



WYBRANE METODY NIELINIOWE W OPISIE MATEMATYCZNYM ZJAWISK ZACHODZĄCYCH W UKŁADZIE KRAŻENIA CZŁOWIEKA

KATARZYNA KOŚNA I JAN GIERAŁTOWSKI

STRESZCZENIE. Kardiologia jest dziedziną medycyny, która rozwija się bardzo intensywnie. Stoją przed nią ogromne wyzwania ze względu na rosnącą liczbę przypadków schorzeń serca oraz stopień ich złożoności. W tej pracy zostały przedstawione wybrane nieliniowe metody stosowane w analizie układu krążenia wraz z przykładami ich zastosowania. Okazuje się, że podejście matematyczne może pomóc potwierdzić zależności zachodzące między rytmem serca a innymi układami ludzkiego organizmu, zrozumieć procesy zachodzące w sercu, a nawet usprawnić przeprowadzenie zabiegów kardiologicznych.

1. WSTĘP

Na przestrzeni kilkunastu ostatnich lat można zauważyć, że rozwój współpracy między medycyną a matematyką i fizyką oraz innymi naukami ścisłymi staje się coraz bardziej intensywny. Nie oznacza to jedynie wykorzystania nowoczesnej technologii do terapii czy diagnostyki. Wielu naukowców dzięki spojrzeniu na zagadnienia medyczne od ściśle technicznej strony proponuje innowacyjne rozwiązania, które potem często stają się podstawą nowych metod leczenia i pozwalają na zrozumienie procesów zachodzących w naszych organizmach.

W niniejszej pracy takie podejście do nauk medycznych zostało przedstawione na przykładzie kardiologii. Serce jest bowiem jednym z najważniejszych narządów człowieka. Wprawia w ruch krew w krwiobiegu, dostarczając każdej komórce ciała życiodajne paliwo, czyli tlen, bez którego niemożliwe jest podtrzymanie jakiegokolwiek aktywności organizmu. To powoduje, że wszystko, co wiąże się z sercem, jest istotne i ciekawe. Dlatego przed kardiologią stoją ogromne wyzwania – przede wszystkim ze względu na istotne funkcje serca, ale również przez rosnącą liczbę zachorowań oraz stopień ich skomplikowania.

Schorzenia serca (przede wszystkim arytmie, które mogą polegać na zwolnieniu, przyspieszeniu lub nieregularności rytmu [5]) są obecnie traktowane jako choroby cywilizacyjne, a fakt, że zmagają się z nimi coraz więcej osób, jest związany ze zmianą trybu życia oraz zwiększającą się średnią wieku. To wszystko wskazuje na to, że w najbliższych latach liczba osób z chorobami

układu krążenia nie spadnie, a wręcz przeciwnie, znacząco wzrośnie [17, 19]. Z tego powodu nowe rozwiązania, pozwalające na ułatwienie lekarzom postępowania podczas opisu i leczenia tych schorzeń, są niezbędne. Dotychczas najczęściej stosowano metody liniowe [8], które dają ważne informacje o sygnale, jednak są czasem niewystarczające - system powiązań regulacji rytmu serca jest bowiem niezwykle skomplikowany [18].

Analiza liniowa zakłada, że sygnał powstał w wyniku procesu, który jest sumą kilku separowalnych składowych i pomija oddziaływania zachodzące między tymi składowymi. Jej odmianą jest analiza statystyczna. W przypadku zapisów sercowych dostarcza ona między innymi informacji o ilości uderzeń serca na minutę (częstości rytmu serca). Jednak informacja o średniej częstości, jaką otrzymamy w przypadku lekko przyspieszonego rytmu serca, jak i w przypadku zwolnionego rytmu z dodatkowymi pobudzeniami będzie taka sama. To tylko prosty przykład, jednak pokazuje, że analiza liniowa czasem nie wystarcza. Wtedy stosuje się analizę nieliniową, która w ogólności polega na badaniu złożoności (uporządkowania) układu, uwzględniając fakt, że na skutek prostych zależności między elementami układu mogą wyłaniać się złożone cechy.

