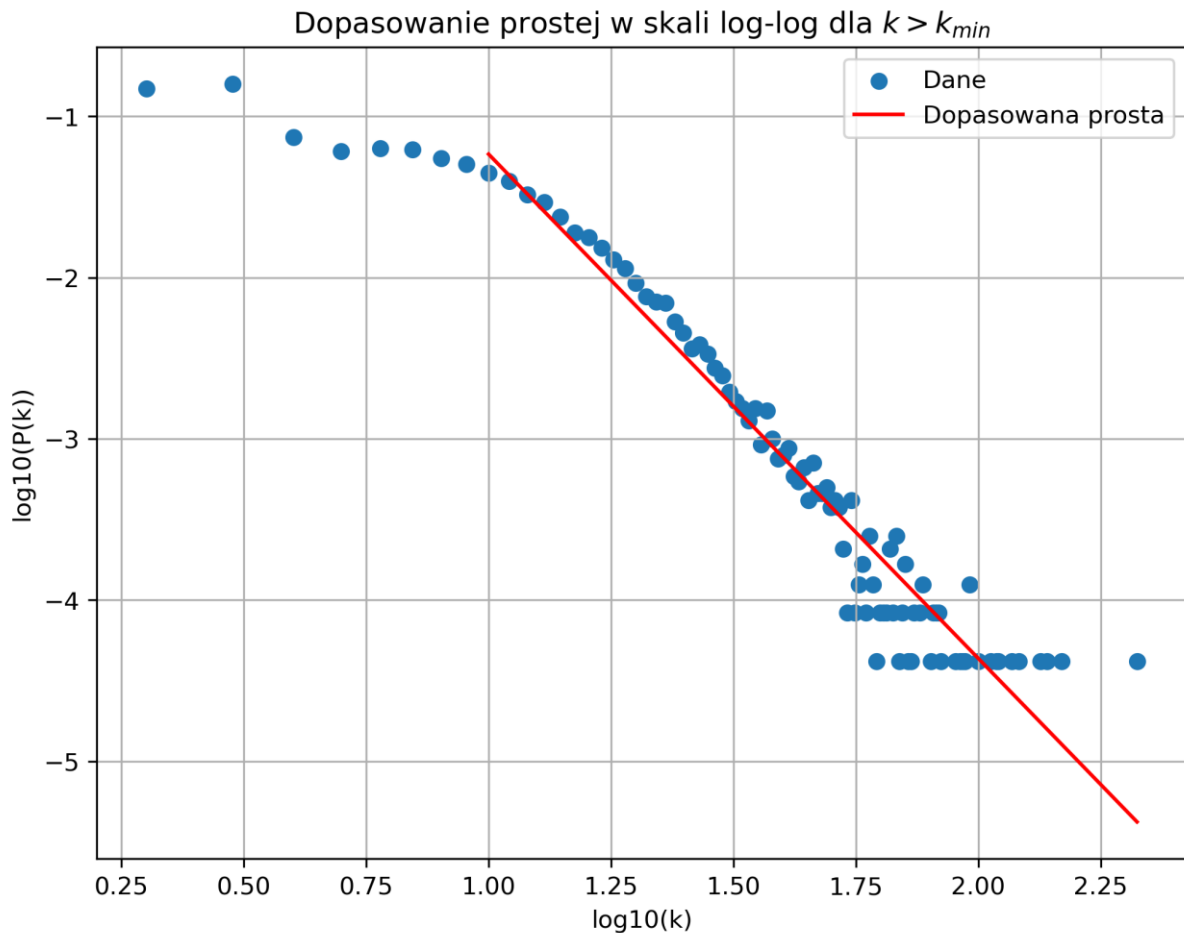
Na początku do analizy szeregów czasowych wykorzystane zostały grafy widoczności w najbardziej podstawowej wersji, która nie uwzględnia kierunku strzałki czasu. Zostały one szerzej opisane w rozdziale 3.3.1. W celu porównania rozkładów stopni wierzchołków $P(k)$ VG u osób zdrowych z pacjentami z LQTS dla każdego szeregu czasowego wyznaczono $P(k)$, a następnie postawiona została hipoteza badawcza, że rozkłady te są potęgowe, czyli są postaci $P(k) = \frac{C}{x^\alpha}$, gdzie α jest wykładnikiem potęgowym, który różni się zarówno w porównaniu pomiędzy grupami chorzy vs zdrowi, jak również jest inny dla każdego z badanych szeregów czasowych (w tym przypadku interwały RR, QT oraz DI). Do porównania wykorzystano zapisy nocne z bazy THEW (opisane szerzej w rozdziale 4.1). Dla każdego z szeregów czasowych trend został usunięty poprzez dopasowanie wielomianu trzeciego stopnia, a stacjonarność sprawdzono za pomocą testu ADF (augmented Dickey–Fuller, [101], [132]), do dalszej analizy uwzględnione były zapisy, dla których maksymalnie 10% ogólnej liczby okien o szerokości

600 nie spełniało tego testu. Przykładowy rozkład stopni wierzchołków dla szeregu czasowego interwałów RR zamieszczony został na rysunku 6.1 poniżej.



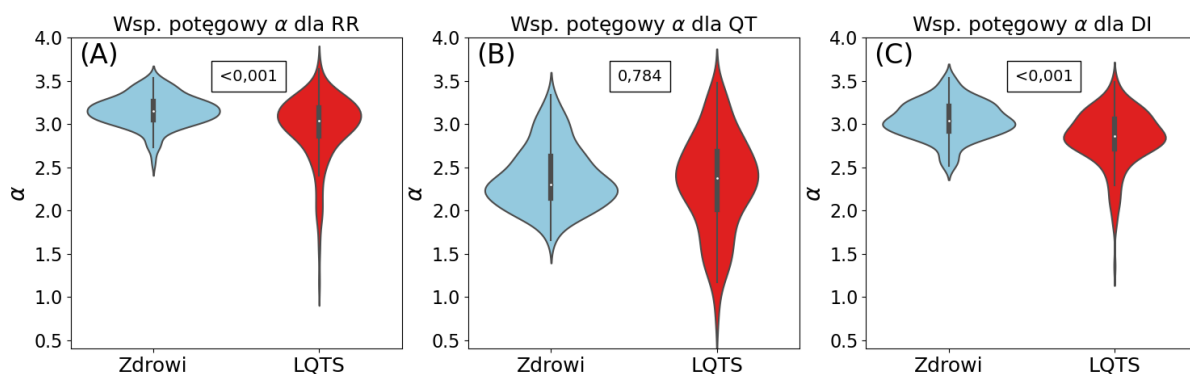
Rysunek 6.1 Przykładowy szereg czasowy interwałów RR po redukcji niestacjonarności (A) wraz z rozkładem stopni wierzchołków grafu widoczność VG (B) oraz tym samym rozkładem przedstawionym w skali podwójnie logarymicznej (C).

Do badania rozkładów długoogonowych dopasowana została linia prosta dla przedziału wartości $k \geq k_{min}$. Przykład takiego dopasowania jest przedstawiony na rysunku 6.2. Pomimo tego, że w części źródeł postać linii prostej w skali log-log jest traktowana jako jedyne kryterium, by uznać rozkład za potęgowy należy mieć na względzie, że wiele układów jest opisywanych przez takie prawo w granicy $x \gg 1$ oraz zbiór pomiarów jest na tyle duży, by zauważyć to skalowanie [82]. Należy mieć również na uwadze, że różne metody dopasowania linii prostej mogą prowadzić do przekłamań w wartości otrzymanego współczynnika skalowania [82].



Rysunek 6.2 Dopasowanej linii prostej do rozkładu stopni wierzchołków $P(k)$ w skali podwójnie logarytmicznej.

W porównaniu zdrowych z pacjentami z LQTS wykorzystano szeregi czasowe po usunięciu trendu metodą dopasowania wielomianu stopnia 3 w oknie o szerokości 600 interwałów. W badaniu wykorzystane zostały osobno bazy osób zdrowych z THEW, bez wykorzystania bazy danych pochodzącej z IK ze względu na potrzebę zachowania tego samego źródła danych w obu zestawieniach. Na rysunku 6.3 znajduje się porównanie dla osób zdrowych i pacjentów z LQTS. Okazuje się, że istotne statystycznie różnice pomiędzy wartościami współczynników skalowania występują w przypadku interwałów RR oraz DI, natomiast brak jest takiej różnicy dla QT.



Rysunek 6.3 Porównanie współczynników potęgowych dla szeregów czasowych interwałów RR (A), QT (B) oraz DI (C) pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z LQTS. P-wartości: interwały RR: <0,001, QT: 0,784, DI: <0,001. Obliczenia bez podziału sygnału na okna.

Innym zagadnieniem wartym rozważenia są różnice w wartościach współczynnika potęgowego dla różnych szeregów czasowych. Porównanie to, wykonane z użyciem wyników uzyskanych dla osób zdrowych z bazy THEW przedstawiono w tabeli 6.1. W zależności od tego, czy dane spełniały warunek normalności podana została średnia i odchylenie standardowe (jeśli tak) lub mediana i rozstęp międzykwartyłowy (IQR, z ang. *interquartile range*).

Tabela 6.1 Porównanie współczynników potęgowych dla badanych szeregów czasowych interwałów RR, QT i DI.

Szereg czasowy	Wsp. Potęgowy α	Odchylenie standardowe/ IQR
RR	3,15	0,22
QT	2,38	0,36
DI	3,04	0,29

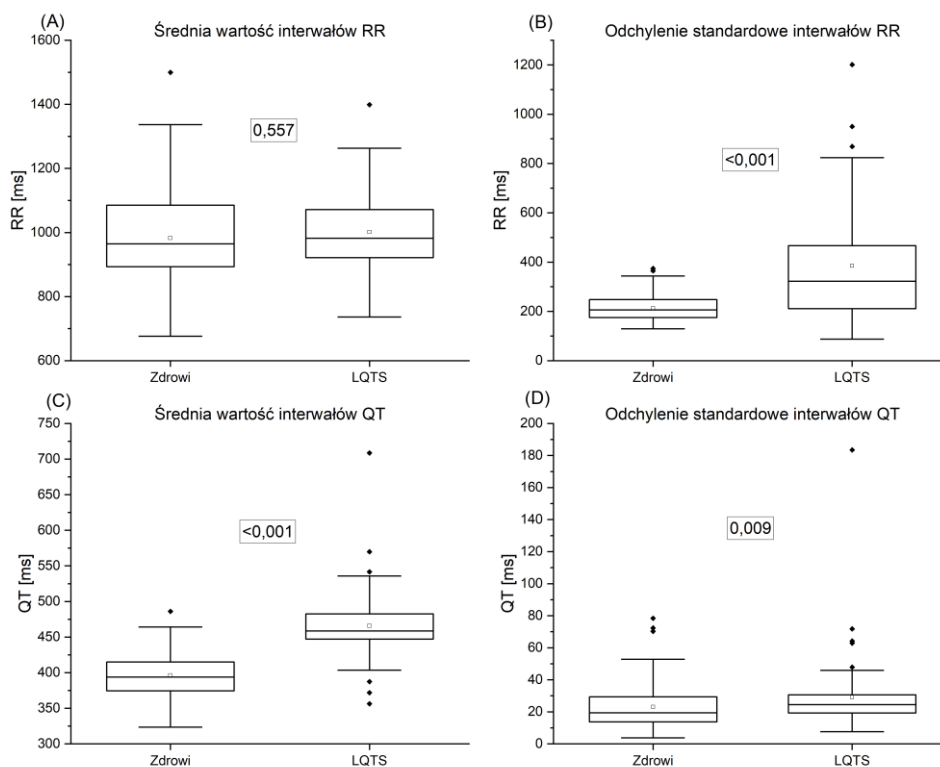
W celu porównania otrzymanych wartości wykonano test statystyczny U Manna–Whitneya [104], z którego otrzymane p-wartości dla każdego z porównań są poniżej 0,001. Co wskazuje, nawet po uwzględnieniu poprawki Bonferroniego [133], [134] na porównania wielokrotne, że istnieją różnice (pod względem tendencji centralnej) między każdą z dwóch porównywanych grup w populacji.

6.1.2 Analiza asymetrii szeregów czasowych u pacjentów z LQTS

Do analizy asymetrii wykorzystano podgrupę zapisów z bazy danych THEW Holter EKG, która składa się z 61 LQTS (38 kobiet) i 114 osób zdrowych (59 kobiet) i przedziale wiekowym 18-60 lat. Z zapisu EKG wybrano fragmenty nocne (godziny 23-6 rano, które pozwalają na uniknięcie różnic związanych z różną u każdej z osób aktywnością dzienną). Do wyznaczenia badanych szeregów czasowych wykorzystano algorytm napisany w języku Python oparty na Neurokit2 [26], [27]. Adnotacje dotyczące pobudzeń nie zostały pobrane bezpośrednio z

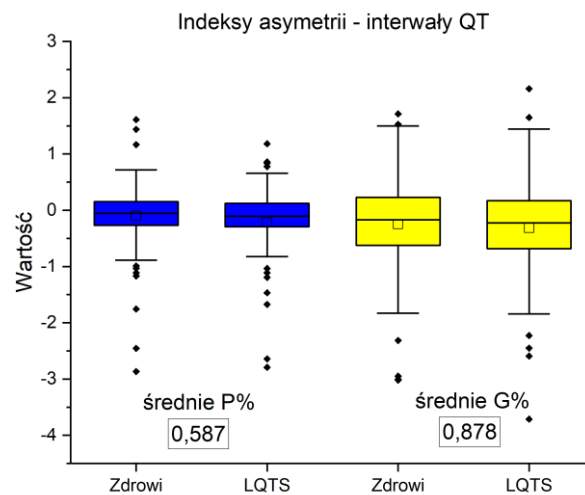
oryginalnych zapisów, ale skorygowano je przy użyciu niestandardowego algorytmu hybrydowego, opisanego w rozdziale 3.3.6. Wyznaczono następujące interwały czasowe oparte na zapisie EKG: odstępy RR, odstępy QT. Dodatkowo poddano analizie szeregi czasowe wartości amplitud zespołów QRS i amplitud załamka T.

Na początku zostały zbadane podstawowe miary liniowe, czyli średnia i odchylenie standardowe dla szeregów czasowych RR oraz QT. Wyniki przedstawiono na rys. 6.4. Okazuje się, że o ile średnie wartości RR są identyczne (rys. 6.4 A), to odchylenie standardowe tych wartości jest większe u chorych z LQTS (rys. 6.4 B). Zarówno wartość średnia jak i odchylenie standardowe interwałów QT są mniejsze u zdrowych (rys. 6.4 C i D). Pierwsza z tych obserwacji nie jest zaskoczeniem, gdyż wydłużony odstęp QT definiuje to schorzenie genetyczne, lecz warto zwrócić uwagę na jedną rzecz. Analiza wykazała, że choć średnie wartości odstępu QT w badanych grupach różnią się istotnie statystycznie, to zakres skrajnych wartości pozostaje zbliżony. Sugeruje to, że samo wydłużenie QT nie jest wystarczającym kryterium do jednoznacznego rozróżnienia obecności schorzenia we wszystkich przypadkach.



Rysunek 6.4 Średnia (A,C) i odchylenie standardowe (B,D) interwałów RR oraz QT – porównanie osób zdrowych i chorych z LQTS. Wartości w prostokątach na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].

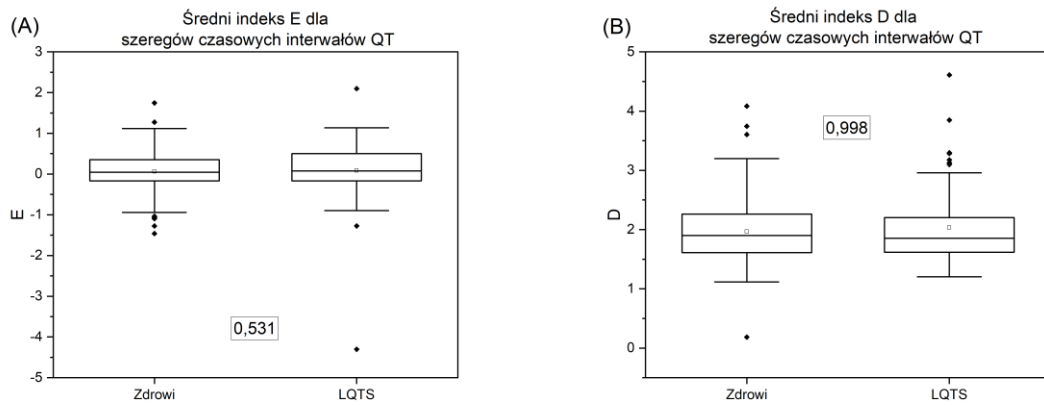
Przechodząc do szacowania asymetrii badanych szeregów czasowych, porównanie indeksów asymetrii dla szeregów czasowych interwałów QT nie wskazuje różnic pomiędzy grupami (Rys. 6.5). Indeksy Porty oraz Guzika są nieznacznie ujemne w każdym z przypadków, jednak jak widać na rys. 6.5 w badanej grupie znajdują się przypadki skrajne, które cechuje większa nieodwracalność niż pozostałych.



Rysunek 6.5. Wskaźniki Porty P% i Guzika G% dla odstępów QT. Długość okna wynosi 600 interwałów, p-wartości dla każdego porównania przedstawiono w ramkach poniżej nazwy danego parametru asymetrii. Wartości w prostokątach na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].

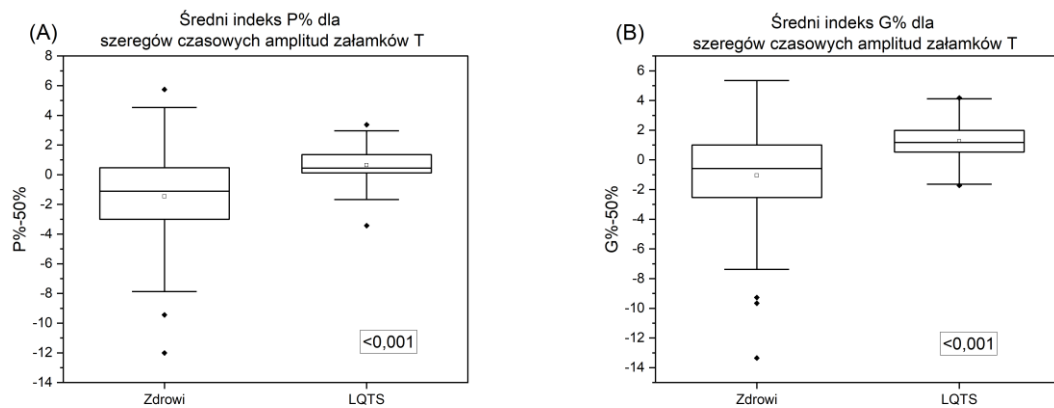
Przedstawione dalej w tym rozdziale wyniki oparte są o publikację konferencyjną [27], w której wykorzystano inny podzbiór danych z bazy THEW, dla którego wyznaczone zostały szeregi czasowe amplitud załamków T oraz zespołów QRS. Składa się on z 67 pacjentów z LQTS (wszystkie typy, 41 kobiet) i 128 osób zdrowych (66 kobiet) dorosłych, bez dolnego ograniczenia wieku.

Analiza indeksów Ehlersa (rys. 6.6 A) oraz D (rys. 6.6 B) dla odstępów QT wskazuje, że w analizowanych danych nie ma żadnych różnic w asymetrii tych szeregów czasowych.

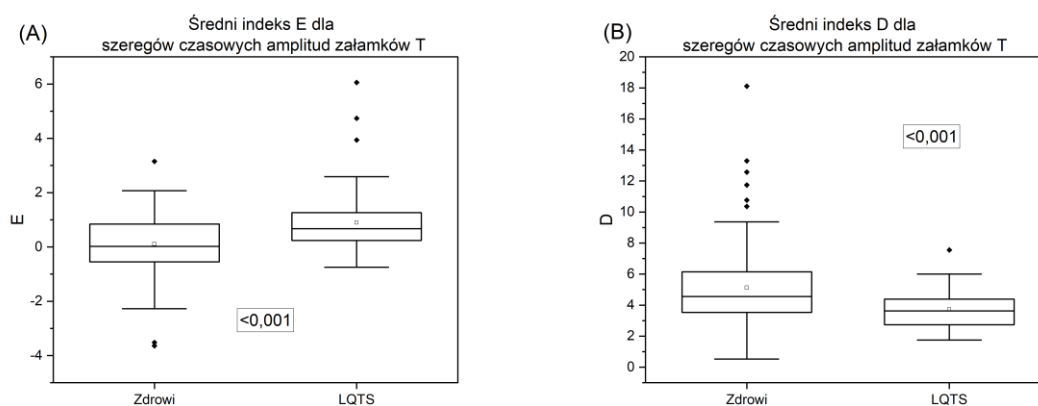


Rysunek 6.6 Wartości średnie wskaźników Ehlersa E (6.6A) i D (6.6B) dla odstępów QT. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

Inaczej przedstawia się sytuacja, gdy analizowane są szeregi czasowe wartości amplitud załamów T (rys. 6.7 oraz 6.8), a także zespołu QRS (rys. 6.9 oraz rys. 6.10).



Rysunek 6.7 Wartości średnie wskaźników Porty P% (6.7A) i Guzika G% (6.7B) dla amplitud załamków T. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.



Rysunek 6.8 Wartości średnie wskaźników Ehlersa E (6.8A) i D (6.8B) dla amplitud załamków T. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

Dla indeksu Porty stopień nieodwracalności w czasie jest większy u osób zdrowych. Średni indeks Guzika dla obu grup wskazuje na zbliżony stopień nieodwracalności, lecz ma przeciwny znak. Wynika z tego, że średnio w grupach jest zdecydowana różnica w liczbie dodatnich oraz ujemnych zmian amplitudy załamka T w obecnych w szeregach czasowych ($P\% > 0$ oznacza, że jest więcej spadków niż wzrostów amplitudy, dla zdrowych jest przewaga wzrostów, a u pacjentów z LQTS - spowolnień).

Indeks Ehlersa E wskazuje, że dla LQTS jest większa asymetria w czasie szeregów czasowych amplitud załamków T. Dla zespołów QRS wartości indeksów dla LQTS są bliższe zeru niż dla zdrowych.

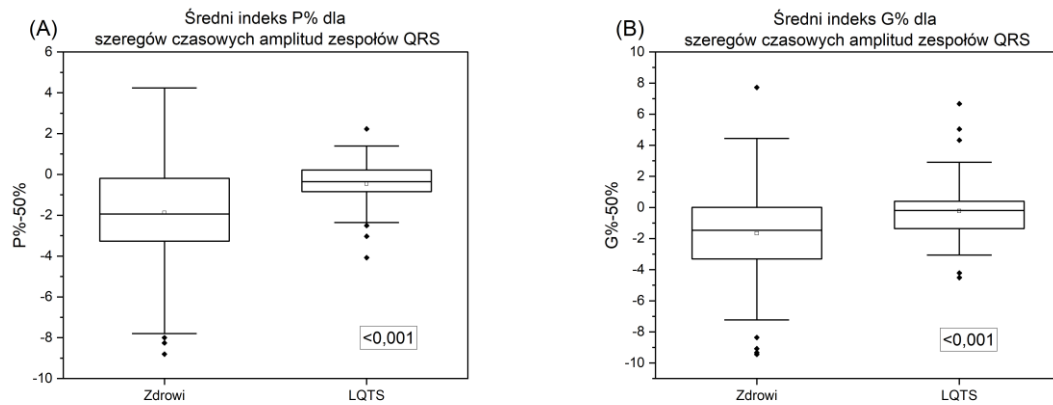
Indeks D stanowiący kombinację indeksów Porty i Guzika, z tą różnicą, że biorąc pod uwagę wartość bezwzględną odległości wartości danego indeksu od zera, pokazuje, że osoby zdrowe cechuje większa nieodwracalność w czasie.