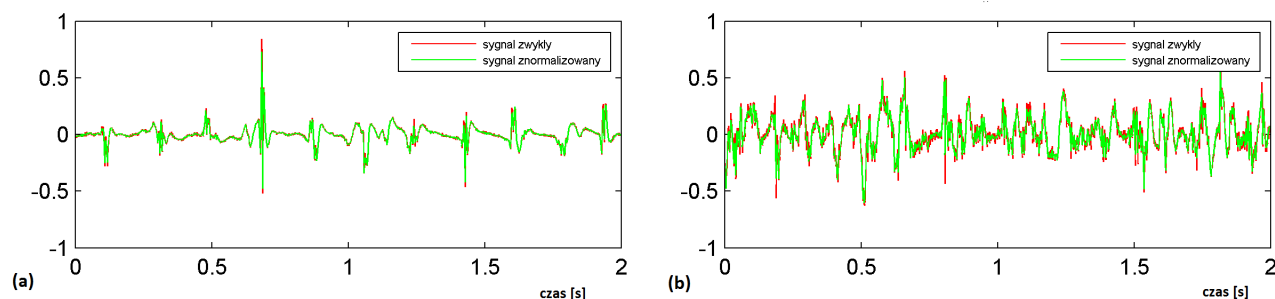
W niniejszej pracy zostały przedstawione przykłady analizy sygnałów biofizycznych (np. elektrogramu, czyli sygnału wewnątrzsercowego) metodami nieliniowymi związanymi z teorią informacji, które wykorzystują cechy złożoności. Teoria informacji jest to dyscyplina zajmująca się problematyką informacji oraz sposobami jej przetwarzania, ściśle związana z matematyką dyskretną. Stosuje się ją przede wszystkim w informatyce i telekomunikacji, jednak w kardiologii metody teorii informacji również znalazły zastosowanie.

2. ZŁOŻONOŚĆ ALGORYTMICZNA

Jedną z najczęstszych arytmii serca jest migotanie przedsionków. Polega na bardzo szybkich, nieregularnych pobudzeniach i skurczach poszczególnych części mięśnia przedsionków, co nie jest w stanie doprowadzić do skoordynowanego skurczu [16]. To schorzenie od ponad 100 lat stanowi naukowy problem diagnostyczny, a jego leczenie nie zawsze jest skuteczne. Podłoże elektrofizjologiczne tej arytmii ciągle jest nie do końca rozumiane. Obecnie standardem leczenia migotania przedsionków jest przezskórna ablacja serca [1]. Jest to zabieg chirurgiczny, który poprzez wprowadzenie elektrod na cewnikach do serca (np. przez naczynia krwionośne kończyny dolnej) pozwala na zniszczenie obszarów, w których zlokalizowane są przyczyny występowania zaburzenia [12]. Zabieg ten nie wiąże się z dużym ryzykiem dla pacjenta, jednak dla lekarza jest dość trudny do przeprowadzenia, dlatego że nie istnieje żaden ogólny schemat zabiegu ablacji. Dodatkowym utrudnieniem jest fakt, że informacje o tym, jak skomplikowane jest migotanie u danego pacjenta otrzymuje się dopiero na podstawie elektrogramów zarejestrowanych na początku ablacji. Dlatego bardzo ważne jest wprowadzenie metody, która wykorzystując te sygnały może dać lekarzowi wskazówki mogące ułatwić mu wykonanie zabiegu. Przykładem może być metoda polegająca na obliczaniu złożoności algorytmicznej elektrogramów.

Złożoność algorytmiczna (*algorithmic complexity*) daje informację o tym, jak bardzo skomplikowany jest dany zapis. Sposób jej obliczania został zaproponowany przez autorów artykułu [10]. Aby obliczyć złożoność, trzeba operować na sygnale binarnym [4]. Dlatego pierwszym etapem jest zamiana zwykłego sygnału na taki, który składa się z samych zer i jedynek. W tym celu trzeba dokonać serii operacji, które szczegółowo zostały przedstawione poniżej. Operacje te redukują szum, działając jak filtr górnoprzepustowy (czyli przepuszczają wysokie częstotliwości, tłumiąc niskie [14]).

Przez X oznaczamy podstawowy sygnał po wstępnej redukcji szumu (czyli usunięciu zbędnych zakłóceń [15]) i normalizacji do 1 (rysunek 1), a jego próbki numerujemy od 0. Każda operacja polega na przekształceniu danego wektora na inny wektor o takiej samej liczbie próbek.



RYSUNEK 1. Fragmenty dwóch przykładowych sygnałów wraz z ich normalizacją:
(a) sygnał bardziej regularny, (b) przypadek skomplikowany.