Wyniki otrzymane dla indeksu D są w zgodzie z teorią, mówiącej o tym, że zdrowe organizmy pracują w warunkach nierównowagowych, w których następuje produkcja entropii. Powiązane jest to również z pojęciem złożoności. Zdrowy organizm wykonując pracę termodynamiczną związaną z więzami nałożonymi na niego produkuje w szybszym tempie entropię, niż chory.

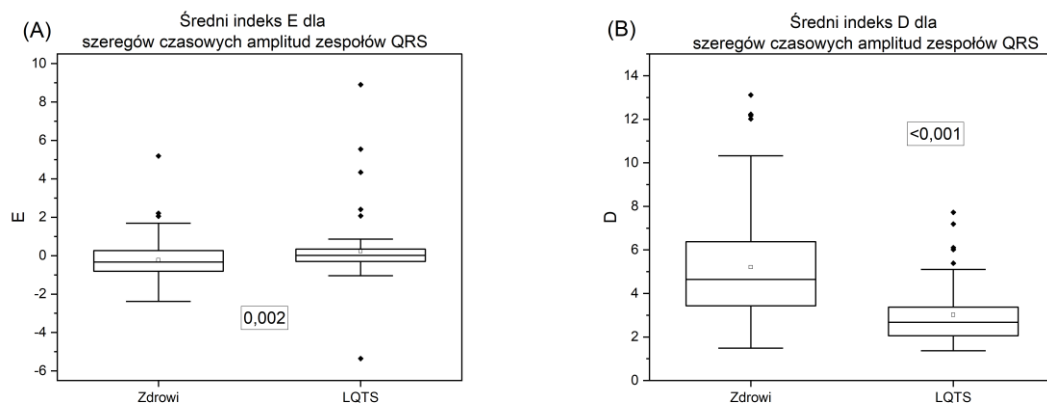
Wyniki dotyczące zastosowania indeksów Guzika oraz Ehlersa sugerują, by bardziej przyjrzeć się grupie LQTS. W badanych danych znajduje się mieszanina wielu typów schorzenia. Każdy

z nich, ze względu na inną charakterystykę symptomów tego schorzenia może w inny sposób objawiać się w estymacji poziomu nieodwracalności w czasie.

Analizując szeregi czasowe amplitud zespołów QRS, jednomyślnie wszystkie cztery indeksy asymetrii wskazały większą nieodwracalność w przypadku osób zdrowych (rys. 6.9 i 6.10).



Rysunek 6.9 Wartości średnie wskaźników Porty P% (rys. 6.9A) i Guzika G% (rys. 6.9B) dla amplitud zespołów QRS. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

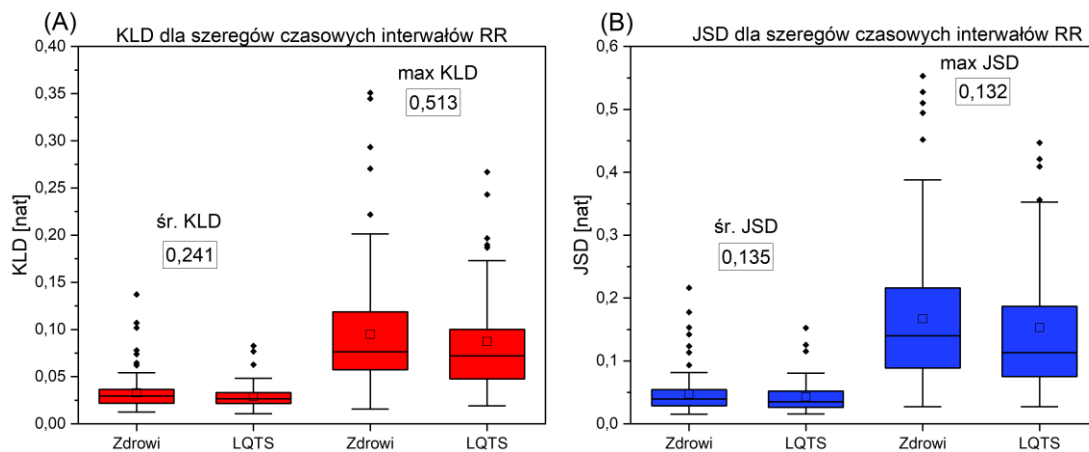


Rysunek 6.10 Wartości średnie wskaźników Ehlersa E (rys. 6.10A) i D (rys. 6.10B) dla amplitud zespołów QRS. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

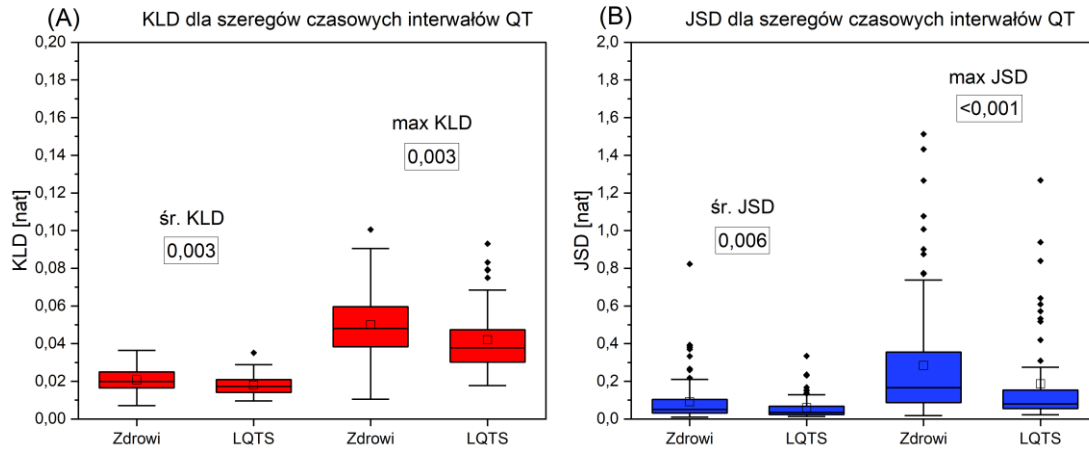
6.1.3 Analiza nieodwracalności w czasie szeregów czasowych u osób z LQTS

Badanie nieodwracalności w czasie dla osób zdrowych oraz z zespołem wydłużonego QT (LQTS) wykonano przy pomocy zapisów pochodzących z bazy THEW. Do porównania dostępne były szeregi czasowe od 114 osób zdrowych oraz 61 pacjentów z LQTS (wiek: 18-60 lat). W badaniach wskaźników jednowymiarowych wyznaczona została zarówno ich

wartość średnia z obliczeń wykonanych w oknach nieprzekrywających się, jak również wartość maksymalna zarówno KLD jak i JSD. Jednowymiarowa analiza z pomocą grafów widoczności przedstawiona na rys. 6.11 i 6.12 pokazuje, że o ile nieodwracalność rytmu serca jest podobna w obu grupach (brak różnic istotnych statystycznie), to osoby zdrowe cechuje wyraźnie większa jej wartość dla repolaryzacji (estymowana za pomocą rozbieżności Kullbacka-Leiblera KLD, jak również i JSD dla odstępów QT). Jest to zgodne z ogólną hipotezą określającą poziom nieodwracalności jako jedną z cech osób zdrowych (jej większa wartość wiązana jest z lepszym stanem zdrowia) [5]. Porównując ze sobą wyniki wskazane na rys. 6.12 A oraz B trzeba jednak zwrócić uwagę na techniczną sprawę dotyczącą estymowanych parametrów. Rozbieżność Jensena-Shannona, która jest stabilniejsza od KLD w tym przypadku dla analizy danych rzeczywistych radzi sobie gorzej, gdyż znacznie większa liczba przypadków odstających może zaburzać jej estymację.

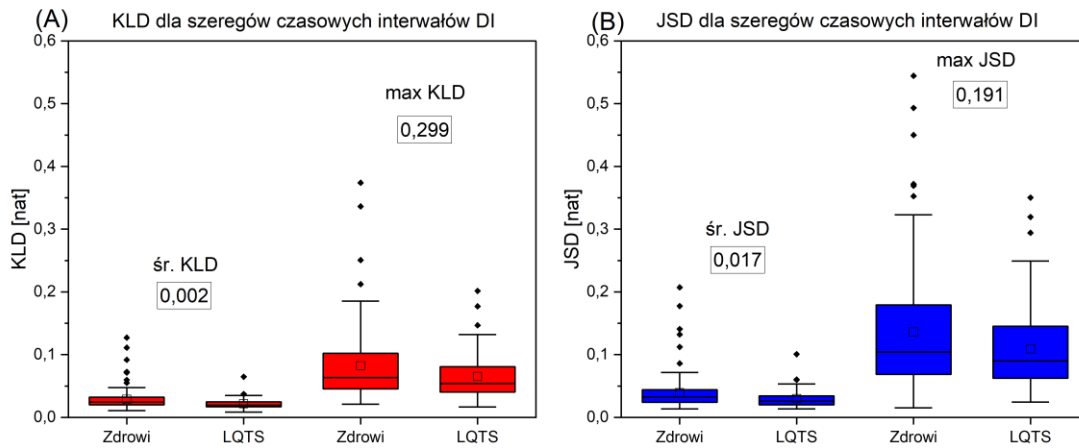


Rysunek 6.11 Średnie KLD (A) oraz JSD (B) dla szeregów czasowych interwałów RR. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, okno 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].



Rysunek 6.12 Średnie KLD (A) oraz JSD (B) dla szeregów czasowych interwałów QT. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, okno 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].

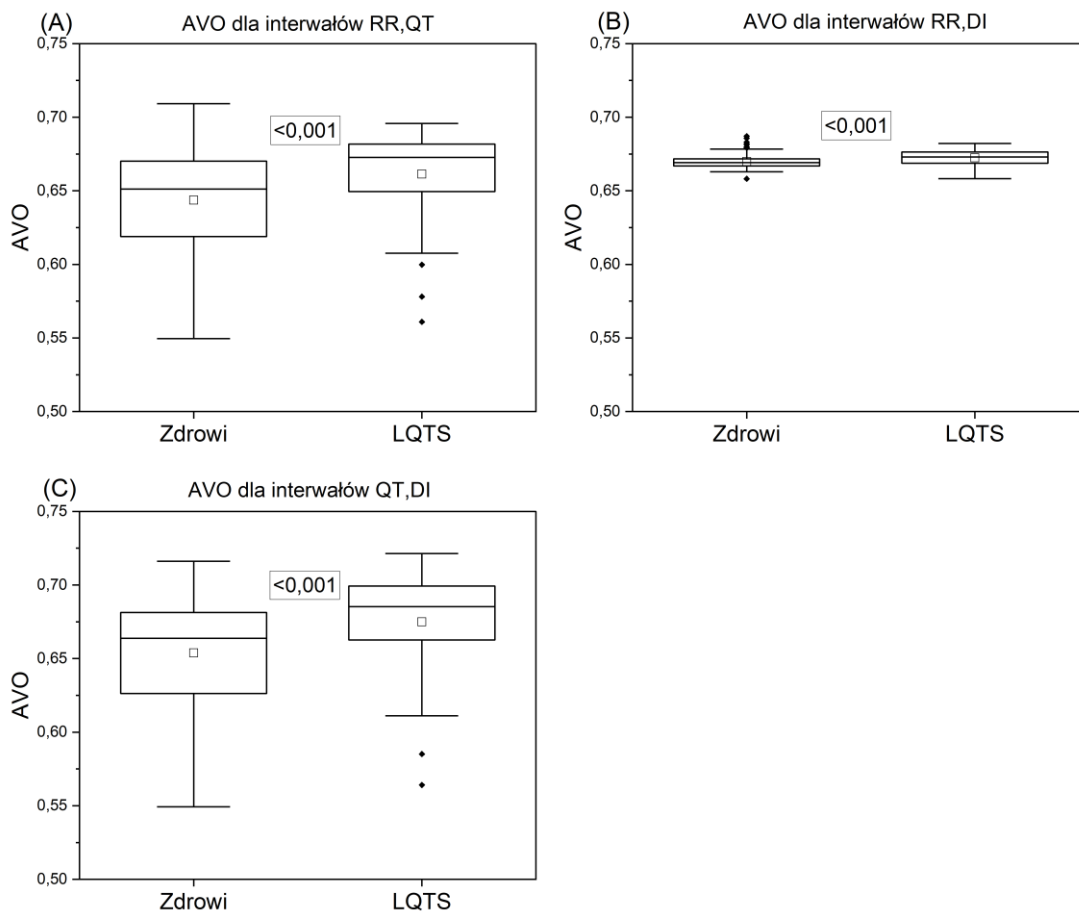
Na rysunku 6.13 przedstawiono z kolei analizę szeregów czasowych interwałów DI. Rezultaty tutaj są o tyle interesujące, że nie odtwarzają one zachowania dla zmienności rytmu serca, gdzie brak było różnic pomiędzy grupami. Analogię w zachowaniu nieliniowych markerów można zauważyć np. dla miar entropowych [50]. Dla KLD i JSD ich wartości średnie są większe u zdrowych, natomiast wartości maksymalne są takie same w obu badanych grupach.



Rysunek 6.13 Średnie KLD (A) oraz JSD (B) dla szeregów czasowych interwałów DI. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, okno 600 interwałów.

Przeprowadzona została również analiza dwuwymiarowa. Zbadano zależności pomiędzy szeregami czasowymi interwałów RR, QT oraz DI. Wykorzystano w tym celu trzy miary nieodwracalności. Pierwszą z nich jest *average edge overlap* (AVO, [83]), którego wyniki są na rys. 6.14. Dla każdej z par badanych szeregów czasowych AVO jest większe u pacjentów z

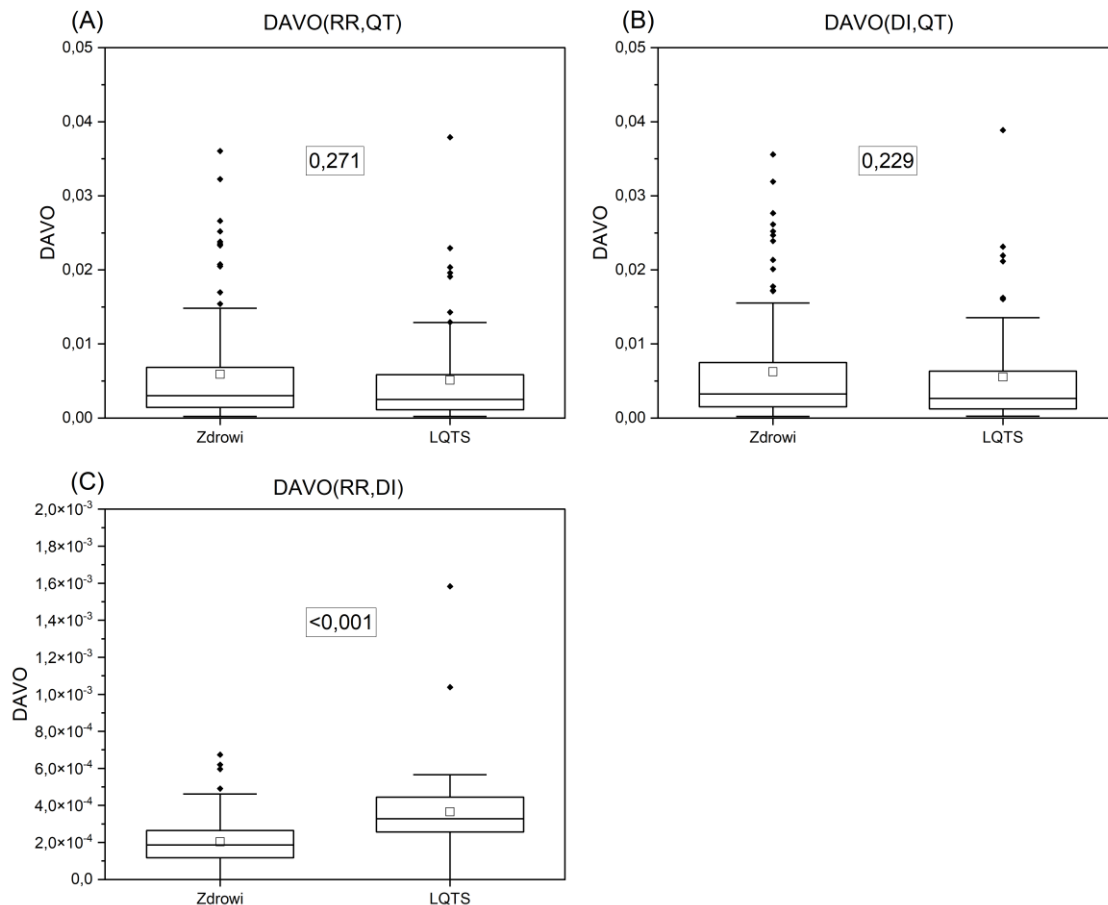
LQTS niż u osób zdrowych. Różnice w wartościach bezwzględnych nie są co prawda znaczące, lecz są istotne statystycznie. Wyniki *AVO* uzyskane z badanych grafów widzialności mogą wskazywać na ogólną spójność badanych szeregów czasowych, przy czym wyższe wartości oznaczają większą korelację połączeń między węzłami [83]. Większe wartości *AVO* w grupie pacjentów z LQTS mogą oznaczać większą zgodność struktur połączeń w sieciach opartych na danych czasowych, co wskazuje na silniejsze powiązania lub większą korelację w badanych szeregach czasowych tej grupy dla wszystkich trzech kombinacji szeregów czasowych.



Rysunek 6.14 Średnie average edge overlap (*AVO*) dla par szeregów czasowych: *RR,QT* (A); *RR,DI* (B); *QT,DI* (C). Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, szerokość okna 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].

Na rysunku 6.15 przedstawiono przykładowy wynik dla zapisów nocnych, z podziałem na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 interwałów oraz z wykorzystaniem skierowanych grafów poziomej widoczności (*DAVO*). Dla par szeregów czasowych *RR, QT* i *DI, QT* asymetria struktury połączeń w odpowiednim dwuwymiarowym grafie jest identyczna. Uwagę

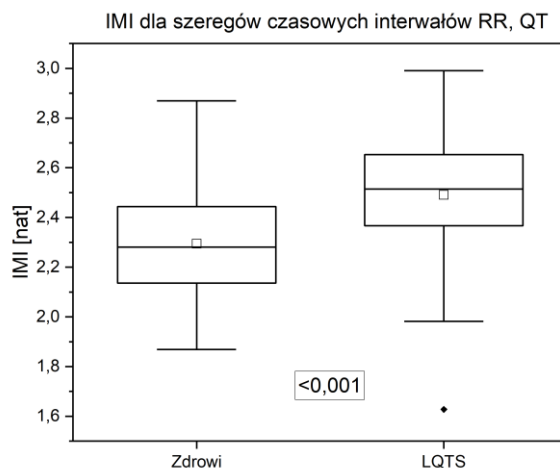
zwraca również po raz kolejny duża liczba obserwacji odstających. Może ona wynikać z faktu bardzo małych wartości bezwzględnych $DAVO$, przez co miara ta jest czuła na zmiany, które są niewielkie w wartościach bezwzględnych, ale w stosunku do pozostałych wartości są kilkukrotnie większe. Stanowiąc to może jedno z ograniczeń tej miary.



Rysunek 6.15 Średnie $DAVO$ dla par szeregów czasowych: RR, QT (A); QT, DI (B); RR, DI (C). Porównanie osób zdrowych z pacjentami z $LQTS$, szerokość okna 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].

Obserwowana różnica pomiędzy zdrowymi a osobami z $LQTS$ również świadczy o większej produkcji entropii dla drugiej z grup. Gdy istnieją różnice istotne statystycznie, otrzymane wartości są średnio większe dla pacjentów z $LQTS$, co nie jest zgodne z tym, że w przypadku organizmów zdrowych oraz młodych nieodwracalność w czasie jest największa.

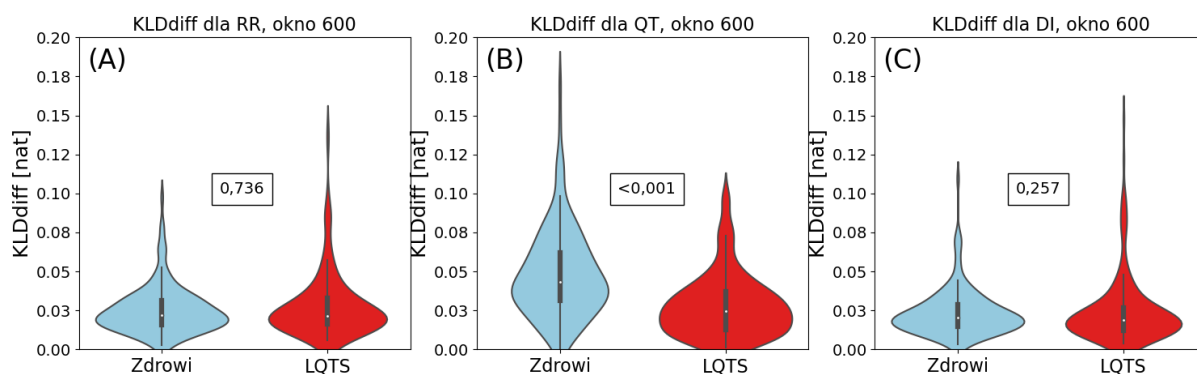
Ostatnim parametrem, który analizuje nieodwracalność w czasie dla par szeregów czasowych jest IMI (międzywarstwowa informacja wzajemna, opisana w rozdziale 3.3.4), wyniki dla okna 600 interwałów zostały przedstawione na rys. 6.16.



Rysunek 6.16 Średnia międzywarstwowa informacja wzajemna (interlayer mutual information, IMI) dla pary szeregów czasowych interwałów RR i QT. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, szerokość okna 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].

6.1.4 Nieodwracalność w czasie dla LQTS z wykorzystaniem danych zastępczych

Porównane ze sobą zostały obliczone wartości *KLDdiff* i *IR* dla interwałów RR, QT oraz DI. Do obliczeń wykorzystano $m = 50$ szeregów czasowych danych zastępczych wygenerowanych przez proste wymieszanie danych w celu zniszczenia korelacji obecnych w sygnale. W skład grupy pacjentów z LQTS wchodziły osoby z każdym typem tego syndromu.

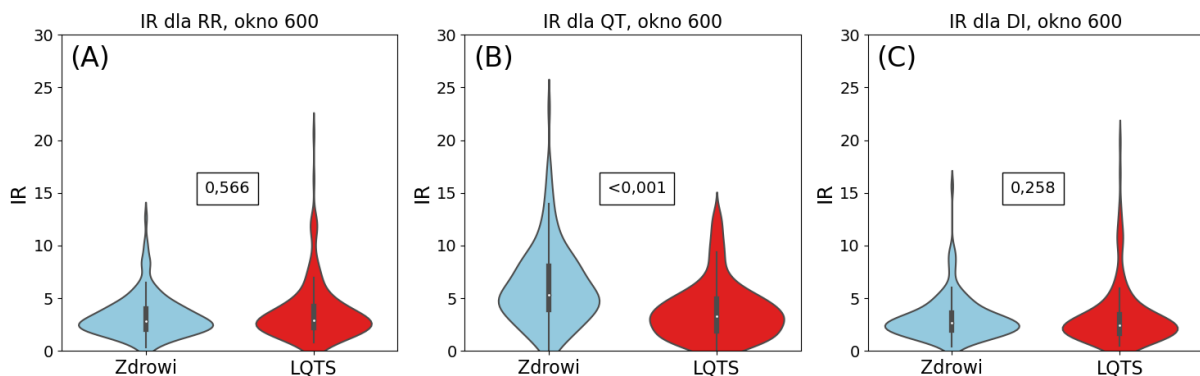


Rysunek 6.17 *KLDdiff* dla szeregów czasowych RR, QT oraz DI. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS (wszystkie syndromy). Okno o szerokości 600 interwałów.

Na rysunku 6.17A widać, że nie ma różnic pomiędzy nieodwracalnością w czasie szeregów czasowych zmienności rytmu serca. Podobnie jest dla interwałów DI (rys. 6.17C). Okazuje się jednak, że *KLDdiff* jest większe u osób zdrowych niż u pacjentów z syndromem wydłużonego

odstępu QT (co można wiązać z większą nieodwracalnością) w przypadku interwałów QT. Dla pierwszej z grup wynosi ono $0,048 \pm 0,028$ natów, natomiast dla drugiej $0,028 \pm 0,020$ natów. Należy przy tym zwrócić uwagę na duże odchylenie standardowe uzyskanych wyników oraz obecność obserwacji odstających. Może mieć to wpływ na statystyki opisowe, więc do rezultatów należy podchodzić z ostrożnością. Wynika z nich jednak, że różnice w nieodwracalności są tylko dla interwałów QT co może wskazywać na różnice w asymetrii czasowej procesów repolaryzacji w porównaniu z rytmem serca.

Analogiczne obliczenia wykonano także w celu określenia *IR* (z ang. Irreversibility Ratio, [91]), których rezultaty znajdują się na rysunku 6.18. Osoby zdrowe cechuje większa nieodwracalność, mierzona *IR*, dla interwałów QT.



Rysunek 6.18 *IR* dla szeregów czasowych RR, QT oraz DI. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS (wszystkie typy). Okno o szerokości 600 interwałów.

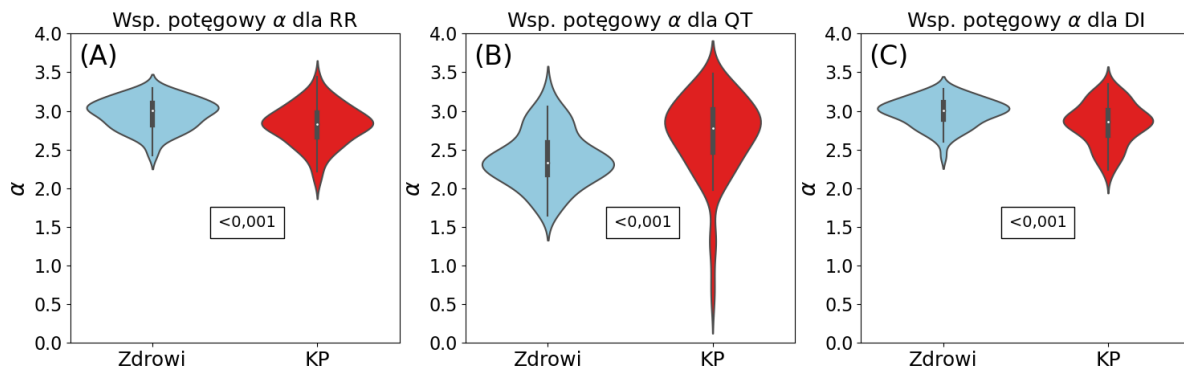
6.2 Badanie nieodwracalności w czasie pacjentów z kardiomiopatią przerostową

W tym rozdziale wykorzystano zapisy szeregów czasowych RR, QT oraz DI osób zdrowych i pacjentów z KP uzyskane z Narodowego Instytutu Kardiologii (opis w rozdziale 4.2). Do redukcji niestacjonarności zastosowano dopasowanie wielomianu stopnia trzeciego, do obliczeń wybrane zostały szeregi czasowe, dla których łączna liczba okien w których nie było spełnione kryterium stacjonarności była mniejsza niż 10% oraz długość sygnału była nie mniejsza niż 15000 próbek i nie większa niż 35000 próbek by ograniczyć wpływ długości na rezultaty. Okna, dla których nie było spełnione kryterium stacjonarności nie były usuwane z badanych zapisów.

6.2.1 Grafy widoczności

W celu porównania rozkładów stopni wierzchołków $P(k)$ grafów VG analogiczne jak dla przypadku porównania osób zdrowych z pacjentami z LQTS dla każdego szeregu czasowego wyznaczono rozkład stopni wierzchołków grafów widoczności VG: $P(k)$.

Wyniki tych obliczeń dla osób zdrowych i pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP) są przedstawione na rysunku 6.19.



Rysunek 6.19 Porównanie współczynników potęgowych dla szeregów czasowych interwałów RR (A), QT (B) oraz DI (C) pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z KP. P-wartości: interwały RR:0,0005, QT: $<0,0001$, DI: 0,0005.

Wyniki wskazują, że dla każdego przypadku szeregów czasowych testy statystyczne pozwalają stwierdzić istotne różnice współczynników potęgowych dla zdrowych oraz pacjentów z KP. Dla pierwszej z grup są one większe dla interwałów RR i DI, natomiast mniejsze dla QT. Wyniki z rys. 6.19A oraz 6.19B wskazują na podobieństwo rezultatów otrzymywanych dla interwałów RR i DI, do czego będę wracać w innych miejscach tej rozprawy.

6.2.2 Szacowanie asymetrii szeregów czasowych

W tabelach 6.2 i 6.3 zamieszczono porównanie indeksów asymetrii sygnału dla zmienności rytmu serca (interwały RR) z wykorzystaniem okien o różnej szerokości: 300, 600, 1200 oraz 1800 interwałów. Umożliwia to badanie krótkoczasowej zmienności rytmu serca (krótsze okna), a także zmienności w dłuższej skali czasowej. W tabeli znajdują się: wartość średnia i odchylenie standardowe (dla danych, które mają rozkład normalny) lub mediana i rozstęp międzykwartylowy (gdy taki warunek nie jest spełniony) oraz p-wartość będąca rezultatem, odpowiednio, testu t-Studenta lub U Manna-Whitneya. Hipotezą badawczą jest większa asymetria szeregów czasowych u osób zdrowych.

W żadnym z badanych przypadków nie uzyskano różnic pomiędzy grupami dla indeksu Porty. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami są za to dla wartości średnich indeksów

Guzika, Ehlersa oraz D dla każdej szerokości okna. Należy jednak zauważyć, że w każdym z opisanych przypadków większą asymetrią badanych szeregów czasowych cechują się pacjenci z kardiomiopatią przerostową. Interesujące są również zmiany związane z przejściem pomiędzy skalami badanych zjawisk: wraz ze wzrostem szerokości okna u osób zdrowych indeks Guzika G% wskazuje na coraz większą nieodwracalność, natomiast indeksy Ehlersa i D na coraz mniejszą. U osób z KP takie samo zachowanie jest odtworzone z wyjątkiem indeksu D. Dla okien o szerokości 1200 i 1800 interwałów różnice pomiędzy badanymi grupami pojawiają się również dla wybranych wartości skrajnych indeksów G%, E i D. Maksymalny G% wskazuje na większą nieodwracalność u osób zdrowych, natomiast minimalny E oraz D zachowują się w odwrotny sposób: bardziej nieodwracalne są szeregi czasowe zmienności rytmu serca osób z KP.

Tabela 6.2 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 300 i 600 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.

RR	300 interwałów			600 interwałów		
	Zdrowi	KP	p	Zdrowi	KP	p
P% min	-8,48 ± 2,95	-8,75 ± 2,90	0,588	-6,09 ± 3,51	-7,01 ± 4,05	0,226
P% śr.	0,01 ± 1,85	-0,57 ± 1,74	0,065	-0,07 ± 1,84	-0,62 ± 1,75	0,071
P% max	8,53 ± 4,52	6,52 ± 4,35	0,077	6,09 ± 3,88	5,85 ± 2,90	0,338
G% min	-16,48 ± 4,54	-17,65 ± 4,68	0,141	-13,28 ± 4,32	-14,31 ± 4,61	0,172
G% śr.	-2,68 ± 3,14	-4,13 ± 3,37	0,011	-2,95 ± 3,14	-4,60 ± 3,54	0,004
G% max	7,16 ± 5,36	6,52 ± 5,26	0,592	5,06 ± 3,32	4,64 ± 3,62	0,469
E min	-22,00 ± 9,17	-25,20 ± 11,50	0,067	-12,45 ± 9,82	-15,54 ± 14,29	0,085
E śr.	-2,51 ± 1,93	-3,07 ± 4,30	0,004	-2,15 ± 1,47	-2,86 ± 3,27	0,003
E max	5,03 ± 5,57	6,90 ± 10,70	0,105	1,93 ± 3,16	2,47 ± 5,72	0,571
D min	0,34 ± 0,49	0,52 ± 0,49	0,033	0,64 ± 0,56	0,66 ± 0,74	0,744
D śr.	5,90 ± 1,91	6,45 ± 2,80	0,028	5,43 ± 1,90	6,57 ± 3,29	0,008
D max	17,88 ± 4,07	19,08 ± 4,15	0,093	14,69 ± 3,59	15,74 ± 4,12	0,105

Tabela 6.3 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 1200 i 1800 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.

RR	1200 interwałów			1800 interwałów		
Miara	Zdrowi	KP	p	Zdrowi	KP	p
P% min	-5,31 ± 3,38	-5,50 ± 3,19	0,294	-4,78 ± 3,42	-4,98 ± 3,56	0,643
P% śr.	-0,02 ± 1,92	-0,59 ± 1,77	0,074	-0,21 ± 1,90	-0,66 ± 1,77	0,145
P% max	5,13 ± 3,63	4,43 ± 2,92	0,070	3,72 ± 3,42	3,72 ± 2,76	0,457
G% min	-10,66 ± 4,09	-11,70 ± 4,28	0,158	-9,38 ± 3,88	-10,51 ± 4,17	0,101
G% śr.	-3,04 ± 3,17	-4,92 ± 3,70	0,002	-3,29 ± 3,23	-5,05 ± 3,77	0,003
G% max	3,00 ± 3,02	1,83 ± 3,84	0,045	1,93 ± 2,74	0,46 ± 3,90	0,008
E min	-6,96 ± 5,44	-9,00 ± 10,58	0,047	-4,88 ± 4,05	-6,31 ± 7,15	0,054
E śr.	-1,81 ± 1,26	-2,54 ± 2,54	0,004	-1,60 ± 1,14	-2,22 ± 2,14	0,004
E max	0,57 ± 1,17	0,78 ± 3,17	0,859	0,33 ± 1,18	0,23 ± 1,84	0,339
D min	1,03 ± 1,10	1,29 ± 1,48	0,029	1,36 ± 0,92	1,74 ± 2,14	0,016
D śr.	5,46 ± 2,14	6,22 ± 3,82	0,020	5,04 ± 2,37	5,92 ± 3,76	0,015
D max	12,35 ± 3,32	12,57 ± 6,40	0,382	11,02 ± 3,36	11,34 ± 6,06	0,234

Taką samą analizę wykonano również dla szeregów czasowych interwałów QT. Rezultaty znajdują się w tabelach 6.4 i 6.5 poniżej. Dla indeksu P% różnice pomiędzy zdrowymi i KP są obserwowane dla wartości skrajnych dla wszystkich szerokości okien. Tak samo jest dla maksymalnych wartości indeksu D. Pozostałe miary natomiast różnicują grupy w sposób istotny statystycznie w zależności od szerokości okna.

Tabela 6.4 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów QT osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 300 i 600 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.

QT	300 interwałów			600 interwałów		
Miara	Zdrowi	KP	p	Zdrowi	KP	p
P% min	-27,59 ± 8,03	-16,89 ± 13,71	<0,001	-23,96 ± 11,73	-13,69 ± 12,94	<0,001
P% śr.	-0,49 ± 1,09	-0,44 ± 1,08	0,408	-0,20 ± 1,54	-0,16 ± 1,28	0,855
P% max	26,92 ± 10,87	15,89 ± 14,38	<0,001	24,79 ± 10,56	13,86 ± 10,35	<0,001
G% min	-5,22 ± 2,06	-5,39 ± 1,85	0,295	-3,42 ± 1,06	-3,76 ± 2,19	0,095
G% śr.	0,00 ± 0,73	-0,10 ± 0,60	0,187	-0,05 ± 0,74	-0,12 ± 0,66	0,201
G% max	5,45 ± 2,55	5,60 ± 3,38	0,485	3,34 ± 1,75	3,68 ± 2,08	0,262
E min	-4,52 ± 3,30	-6,50 ± 6,81	0,068	-2,15 ± 2,32	-3,51 ± 6,62	0,012
E śr.	-0,08 ± 0,42	-0,09 ± 0,46	0,297	-0,07 ± 0,29	-0,10 ± 0,37	0,165
E max	4,40 ± 3,53	4,96 ± 5,27	0,175	2,10 ± 1,59	2,73 ± 3,31	0,008
D min	0,55 ± 0,50	0,42 ± 0,32	0,001	0,74 ± 0,38	0,50 ± 0,58	0,042
D śr.	8,73 ± 3,46	5,72 ± 3,55	<0,001	8,12 ± 3,33	5,16 ± 3,86	<0,001
D max	28,64 ± 8,30	18,63 ± 14,81	<0,001	26,64 ± 11,00	17,37 ± 12,73	<0,001

Tabela 6.5 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów QT osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 1200 i 1800 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.

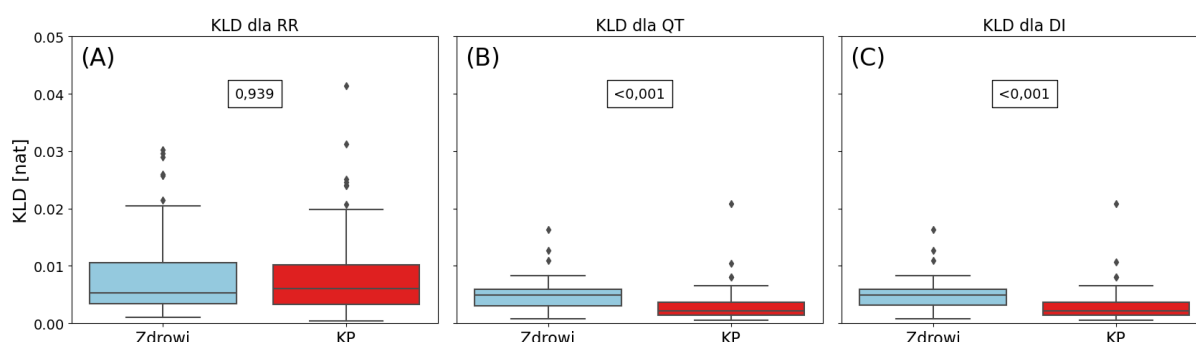
QT	1200 interwałów			1800 interwałów		
Miara	Zdrowi	KP	p	Zdrowi	KP	p
P% min	-22,14 ± 13,84	-12,09 ± 12,51	<0,001	-18,87 ± 14,86	-10,42 ± 7,06	<0,001
P% śr.	-0,47 ± 2,13	-0,09 ± 2,28	0,248	-0,96 ± 2,77	-0,10 ± 2,27	0,154
P% max	20,23 ± 13,84	12,51 ± 9,05	<0,001	16,06 ± 15,47	10,14 ± 8,39	<0,001
G% min	-2,07 ± 1,23	-2,63 ± 1,79	0,003	-1,68 ± 1,24	-2,22 ± 2,00	0,021
G% śr.	-0,04 ± 0,69	-0,11 ± 0,74	0,125	-0,13 ± 0,76	-0,18 ± 0,79	0,090
G% max	2,18 ± 1,28	2,15 ± 1,90	0,796	1,65 ± 1,28	1,57 ± 1,22	0,432
E min	-1,08 ± 1,16	-1,83 ± 5,24	0,002	-0,67 ± 1,08	-1,55 ± 4,86	0,004
E śr.	-0,06 ± 0,27	-0,10 ± 0,53	0,232	-0,07 ± 0,27	-0,13 ± 0,65	0,040

Miara	Zdrowi	KP	p	Zdrowi	KP	p
E max	0,93 ± 0,76	1,38 ± 2,29	0,010	0,55 ± 0,60	0,82 ± 1,37	0,123
D min	0,73 ± 0,75	0,67 ± 0,57	0,052	1,05 ± 0,65	0,86 ± 0,94	<0,001
D śr.	8,05 ± 2,66	4,90 ± 3,47	<0,001	8,18 ± 2,58	4,86 ± 3,88	0,320
D max	25,65 ± 10,86	14,05 ± 13,80	<0,001	25,80 ± 9,84	12,82 ± 8,41	<0,001

Wnioski jakie można wyciągnąć z analizy tych wyników są następujące. Uśrednione wartości indeksów asymetrii są dobrym sposobem na różnicowanie grup niezależnie od szerokości okna tylko dla interwałów RR, dla QT relacje są bardziej skomplikowane. Również w zależności od indeksu większa asymetria jest wskazywana albo dla zdrowych albo dla pacjentów z KP, co również nie ułatwia prostej interpretacji tych wyników. Mają one jednak z drugiej strony potencjał do wykorzystania jako proste indeksy kliniczne. Należy mieć jednak na względzie, że największe znaczenie interpretacyjne mają wartości średnie. Wartości minimalne i maksymalne są bardziej podatne na szумы oraz artefakty, co może ograniczać ich przydatność w analizie porównawczej.

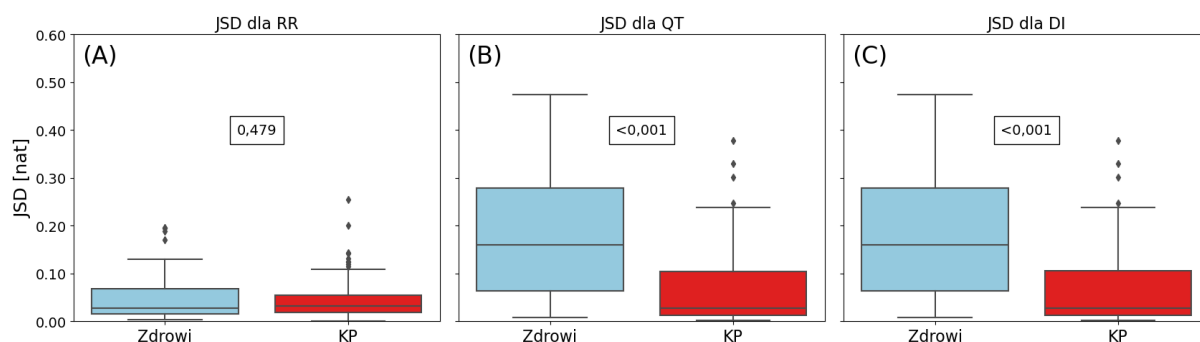
6.2.3 Nieodwracalność w czasie u pacjentów z KP

Nieodwracalność w czasie jednowymiarowych szeregów czasowych została oszacowana z wykorzystaniem zapisów nocnych zawierających interwały RR, QT oraz DI na trzy różne sposoby. Pierwszy z nich, którego wyniki przedstawiono na rys. 6.20 i 6.21 to wyznaczone wartości rozbieżności Kullbacka-Leiblera oraz Jensena-Shannona dla szeregów czasowych bez usuwania niestacjonarności. Widać, że KLD dla szeregów RR jest na tym samym poziomie w obu grupach, lecz dla QT oraz DI jest większe u osób zdrowych.



Rysunek 6.20 Wartości KLD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, bez usuwania trendów. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.

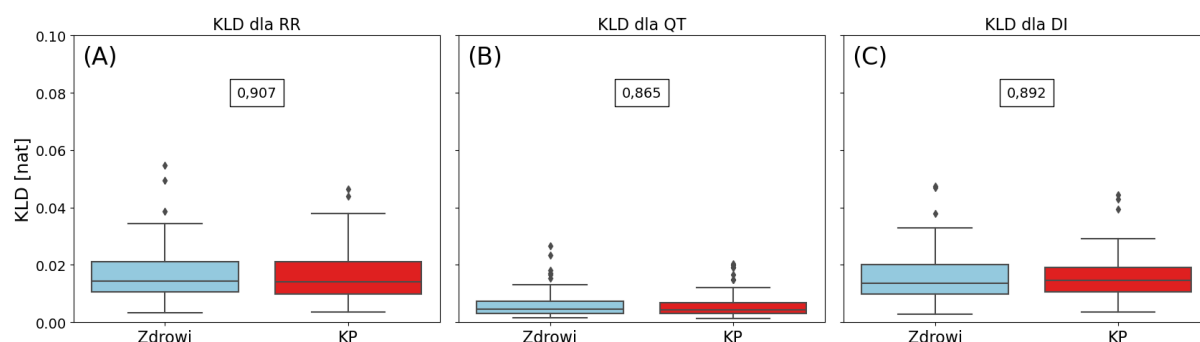
Takie samo zachowanie jest obserwowane dla JSD, przy czym różnice pomiędzy zdrowymi a chorymi z KP są znacznie większe dla szeregów czasowych QT oraz DI (rys. 6.21 B i C).



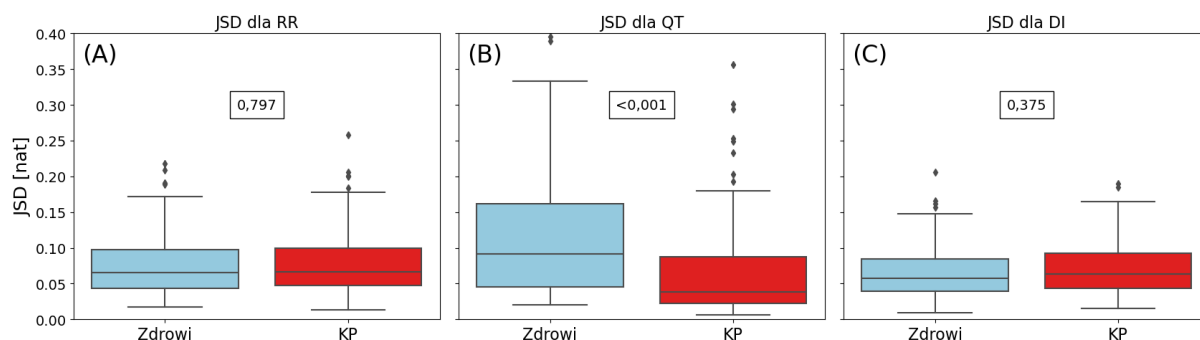
Rysunek 6.21 Wartości JSD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, bez usuwania trendów. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.

Następnie, usunięto trend korzystając z dopasowania wielomianu stopnia 3 w nieprzekrywających się oknach o szerokości 600 interwałów. Obliczenia wykonano dla tych danych w dwóch podejściach: bez obliczania KLD i JSD w oknach czasowych (rys. 6.22 i 6.23) oraz z zastosowaniem podziału na okna i wtedy zaprezentowane wyniki to średnie z okien (rys. 6.24 i 6.25).