W pierwszym kroku jest to przekształcenie sygnału podstawowego w wektor odpowiadający chwilowej mocy M . Pierwsza próbka wektora mocy chwilowej jest równa pierwszemu elementowi wektora sygnału:

$$M_0 = X_0.$$

Wartości kolejnych próbek wektora mocy chwilowej obliczamy na podstawie sumy wartości mocy chwilowej poprzedniej próbki oraz wyrażenia będącego różnicą aktualnej wartości sygnału i wartości poprzedniego elementu mocy chwilowej pomnożoną przez współczynnik D_1 , zgodnie ze wzorem (2.1):

$$(2.1) \quad M_i = M_{i-1} + D_1 * (X_i - M_{i-1}).$$

Na podstawie wektora chwilowej mocy sygnału tworzymy funkcję adaptacyjną P , którą można traktować jako ruchomą wariancję. Po określeniu wartości pierwszej próbki

$$P_0 = 0,$$

obliczamy wartości kolejnych elementów wektora, w sposób analogiczny jak dla wektora mocy chwilowej, z tym że zmienia się wyrażenie mnożone przez współczynnik D_1 :

$$P_i = P_{i-1} + D_1 * ((X_i - M_{i-1})^2 - P_{i-1}).$$

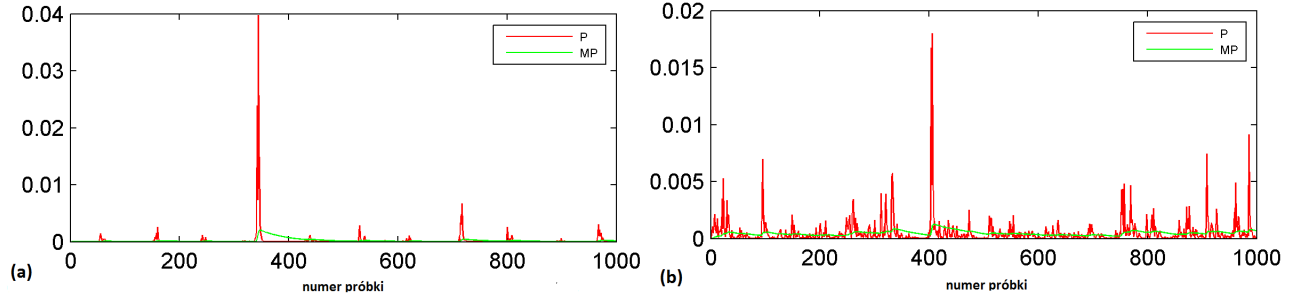
Możemy przyjąć, że w przypadku idealnym piki krzywej P są odzwierciedleniem efektu depolaryzacji, który odpowiada początkowi skurczu mechanicznego w sercu (rysunek 2) [10]. Kolejnym krokiem jest obliczenie średniej mocy sygnału MP . Wartość pierwszej próbki odpowiada pierwszemu elementowi wektora P :

$$MP_0 = P_0.$$

Kolejne elementy wektora średniej mocy obliczamy na podstawie sumy wartości poprzedniego elementu MP oraz wyrażenia będącego różnicą aktualnej wartości P i wartości MP z poprzedniej iteracji, pomnożoną przez współczynnik D_2 , zgodnie ze wzorem (2.2):

$$(2.2) \quad MP_i = MP_{i-1} + D_2 * (P_i - MP_{i-1}).$$

Wykres P i MP przedstawia rysunek 2. Wykres ruchomego progu jest podobny kształtem do przebiegu MP , jednak różni się o dodanie składnika zależnego od średniej wariancji mocy V .



RYSUNEK 2. Wykresy przebiegu ruchomej wariancji oraz średniej mocy dla odpowiednich sygnałów przedstawionych na rysunku 1. Można przyjąć, że piki krzywej P odpowiadają depolaryzacji [10].