Redukcja niestacjonarności spowodowała, że różnice pomiędzy grupami dla KLD całkowicie zniknęły (rys. 6.22). Jedyne rozbieżność Jensena-Shannona dla szeregów czasowych QT wskazuje, że większą nieodwracalnością cechują się osoby zdrowe (rys. 6.23). Pokazuje to również, że nie zawsze rezultaty osiągnięte przez obie miary są ze sobą zgodne i wykorzystanie JSD do badania różnic pomiędzy schorzeniami, bądź chorymi i zdrowymi może dawać lepsze rezultaty niż KLD.

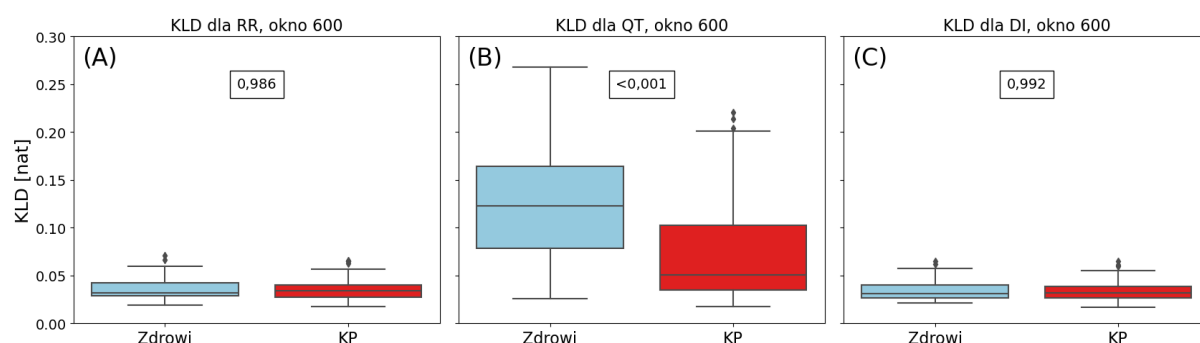


Rysunek 6.22 Wartości KLD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, lecz po usunięciu trendów w oknach o szerokości 600 interwałów każde. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.



Rysunek 6.23 Wartości JSD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, lecz po usunięciu trendów w oknach o szerokości 600 interwałów każde. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.

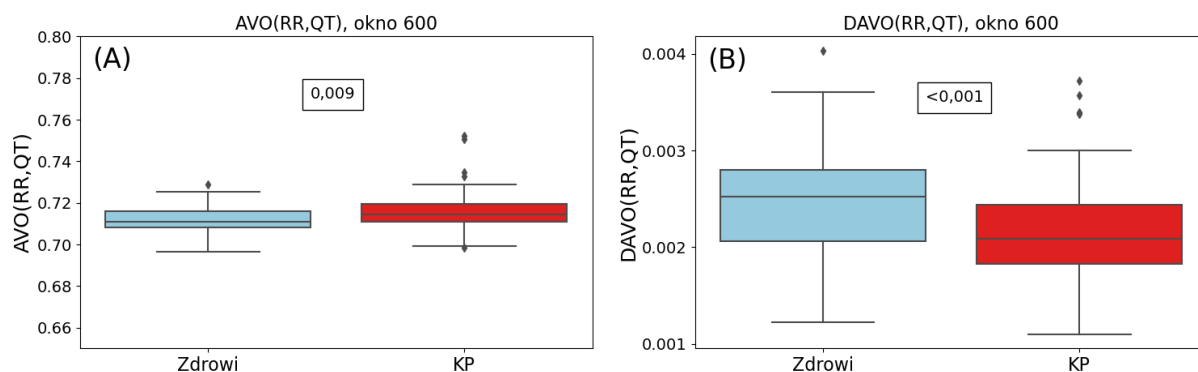
W podejściu wykorzystującym nieprzekrywające się okna do estymacji KLD różnice pomiędzy grupami są tylko w przypadku interwałów QT (rys. 6.24). Zachowanie to świadczy, o kluczowej roli wstępnego przygotowania danych, która ma wpływ na rezultaty uzyskiwanych miar złożoności (opisanego w rozdziale 3.3.6, kluczowa jest zwłaszcza redukcja niestacjonarności). Jest to tożsame z wnioskami, które płyną z analizy estymatorów entropii opisanych w pracy [4]. Wskazano tam, że redukcja niestacjonarności w postaci trendów, która została również zastosowana w przygotowaniu danych wykorzystanych w tej rozprawie, powoduje zmniejszenie obecności w sygnale korelacji dalekozasięgowych. Wynika z tego, że mają one duży wpływ na różnice w nieodwracalności w czasie interwałów DI pomiędzy badanymi grupami. Tutaj, po usunięciu trendów z sygnału, różnica między zdrowymi a chorymi z kardiomiopatią przerostową zanika.



Rysunek 6.24 Wartości KLD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI jako średnie z okien czasowych o szerokości 600 każde dla porównania osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.

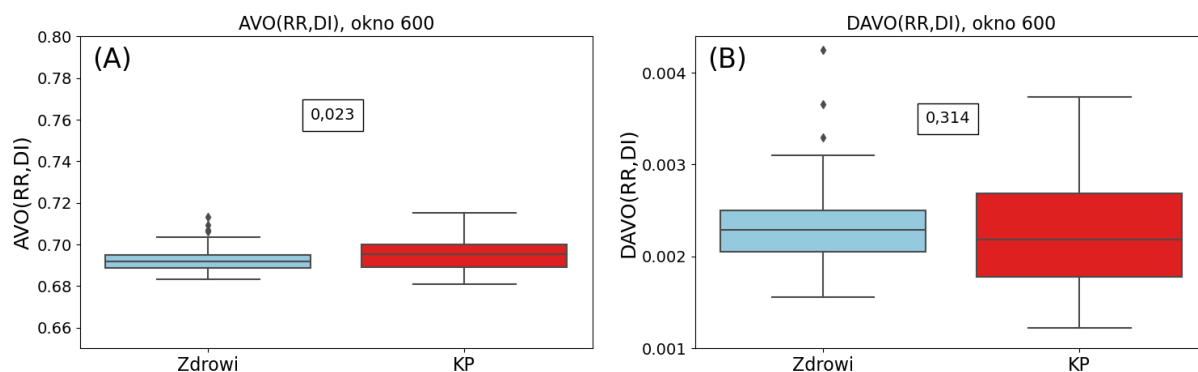
Przechodząc do analizy dwuwymiarowej, na rys. 6.25 znajduje się porównanie osób zdrowych i pacjentów z KP dla miary AVO (rys. 6.25A) oraz DAVO (rys. 6.25B) dla par szeregów czasowych RR i QT. O ile różnica pomiędzy wartościami bezwzględnymi stopnia

podobieństwa grafów mierzona przez AVO jest większa u chorych, to asymetria czasowa tej różnicy jest większa u osób zdrowych.



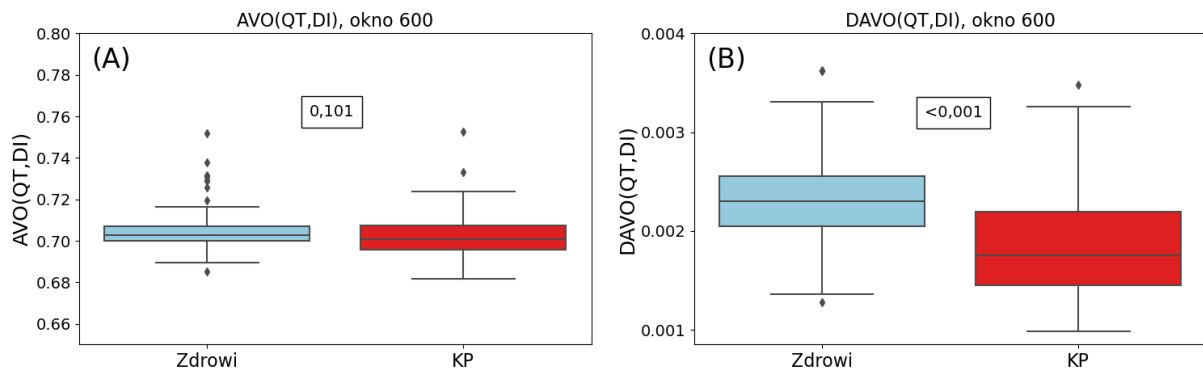
Rysunek 6.25 Średnie avo oraz $davo$ dla pary szeregów czasowych interwałów RR oraz QT , porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową. Okno o szerokości 600 interwałów.

Kolejną analizowaną parą szeregów czasowych są interwały RR oraz DI . Jak widać na rys. 6.26A AVO jest większe u chorych z KP, natomiast brak jest różnic w asymetrii tych dwuwymiarowych grafów (rys. 6.26B).



Rysunek 6.26 Średnie avo oraz $davo$ dla pary szeregów czasowych interwałów RR oraz DI , porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową. Okno o szerokości 600 interwałów.

Zgoła odwrotne zachowanie cechuje ostatnią z badanych par dwuwymiarowych grafów widoczności. Dla relacji pomiędzy QT a DI okazuje się, że nieodwracalność w czasie mierzona poprzez $DAVO$ jest większa u osób zdrowych (rys. 6.27B).

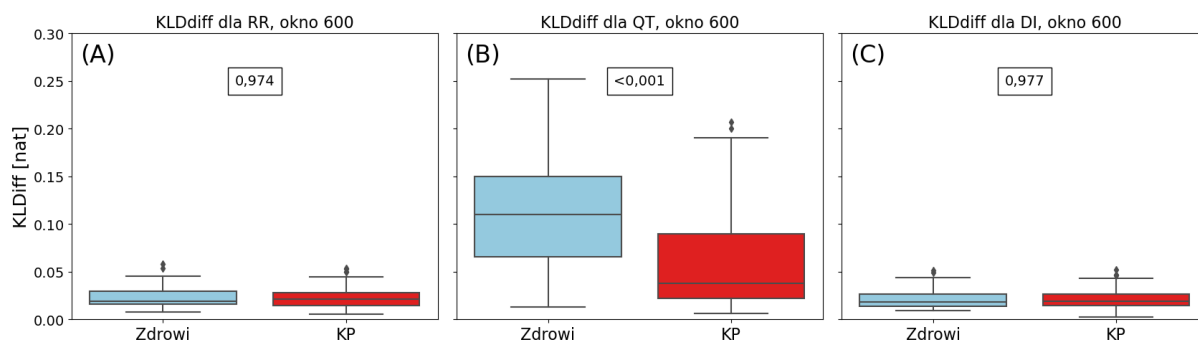


Rysunek 6.27 Średnie avo oraz davo dla pary szeregów czasowych interwałów QT oraz DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową. Okno o szerokości 600 interwałów.

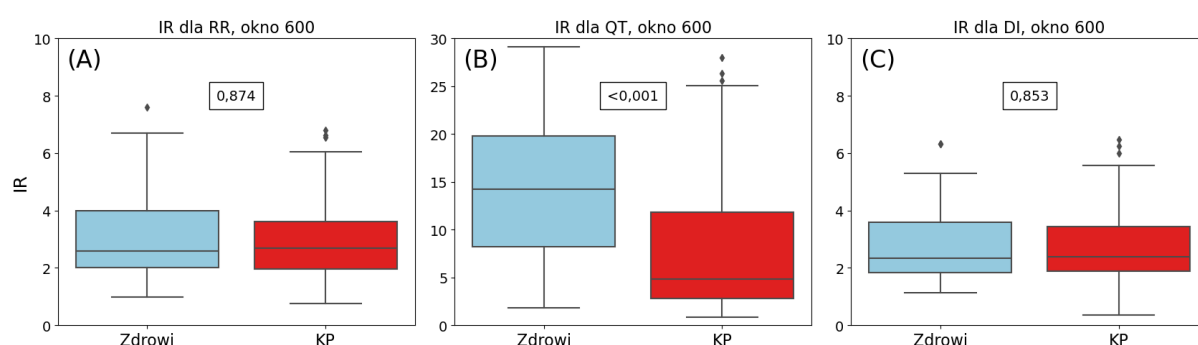
Podsumowując analizę wskaźników dwuwymiarowych, można stwierdzić, że nie udało się wyodrębnić jednoznacznej charakterystyki różnic pomiędzy badanymi grupami. Niemniej jednak zaobserwowano pewne relacje. Istotnie statystycznie różnice dla wskaźnika *DAVO* (dla RR, QT oraz QT, DI) wskazują na większą nieodwracalność w grupie osób zdrowych. Z kolei w przypadku wskaźnika *AVO* (dla RR, QT oraz RR, DI) różnice są odwrotne, sugerując większą nieodwracalność u pacjentów z badanej grupy KP.

6.2.4 Nieodwracalność w czasie z użyciem danych zastępczych

Ostatnim zestawem markerów, który został wykorzystany w badaniu zapisów pochodzących z Narodowego Instytutu Kardiologii w Aninie były metody oparte na danych zastępczych (opisane szerzej w rozdziale 3.3.5). Z wyników zaprezentowanych na rysunkach 6.28 i 6.29 wynika, że osoby zdrowe cechuje większa nieodwracalność w czasie, po odjęciu dynamiki losowej w postaci danych zastępczych, dla interwałów QT (rys. 6.28B oraz 6.29B). Natomiast brak jest różnic dla interwałów RR i DI. Rezultaty uzyskane dla DI dają takie same efekty, jeżeli chodzi o istotność statystyczną co dla zmienności rytmu serca. Wyniki te są zgodne z miarą KLD (rys. 6.28 i 6.29).



Rysunek 6.28 Wartości KLDdiff dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI jako średnie z okien czasowych o szerokości 600 każde dla porównania osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.



Rysunek 6.29 Wartości IR dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI jako średnie z okien czasowych o szerokości 600 każde dla porównania osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.

6.3 Badania dotyczące wpływu bezobjawowego przechorowania zakażenia COVID-19 na układ krążenia.

Badane były grupy składające się z osób zdrowych (41 osoby z bazy THEW i 91 zapisów osób z bazy WIM) oraz ozdrowieńców, którzy bezobjawowo przeszli chorobę COVID-19 (65 osób z bazy MSW). Hipotezą badawczą dla tego badania jest zmniejszona nieodwracalność w czasie pacjentów po przejściu COVID-19 w porównaniu z grupą zdrowych. Korzystając ze skierowanych grafów poziomej widoczności, które uwzględniają kierunek upływu czasu w szeregach czasowych, uzyskano statystycznie istotne różnice. Jako miary nieliniowe wykorzystane zostały w tym celu rozbieżność Kullbacka-Leiblera (KLD) i Jensena-Shannona (JSD). Osoby po COVID-19 cechuje statystycznie średnio mniejsza wartość JSD niż zdrowych. Na rys. 6.30-6.35 przedstawiono wyniki dla analizy zapisów nocnych (w celu uniknięcia wpływu różnej aktywności dziennej na wyniki) dla okien o szerokości 400, 600 oraz 900 interwałów RR każde. Zbadano tylko szeregi czasowe opisujące zmienność rytmu serca.

Porównanie grup zostało wykonane z użyciem nieparametrycznego testu U-Manna Whitneya lub testu t-Studenta, zgodnie z opisem w rozdziale 3.3.7. W tym przypadku badane były szeregi czasowe interwałów RR po redukcji niestacjonarności poprzez dopasowanie wielomianu trzeciego rzędu. Do obliczeń wybrano podzbiór zapisów, dla których łączna liczba okien, w których nie było spełnione kryterium stacjonarności była poniżej 10%. Nie były one usuwane z sygnału do dalszych kroków. Analiza ogranicza się do dwóch porównań (grupa THEW vs. grupa ozdowieńców (MSW), a także grupa WIM vs. ozdowieńców (MSW)), które wynikają bezpośrednio z postawionych hipotez. W związku z tym nie stosowano korekcji na porównania wielokrotne. Ze względu na to, że analiza miała charakter eksploracyjny oraz na ograniczoną liczbę dwóch porównań ryzyko błędu wielokrotności jest minimalne, dlatego zdecydowano się nie stosować korekcji, aby uniknąć nadmiernej redukcji mocy testu.

6.3.1 Miary asymetrii

Wyniki badania asymetrii z użyciem indeksów znajdują się w tabelach 6.6-6.8 poniżej. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników w zależności od szerokości okna, aby zweryfikować czy jego wybór ma wpływ na uzyskiwane wnioski.

Analiza statystyczna danych wskazuje, że po przyjęciu okna 400 interwałów, różnice pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z historią choroby COVID-19 są następujące. Drugą z grup cechuje mniejsza wartość P% max niż zdrowych z grupy THEW (p-wartość <0,001) oraz z grupy WIM (p-wartość 0,017). Również G% max jest mniejsze u osób po zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 niż u zdrowych, ale tylko dla grupy THEW (p-wartość 0,001). Tak samo zachowuje się maksymalna wartość indeksu Ehlersa (p-wartość 0,004). Z kolei średnie P% wskazuje na większą asymetrię u osób po przejściu COVID-19 niż dla grupy z THEW (p-wartość 0,025). Wyniki dla wartości skrajnych wskazują na spadek odwracalności w czasie zmienności rytmu serca po przejściu bezobjawowym COVID-19. Wynika z tego, że w tym zakresie szerokości okien, różnice istnieją tylko pomiędzy grupami z bazy THEW oraz MSW, natomiast są obserwowane różnice w asymetrii pomiędzy grupą pacjentów po przejściu COVID-19 a zdrowymi z bazy WIM tylko w jednym przypadku.

Tabela 6.6 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych z baz THEW i WIM oraz ozdrowieńców, którzy przeszli COVID-19 (MSW). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 400 interwałów każde. Pogrubione zostały różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą THEW i MSW oraz WIM i MSW.

RR	Okno 400 interwałów		
Miara	THEW	MSW	WIM
P% min	-8,33 ± 3,21	-7,64 ± 3,32	-7,89 ± 3,01
P% śr.	-1,50 ± 2,97	-2,79 ± 2,18	-1,81 ± 2,69
P% max	5,26 ± 3,22	2,66 ± 2,64	3,58 ± 2,77
G% min	-14,53 ± 4,35	-14,88 ± 3,83	-15,70 ± 4,19
G% śr.	-5,18 ± 4,43	-6,43 ± 2,75	-5,96 ± 3,05
G% max	4,90 ± 5,77	1,11 ± 3,52	2,00 ± 3,59
E min	-10,91 ± 8,67	-10,40 ± 6,34	-10,86 ± 6,57
E śr.	-3,21 ± 2,75	-3,13 ± 2,14	-3,38 ± 1,58
E max	1,43 ± 9,68	0,43 ± 1,70	0,62 ± 1,58
D min	0,88 ± 1,18	0,94 ± 1,49	0,83 ± 0,99
D śr.	8,08 ± 2,86	7,96 ± 2,51	7,28 ± 3,61
D max	16,73 ± 3,99	16,70 ± 4,92	17,05 ± 4,33

Przechodząc do wyników dla okien o szerokości 600 (tabela 6.7) oraz 900 interwałów (tabela 6.8) można zauważyć, że różnią się one nieznacznie od okna 400. Dla okna 600 różnice pomiędzy grupami pozostają dla tych samych miar (dodatkowo różnice są pomiędzy grupą MSW i WIM dla G% max, p-wartość=0,04 i D min, p-wartość=0,013) oraz p-wartość odpowiednich testów statystycznego pozostaje co do rzędu wielkości niezmienna. Dla okna 900 interwałów różnice są obserwowane jedynie pomiędzy osobami po przebyciu COVID-19 i zdrowymi z grupy THEW dla maksymalnych wartości indeksów Porty (p-wartość 0,001), Guzika (p-wartość 0,006) i E (p-wartość 0,04). Warto zauważyć, że różnice dla okna 900 są pomiędzy tylko grupami THEW i MSW co sugeruje konieczność dalszych badań aby zweryfikować, czy efekt nie jest zależy wyłącznie od rodzaju danych. Wymaga to jednak zwiększenia grup badawczych o kolejne zapisy.

Tabela 6.7 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych z baz THEW i WIM oraz ozdrowieńców, którzy przeszli COVID-19 (MSW). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 interwałów każde. Pogrubione zostały różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą THEW i MSW oraz WIM i MSW.

RR	Okno 600 interwałów		
Miara	THEW	MSW	WIM
P% min	-7,60 ± 3,28	-7,48 ± 2,06	-6,59 ± 3,01
P% śr.	-1,57 ± 2,97	-2,89 ± 2,21	-1,85 ± 2,81
P% max	4,45 ± 3,65	1,46 ± 2,52	2,61 ± 2,82
G% min	-12,90 ± 4,15	-13,25 ± 4,82	-14,42 ± 4,14
G% śr.	-5,41 ± 4,42	-6,62 ± 2,71	-6,17 ± 3,12
G% max	2,82 ± 5,05	-0,27 ± 3,39	0,92 ± 3,54
E min	-7,76 ± 7,72	-6,94 ± 4,53	-7,91 ± 4,77
E śr.	-2,82 ± 2,32	-2,64 ± 1,78	-2,69 ± 1,74
E max	0,92 ± 6,46	-0,24 ± 1,50	0,22 ± 1,26
D min	1,28 ± 1,81	1,61 ± 2,31	1,06 ± 1,36
D śr.	8,06 ± 2,89	7,95 ± 2,60	7,22 ± 3,55
D max	15,18 ± 3,97	14,83 ± 5,18	15,71 ± 4,32

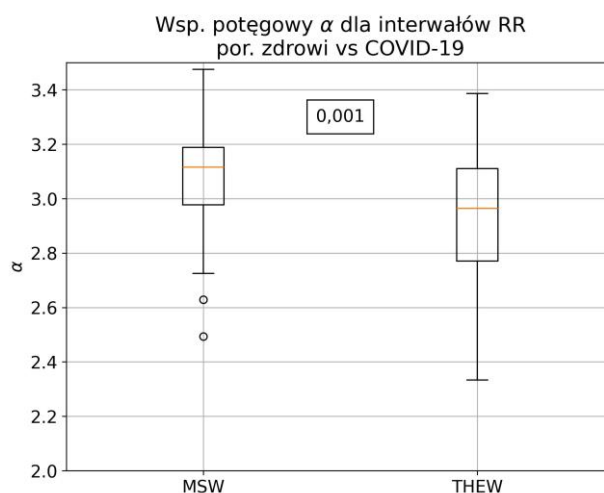
Tabela 6.8 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych z baz THEW i WIM oraz ozdrowieńców, którzy przeszli COVID-19 (MSW). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 900 interwałów każde. Pogrubione zostały różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą THEW i MSW oraz WIM i MSW.

RR	Okno 900 interwałów		
Miara	THEW	MSW	WIM
P% min	-6,56 ± 2,91	-6,53 ± 2,17	-6,06 ± 2,84
P% śr.	-1,62 ± 2,99	-2,91 ± 2,18	-1,87 ± 2,73
P% max	3,56 ± 3,54	0,61 ± 2,78	1,91 ± 2,95
G% min	-11,69 ± 3,70	-12,69 ± 3,26	-12,92 ± 3,92
G% śr.	-6,59 ± 6,32	-6,76 ± 2,66	-6,25 ± 3,14
G% max	1,49 ± 5,03	-1,07 ± 3,35	-0,19 ± 3,78

Miara	THEW	MSW	WIM
E min	$-5,43 \pm 5,06$	$-4,88 \pm 2,92$	$-5,41 \pm 3,02$
E śr.	$-2,37 \pm 2,06$	$-2,27 \pm 1,35$	$-2,29 \pm 1,56$
E max	$0,13 \pm 4,69$	$-0,36 \pm 0,95$	$-0,16 \pm 1,22$
D min	$1,85 \pm 1,95$	$1,95 \pm 2,40$	$1,67 \pm 2,38$
D śr.	$7,96 \pm 3,01$	$7,96 \pm 2,64$	$7,24 \pm 3,71$
D max	$13,58 \pm 3,64$	$13,91 \pm 3,31$	$14,15 \pm 4,18$

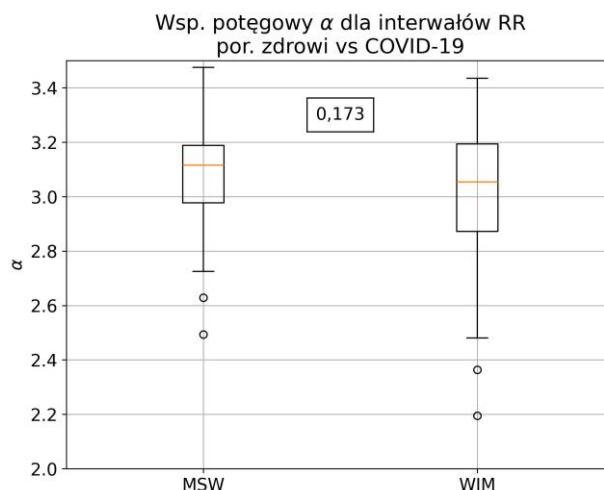
6.3.2 Grafy widoczności

Porównanie współczynnika nachylenia α rozkładów stopni wierzchołków grafów widoczności osób zdrowych z grup THEW oraz WIM z pacjentami po bezobjawowym COVID-19 nie daje jednoznacznej informacji na temat różnicy w nieodwracalności w czasie zmienności rytmu serca. Dla porównania THEW z grupą z MSW, tę pierwszą cechują mniejsze wartości współczynnika potęgowego α dla rozkładów stopni wierzchołków grafów widoczności (rys. 6.30).



Rysunek 6.30 Porównanie współczynnika potęgowego alfa dla rozkładów stopni wierzchołków grafów widoczności utworzonych na podstawie szeregów czasowych interwałów RR dla osób zdrowych z bazy THEW oraz pacjentów po bezobjawowym COVID-19 z bazy MSW. Obliczenia z podziałem sygnału na okna oraz redukcją niestacjonarności w oknie 600 z użyciem wielomianu trzeciego stopnia.

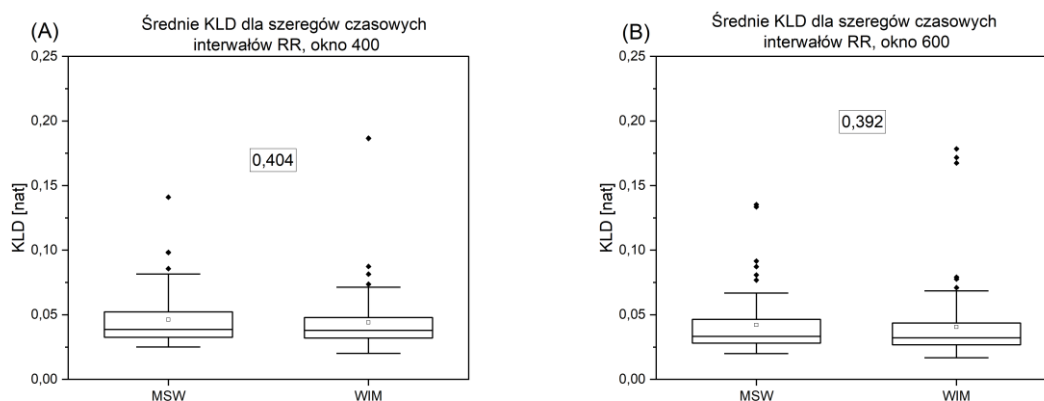
Porównanie pacjentów po bezobjawowym COVID-19 ze zdrowymi z bazy WIM nie wskazuje na różnicę w wartościach współczynnika α pomiędzy grupami (rys. 6.31).



Rysunek 6.31 Porównanie współczynnika potęgowego alfa dla rozkładów stopni wierzchołków grafów widoczności utworzonych na podstawie szeregów czasowych interwałów RR dla osób zdrowych z bazy THEW oraz pacjentów po bezobjawowym COVID-19 z bazy WIM. Obliczenia z podziałem sygnału na okna oraz redukcją niestacjonarności w oknie 600 z użyciem wielomianu trzeciego stopnia.

6.3.3 Nieodwracalność w czasie

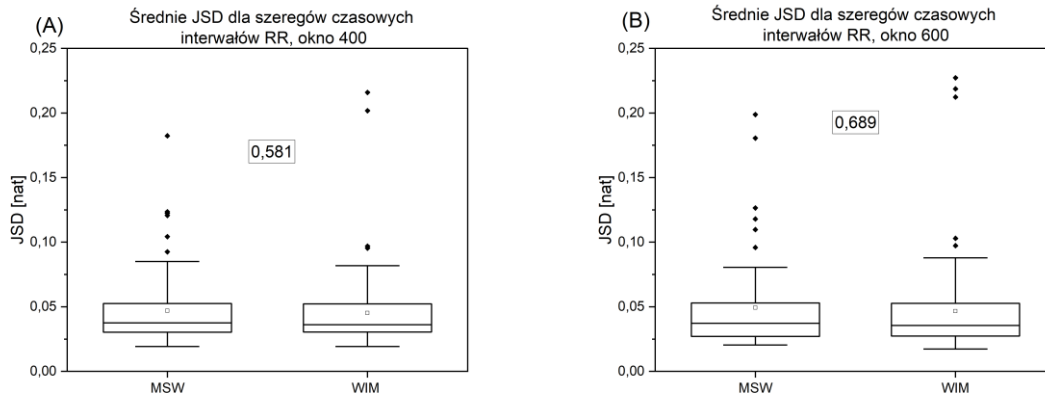
Na początek analizy z wykorzystaniem grafów poziomej widoczności porównano osoby z grupy WIM z ozdrowieńcami.



Rysunek 6.32 Porównanie średniej rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) dla osób zdrowych (z grupy WIM) oraz pacjentów po przebytych COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

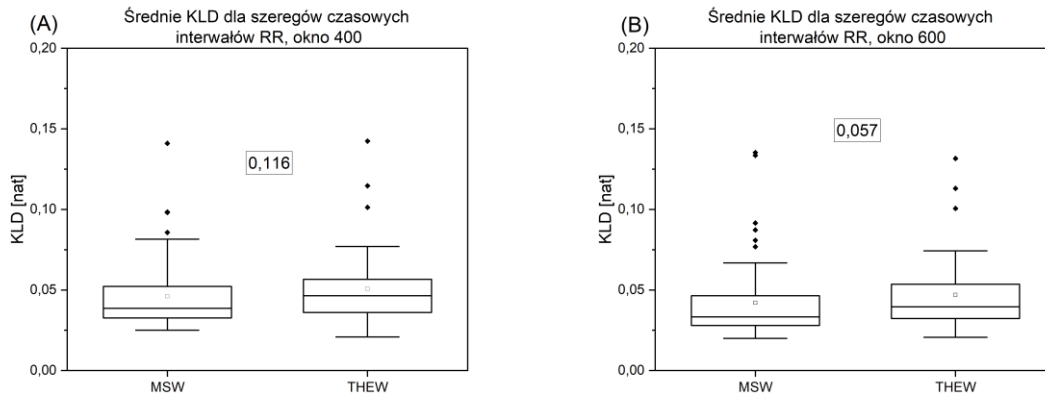
Dla okna 400 oraz 600 brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla średniego KLD (rys. 6.32). Otrzymano następujące p-wartości: okno 400: 0,404; okno 600: 0,392. Widoczne są istotne różnice pomiędzy medianą (pozioma linia) a średnią (prostokąt) ze względu na znaczącą liczbę obserwacji odstających (warto wspomnieć, że w tych badaniach redukcja niestacjonarności została wykonana z użyciem opisanej w rozdziale 3 metody

dopasowania wielomianu trzeciego stopnia). Podobne wnioski można wyciągnąć dla analizy, gdzie została wykorzystana JSD (rys. 6.33): p-wartość dla okna 400 wynosiła 0,581, a dla 600: 0,689, brak jest więc różnic pomiędzy grupami.



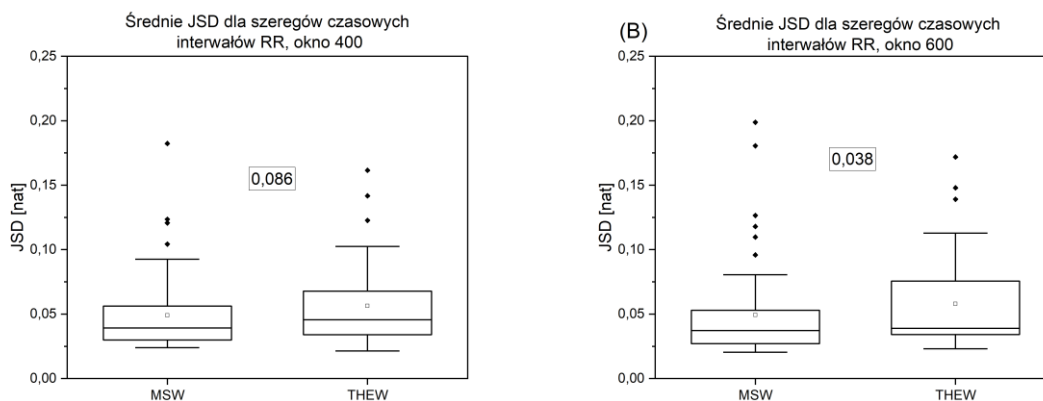
Rysunek 6.33 Porównanie średniej rozbieżności Jensena-Shannona (JSD) dla osób zdrowych (z grupy WIM) oraz pacjentów po przebytych COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

Następnie porównano wyniki dla interwałów RR osób zdrowych z innej bazy (a mianowicie z bazy THEW) z ozdrowieńcami (rys. 6.34 oraz 6.35).



Rysunek 6.34 Porównanie średniej rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) dla osób zdrowych (z grupy THEW) oraz pacjentów po przebytych COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

W tym przypadku wartości KLD także brak różnicy istotnych statystycznie, tym razem dla porównania z bazą THEW dla okna 400 (p-wartość wynosi 0,116). Dla większego okna p-wartość jest z kolei nieznacznie mniejsza i wynosi 0,057, więc jest na granicy poziomu istotności.



Rysunek 6.35 Porównanie średniej rozbieżności Jensena-Shannona (JSD) dla osób zdrowych (z grupy THEW) oraz pacjentów po przebyciu COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.

Lepsze rezultaty w postaci rozróżnienia badanych grup są uzyskiwane z wykorzystaniem rozbieżności Jensena-Shannona. Tu dla okna 600 uzyskano istotnie statystycznie większą nieodwracalność u osób zdrowych z bazy THEW.

Różnice istotne statystycznie okazały się być między grupami tylko w jednym przypadku, a mianowicie dla JSD w grupie ozdowieńców w porównaniu ze zdrowymi z bazy THEW: nope, okna 600 interwałów.

Zbiorcze wyniki KLD oraz JSD dla każdego z badanych wariantów zamieszczono w tabelach 6.6-6.8. Dla średniego JSD w porównaniu grupy MSW z THEW uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej.

Podsumowując uzyskane rezultaty widać, że dla tego badania lepsze rozróżnienie grup uzyskano z wykorzystaniem indeksów asymetrii oraz podstawowych grafów widoczności VG analizując współczynnik potęgowy alfa. Zachowanie KLD oraz JSD może być częściowo tłumaczone dużą liczbą wartości odstających, które mogły mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki.

Tabela 6.9 Porównanie średnich wartości KLD oraz JSD dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 400 interwałów każde.

okno 400	Średnie KLD		Średnie JSD	
	mediana	IQR	mediana	IQR
MSW	0,039	0,020	0,039	0,026
WIM	0,038	0,016	0,036	0,021
THEW	0,046	0,021	0,046	0,034

Tabela 6.10 Porównanie średnich wartości KLD oraz JSD dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 interwałów każde.

okno 600	Średnie KLD		Średnie JSD	
	mediana	IQR	mediana	IQR
MSW	0,037	0,026	0,037	0,026
WIM	0,032	0,017	0,036	0,025
THEW	0,040	0,021	0,039	0,042

Tabela 6.11 Porównanie średnich wartości KLD oraz JSD dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 900 interwałów każde.

okno 900	Średnie KLD		Średnie JSD	
	mediana	IQR	mediana	IQR
MSW	0,037	0,025	0,037	0,025
WIM	0,028	0,015	0,035	0,027
THEW	0,038	0,018	0,042	0,033

Wynika z tego, że osoby po bezobjawowym przejściu zakażenia wirusem COVID-19 cechuje inna charakterystyka nieodwracalności w czasie szeregów czasowych zmienności rytmu serca niż osoby zdrowe. Różnice te są jednak w większości przypadków w porównaniu z grupą zdrowych z THEW.

7 Zastosowanie metod grafów widoczności w badaniach wysiłkowych

Dotychczas przedstawione badania dotyczyły analizy zapisów szeregów czasowych uzyskanych z EKG z 24-godzinnego badania holterowskiego. W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej przedstawiony zostanie również inny aspekt wykorzystania metod szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych. Jest nim analiza krótkich zapisów EKG (ok. 5 minut), które uzyskano w ramach badań wysiłkowych sportowców będących członkami sekcji koszykarskiej Politechniki Warszawskiej. Celem badania było znalezienie markerów otrzymanych w sposób nieinwazyjny pozwalających na ocenę wpływu treningów w okresie przygotowawczym na wydolność fizyczną badanych osób. Wyniki opublikowano w pracy [28], której jestem pierwszą autorką. Ogólny opis danych z rozdziału 4.4 jest rozszerzony w tym rozdziale. W te badania byłam zaangażowana osobiście jako członkini zespołu badawczego i prowadziłam pomiary w ramach tego eksperymentu. Nadzorowałam pomiary na bieżni (protokół opisany w rozdziale 7.1 oraz miałam wiodącą rolę w przygotowaniu danych i doborze odpowiednich kroków do jego realizacji – rozdział 7.2). Sprawdziłam różne sposoby redukcji niestacjonarności oraz rozwiązania problemu różnej długości szeregów czasowych. Przy tak krótkich zapisach (rzędu 200-700 interwałów) niewielkie bezwzględne różnice długości przekładają się na duże różnice względne, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki miar nieliniowych. Efekt końcowy tych prac został opisany w niniejszym rozdziale.

7.1 Protokół badania

Pomiary wykonano w dwóch seriach: przed rozpoczęciem czterotygodniowego okresu przygotowawczego (sesja oznaczona jako S1) oraz bezpośrednio po nim (sesja oznaczona jako S2). W ramach pierwszej sesji pomiarowej uzyskano zapisy EKG od 9 sportowców, natomiast w drugiej od 7 osób (wszyscy byli płci męskiej).

Na początku badana osoba stała w spoczynku przez 5 minut. Wtedy było mierzone zarówno EKG, jak również krzywa oddechowa. Pomiar krzywej oddechowej RESP był wykonywany z częstotliwością próbkowania równą 20 Hz, EKG rejestrowane było z częstotliwością próbkowania 200 Hz. Następnie podczas aktywności fizycznej mierzono samo EKG. Badany rozpoczynał marsz przy prędkości narastającej od 3,6 km/h, do której co dwie minuty dodawano 1,2 km/h. Otrzymane sygnały są różnej długości, ponieważ niektórzy zaczęli biec przy mniejszej prędkości niż pozostali. W momencie rozpoczęcia biegu, osoby badane biegly

przy stałej prędkości przez 6 minut (pierwsza minuta na przystosowanie i wyrównanie tempa, następnie 5 minut stałej rejestracji). Protokół kończą trzy minuty marszu z prędkością 3,6 km/h.

Dla niektórych przypadków wystąpiły problemy techniczne w postaci odklejających się elektrod. Uwzględniono to przy wyborze fragmentów zapisów do dalszej analizy. Odklejone elektrody są dla osób o pseudonimach WJKS oraz BRGO.

Do analizy w trakcie wysiłku wykorzystano zapisy o długości 5 minut. Pominięto pierwszą minutę od chwili rozpoczęcia biegu. Dla spoczynku długość sygnału EKG również wynosiła 5 minut. W spoczynku wykorzystano szeregi czasowe interwałów RR, QT_p (odległość od załamka Q do maksimum załamka T) oraz krzywej oddechowej RESP dla sygnałów rejestrowanych przez pierwsze 5 minut badania.

Ze względu na różnice w długości porównywanych zapisów dla każdego badanego zostały one wyrównane do tej samej długości dla fazy spoczynku i wysiłku. W rezultacie, po analizie zapisów EKG opisanej poniżej, otrzymano szeregi czasowe o długości od 137 do 499 interwałów każdy.

7.2 Przygotowanie danych

Zapisy EKG, z których otrzymano szeregi czasowe interwałów RR oraz QT_p były analizowane za pomocą biblioteki Neurokit2 w wersji 0.2.4. Po wczytaniu EKG sprawdzono ręcznie, czy sygnał nie jest odwrócony. Gdy był, cały zapis EKG pomnożono przez -1. W celu oczyszczenia EKG wykorzystano metodę *ecg_clean* z parametrem *method* = „neurokit”. Polega ona na zastosowaniu w preprocessingu górnoprzepustowego filtra Butterwortha rzędu 5 o częstotliwości odcięcia równej 0.5 Hz oraz usuwania zakłóceń związanych z częstotliwością prądu przemiennego o częstotliwości $f = 50 \text{ Hz}$. Piki R wyznaczono metodą *ecg_peaks* z parametrem *correct_artifacts* równym „True” z domyślną metodą „neurokit”, która określa je w następujący sposób: zespoły QRS są wykrywane na podstawie stopnia nachylenia gradientu wartości bezwzględnej sygnału EKG. Następnie piki R są wykrywane jako lokalne maksima w zespołach QRS. Korekcję artefaktów przeprowadzono z wykorzystaniem metod opisanych w publikacji Lipponen & Tarvainen (2019) [135]. Piki załamków Q wyznaczono z wykorzystaniem metody *ecg_delineate* za pomocą ciągłej transformaty falkowej. Jakość sygnału EKG weryfikowano manualnie za pomocą metody *ecg_quality*. Ze względu na słabą jakość zapisu EKG, zdecydowano się wyznaczyć zamiast odstęp QT to odstęp QT_p , czyli od załamka Q do maksimum załamka T, ze względu na duże trudności z automatycznym wyznaczeniem końca załamka T. Dla zapisów z fazy wysiłku wyzwaniem okazało się nawet

wyznaczenie położenia maksimum załamek \bar{T} . Określone one zostały za pomocą ciągłej metody falkowej z pakietu Neurokit2. Następnie usunięte zostały wartości odstające (3σ rule - usunięto dane trzy krotnie przekraczające odchylenie standardowe sygnału) zarówno dla szeregu czasowego interwałów RR jak i QT_p . Zabieg ten wynika z tego, że część załamek \bar{T} nie została wyznaczona i pojawiła się w wynikach jako wartości *NaN*. Po ich usunięciu pojawiały się nienaturalnie duże wartości RR i QT_p , które należy odrzucić. W tabeli 7.1 podano wartość średnią oraz minimalne i maksymalne ilości odrzuconych załamek \bar{T} w stosunku do długości całego sygnału. Obejmuje to sytuacje, w których został wyznaczony załamek R, natomiast ze względu na słabą jakość sygnału nie został wyznaczony załamek T). Natomiast w tabeli 7.2 podano analogiczne wartości dla odrzuconych pełnych cykli pracy serca (odstępów RR), które przyjmowały wartości odstające.

Tabela 7.1 Procent odrzuconych załamek \bar{T} .

	Sesja 1	Sesja 2
Średnia [%]	1,62	0,31
Min [%]	0,00	0,00
Max [%]	8,28	0,79

Tabela 7.2 Procent odrzuconych wartości pełnych cykli pracy serca.

	Sesja 1	Sesja 2
Średnia [%]	0,83	0,54
Min [%]	0,00	0,22
Max [%]	1,80	1,65

W przypadku szeregów czasowych interwałów RR oraz QT_p dla każdego z zapisów wykonany został następnie test na stacjonarność szeregu czasowego w postaci rozszerzonego testu Dickeya-Fullera [101], [132]. Gdy szereg czasowy RR lub QT_p nie spełniał kryterium stacjonarności, stosowano metodę dopasowania wielomianu stopnia 3 do usunięcia niestacjonarności. Sprawdzono również metodę [136], lecz nie dawała ona pożądanych rezultatów. Na końcu każdego z badanych szeregów czasowych pojawiał się niepożądany trend wzrostowy nieobecny w zapisie bez usuniętych trendów. W związku z tym metoda ta została odrzucona.

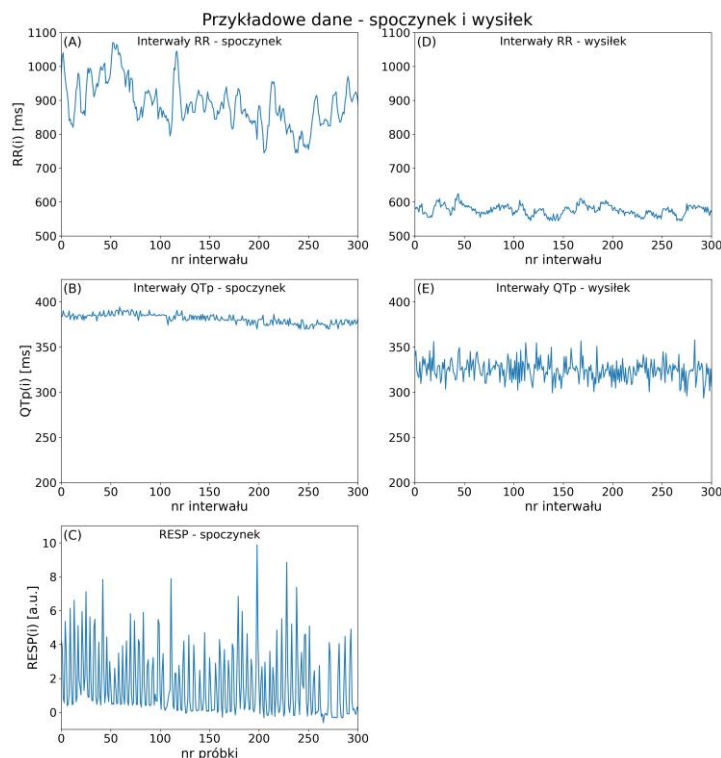
Kolejnym etapem było wyznaczenie krzywej oddechowej RESP. Każdy i -ty punkt RESP odpowiada wartości sygnału oddechowego w momencie wystąpienia i -tego szczytu fali R (RR_i). Sygnał oddechowy był rejestrowany z częstotliwością próbkowania równą 20 Hz, przed wyznaczeniem szeregu czasowego RESP dokonano przepróbkowania do częstotliwości próbkowania sygnału EKG w celu interpolacji tego sygnału do EKG używając interpolacji

funkcjami wielomianowymi trzeciego stopnia. Na koniec każdy z zapisów sprawdzono także rozszerzonym testem Dickeya-Fullera [101], [132] w celu weryfikacji, czy trend został usunięty z sygnału. Gdy otrzymany szereg czasowy RESP jest niestacjonarny, poddano go procedurze redukcji trendów metodą opisaną w pracy [136]. Gdy nadal nie uzyskano zapisu stacjonarnego, stosowano dodatkowo usuwanie trendów z wykorzystaniem wielomianów z rosnącym stopniem wielomianu do momentu, aż hipoteza H_0 (badany szereg czasowy jest niestacjonarny) zostanie odrzucona.