Obliczenie V jest ostatnią operacją. Za początkowy element przyjmujemy

$$(2.3) \quad V_0 = 0,$$

natomiast kolejne obliczamy zgodnie z zasadą, że kwadrat danego elementu jest sumą kwadratu poprzedniej próbki oraz iloczynu wartości D_2 i wyrażenia zależnego od P , MP oraz poprzedniej wartości V , zgodnie ze wzorem (2.3):

$$V_i^2 = V_{i-1}^2 + D_2 * ((P_i - MP_i)^2 - V_{i-1}^2).$$

D_1 oraz D_2 są wartościami wyznaczonymi doświadczalnie na podstawie analiz przeprowadzonych na sygnałach wybranych i opisanych przez kardiologów. Podczas implementacji metody przyjęto wartości $D_1 = 0.75$ oraz $D_2 = 0.02$, na podstawie sugestii autorów artykułu [5]. Po dokonaniu wszystkich operacji możemy ostatecznie obliczyć ruchomy próg A :

$$A_i = MP_i + 0.1 * V_i,$$

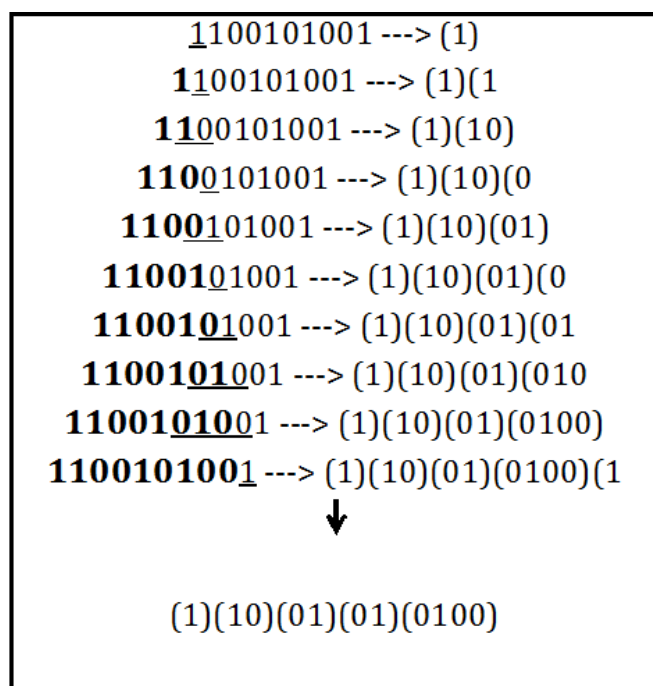
który będzie służył do określenia, czy dany element sygnału należy zamienić na 0 czy na 1. Krok ten nazywa się translacją lub tłumaczeniem sygnału na zero-jedynkowy. Dla każdego elementu sprawdzamy, czy wartość funkcji adaptacyjnej przekracza wartość obliczonego ruchomego progu. Gdy warunek ten jest spełniony, to element ten zostaje zamieniony na 1, a w przeciwnym przypadku na 0:

$$S_i = \begin{cases} 1 & : P_i > A_i, \\ 0 & : P_i \leq A_i. \end{cases}$$

Po transformacji sygnału na binarny możemy przystąpić do obliczania złożoności algorytmicznej. Polega to na znalezieniu ilości odrębnych, niepowtarzających się sekwencji sygnału, nazwanych „słowa” [4]. W każdym kroku sprawdzamy, czy dana sekwencja wystąpiła w dotychczasowej części sygnału. Jeśli nie, otrzymujemy nowe słowo, w przeciwnym przypadku dodajemy kolejną próbkę i znów sprawdzamy, czy dana sekwencja wystąpiła. Sposób obliczania złożoności algorytmicznej C opisują wzory:

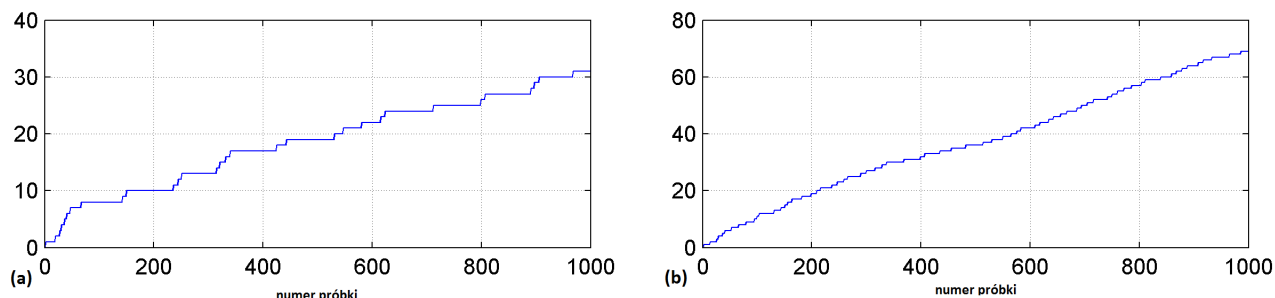
$$C_0 = 1, \\ C_{k+1} = \begin{cases} C_k & : S_{k+1} \dots S_{k+1} \in S_0 \dots S_{i+1}, \\ C_k + 1 & : S_{k+1} \dots S_{k+1} \notin S_0 \dots S_{i+1}. \end{cases}$$