Metody grafów widoczności są wrażliwe na małą zmienność sygnału, która skutkuje mniejszą liczbą połączeń w grafie [137]. W związku z tym, aby zwiększyć zmienność szeregów czasowych QT_p , dodane do nich zostały liczby z rozkładu normalnego zgodnie z równaniem:

$$QT_p = QT_{peak} + 0,15 \cdot N(0, \sigma) \quad (7.1)$$

Gdzie QT_{peak} oznacza wartość QT_p przed zmianą, a σ to odchylenie standardowe wartości danego sygnału. Przykładowe zapisy szeregów czasowych uzyskane za pomocą opisanej powyżej procedury przedstawiono na rysunku 7.1.



Rysunek 7.1 Fragment szeregu czasowego zarejestrowanego podczas spoczynku (A,B,C) i wysiłku (D, E): A) i D) to interwały RR, natomiast odpowiadające im odstępy QT_p znajdują się na wykresach B) i E). Obie zmienne zostały wyodrębnione z sygnału EKG. C) Oddech uzyskano z interpolacji oryginalnego zapisu. We wszystkich przypadkach prezentowane są oryginalne dane (przed wstępnym przetwarzaniem). Opublikowano w [28].

7.3 Wyniki dla grupy sportowców

Na początku przedstawione zostaną rezultaty dla analizy wielowymiarowej. Obliczenia z użyciem *IMI* zamieszczono w tabeli 7.3.

Tabela 7.3 Interlayer mutual information (*IMI*) wyznaczony dla odstępów RR i QT_p w obu fazach badania. Numer sesji jest wskazany w pierwszej kolumnie. Czteroliterowe skróty oznaczają każdego z badanych. Opublikowano w [28].

	Faza spoczynku	Wysiłek
Badany	IMI(RR, QT_p)	IMI(RR, QT_p)
AAJC dla S1	2,34	1,69
ABGR dla S1	1,96	1,13
BRGO dla S1	1,78	1,54
BRKC dla S1	1,82	1,41
JKZM dla S1	1,42	1,35
MRSY dla S1	2,00	1,42
TMKW dla S1	1,52	0,98
TMWO dla S1	2,22	2,27
WJKS dla S1	1,29	1,67
AAJC dla S2	2,13	1,40
AASI dla S2	1,58	0,97
ABGR dla S2	2,14	1,39
JKZM dla S2	1,42	2,06
MRSY dla S2	1,91	1,46
TMKW dla S2	1,87	1,14
TMWO dla S2	1,84	2,14

Analiza wyników przedstawionych w tabeli 7.3 jest utrudniona ze względu na małą licznosc każdej z grup. Aby porównać je ze sobą obliczony został współczynnik zmienności (z ang. Coefficient of variation, CV), który dany jest równaniem:

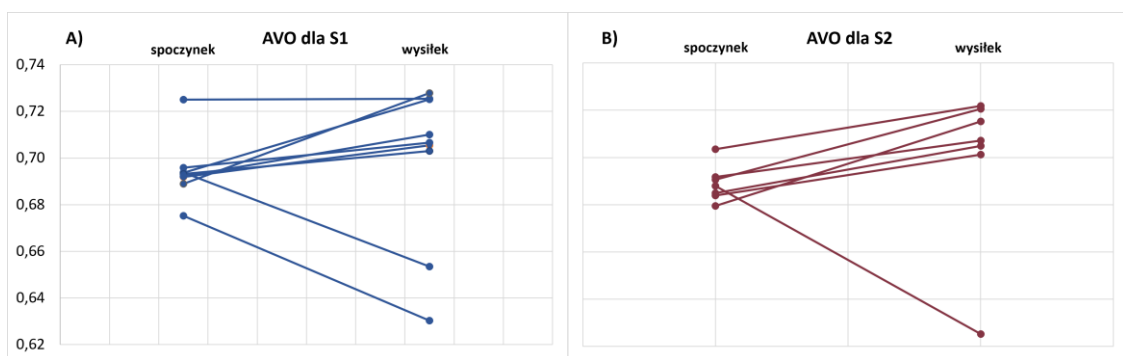
$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}}$$

gdzie σ to odchylenie standardowe, a \bar{x} to średnia analizowanego zestawu danych. Dla *IMI(RR, QT_p)* średni współczynnik w spoczynku wynosi 19,61% w sesji 1, natomiast w sesji 2 spadł on do poziomu 14,43%.

Dla porównania średnich dla każdej sesji oraz fazy badania osobno okazuje się, że *IMI* jest wyższe w fazie spoczynku niż podczas wysiłku.

Z kolei *AVO* (rys. 7.2) w porównaniu osobno dla S1 i S2 rośnie dla większości badanych (w dwóch przypadkach w S1 i jednym w S2 jest relacja odwrotna). Spadek ten jednak dotyczy tych zapisów, dla których liczba próbek była mniejsza w fazie wysiłku niż spoczynku.

Biorąc pod uwagę kierunek zmian *AVO*, obserwuje się wzrost podobieństwa grafów widoczności stworzonych na podstawie szeregów czasowych interwałów RR i QT_p . Podsumowując, *AVO* wzrosło w wysiłku w porównaniu do fazy spoczynkowej, podczas gdy *IMI* zmniejszyło się w fazie wysiłku.



Rysunek 7.2 Graficzne przedstawienie markera *AVO* dla: A) S1 i B) S2. Punkty połączone linią dotyczą tego samego sportowca. Punkty zgrupowane poniżej oznaczenia „spoczynek” dotyczą fazy spoczynkowej, podczas gdy prawa część każdego wykresu dotyczy fazy wysiłku. Opublikowano w [28].

Analiza dwuwymiarowa odstępów RR oraz QT_p wraz z sygnałem RESP wskazuje, że pomiędzy sesjami wartości *IMI* dla interwałów RR i RESP są takie same (tab. 7.4). Zmienność międzygrupowa odzwierciedlona przez współczynnik zmienności (CV) jest duża i wynosi 24% dla S1 i 26% dla S2. Natomiast $IMI(QT_p, RESP)$ różni się pomiędzy sesją pierwszą oraz drugą.

Tabela 7.4 Interlayer mutual information (*IMI*) wyznaczony dla odstępów RR,QT_p oraz sygnału RESP w fazie spoczynku. Numer sesji jest zaznaczony w pierwszej kolumnie.

Badany	Faza spoczynku	
	IMI(RR,RESP)	IMI(QT_p, RESP)
AAJC dla S1	1,83	2,32
ABGR dla S1	2,18	1,53
BRGO dla S1	1,37	2,05
BRKC dla S1	1,62	1,86
JKZM dla S1	1,21	1,78
MRSY dla S1	1,40	1,86
TMKW dla S1	1,19	1,62
TMWO dla S1	2,43	2,52
WJKS dla S1	1,93	1,53
AAJC dla S2	1,13	1,54
AASI dla S2	1,90	1,73
ABGR dla S2	1,98	1,29
JKZM dla S2	1,38	1,61
MRSY dla S2	1,19	1,81
TMKW dla S2	2,07	1,41
TMWO dla S2	1,83	1,44

Oprócz porównania grup pomiędzy sesjami, przeprowadzona została podobna analiza dla każdej sesji osobno. Ostatnim zagadnieniem do omówienia są wyniki analizy jednowymiarowej. W tabeli 7.5 dla sesji 1 zamieszczono porównanie markera *KLDdiff*, który pozwala na szacowanie nieodwracalności w czasie sygnałów z wykorzystaniem danych zastępczych. W przypadku pierwszej sesji można zaobserwować, że dla siedmiu z dziewięciu analizowanych przypadków zarówno dla spoczynku jak i wysiłku jest ono dodatnie. Analogiczne obliczenia dla sesji drugiej nie wskazują różnic pomiędzy grupami.

Tabela 7.5 Procentowe wartości odchylenia pomiędzy nieliniowymi markerami wyznaczonymi dla szeregów czasowych RR oraz wygenerowanych na ich podstawie danych zastępczych. Wyniki dotyczą pierwszej sesji pomiarowej (S1). Opublikowano w [28].

Badany	KLDdiff RR dla spoczynku	KLDdiff RR dla wysiłku
AAJC dla S1	0,80	0,38
ABGR dla S1	0,75	0,86
BRGO dla S1	0,34	0,68
BRKC dla S1	0,55	0,91
JKZM dla S1	0,97	-0,42
MRSY dla S1	0,41	0,80
TMKW dla S1	-1,83	0,89
TMWO dla S1	-0,29	-4,05
WJKS dla S1	0,89	0,31

Podsumowując, udało się wykazać, że analiza dwuwymiarowa przeprowadzona na interwałach RR i QT_p w oparciu o miary nieodwracalności może być skutecznie stosowana do porównania spoczynku i wysiłku. Głównym wyzwaniem tego badania była jednak mała liczba zapisów do ich analizy oraz różnica w ich długości. W związku z tym konieczne było wyrównanie długości analizowanych zapisów dla każdego z badanych pomiędzy fazą spoczynku a wysiłku.

8 Dyskusja

Badanie wrażliwości metod szacowania nieodwracalności w czasie z wykorzystaniem grafów widoczności na podstawie sztucznych szeregów czasowych pozwala wnioskować o ograniczeniach tych metod. Prosty model zaszumionego sinusa wskazuje na to, że są to metody wrażliwe na obecność szumu. W związku z tym niezbędne jest wykonanie odpowiedniego przygotowania danych. Może to mieć większe znaczenie w momencie, gdy zamiast interwałów z EKG potencjalny użytkownik tych metod chce wykorzystać samo EKG do wnioskowania.

Innym potencjalnym problemem są warunki brzegowe badanych szeregów: pierwszy punkt danych nie może mieć żadnych krawędzi wchodzących, a końcowy wychodzących.

Natomiast zaletą podejścia opartego na grafach widoczności, które stosuje się również do indeksów asymetrii, jest brak konieczności wyboru parametru metody, mającego wpływ na uzyskiwane wyniki. Jest to przewaga nad innymi metodami entropowymi, gdzie wiele estymatorów jest obciążonych doбором odpowiedniego parametru [4], [138].

Wykorzystanie modelu ARFIMA [124] wskazuje natomiast na to, że rozbieżność Kullbacka-Leiblera (opisana w rozdziale 3.3.5) dla modeli tej klasy jest wrażliwa na poziom regularności oscylacji stochastycznych oraz na antykorelacje w sygnale. Podobnie jak inne metody oparte na obliczaniu informacji wzajemnej KLD oraz JSD wskazują zależność od długości sygnału, co ma wpływ na wartości bezwzględne uzyskiwane w zależności od doboru szerokości okna, na które dzielone są sygnały.

Jednak ogólny wniosek z badań przedstawionych w tej rozprawie doktorskiej jest taki, że różnice pomiędzy oknami w zakresie szerokości od 400 do 1800 interwałów nie skutkują drastycznymi zmianami co do wnioskowania dotyczącego porównania badanych grup.

Rozszerzeniem metod bazujących na KLD oraz JSD jest uwzględnienie faktu, że część obserwowanej różnicy w rozkładach stopni wierzchołków może nie wynikać z dynamiki badanego sygnału, lecz pochodzić od komponentu losowego [92]. W tej pracy przyjęto podejście szacowania nieodwracalności z wykorzystaniem danych zastępczych (opisane w rozdziale 3.3.5). Należy w tym miejscu wspomnieć, że alternatywnym do tego rozwiązaniem jest wykorzystanie testu Kołmogorowa-Smirnowa do szacowania nieodwracalności [85], [138]. Rezultaty nie zależą od doboru liczby generowanych szeregów zastępczych m w zakresie od $m = 10$ do $m = 200$, co pozwala na utrzymanie stabilności metody dla małego m przy zachowaniu jej wydajności obliczeniowej.

Badanie sprzężeń na podstawie miar dwuwymiarowych z wykorzystaniem danych generowanych sztucznie daje niejednoznaczne rezultaty. Z analizy miary *AVO* (opisana w rozdziale 3.3.5) wynika, że wraz ze wzrostem sprzężenia podobieństwo grafów maleje, tak samo badanie trzech sprzężonych ze sobą sygnałów mających symulować rytm serca, ciśnienie oraz rytm oddechowy wskazują, że dla pewnej klasy modeli miary te poprawnie oddają charakter sprzężenia.

Warto dodatkowo zauważyć, że indeksy asymetrii w porównaniu z grafami widoczności mają nieznacznie inną skalę szacowania nieodwracalności. Indeksy są zdefiniowane poprzez różnice pomiędzy kolejnymi wartościami (bądź dwoma różniącymi się o pewną skończoną wartość), natomiast grafy „widzą” więcej niż jednego sąsiada (jest to też zależne od tego, jak w otoczeniu danego punktu wygląda sam graf). Jest to istotne w kontekście istnienia tzw. hubów, czyli punktów danych, które mają wiele połączeń. Część z nich może powstawać w wyniku bycia obserwacjami odstającymi, również trend może mieć wpływ na zmianę tych relacji, przez co kluczowe staje się odpowiednie przygotowanie danych lub też opisanie wykonanego preprocessingu opisany w rozdziale 3.3.6. Grafy widoczności można wykorzystywać również do analizy danych niestacjonarnych (brak wymogu rozkładu Gaussa danych, dyskusja w rozdziale 5.1) lecz może to rzutować na interpretację otrzymanych rezultatów.

Przechodząc do analizy danych rzeczywistych, w przypadku badania pacjentów z wydłużonym QT analiza podstawowych grafów widoczności wskazuje, że wykładnik skalowania ich rozkładów stopni wierzchołków jest większy niż u zdrowych dla zmienności rytmu serca oraz interwałów DI, lecz nie dla QT. Brak jest różnic, jeżeli chodzi o asymetrię szeregów czasowych badanych interwałów w oparciu o indeksy asymetrii, lecz sytuacja zmienia się diametralnie, gdy porównywane są ze sobą szeregi czasowe amplitud. W tym przypadku najlepszy wniosek można uzyskać, porównując indeks D, który wskazuje na spadek nieodwracalności w czasie szeregów czasowych amplitud załamka T u pacjentów z LQTS. Wyniki te mogą być związane z osłabioną odpowiedzią efektora (serca) na kontrolę inotropową i chronotropową [139]. Analiza nieodwracalności w czasie szeregów jednowymiarowych oraz dwuwymiarowych, opisana w mojej publikacji [26], pokazuje, że KLD i JSD skutecznie odróżniają pacjentów z zespołem wydłużonego QT (LQTS) od osób zdrowych na podstawie analizy odstępów QT. Nieodwracalność QT jest większa u osób zdrowych, a JSD zachowuje się podobnie jak KLD. Również pacjenci z LQTS mają mniejszą nieodwracalność szeregów czasowych DI.

W przypadku wielowymiarowej analizy, podobieństwo dynamiki odstępów RR i QT jest większe u pacjentów z LQTS. Po wprowadzeniu nieodwracalności czasowej różnice były

widoczne głównie w parach RR-DI. Badanie z wykorzystaniem danych zastępczych wskazuje na mniejszą nieodwracalność szeregów czasowych QT pacjentów z LQTS.

Dla porównania z osobami zdrowymi pacjentów z kardiomiopatią przerostową (schorzenie opisane w rozdziale 4, szerzej w [108]), tutaj różnice w wykładnikach skalowania rozkładów $P(k)$ grafów VG są obecne dla wszystkich trzech analizowanych szeregów czasowych. Analiza indeksów asymetrii w tych grupach pokazuje, że wybór szerokości okna w przyjętym zakresie badania zmienności krótkookresowej danych szeregów czasowych nie ma znaczącego wpływu na uzyskane wnioski, lecz wydłużanie okna pogarsza nieznacznie uzyskiwane p-wartości testów statystycznych. Oprócz wartości średnich również część z wartości ekstremalnych wskazuje na różnice pomiędzy grupami. Skupiając się jednak na średniej z okien, dla zmienności rytmu serca zauważyć można, że bardziej nieodwracalne są szeregi RR osób z KP (średnie P%, G% oraz D). Natomiast w przypadku indeksu D dla interwałów QT wskazuje on na większą nieodwracalność u osób zdrowych. Niejednoznaczności te natomiast znikają w przypadku analizy szeregów jednowymiarowych z wykorzystaniem rozbieżności KLD oraz JSD. Rezultaty te wskazują na większą nieodwracalność w czasie szeregów QT i DI u zdrowych (obliczenia bez podziału na okna czasowe) oraz tylko dla KLD i JSD dla QT przy podziale na okna 600 interwałów. Podział na okna sprawia, że DI zachowuje się podobnie jak RR, czego należy się spodziewać. Użycie danych zastępczych potwierdza te wnioski, co pozwala na stwierdzenie o istotnej różnicy w nieodwracalności w czasie pomiędzy tymi grupami dla szeregów czasowych QT. Z kolei analiza dwuwymiarowa (rozdział 6.2.3) pozwala co prawda na stworzenie markerów różnicujących grupy, lecz brak jest jednoznacznej relacji.

Bezobjawowe przejście zakażenia wirusem SARS-CoV-2 również ma wpływ na różnice w nieodwracalności szeregów czasowych (rozdział 6.3). Dla miar asymetrii wybrane wartości maksymalne i minimalne indeksów różnią się pomiędzy ozdowieńcami a grupą po bezobjawowym zakażeniu, różnice te dotyczą porównań z obiema grupami zdrowych. Zestawienie miar zdefiniowanych na podstawie grafów widoczności wskazuje na spadek nieodwracalności po przejściu COVID-19 (jedynie z wykorzystaniem JSD dla okna 600).

Ostatnia grupa badanych danych rzeczywistych to badania wysiłkowe członków zespołu koszykarskiego. Porównanie miary $KLDdiff$ pomiędzy spoczynkiem a fazą wysiłku nie wskazuje na istotne różnice w przypadku jednowymiarowym. Jako miara relacji pomiędzy szeregami QT_p a RR zaproponowano w pracy [28] indeksy AVO i IMI . IMI maleje podczas wysiłku fizycznego, ponieważ zmniejsza się liczba wierzchołków o wysokim stopniu w serii

czasowych, co odzwierciedla mniejszą zmienność w rozkładzie wierzchołków. *AVO* wykazuje odwrotną tendencję: większe podobieństwo między zmiennością RR i QT_p jest obserwowana podczas wysiłku w porównaniu do spoczynku. Analiza wzajemnych zależności RR i QT_p może być przydatna w ocenie niskiej intensywności wysiłków, gdzie wskaźniki jednowymiarowe (np. *SampEn*) są mniej czułe. Warto pamiętać, że metody te można stosować też w przypadku niestacjonarnych sygnałów o krótkim czasie trwania, co jest typowe dla testów wysiłkowych. Uzyskane wyniki wymagają jednak dalszej weryfikacji na większej grupie badawczej, by potwierdzić ich zastosowanie w ocenie wysiłku fizycznego.

Podsumowując rezultaty tej rozprawy doktorskiej, można sformułować pewne ogólne wnioski odnośnie zastosowania metod szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych. Wykorzystanie w analizie okien czasowych zależy od tego, czy chcemy koncentrować się na analizie krótkoczasowej aktywności serca, czy też badamy dynamikę sygnału uśrednioną w przedziale kilku godzin (np. dla zapisów nocnych). Sam wybór szerokości okna nie zmienia w znaczący sposób wyników. *KLD* oraz *JSD* dają zbliżone rezultaty, lecz druga z miar jest bardziej stabilna obliczeniowo, a dla *KP* jest lepsza w porównaniu z osobami zdrowymi. Odnośnie do przygotowania danych moim zdaniem należy w jasny sposób określić, czy i w jaki sposób usuwane są niestacjonarności z zapisów, gdyż ich obecność w sygnale zwiększa obecność w grafie tzw. hubów z wieloma połączeniami. Warto również wykorzystać dane zastępcze (np. w postaci losowo wymieszanych szeregów czasowych) do szacowania nieodwracalności.

Próba interpretacji uzyskanych wyników w kontekście nieodwracalności w czasie jako pojęcia z dziedziny fizyki statystycznej jest trudna i otrzymane rezultaty stanowią krok w jej stronę. Wyniki otrzymane w rozprawie nie wskazują zawsze jednego kierunku nieodwracalności – w części przypadków okazuje się, że szeregi czasowe pochodzące od pacjentów ze schorzeniami układu krążenia cechuje większa nieodwracalność. Dane modelowe wskazują, że badane miary mogą stanowić punkt wyjścia do badania oddziaływania pomiędzy dwoma układami, lecz mają problemy z wykrywaniem kierunkowości sprzężenia.

Przedstawione rezultaty pokazują, że grafy widoczności umożliwiają szacowanie nieodwracalności w czasie szeregów czasowych pochodzących z badania EKG i dają spójne wyniki. Pozwalają także na badanie nieodwracalności wielowymiarowych szeregów czasowych. Trudność stanowi opracowanie interpretacji fizjologicznej, która jednak może w pewnym stopniu być oparta na powiązaniu jej z tempem produkcji entropii w stanie stacjonarnym.

Przedstawiony w pracy przegląd wybranych miar nieodwracalności wraz z próbą znalezienia za pomocą zapisów generowanych na podstawie modeli uniwersalnej odpowiedzi co do ich zachowania wskazuje na obiecujące możliwości wykorzystania ich jako markerów zdrowia oraz wysiłku fizycznego. Miary nieodwracalności mają potencjał, by być użyteczne jako wskaźniki do wspierania lekarzy w ocenie ryzyka nagłej śmierci sercowej (SCD). Mimo to obecne dane są niewystarczające do dokładnej stratyfikacji ryzyka w grupie LQTS. Aby jednak tak się stało, niezbędne są kolejne badania, które można rozwinąć w wielu kierunkach.

Jednym z nich może być modyfikacja wspomnianych metod, by były bardziej odporne na typowe niestacjonarności obecne w sygnałach fizjologicznych. Niezbędne są także dalsze badania dotyczące powiązania uzyskanych rezultatów z fizjologią układu krążenia człowieka.

Drugim potencjalnym zakresem wykorzystania tych metod jest wspomniane w niniejszej rozprawie użycie ich do przygotowania danych wejściowych dla modeli uczenia maszynowego oraz sieci neuronowych.

9 Bibliografia

- [1] L. Lacasa, B. Luque, F. Ballesteros, J. Luque, i J. C. Nuno, „From time series to complex networks: the visibility graph”, 2008, doi: 10.1073/pnas.0709247105.
- [2] L. Chladekova i in., „Multiscale time irreversibility of heart rate and blood pressure variability during orthostasis”, *Physiol Meas*, t. 33, nr 10, s. 1747–1756, 2012, doi: 10.1088/0967-3334/33/10/1747.
- [3] F. Hou i in., „Analysis of heartbeat asymmetry based on multi-scale time irreversibility test”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, t. 389, nr 4, s. 754–760, 2009, doi: 10.1016/j.physa.2009.10.003.
- [4] W. Xiong, L. Faes, i P. C. Ivanov, „Entropy measures, entropy estimators, and their performance in quantifying complex dynamics: Effects of artifacts, nonstationarity, and long-range correlations”, *Phys Rev E*, t. 95, nr 6, s. 1–37, 2017, doi: 10.1103/PhysRevE.95.062114.
- [5] A. J. E. Seely i P. Macklem, „Fractal variability: An emergent property of complex dissipative systems”, *Chaos*, t. 22, nr 1, 2012, doi: 10.1063/1.3675622.
- [6] M. Kurpesa i B. Szafran, Red., *Interpretacja EKG. Kurs podstawowy.*, I. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2018.
- [7] A. R. Houghton i D. Gray, *EKG jasno i zrozumiale*, IV wydanie polskie. α -medica press, 2014.
- [8] „Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.”, *Circulation*, t. 93, nr 5, s. 1043–65, mar. 1996, [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>
- [9] P. Castiglioni, G. Merati, G. Parati, i A. Faini, „Sample, Fuzzy and Distribution Entropies of Heart Rate Variability: What Do They Tell Us on Cardiovascular Complexity?”, *Entropy*, t. 25, nr 2, luty 2023, doi: 10.3390/e25020281.
- [10] J. S. Richman i J. Randall Moorman, „Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy”, *Am.J.Physiol Heart Circ Physiol*, t. 278, nr 6, s. H2039–H2049, 2000.
- [11] D. E. Lake, J. S. Richman, M. P. Griffin, i J. R. Moorman, „Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability”, *American journal of physiology.Regulatory, integrative and comparative physiology*, t. 283, nr 3, s. R789-97, 2002, doi: 10.1152/ajpregu.00069.2002.
- [12] A. Habib, K. Chandan Karmakar, M. Brennan, A. Voss, i M. Palaniswami, „Poincaré Plot Methods for Heart Rate Variability Analysis”.
- [13] R. A. Hoshi, C. M. Pastre, L. C. M. Vanderlei, i M. F. Godoy, „Poincaré plot indexes of heart rate variability: Relationships with other nonlinear variables”, *Auton Neurosci*, t. 177, nr 2, s. 271–274, paź. 2013, doi: 10.1016/j.autneu.2013.05.004.

- [14] M. Borowska, „Entropy-Based Algorithms in the Analysis of Biomedical Signals”, *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric*, t. 43, nr 1, s. 21–32, grudz. 2015, doi: 10.1515/slgr-2015-0039.
- [15] J. Gao, J. Hu, i W. Tung, „Entropy measures for biological signal analyses”, *Nonlinear Dyn*, t. 68, nr 3, s. 431–444, maj 2012, doi: 10.1007/s11071-011-0281-2.
- [16] P. J. Millar, M. Rakobowchuk, M. M. Adams, A. L. Hicks, N. McCartney, i M. J. MacDonald, „Effects of short-term training on heart rate dynamics in individuals with spinal cord injury”, *Auton Neurosci*, t. 150, nr 1–2, s. 116–121, paź. 2009, doi: 10.1016/j.autneu.2009.03.012.
- [17] L. Karavirta *i in.*, „Heart Rate Dynamics after Combined Strength and Endurance Training in Middle-Aged Women: Heterogeneity of Responses”, *PLoS One*, t. 8, nr 8, sie. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072664.
- [18] E. E. Solís-Montufar, G. Gálvez-Coyt, i A. Muñoz-Diosdado, „Entropy Analysis of RR-Time Series From Stress Tests”, *Front Physiol*, t. 11, sie. 2020, doi: 10.3389/fphys.2020.00981.
- [19] T. Henriques, M. Ribeiro, A. Teixeira, L. Castro, L. Antunes, i C. Costa-Santos, „Nonlinear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series: A Review”, *Entropy*, t. 22, nr 3, s. 309, mar. 2020, doi: 10.3390/e22030309.
- [20] J. L. Rojo-Alvarez *i in.*, „Analysis of physiological meaning of detrended Fluctuation Analysis in Heart Rate Variability using a lumped parameter model”, w *2007 Computers in Cardiology*, IEEE, wrz. 2007, s. 25–28. doi: 10.1109/CIC.2007.4745412.
- [21] B. Rogers i T. Gronwald, „Fractal Correlation Properties of Heart Rate Variability as a Biomarker for Intensity Distribution and Training Prescription in Endurance Exercise: An Update”, 9 maj 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fphys.2022.879071.
- [22] A. Bashan, R. P. Bartsch, J. W. Kantelhardt, S. Havlin, i P. C. Ivanov, „Network physiology reveals relations between network topology and physiological function”, *Nat Commun*, t. 3, 2012, doi: 10.1038/ncomms1705.
- [23] J. L. Rector, S. M. W. Gijzel, I. A. van de Leemput, F. B. van Meulen, M. G. M. Olde Rikkert, i R. J. F. Melis, „Dynamical indicators of resilience from physiological time series in geriatric inpatients: Lessons learned”, *Exp Gerontol*, t. 149, s. 111341, lip. 2021, doi: 10.1016/j.exger.2021.111341.
- [24] R. P. Bartsch, A. Y. Schumann, J. W. Kantelhardt, T. Penzel, i P. Ch. Ivanov, „Phase transitions in physiologic coupling”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, t. 109, nr 26, s. 10181–10186, cze. 2012, doi: 10.1073/pnas.1204568109.
- [25] A. Porta, V. Bari, B. De Maria, i M. Baumert, „A network physiology approach to the assessment of the link between sinoatrial and ventricular cardiac controls”, *Physiol Meas*, t. 38, nr 7, s. 1472–1489, 2017, doi: 10.1088/1361-6579/aa6e95.

- [26] M. Andrzejewska, J. J. Żebrowski, K. Rams, M. Ozimek, i R. Baranowski, „Assessment of time irreversibility in a time series using visibility graphs”, *Frontiers in Network Physiology*, t. 2, paź. 2022, doi: 10.3389/fnetp.2022.877474.
- [27] M. Andrzejewska, M. Ozimek, K. Rams, i T. Buchner, „Asymmetry of RR intervals and ECG amplitudes in LQTS patients”, w *2022 12th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO)*, 2022, s. 1–2. doi: 10.1109/ESGCO55423.2022.9931345.
- [28] M. Andrzejewska, T. Wróblewski, S. Cygan, M. Ozimek, i M. Petelczyc, „From physiological complexity to data interactions—A case study of recordings from exercise monitoring”, *Chaos*, t. 34, nr 4, kwi. 2024, doi: 10.1063/5.0178750.
- [29] K. Huang, *Podstawy fizyki statystycznej*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2006.
- [30] S. L. Ling, J. Sanny, i W. Moebis, *Fizyka dla szkół wyższych. Tom 2*. OpenStax, 2018.
- [31] W. Bogusz, J. Garbarczyk, i F. Krok, *Podstawy Fizyki*, Wydanie IV. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 2010.
- [32] A. Fronczak, „Elementy fizyki statystycznej”. Dostęp: 26 styczeń 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.if.pw.edu.pl/~agatka/efs/skryptEFSv8.pdf>
- [33] J. Mazerski, „Termodynamika Układów Biologicznych”. Dostęp: 26 styczeń 2025. [Online]. Dostępne na: <https://chem.pg.edu.pl/documents/175361/28234243/cz3.pdf>
- [34] I. Prigogine, „Time, Structure, and Fluctuations”, *Science (1979)*, t. 201, nr 4358, s. 777–785, 1978, doi: 10.1126/science.201.4358.777.
- [35] M. Costa, A. L. Goldberger, i C. K. Peng, „Broken asymmetry of the human heartbeat: Loss of time irreversibility in aging and disease”, *Phys Rev Lett*, t. 95, nr 19, s. 2–5, 2005, doi: 10.1103/PhysRevLett.95.198102.
- [36] A. Porta *i in.*, „Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation”, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, t. 295, nr 2, s. R550–R557, sie. 2008, doi: 10.1152/ajpregu.00129.2008.
- [37] A. Plaza-Florido, J. Sacha, i J. M. A. Alcantara, „Short-term heart rate variability in resting conditions: Methodological considerations”, 27 sierpień 2021, *Via Medica*. doi: 10.33963/KP.a2021.0054.
- [38] M. Zanin i D. Papo, „Algorithmic approaches for assessing irreversibility in time series: Review and comparison”, *Entropy*, t. 23, nr 11, lis. 2021, doi: 10.3390/e23111474.
- [39] K. J. Bär, „Cardiac autonomic dysfunction in patients with schizophrenia and their healthy relatives - a small review”, 2015, *Frontiers Research Foundation*. doi: 10.3389/fneur.2015.00139.
- [40] A. Bhaduri i D. Ghosh, „Quantitative Assessment of Heart Rate Dynamics during Meditation: An ECG Based Study with Multi-Fractality and Visibility Graph”, *Front Physiol*, t. 7, nr FEB, luty 2016, doi: 10.3389/fphys.2016.00044.

- [41] Z. Cai, H. Cheng, Y. Xing, F. Chen, Y. Zhang, i C. Cui, „Autonomic nervous activity analysis based on visibility graph complex networks and skin sympathetic nerve activity”, *Front Physiol*, t. 13, wrz. 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.1001415.
- [42] I. Tonhajzerova i in., „Heart rate time irreversibility is impaired in adolescent major depression”, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, t. 39, nr 1, s. 212–217, paź. 2012, doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.06.023.
- [43] A. Porta, G. D’addio, T. Bassani, R. Maestri, i G. D. Pinna, „Assessment of cardiovascular regulation through irreversibility analysis of heart period variability: A 24 hours Holter study in healthy and chronic heart failure populations”, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, t. 367, nr 1892, s. 1359–1375, 2009, doi: 10.1098/rsta.2008.0265.
- [44] T. H. J. D. i inni P. Pruszczyk, *Wielka Interna tom 2, Kardiologia z elementami angiologii część I*. Warszawa: Medical Tribune Polska.
- [45] M. Kurpesa i B. Szafran, Red., *Interpretacja EKG. Kurs zaawansowany.*, I. Warszawa: PZWL, 2019.
- [46] B. J. M. Hermans i in., „The development and validation of an easy to use automatic QT-interval algorithm”, *PLoS One*, t. 12, nr 9, s. 1–14, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0184352.
- [47] M. H. Imam, C. K. Karmakar, H. F. Jelinek, M. Palaniswami, i A. H. Khandoker, „Analyzing systolic-diastolic interval interaction characteristics in diabetic cardiac autonomic neuropathy progression”, *IEEE J Transl Eng Health Med*, t. 3, 2015, doi: 10.1109/JTEHM.2015.2462339.
- [48] A. A. Fossa, T. Wisialowski, i K. Crimin, „QT prolongation modifies dynamic restitution and hysteresis of the beat-to-beat QT-TQ interval relationship during normal sinus rhythm under varying states of repolarization”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, t. 316, nr 2, s. 498–506, luty 2006, doi: 10.1124/jpet.105.095471.
- [49] A. A. Fossa, M. Zhou, A. Robinson, J. Purkayastha, i P. Martin, „Use of ECG Restitution (Beat-to-Beat QT-TQ Interval Analysis) to Assess Arrhythmogenic Risk of QTc Prolongation with Guanfacine”, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, t. 19, nr 6, s. 582–594, lis. 2014, doi: 10.1111/anec.12202.
- [50] M. Ozimek, J. J. Żebrowski, i R. Baranowski, „Information Flow Between Heart Rhythm, Repolarization, and the Diastolic Interval Series for Healthy Individuals and LQTS1 Patients”, *Front Physiol*, t. 12, nr June, s. 1–9, 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.611731.
- [51] Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, i Z. Al-Aly, „Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19”, *Nat Med*, t. 28, nr 3, s. 583–590, mar. 2022, doi: 10.1038/s41591-022-01689-3.
- [52] A. Porta i S. Guzzetti, „Time reversibility in short-term heart period variability”, *Comput Cardiol*, t. 33, nr i, s. 77–80, 2006, [Online]. Dostępne na: http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=4511792

- [53] P. Guzik, J. Piskorski, T. Krauze, A. Wykretowicz, i H. Wysocki, „Heart rate asymmetry by Poincare plots of RR intervals”, *Biomedizinische Technik*, t. 51, nr 4, s. 272–275, 2006, doi: 10.1515/BMT.2006.054.
- [54] C. L. Ehlers, J. Havstad, D. Prichard, i J. Theiler, „Low Doses of Ethanol Reduce Evidence for Nonlinear Structure in Brain Activity”, 1998.
- [55] D. Mieszkowski, M. Kośmider, T. Krauze, P. Guzik, i J. Piskorski, „Asymmetric detrended fluctuation analysis reveals asymmetry in the RR intervals time series”, *Journal of Applied Mathematics and Computational Mechanics*, t. 15, nr 1, s. 99–106, mar. 2016, doi: 10.17512/jamcm.2016.1.10.
- [56] Y. Li, J. Li, J. Liu, Y. Xue, Z. Cao, i C. Liu, „Variations of Time Irreversibility of Heart Rate Variability Under Normobaric Hypoxic Exposure”, *Front Physiol*, t. 12, mar. 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.607356.
- [57] J. Piskorski, J. Ellert, T. Krauze, W. Grabowski, A. Wykretowicz, i P. Guzik, „Testing heart rate asymmetry in long, nonstationary 24 hour RR-interval time series”, *Physiol Meas*, t. 40, nr 10, 2019, doi: 10.1088/1361-6579/ab42d5.
- [58] B. Czipelova, L. Chladekova, Z. Uhrikova, K. Javorka, M. Zibolen, i M. Javorka, „Time irreversibility of heart rate oscillations in newborns - Does it reflect system nonlinearity?”, *Biomed Signal Process Control*, t. 19, nr August 2015, s. 85–88, 2015, doi: 10.1016/j.bspc.2015.03.003.
- [59] R. Pawłowski *i in.*, „An assessment of heart rate and blood pressure asymmetry in the diagnosis of vasovagal syncope in females”, *Front Physiol*, t. 13, sty. 2023, doi: 10.3389/fphys.2022.1087837.
- [60] Mayo Clinic, „Vasovagal syncope”. Dostęp: 26 styczeń 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/vasovagal-syncope/symptoms-causes/syc-20350527>
- [61] C. Maldonado i N. Merino–Negrete, „Irreversibility indices as discriminators of heart conditions from Electrocardiographic signals”, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, t. 637, mar. 2024, doi: 10.1016/j.physa.2024.129584.
- [62] D. EPMoghaddam, A. Muguli, M. Razavi, i B. Aazhang, „A graph-based cardiac arrhythmia classification methodology using one-lead ECG recordings”, *Intelligent Systems with Applications*, t. 22, cze. 2024, doi: 10.1016/j.iswa.2024.200385.
- [63] G. Kutluana i İ. Türker, „Classification of cardiac disorders using weighted visibility graph features from ECG signals”, *Biomed Signal Process Control*, t. 87, s. 105420, sty. 2024, doi: 10.1016/j.bspc.2023.105420.
- [64] K. He, X. Zhang, S. Ren, i J. Sun, „Deep Residual Learning for Image Recognition”, w *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, IEEE, cze. 2016, s. 770–778. doi: 10.1109/CVPR.2016.90.
- [65] C. Szegedy *i in.*, „Going deeper with convolutions”, w *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, IEEE, cze. 2015, s. 1–9. doi: 10.1109/CVPR.2015.7298594.

- [66] M. D. Costa, C. K. Peng, i A. L. Goldberger, „Multiscale analysis of heart rate dynamics: Entropy and time irreversibility measures”, *Cardiovascular Engineering*, t. 8, nr 2, s. 88–93, 2008, doi: 10.1007/s10558-007-9049-1.
- [67] C. Yan, P. Li, L. Ji, L. Yao, C. Karmakar, i C. Liu, „Area asymmetry of heart rate variability signal”, *Biomed Eng Online*, t. 16, nr 1, wrz. 2017, doi: 10.1186/s12938-017-0402-3.
- [68] Z. Lonc, *Wstęp do algorytmicznej teorii grafów*. Warszawa: Centrum Studiów Zaawansowanych Politechniki Warszawskiej, 2010.
- [69] K. A. Ross i C. R. B. Wright, *Matematyka dyskretna*, Wyd. 5. Warszawa: PWN, 2012.
- [70] C. Atkisson, P. J. Górski, M. O. Jackson, J. A. Hołyst, i R. M. D’Souza, „Why understanding multiplex social network structuring processes will help us better understand the evolution of human behavior”, *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, t. 29, nr 3, s. 102–107, maj 2020, doi: 10.1002/evan.21850.
- [71] W. Campbell, C. K. Dagli, i C. J. Weinstein, „Social Network Analysis with Content and Graphs”, *Lincoln Laboratory Journal*, t. 20, s. 62–81, lis. 2013.
- [72] M. E. J. Newman, S. H. Strogatz, i D. J. Watts, „Random graphs with arbitrary degree distributions and their applications”, *Phys Rev E*, t. 64, nr 2, s. 026118, lip. 2001, doi: 10.1103/PhysRevE.64.026118.
- [73] E. Bou-Harb, M. Debbabi, i C. Assi, „Big Data Behavioral Analytics Meet Graph Theory: On Effective Botnet Takedowns”, *IEEE Netw*, t. 31, nr 1, s. 18–26, sty. 2017, doi: 10.1109/MNET.2016.1500116NM.
- [74] Y. Li, S. Xie, Z. Wan, H. Lv, H. Song, i Z. Lv, „Graph-powered learning methods in the Internet of Things: A survey”, *Machine Learning with Applications*, t. 11, s. 100441, mar. 2023, doi: 10.1016/j.mlwa.2022.100441.
- [75] R. Pastor-Satorras i A. Vespignani, *Evolution and Structure of the Internet*. Cambridge University Press, 2004. doi: 10.1017/CBO9780511610905.
- [76] G. A. Pavlopoulos *i in.*, „Using graph theory to analyze biological networks”, 2011. doi: 10.1186/1756-0381-4-10.
- [77] M. Koutrouli, E. Karatzas, D. Paez-Espino, i G. A. Pavlopoulos, „A Guide to Conquer the Biological Network Era Using Graph Theory”, 31 styczeń 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fbioe.2020.00034.
- [78] B. Sanchez-Lengeling, E. Reif, A. Pearce, i A. Wiltchko, „A Gentle Introduction to Graph Neural Networks”, *Distill*, t. 6, nr 8, sie. 2021, doi: 10.23915/distill.00033.
- [79] C. Peng, F. Xia, M. Naseriparsa, i F. Osborne, „Knowledge Graphs: Opportunities and Challenges”, mar. 2023, [Online]. Dostępne na: <http://arxiv.org/abs/2303.13948>
- [80] V. Nastase, R. Mihalcea, i D. R. Radev, „A survey of graphs in natural language processing”, *Nat Lang Eng*, t. 21, nr 5, s. 665–698, lis. 2015, doi: 10.1017/S1351324915000340.

- [81] J. Wojciechowski i K. Pieńkosz, *Grafy i sieci*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2013.
- [82] A. Fronczak i P. Fronczak, *Świat sieci złożonych. Od fizyki do Internetu*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN SA, 2009.
- [83] L. Lacasa, V. Nicosia, i V. Latora, „Network structure of multivariate time series”, *Sci Rep*, t. 5, s. 1–9, 2015, doi: 10.1038/srep15508.
- [84] C. Bergillos, „ts2vg: Time series to visibility graphs”, 2023.
- [85] L. Lacasa, A. Nuñez, E. Roldán, J. M. R. Parrondo, i B. Luque, „Time series irreversibility: A visibility graph approach”, *European Physical Journal B*, t. 85, nr 6, 2012, doi: 10.1140/epjb/e2012-20809-8.
- [86] É. Roldán i J. M. R. Parrondo, „Entropy production and Kullback-Leibler divergence between stationary trajectories of discrete systems”, *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, t. 85, nr 3, mar. 2012, doi: 10.1103/PhysRevE.85.031129.
- [87] R. Flanagan i L. Lacasa, „Irreversibility of financial time series: A graph-theoretical approach”, *Physics Letters, Section A: General, Atomic and Solid State Physics*, t. 380, nr 20, s. 1689–1697, 2016, doi: 10.1016/j.physleta.2016.03.011.
- [88] F. Nielsen, „On the Jensen-Shannon symmetrization of distances relying on abstract means”, *Entropy*, t. 21, nr 5, maj 2019, doi: 10.3390/e21050485.
- [89] J. Lin, „Divergence Measures Based on the Shannon Entropy”, 1991.
- [90] L. Lacasa, I. P. Mariño, J. Míguez, V. Nicosia, i J. Gómez-Gardeñes, „Identifying the hidden multiplex architecture of complex systems”, nr 2, s. 1–8, 2017, [Online]. Dostępne na: <http://arxiv.org/abs/1705.04661>
- [91] A. González-Espinoza, G. Martínez-Mekler, i L. Lacasa, „Arrow of time across five centuries of classical music”, *Phys Rev Res*, t. 2, nr 3, lip. 2020, doi: 10.1103/PhysRevResearch.2.033166.
- [92] J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian, i J. D. Farmer, „Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data”, *Physica D*, t. 58, nr 1–4, s. 77–94, 1992, doi: 10.1016/0167-2789(92)90102-S.
- [93] D. Makowski i in., „NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing”, *Behav Res Methods*, t. 53, nr 4, s. 1689–1696, sie. 2021, doi: 10.3758/s13428-020-01516-y.
- [94] S. Butterworth, „On the Theory of Filter Amplifiers”, *Experimental Wireless & the Wireless Engineer*, t. 7, s. 536–541, 1930.
- [95] T. Rodrigues, S. Samoutphonh, H. Silva, i A. Fred, „A Low-Complexity R-peak Detection Algorithm with Adaptive Thresholding for Wearable Devices”, w *2020 25th International Conference on Pattern Recognition (ICPR)*, IEEE, sty. 2021, s. 1–8. doi: 10.1109/ICPR48806.2021.9413245.