Na rysunku 3 został przedstawiony przykład translacji krótkiego sygnału na słowa, który pozwala lepiej zrozumieć działanie metody, natomiast na rysunku 4 przedstawiony jest wykres złożoności algorytmicznej dla sygnałów pokazanych na rysunku 1. Złożoność algorytmiczna jest równa liczbie słów w „przetłumaczonym” sygnale. Czasem ocena złożoności może wydawać się bardzo

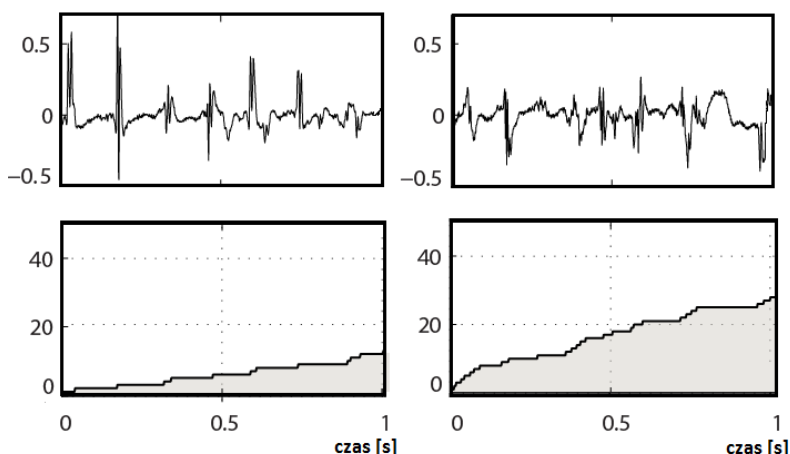


RYSUNEK 3. Przykład zamiany sygnału binarnego na słowa. Zawsze pierwszym słowem jest pierwszy element danego ciągu. Kolejne kroki sprawdzają, czy nowa sekwencja (której odpowiada podkreślony fragment) wystąpiła wcześniej w sygnale (pogrubiony fragment). Jeśli nie, wtedy nowa sekwencja staje się słowem, a w przeciwnym razie przechodzimy do kolejnego wyrazu ciągu i ponownie sprawdzamy. W ostatnim kroku został jeden element, który wystąpił już wcześniej w sygnale, dlatego nie jest to nowe słowo. Ostatecznie liczba wyrazów (czyli złożoność algorytmiczna) dla tego ciągu to 5.

prosta na podstawie samego przyjrzenia się sygnałom, jak widać na przykładach użytych w opisie metody. Jednak inny przykład (rysunek 5) pokazuje, że sygnały o podobnej morfologii mogą mieć zupełnie inne własności pod względem złożoności. Sygnał z przedstawionego przykładu należy do grupy sygnałów zebranych przed zabiegiem ablacji od pacjentów z migotaniem przedsionków. Do każdego zapisu była dołączona informacja o długości zabiegu. Okazuje się, że złożoność algorytmiczna jest silnie skorelowana z długością zabiegu u pacjenta [6] (współczynnik korelacji Pearsona [9] wynosi 0.84). Oznacza to, że mierząc złożoność algorytmiczną fragmentu sygnału przed operacją, lekarz może przewidzieć jej czas trwania, co bardzo ułatwia mu działanie. Bardzo ważny jest fakt, że przedstawiona metoda może dawać informację o sygnale już w bardzo krótkim czasie pojedynczego pomiaru (nawet 5 s) [6], co jest istotną zaletą podczas przeprowadzania zabiegów kardiologicznych.



RYSUNEK 4. Wykresy złożoności algorytmicznej dla sygnałów z rysunku 1. Można zauważyć, że w przypadku skomplikowanego sygnału wartość złożoności szybko rośnie, natomiast dla zapisu bardziej regularnego w wykresie złożoności występują fragmenty, gdzie jest ona stała. Wynika to z tego, że sygnał po prawej jest tak złożony, że ciągle powstają słowa, które wcześniej nie wystąpiły w sygnale.