- [96] M. A. Peltola, „Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability”, 2012. doi: 10.3389/fphys.2012.00148.
- [97] Lentka i J. Smulko, „Methods of trend removal in electrochemical noise data – Overview”, *Measurement (Lond)*, t. 131, s. 569–581, sty. 2019, doi: 10.1016/j.measurement.2018.08.023.
- [98] A. Zeiler, R. Faltermeier, I. R. Keck, A. M. Tome, C. G. Puntonet, i E. W. Lang, „Empirical Mode Decomposition - an introduction”, w *The 2010 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, IEEE, lip. 2010, s. 1–8. doi: 10.1109/IJCNN.2010.5596829.
- [99] P. Flandrin, P. Gonr, i G. Rilling, „Detrending and denoising with empirical mode decompositions”,
- [100] R. Mushtaq, „Testing time series data for stationarity”, 2011. [Online]. Dostępne na: <http://ssrn.com/abstract=1911068> Electronic copy available at: <https://ssrn.com/abstract=1911068>
- [101] D. A. Dickey i W. A. Fuller, „Likelihood Ratio Statistics for Autoregressive Time Series with a Unit Root”, 1981. [Online]. Dostępne na: <https://about.jstor.org/terms>
- [102] S. S. Shapiro i M. B. Wilk, „An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)”, *Biometrika*, t. 52, nr 3/4, s. 591, grudz. 1965, doi: 10.2307/2333709.
- [103] J. W. Pratt i J. D. Gibbons, „Kolmogorov-Smirnov Two-Sample Tests”, w *Concepts of Nonparametric Theory*, 1981, s. 318–344. doi: 10.1007/978-1-4612-5931-2_7.
- [104] H. B. Mann i D. R. Whitney, „On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other”, *The Annals of Mathematical Statistics*, t. 18, nr 1, s. 50–60, mar. 1947, doi: 10.1214/aoms/1177730491.
- [105] P. Virtanen i in., „SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python”, *Nat Methods*, t. 17, nr 3, s. 261–272, mar. 2020, doi: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [106] S. H. C. du Toit, A. G. W. Steyn, i R. H. Stumpf, *Graphical Exploratory Data Analysis*. w Springer Texts in Statistics. New York, NY: Springer New York, 1986. doi: 10.1007/978-1-4612-4950-4.
- [107] J. L. Hintze i R. D. Nelson, „Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism”, *Am Stat*, t. 52, nr 2, s. 181–184, maj 1998, doi: 10.1080/00031305.1998.10480559.
- [108] J. D. i inni P. P. T. Hryniewiecki, *Wielka Interna tom 3, Kardiologia z elementami angiologii część II*. Medical Tribune Polska.
- [109] D. Laflamme, *Kardiologia. Kompendium*, 1.-dodruk 3. wyd. Warszawa: PZWL, 2018.
- [110] H. Liang, L. Zheng, H. Xia, i J. Tang, „Sars-cov-2 infection in china—before the pandemic”, 1 sierpień 2020, *Public Library of Science*. doi: 10.1371/journal.pntd.0008472.
- [111] P. Zhou i in., „A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin”, *Nature*, t. 579, nr 7798, s. 270–273, mar. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

- [112] C. Mattiuzzi i G. Lippi, „Timeline analysis of clinical severity of COVID-19 in the general population”, 1 kwiecień 2023, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.ejim.2022.12.007.
- [113] A. Tycińska, „Powikłania kardiologiczne u pacjentów z COVID-19”, <https://www.termedia.pl/nadcisnienietetnicze/Powiklania-kardiologiczne-u-pacjentow-z-COVID-19,42462.html>.
- [114] C. A. Sanches, G. A. Silva, A. F. Henriques Librantz, L. M. Malosa Sampaio, i P. A. Belan, „Wearable Devices to Diagnose and Monitor the Progression of COVID-19 Through Heart Rate Variability Measurement: Systematic Review and Meta-Analysis”, *J Med Internet Res*, t. 25, nr 1, sty. 2023, doi: 10.2196/47112.
- [115] M. Soliński *i in.*, „Heart rate variability comparison between young males after 4–6 weeks from the end of SARS-CoV-2 infection and controls”, *Sci Rep*, t. 12, nr 1, grudz. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-12844-8.
- [116] A. M. Sánchez-Solís, V. Peláez-Hernández, L. M. Santiago-Fuentes, G. L. Luna-Rodríguez, J. J. Reyes-Lagos, i A. Orea-Tejeda, „Induced Relaxation Enhances the Cardiorespiratory Dynamics in COVID-19 Survivors”, *Entropy*, t. 25, nr 6, cze. 2023, doi: 10.3390/e25060874.
- [117] University of Rochester Medical Center, „Healthy Individuals”.
- [118] University of Rochester Medical Center., „Congenital Long QT syndrome.”, *University of Rochester Medical Center*.
- [119] J. L. C. Lopez, C. Parra, L. Gomez, i L. Trujillo, „Sex Recognition through ECG Signals Aiming toward Smartphone Authentication”, *Applied Sciences (Switzerland)*, t. 12, nr 13, lip. 2022, doi: 10.3390/app12136573.
- [120] R. Baranowski, „Analiza odstępu QT w rejestracji EKG metodą Holtera. Opis metodyki, propozycja norm, przykłady zastosowań klinicznych”, *Rozprawa habilitacyjna*, Warszawa, 2000.
- [121] J. Gierałowski, J. J. Zebrowski, i R. Baranowski, „Multiscale multifractal analysis of heart rate variability recordings with a large number of occurrences of arrhythmia”, *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, t. 85, nr 2, s. 1–16, 2012, doi: 10.1103/PhysRevE.85.021915.
- [122] Kent State University, „SPSS Tutorials: Pearson Correlation”. Dostęp: 2 luty 2025. [Online]. Dostępna: <https://libguides.library.kent.edu/SPSS/PearsonCorr>
- [123] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Second Edition. Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- [124] C. Ellis i P. Wilson, „Another look at the forecast performance of ARFIMA models”, *International Review of Financial Analysis*, t. 13, nr 1, s. 63–81, mar. 2004, doi: 10.1016/j.irfa.2004.01.005.

- [125] C. W. J. Granger i R. Joyeux, „AN INTRODUCTION TO LONG-MEMORY TIME SERIES MODELS AND FRACTIONAL DIFFERENCING”, *J Time Ser Anal*, t. 1, nr 1, s. 15–29, sty. 1980, doi: 10.1111/j.1467-9892.1980.tb00297.x.
- [126] M. Andrzejewska, „Ocena nieodwracalności w czasie szeregu czasowego na podstawie grafów widoczności”, Politechnika Warszawska, Warszawa, 2018.
- [127] G. Datsers i U. Parlitz, *Nonlinear Dynamics*. Cham: Springer International Publishing, 2022. doi: 10.1007/978-3-030-91032-7.
- [128] A. Müller, J. F. Kraemer, T. Penzel, H. Bonnemeier, J. Kurths, i N. Wessel, „Causality in physiological signals”, *Physiol Meas*, t. 37, nr 5, s. R46–R72, kwi. 2016, doi: 10.1088/0967-3334/37/5/R46.
- [129] I. T. S. Toolbox, „ITS Toolbox : A Matlab toolbox for the practical computation of Information Dynamics Luca Faes”, nr December, s. 1–17, 2015.
- [130] L. Faes, A. Porta, i G. Nollo, „Information decomposition in bivariate systems: Theory and application to cardiorespiratory dynamics”, *Entropy*, t. 17, nr 1, s. 277–303, 2015, doi: 10.3390/e17010277.
- [131] L. Faes, G. Nollo, i A. Porta, „Non-uniform multivariate embedding to assess the information transfer in cardiovascular and cardiorespiratory variability series”, *Comput Biol Med*, t. 42, nr 3, s. 290–297, 2012, doi: 10.1016/j.compbimed.2011.02.007.
- [132] D. A. Dickey i W. A. Fuller, „Distribution of the Estimators for Autoregressive Time Series With a Unit Root”, *J Am Stat Assoc*, t. 74, nr 366, s. 427–431, 1979.
- [133] O. J. Dunn, „Estimation of the Medians for Dependent Variables”, *The Annals of Mathematical Statistics*, t. 30, nr 1, s. 192–197, mar. 1959, doi: 10.1214/aoms/1177706374.
- [134] O. J. Dunn, „Multiple Comparisons among Means”, *J Am Stat Assoc*, t. 56, nr 293, s. 52–64, mar. 1961, doi: 10.1080/01621459.1961.10482090.
- [135] J. A. Lipponen i M. P. Tarvainen, „A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification”, *J Med Eng Technol*, t. 43, nr 3, s. 173–181, kwi. 2019, doi: 10.1080/03091902.2019.1640306.
- [136] Tarvainen M., Ranta-oho P. O., i Karjalainen P. A., „An Advanced Detrending Method With Application to HRV Analysis”, 2002. [Online]. Dostępne na: <http://venda.uku.fi/research/biosignal>.
- [137] C. Leon, G. Carrault, P. Pladys, i A. Beuchee, „Early Detection of Late Onset Sepsis in Premature Infants Using Visibility Graph Analysis of Heart Rate Variability”, *IEEE J Biomed Health Inform*, t. 25, nr 4, s. 1006–1017, kwi. 2021, doi: 10.1109/JBHI.2020.3021662.
- [138] Y. Zou, R. V. Donner, N. Marwan, J. F. Donges, i J. Kurths, „Complex network approaches to nonlinear time series analysis”, *Phys Rep*, t. 787, s. 1–97, 2019, doi: 10.1016/j.physrep.2018.10.005.
- [139] S. Konturek, *Fizjologia człowieka, tom 2, układ krążenia*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2001.

10 Wykaz rysunków

Rysunek 2.1 Przykładowy zapis pochodzący z badania EKG osoby podczas próby wysiłkowej (fragment pochodzi z fazy spoczynku). Na rysunek naniesiono widoczne załamki. Warto zauważyć, że załamki P oraz U są trudno widoczne.	18
Rysunek 3.1 Przedstawienie dwóch typów grafów: (A) graf nieskierowany, w którym krawędzie łączą wierzchołki w sposób symetryczny (relacja dwukierunkowa), oraz (B) graf skierowany, gdzie krawędzie mają określony kierunek, reprezentując relacje asymetryczne.....	27
Rysunek 3.2 Przykładowy fragment szeregu czasowego RR osoby zdrowej (A) wraz z zaznaczonymi połączeniami spełniającymi kryterium widoczności dla grafu VG (B) oraz sam graf VG (C). Wykresy stworzone za pomocą oprogramowania [84].....	28
Rysunek 3.3 Przykładowy sposób wyznaczenia grafu poziomej widoczności (HVG). W celu zachowania czytelności wizualizacji połączeń na rysunku od wartości interwałów RR przedstawionych na osi pionowej odjęto stałą wartość 500 ms. Wykresy stworzone za pomocą oprogramowania [84].	29
Rysunek 3.4 Przykładowy sposób wyznaczenia skierowanego grafu poziomej widoczności (dHVG) dla tych samych danych co w rozdziale 3.3.2. W celu zachowania czytelności wizualizacji połączeń na rysunku od wartości interwałów RR przedstawionych na osi pionowej odjęto stałą wartość 500 ms. Wykresy stworzone za pomocą oprogramowania [84].	30
Rysunek 5.1 Przykładowy zapis jednowymiarowy: funkcja sinus plus szum o dużym poziomie (A) oraz małym poziomie (B).....	43
Rysunek 5.2 Wyniki rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) oraz Jensena-Shannona (JSD) w zależności od poziomu szumu dla zaszumionej funkcji sinus.	44
Rysunek 5.3 Dopasowanie funkcji liniowej dla KLD w zależności od poziomu szumu w sygnale.....	44
Rysunek 5.4 Dopasowanie funkcji liniowej dla JSD w zależności od poziomu szumu w sygnale.	45
Rysunek 5.5 Przykładowy szereg czasowy wygenerowany za pomocą równania 5.1 symulujący proces ARFIMA dla parametrów $\rho = 0,4$ i $d=0,3$	46
Rysunek 5.6 Zależność rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) od parametru ρ opisującego regularność oscylacji stochastycznych w szeregach czasowych generowanych z modelu ARFIMA. Na wykresie przedstawiono jako słupki błędów odchylenie standardowe wyników po $M=100$ realizacjach szeregów czasowych.	47
Rysunek 5.7 Zależność rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) od parametru d korelacje dalekozasięgowe w szeregach czasowych generowanych z modelu ARFIMA. Na wykresie przedstawiono jako słupki błędów odchylenie standardowe wyników po $M=100$ realizacjach szeregów czasowych.	48
Rysunek 5.8 Zależność KLD dla interwałów RR (A) oraz QT (B) od długości badanego sygnału dla grup pacjentów z LQTS1 oraz osób zdrowych. Dane pochodzą z bazy THEW. Na wykresach przedstawiono średnią oraz odchylenie standardowe.....	49
Rysunek 5.9 Zależność KLD dla interwałów RR (A) oraz QT (B) od szerokości okna czasowego dla grup pacjentów z LQTS1 oraz osób zdrowych. Dane pochodzą z bazy THEW. Na wykresach przedstawiono średnią oraz odchylenie standardowe.....	49

Rysunek 5.10 Wyniki porównania KLD obliczonego dla szeregów czasowych RR (A) oraz QT (B) dla grup pacjentów z LQTS1 oraz osób zdrowych bez stosowania podziału sygnału na okna czasowe. Dane pochodzą z bazy THEW. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.	50
Rysunek 5.11 Średnia i odchylenie standardowe dla KLDdiff obliczonego dla interwałów RR w zależności od liczby m wygenerowanych szeregów czasowych danych zastępczych.	50
Rysunek 5.12 Średnia i odchylenie standardowe dla KLDdiff obliczonego dla interwałów QT w zależności od liczby m wygenerowanych szeregów czasowych danych zastępczych.	51
Rysunek 5.13 Średnia i odchylenie standardowe dla KLDdiff obliczonego dla interwałów DI w zależności od liczby m wygenerowanych szeregów czasowych danych zastępczych.	51
Rysunek 5.14 Zależność AVO od parametru sprzężenia c dla różnych wartości opóźnień: tau=1 (A), tau=2 (B) oraz tau=3 (C). Dane syntetyczne pochodzą z symulacji dwóch sprzężonych map logistycznych.	52
Rysunek 5.15 Zależność AVO (A) oraz DAVO (B) od parametru sprzężenia c. Dane syntetyczne pochodzą z symulacji równań opisanych równaniami 5.4 i 5.5.	54
Rysunek 5.16 Zależność AVO od parametru sprzężenia c dla par zmiennych: X,Y (A); X,Z (B) oraz Y,Z (C) opisanych równaniami 5.6-5.8.	55
Rysunek 5.17 Zależność DAVO od parametru sprzężenia c dla par zmiennych: X,Y (A); X,Z (B) oraz Y,Z (C) opisanych równaniami 5.6-5.8.	56
Rysunek 6.1 Przykładowy szereg czasowy interwałów RR po redukcji niestacjonarności (A) wraz z rozkładem stopni wierzchołków grafu widoczność VG (B) oraz tym samym rozkładem przedstawionym w skali podwójnie logarytmicznej (C).	58
Rysunek 6.2 Dopasowanej linii prostej do rozkładu stopni wierzchołków P(k) w skali podwójnie logarytmicznej.	59
Rysunek 6.3 Porównanie współczynników potęgowych dla szeregów czasowych interwałów RR (A), QT (B) oraz DI (C) pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z LQTS. P-wartości: interwały RR:<0,001, QT: 0,784, DI: <0,001. Obliczenia bez podziału sygnału na okna.	60
Rysunek 6.4 Średnia (A,C) i odchylenie standardowe (B,D) interwałów RR oraz QT – porównanie osób zdrowych i chorych z LQTS. Wartości w prostokątach na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].	61
Rysunek 6.5. Wskaźniki Porty P% i Guzika G% dla odstępów QT. Długość okna wynosi 600 interwałów, p-wartości dla każdego porównania przedstawiono w ramach poniżej nazwy danego parametru asymetrii. Wartości w prostokątach na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].	62
Rysunek 6.6 Wartości średnie wskaźników Ehlersa E (6.6A) i D (6.6B) dla odstępów QT. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.	63
Rysunek 6.7 Wartości średnie wskaźników Porty P% (6.7A) i Guzika G% (6.7B) dla amplitud załamek T. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość	

testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.....	63
Rysunek 6.8 Wartości średnie wskaźników Ehlersa E (6.8A) i D (6.8B) dla amplitud załamek T. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.....	64
Rysunek 6.9 Wartości średnie wskaźników Porty P% (rys. 6.9A) i Guzika G% (rys. 6.9B) dla amplitud zespołów QRS. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.....	65
Rysunek 6.10 Wartości średnie wskaźników Ehlersa E (rys. 6.10A) i D (rys. 6.10B) dla amplitud zespołów QRS. Długość okna wynosi 600 interwałów. Wartości liczbowe w ramce na każdym wykresie oznaczają p-wartość testu statystycznego porównującego wyniki osób zdrowych oraz pacjentów z LQTS. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.....	65
Rysunek 6.11 Średnie KLD (A) oraz JSD (B) dla szeregów czasowych interwałów RR. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, okno 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].	66
Rysunek 6.12 Średnie KLD (A) oraz JSD (B) dla szeregów czasowych interwałów QT. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, okno 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].	67
Rysunek 6.13 Średnie KLD (A) oraz JSD (B) dla szeregów czasowych interwałów DI. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, okno 600 interwałów.....	67
Rysunek 6.14 Średnie average edge overlap (AVO) dla par szeregów czasowych: RR,QT (A); RR,DI (B); QT,DI (C). Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, szerokość okna 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26]......	68
Rysunek 6.15 Średnie DAVO dla par szeregów czasowych: RR,QT (A); QT,DI (B); RR,DI (C). Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, szerokość okna 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].	69
Rysunek 6.16 Średnia międzywarstwowa informacja wzajemna (interlayer mutual information, IMI) dla pary szeregów czasowych interwałów RR i QT. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS, szerokość okna 600 interwałów. Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią. Opublikowano w [26].	70
Rysunek 6.17 KLDdiff dla szeregów czasowych RR, QT oraz DI. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS (wszystkie syndromy). Okno o szerokości 600 interwałów.	70
Rysunek 6.18 IR dla szeregów czasowych RR, QT oraz DI. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z LQTS (wszystkie typy). Okno o szerokości 600 interwałów.....	71
Rysunek 6.19 Porównanie współczynników potęgowych dla szeregów czasowych interwałów RR (A), QT (B) oraz DI (C) pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z KP. P-wartości: interwały RR:0,0005, QT: <0,0001, DI: 0,0005.	72
Rysunek 6.20 Wartości KLD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, bez usuwania trendów. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.....	76

Rysunek 6.21 Wartości JSD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, bez usuwania trendów. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.....	77
Rysunek 6.22 Wartości KLD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, lecz po usunięciu trendów w oknach o szerokości 600 interwałów każde. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.	77
Rysunek 6.23 Wartości JSD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI bez podziału sygnałów na okna, lecz po usunięciu trendów w oknach o szerokości 600 interwałów każde. Porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.	78
Rysunek 6.24 Wartości KLD dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI jako średnie z okien czasowych o szerokości 600 każde dla porównania osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.	78
Rysunek 6.25 Średnie avo oraz davo dla pary szeregów czasowych interwałów RR oraz QT, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową. Okno o szerokości 600 interwałów.	79
Rysunek 6.26 Średnie avo oraz davo dla pary szeregów czasowych interwałów RR oraz DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową. Okno o szerokości 600 interwałów.	79
Rysunek 6.27 Średnie avo oraz davo dla pary szeregów czasowych interwałów QT oraz DI, porównanie osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową. Okno o szerokości 600 interwałów.	80
Rysunek 6.28 Wartości KLDdiff dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI jako średnie z okien czasowych o szerokości 600 każde dla porównania osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.	81
Rysunek 6.29 Wartości IR dla szeregów czasowych interwałów RR, QT oraz DI jako średnie z okien czasowych o szerokości 600 każde dla porównania osób zdrowych z pacjentami z kardiomiopatią przerostową.	81
Rysunek 6.30 Porównanie współczynnika potęgowego alfa dla rozkładów stopni wierzchołków grafów widoczności utworzonych na podstawie szeregów czasowych interwałów RR dla osób zdrowych z bazy THEW oraz pacjentów po bezobjawowym COVID-19 z bazy MSW. Obliczenia z podziałem sygnału na okna oraz redukcją niestacjonarności w oknie 600 z użyciem wielomianu trzeciego stopnia.	85
Rysunek 6.31 Porównanie współczynnika potęgowego alfa dla rozkładów stopni wierzchołków grafów widoczności utworzonych na podstawie szeregów czasowych interwałów RR dla osób zdrowych z bazy THEW oraz pacjentów po bezobjawowym COVID-19 z bazy WIM. Obliczenia z podziałem sygnału na okna oraz redukcją niestacjonarności w oknie 600 z użyciem wielomianu trzeciego stopnia.	86
Rysunek 6.32 Porównanie średniej rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) dla osób zdrowych (z grupy WIM) oraz pacjentów po przebytych COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.	86
Rysunek 6.33 Porównanie średniej rozbieżności Jensena-Shannona (JSD) dla osób zdrowych (z grupy WIM) oraz pacjentów po przebytych COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.	87
Rysunek 6.34 Porównanie średniej rozbieżności Kullbacka-Leiblera (KLD) dla osób zdrowych (z grupy THEW) oraz pacjentów po przebytych COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.	87

Rysunek 6.35 Porównanie średniej rozbieżności Jensena-Shannona (JSD) dla osób zdrowych (z grupy THEW) oraz pacjentów po przebytych COVID-19 (MSW). Okno o szerokości 400 interwałów (A) oraz 600 interwałów (B). Linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnią.....	88
Rysunek 7.1 Fragment szeregu czasowego zarejestrowanego podczas spoczynku (A,B,C) i wysiłku (D, E): A) i D) to interwały RR, natomiast odpowiadające im odstępy QT_p znajdują się na wykresach B) i E). Obie zmienne zostały wyodrębnione z sygnału EKG. C) Oddech uzyskano z interpolacji oryginalnego zapisu. We wszystkich przypadkach prezentowane są oryginalne dane (przed wstępnym przetwarzaniem). Opublikowano w [28].	93
Rysunek 7.2 Graficzne przedstawienie markera AVO dla: A) S1 i B) S2. Punkty połączone linią dotyczą tego samego sportowca. Punkty zgrupowane poniżej oznaczenia „spoczynek” dotyczą fazy spoczynkowej, podczas gdy prawa część każdego wykresu dotyczy fazy wysiłku. Opublikowano w [28].....	95

11 Wykaz tabel

Tabela 3.1 Porównanie wyników $P(k)$ dla VG i dHVG dla danych bez oraz z wartościami ujemnymi.....	31
Tabela 6.1 Porównanie współczynników potęgowych dla badanych szeregów czasowych interwałów RR, QT i DI.....	60
Tabela 6.2 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 300 i 600 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.	73
Tabela 6.3 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 1200 i 1800 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.	74
Tabela 6.4 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów QT osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 300 i 600 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.	75
Tabela 6.5 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów QT osób zdrowych oraz pacjentów z kardiomiopatią przerostową (KP). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 1200 i 1800 interwałów każde. Pogrubioną czcionką różnice istotne statystycznie.	75
Tabela 6.6 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych z baz THEW i WIM oraz ozdowieńców, którzy przeszli COVID-19 (MSW). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 400 interwałów każde. Pogrubione zostały różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą THEW i MSW oraz WIM i MSW.....	83
Tabela 6.7 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych z baz THEW i WIM oraz ozdowieńców, którzy przeszli COVID-19 (MSW). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 interwałów każde. Pogrubione zostały różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą THEW i MSW oraz WIM i MSW.....	84
Tabela 6.8 Wartości indeksów nieodwracalności: Porty P%, Guzika G%, Ehlersa oraz D obliczone dla szeregów czasowych interwałów RR osób zdrowych z baz THEW i WIM oraz ozdowieńców, którzy przeszli COVID-19 (MSW). W tabeli zamieszczono wartości średnie oraz minimalne i maksymalne dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 900 interwałów każde. Pogrubione zostały różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą THEW i MSW oraz WIM i MSW.....	84
Tabela 6.9 Porównanie średnich wartości KLD oraz JSD dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 400 interwałów każde.	89
Tabela 6.10 Porównanie średnich wartości KLD oraz JSD dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 600 interwałów każde.	89

Tabela 6.11 Porównanie średnich wartości KLD oraz JSD dla sygnałów podzielonych na nieprzekrywające się okna o szerokości 900 interwałów każde.	89
Tabela 7.1 Procent odrzuconych załamków T.	92
Tabela 7.2 Procent odrzuconych wartości pełnych cykli pracy serca.	92
Tabela 7.3 Interlayer mutual information (<i>IMI</i>) wyznaczony dla odstępów RR i QT _p w obu fazach badania. Numer sesji jest wskazany w pierwszej kolumnie. Czteroliterowe skróty oznaczają każdego z badanych. Opublikowano w [28].	94
Tabela 7.4 Interlayer mutual information (<i>IMI</i>) wyznaczony dla odstępów RR,QT _p oraz sygnału RESP w fazie spoczynku. Numer sesji jest zaznaczony w pierwszej kolumnie.	96
Tabela 7.5 Procentowe wartości odchylenia pomiędzy nieliniowymi markerami wyznaczonymi dla szeregów czasowych RR oraz wygenerowanych na ich podstawie danych zastępczych. Wyniki dotyczą pierwszej sesji pomiarowej (S1). Opublikowano w [28].	97