RYSUNEK 5. Porównanie złożoności algorytmicznej (dolne wykresy) dwóch podobnie wyglądających sygnałów. Wykresy złożoności znacząco się od siebie różnią.

Znajomość złożoności algorytmicznej podczas ablacji można też wykorzystać w inny sposób. Okazuje się, że na jej podstawie można przewidzieć sposób zakończenia zabiegu, czyli określić, czy zakończy się on kardiowersją (celowym przerwaniem migotania komórek pod wpływem prądu o odpowiednio dużej mocy, który powoduje uporządkowanie ładunków w sercu i powrót prawidłowego przewodzenia [17]), czy też samoistnym ustaniem migotania (czyli udaną ablacją). Potwierdza to analiza krzywej ROC, która poprzez wykorzystanie pojęć czułości i specyficzności określa poprawność postawionego prognozy diagnostycznej. Parametrem wskazującym, czy próg został dobrze dobrany, jest pole powierzchni pod krzywą ROC. W idealnym przypadku otrzymamy wartość 1, losowe zagadnienie powinno dać natomiast wartość 0.5 [9]. Wynik pola pod krzywą ROC, wykreślona dla grup pacjentów z kardiowersją i bez kardiowersji wynosił 0.64 [6]. Oznacza to, że znając wartość prognozy diagnostycznej (określonego na podstawie złożoności algorytmicznej) lekarz już na początku zabiegu mógłby przewidzieć, jak zakończy się ablacja.

Jak widać, metoda złożoności algorytmicznej może pomóc w określeniu długości zabiegu i przewidzieć, czy wystąpi kardiowersja. Metody opisane w kolejnym rozdziale mają równie ciekawe i przydatne zastosowania.

3. INFORMACJA WZAJEMNA I TRANSFER ENTROPII

Najważniejszym pojęciem teorii informacji jest entropia Shannona. Za jej pomocą można określić stopień uporządkowania układu. Według definicji stosowanej w teorii informacji jest to najmniejsza średnia ilość informacji potrzeba do zakodowania zdarzenia mającego dane prawdopodobieństwo. Ogólny wzór na entropię Shannona to [13]:

$$H(x) = -\sum_{i=1}^n p(i) \log_r p(i),$$

gdzie $p(i)$ to prawdopodobieństwo zajścia i -tego zdarzenia, a r to liczba określająca, jakim kodem się posługujemy. W przedstawionych tutaj metodach zakładamy, że kodowanie jest binarne, dlatego podstawa logarytmu wynosi 2 (w kodzie mamy do wyboru 2 symbole).

Informacja wzajemna (mutual information, MI) jest pojęciem z zakresu teorii informacji, które określa zależność między dwiema zmiennymi losowymi i może być stosowane jako alternatywa dobrze znanej analizy korelacji [3, 11]. Korelacja opisuje jednak jedynie liniowe zależności, podczas gdy informacja wzajemna bierze pod uwagę również zależności nieliniowe. Dlatego MI może bardziej niż korelacja pomóc w zrozumieniu interakcji między dwoma układami [13]. Okazuje się, że MI może być też stosowana do określania stopnia sprzężenia pewnych dwóch systemów. Fakt ten został wykorzystany w medycynie. Za jeden z „układów” przyjmuje się najczęściej rytm serca. Złożoność fluktuacji rytmu serca odzwierciedla zachowania innych układów ludzkiego organizmu, takich jak oddech, termoregulacja, poziom katecholaminy czy układ hormonalny. Z tego powodu analiza rytmu serca jest bardzo przydatna w diagnostyce różnych chorób.

Wzór na informację wzajemną korzysta z definicji Shannona. W wyprowadzeniu przyjmujemy, że mamy dwa sygnały stacjonarne i zapisujemy je jako:

$$\begin{cases} X = \{x(n)\}_{n=1}^N, \\ Y = \{y(n)\}_{n=1}^N, \end{cases}$$

gdzie N to długość każdego z sygnałów. Zakładamy, że sygnały te charakteryzuje wspólny rozkład prawdopodobieństwa

$$\{s_{ij}\}_{i,j=1}^K.$$

s_{ij} reprezentuje prawdopodobieństwo zdarzenia:

$$\begin{cases} x(n) = x_i, \\ y(n) = y_j, \end{cases}$$

przy czym rozkłady prawdopodobieństw wyraża się następującymi wzorami:

$$\begin{cases} p_i = \sum_j s_{ij}, \\ q_j = \sum_i s_{ij}. \end{cases}$$

Znając wszystkie powyższe wartości możemy obliczyć miarę informacji (entropię) Shannona dla sygnałów X (wzór (3.1)), Y (wzór (3.2)) oraz wspólną dla obu sygnałów (wzór (3.3)):

$$(3.1) \quad H_X = - \sum_i p_i \log_2 p_i,$$

$$(3.2) \quad H_Y = - \sum_j q_j \log_2 q_j,$$

$$(3.3) \quad H_{XY} = - \sum_{i,j} s_{i,j} \log_2 s_{i,j}.$$

Na podstawie wyliczonych entropii otrzymujemy informację wzajemną MI :

$$(3.4) \quad MI = H_X + H_Y + H_{XY}.$$

Po kilku przekształceniach wzoru (3.4), informację wzajemną można przedstawić w postaci:

$$MI = \sum_{i,j} s_{i,j} \log_2 \frac{s_{i,j}}{p_i q_j}.$$

Informacja wzajemna mierzy, jak dużo informacji możemy mieć o sygnale X , znając Y . MI jest symetryczna, co oznacza, że dla dwóch układów U_1 i U_2 zachodzi $MI(U_1, U_2) = MI(U_2, U_1)$. Informacja wzajemna jest również nieujemna, a wartość 0 jest osiągana w przypadku, gdy zmienne X i Y są niezależne.

Przykładem zastosowania MI są badania nad układem krążenia u noworodków [11]. Autorzy metody założyli, że sprzężenie między układem krążenia a oddechem można ocenić za pomocą ilości informacji, jaka jest przesyłana między układami. Ilość informacji mierzono za pomocą MI dla sygnałów pochodzących z dwóch faz snu u noworodków: S_2 i S_1 , odpowiadających fazom REM (*rapid eye movement*) i non-REM u dorosłych. Okazuje się, że w fazie S_1 występuje silne sprzężenie między badanymi układami, w przeciwieństwie do fazy S_2 .

Jednakże metoda MI nie dostarcza wiedzy o dynamice i kierunku przepływu informacji pomiędzy układami. Nawet takie udoskonalenie metody jak wprowadzenie parametru zwanego opóźnieniem (*time delay*) nie potrafi wskazać kierunku przepływu informacji. Problem ten rozwiązuje zastosowanie metody transferu entropii, zaproponowanej w [13]. W przeciwieństwie do MI , metoda ta jest niesymetryczna, co oznacza, że w danej parze układów U_1 i U_2 wpływ U_1 na U_2 może różnić się od wpływu U_2 na U_1 . Dzięki tej własności można badać kierunek przepływu informacji pomiędzy układami. Transfer entropii z układu X do układu Y definiuje się przy pomocy warunkowej entropii Shannona, zgodnie ze wzorem (3.5) [16]:

$$(3.5) \quad TE_{X \rightarrow Y} = H(Y_t | Y_{t-1:t-L}) - H(Y_t | Y_{t-1:t-L}, X_{t-1:t-L}).$$

Wyrażenie $H(Y_t | Y_{t-1:t-L})$ należy rozumieć jako entropię Shannona układu Y w chwili t , pod warunkiem, że znamy stan układu w L poprzednich chwilach (od $t-L$ do $t-1$). W wyrażeniu $H(Y_t | Y_{t-1:t-L}, X_{t-1:t-L})$ mamy dodatkowy warunek: w chwili t musimy również znać stan układu w L poprzednich chwilach.

Zastosowanie metody transferu entropii w analizie interakcji pomiędzy dwoma systemami może pozwolić na rozróżnienie informacji, która naprawdę została wymieniona pomiędzy nimi, od informacji, która jest taka sama w obu systemach ze względu na wspólne źródło informacji czy wspólną historię. Transfer entropii może określić informację wymienioną między systemami osobno dla każdego z kierunków. Wykorzystanie tej metody w praktyce również można przedstawić na przykładzie zależności między rytmem serca a rytmem oddechowym. Okazuje się, że obliczając

transfer entropii można stwierdzić, że przepływ informacji z układu krążenia do układu oddechowego jest silniejszy niż odwrotnie [13].

Zastosowanie teorii informacji staje się coraz bardziej powszechne. Można wymienić jeszcze kilka przykładów zastosowania w kardiologii: powiązania elektrokardiogramu matki z EKG płodu [7] czy badania nad stresem i depresją wykorzystujące wiedzę o morfologii sygnału sercowego [2].

4. PODSUMOWANIE

Rozwój informatyki daje rozbudowane bazy danych i dostęp do badań, zapewniając ogromną ilość materiału do analiz matematycznych. Pozwala to na odkrywanie nowych i fascynujących ścieżek medycyny. Przedstawione w tej pracy przykłady pokazują, na podstawie metod użytych w kardiologii, że podejście matematyczne może pomóc w lepszym poznaniu funkcjonowania ludzkiego organizmu.

Podziękowania. Autorzy dziękują za zebranie i wstępne opracowanie danych klinicznych zespołowi w składzie Lauren Wilson, Simon Stolcman, Paweł Kuklik oraz Prashanthan Sanders (Cardiovascular Research Centre, Department of Cardiology, Royal Adelaide Hospital and the Disciplines of Medicine and Physiology, University of Adelaide, Australia) oraz Piotrowi Podziemskiemu z Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej za wsparcie merytoryczne.

LITERATURA

- [1] A.G. Brooks et al., *Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic Review*, Heart Rhythm 7(6): 835–843, 2010.
- [2] G.A. Diamond et al., *Application of Information Theory to Clinical Diagnostic Testing: The electrocardiographic Stress Test*, Circulation 63: 915–921, 1981.
- [3] D. Hoyer et al., *Mutual Information Function Assesses Autonomic Information Flow of Heart Rate Dynamisc at Different Time Scales*, IEEE Transactions On Biomedical Engineering 52(4), 2005.
- [4] C.F. Kaspar, H. Schuster, *Easily calculable measure for the complexity of spatiotemporal patterns*, Phys. Rev. A 36: 842–848, 1987.
- [5] A.M. Katz, *Physiology of the Heart*, 5th Edition, Philadelphia 2011.
- [6] K. Kośna, *Nieliniowa analiza wewnątrzsercowych pomiarów czynności elektrycznej serca*, praca inżynierska, Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej, 2014.
- [7] A. Kraskov et al., *Hierarchical Clustering Based on Mutual Information*, (Europhysics Letters), 70(2): 278–284, 2005.
- [8] M. Malik et al., *Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*, European Heart Journal 17: 354–381, 1996.
- [9] J.P. Marques de Sa *Applied Statistics Using SPSS, STATISTICA, MATLAB and R*, 2nd Edition, Springer 2007.
- [10] H. Pitschner, A. Berkowitsch, *Algorithmic complexity. A new approach of non-linear algorithms for the analysis of atrial signals from multipolar basket catheter*, Ann. Inst. Super. Sanita 37(3): 409–418, 2001.
- [11] B. Pompe et al., *Using Mutual Information to Measure Coupling in the Cardiorespiratory System*, IEEE Engineering in Medicine and Biology, November/December 1998.
- [12] C. Schilling, *Analysis of Atrial Electrograms*, KIT Scientific Publishing, Karlsruhe 2012.
- [13] T. Schreiber, *Measuring Information Transfer*, Physical Review Letters 85(2), 2000.
- [14] J.L. Semmlow, *Circuits, systems and signals for bioengineers: a MATLAB based introduction*, Elsevier Academic Press, 2005.
- [15] R.W. Shonkwiler, J. Herod, *Mathematical Biology - An Introduction with Maple and Matlab*, 2nd edition, Springer 2009.
- [16] T. Tomasik i in., *Elektrokardiografia dla lekarza praktyka*, Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków 1998.

- [17] M. Trusza-Gluza, A. Lubiński (red.), *Migotanie przedsionków*, Wydawnictwo Medyczne Termida, Poznań 2009.
- [18] S. Zajączkowski i in., *Ocena zmienności rytmu serca (HRV) w zaawansowanym wieku*, Geriatria 8: 232–239, 2014.
- [19] M. Zoni-Berisso et al., *Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective*, Clin Epidemiol. 6: 213–220, 2014.

KATARZYNA KOŚNA

WYDZIAŁ FIZYKI, POLITECHNIKA WARSZAWSKA, UL. KOSZYKOWA 75, 00-662 WARSZAWA, POLAND

Adres e-mail: katkos@if.pw.edu.pl

JAN GIERAŁTOWSKI

WYDZIAŁ FIZYKI, POLITECHNIKA WARSZAWSKA, UL. KOSZYKOWA 75, 00-662 WARSZAWA, POLAND

Adres e-mail: gieraltowski@if.pw.edu.pl