

RÓŻNE OBLICZA MODELI MATEMATYCZNYCH ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA

MATEUSZ SOLIŃSKI I JAN GIERAŁTOWSKI

STRESZCZENIE. Złożoność zmienności rytmu serca człowieka sprawiła, że modelowanie tego zjawiska stanowi niezwykle wymagające wyzwanie. W niniejszej pracy zostaną przedstawione kolejno trzy koncepcje, znacząco różniące się pod względem matematycznych założeń, dotyczące takich zagadnień jak fraktale, transformata Fouriera oraz procesy stochastyczne. Ten szeroki wachlarz stosowanego aparatu matematycznego przyczynił się do dużej różnorodności generowanych serii interwałów RR, szczególnie pod względem ich dynamicznych właściwości. Wraz z opisem modeli zostaną przedstawione zarówno ich mocne jak i słabe strony opierając się na wybranych wynikach analizy sygnałów. W ramach wniosków podane zostają wskazówki dążące do unifikacji pewnych elementów powyższych koncepcji mogących prowadzić do uzyskania optimum w opisie zjawiska zmienności rytmu serca człowieka.

1. WPROWADZENIE

Już od dawna wiadomo, że serce nie stanowi dobrego narzędzia do odmierzania czasu. Co prawda, badając swój puls można stworzyć najprostszy model dynamiki pracy serca jako ciągu równomiernych impulsów oznaczających momenty skurczu komór. Jednak taki opis zjawiska zdeterminowany jest użyciem prostych narzędzi obserwacji – w tym przypadku są to palce uciskające tętnicę. Stosując dokładniejsze metody pomiarowe zauważono, że czas między kolejnymi skurczami komór, zwany również interwałem RR, nie jest taki sam (nie wspominając o znacznie lepiej wyczuwalnych nagłych przyspieszeniach rytmu w trakcie wysiłku fizycznego, przerażenia, itp.). Mówiąc inaczej, rytm serca podlega ciągłym fluktuacjom. Na ten niezwykle skomplikowany proces, składa się ogrom czynników, zarówno wewnętrznych, jak i zewnętrznych [1]. Do najważniejszych z nich można zaliczyć aktywność autonomicznego układu nerwowego, który dzieli się na dwie odnogi: parasympatyczną i sympatyczną, działające w sposób antagonistyczny do siebie [21]. Układ sympatyczny przyspiesza pracę serca – jego wysoka aktywność występuje wówczas, gdy organizm musi wzmagać się z wewnętrznymi lub zewnętrznymi wyzwaniem psychofizycznymi (dla przykładu: ucieczka, wystąpienie publiczne, krwotok wewnętrzny, seks). W chwilach relaksu i odpoczynku dominuje układ parasympatyczny, który za pośrednictwem nerwu błędnego spowalnia rytm serca. Wspomniany nerw odpowiada jeszcze za jedną, bardzo ciekawą cechę

zmienności, a mianowicie stanowi mediator sprzężenia układu sercowo-naczyniowego z układem oddechowym. W sygnale zmienności rytmu serca (ang. *heart rate variability* – HRV), czyli serii interwałów czasowych RR, sprzężenie to obecne jest jako przypominająca sinusoidę składowa sygnału o średniej częstotliwości ok. 0.25 Hz [7], zwana również RSA (ang. *respiratory sinus arrhythmia*). Do innych przyczyn zmienności rytmu serca można zaliczyć czynniki hormonalne (z których duży wpływ mają adrenalina i noradrenalina – tak zwane hormony stresu [14]), działanie baroreceptorów (rodzaju komórek sensorycznych, reagujących na zmiany ciśnienia krwi) [1], mechaniczny udział procesów oddechowych, gdzie zmiana ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej wpływa na rozmiar przedsionków, procesy termoregulacyjne [1] czy poruszanie się (również podczas snu). Całość składa się na niezwykle złożony i unikalny pod względem właściwości sygnał.

Układ niniejszej pracy przedstawia się następująco: w rozdziale 2 znajduje się opis otrzymywania sygnału zmienności rytmu serca. W rozdziale 3 znajduje się krótka charakterystyka właściwości serii interwałów RR zdrowego człowieka. Szczegółowy opis prezentowanych modeli ujęto w rozdziale 4. Każde z nich, dążąc do wspólnego celu, korzysta z różnego aparatu matematycznego, poczynawszy od transformaty Fouriera, przez kaskadę dwumianową a skończywszy na procesach stochastycznych. W rozdziale 5, podsumowującym niniejszą pracę, przedstawiono przemyślenia na temat uzyskania optymalnego modelu stanowiące motywację do dalszych badań.

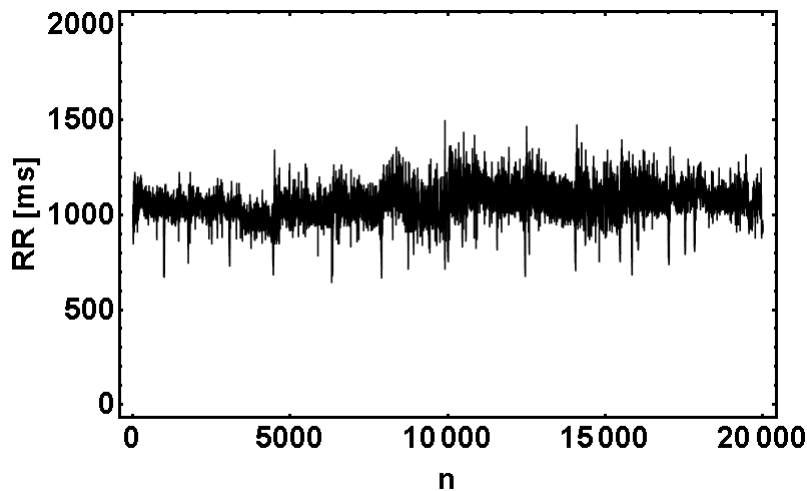
2. POMIAR ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA

Głównym źródłem sygnału zmienności rytmu serca jest badanie elektrokardiograficzne (EKG). Polega ono na pomiarze aktywności elektrycznej mięśnia sercowego poprzez przytwierdzenie do klatki piersiowej pacjenta zestawu elektrod [24]. W każdym cyklu pracy serca, za pośrednictwem układu bodźco-przewodzącego, powstaje impuls elektryczny, który rozchodzi się dzięki wyspecjalizowanym komórkom zwanym włóknami przewodzącymi (lub komórkami Purkiniego) [1]. Tkanka mięśnia sercowego, reagując na potencjał czynnościowy, ulega skurczowi, czemu towarzyszy depolaryzacja tworzących ją komórek (zwanых kardiomiocytami [13]). Powstałe w tym czasie pole elektromagnetyczne rejestrowane na powierzchni ciała w postaci różnicy napięć między dwoma elektrodami jest wskaźnikiem czynności pracy serca. Rysunek 1 przedstawia schemat sygnału EKG. Największa i najbardziej gwałtowna zmiana potencjału na wykresie EKG występuje w trakcie depolaryzacji komór serca, co oznaczane jest na krzywej elektrokardiograficznej jako tzw. zespół QRS, z wartością maksymalną w załamku R. To właśnie względem tego załamka obliczane są interwały czasowe RR, będące punktem wyjścia do badania zmienności rytmu serca.



RYSUNEK 1. Schemat sygnału EKG wraz z zaznaczonymi załawkami R i interwałem czasowym RR

Podstawowym sposobem zobrazowania przebiegu zmienności rytmu serca jest przedstawiony na rysunku 2 tachogram – wykres wartości interwałów czasowych RR dla kolejnych cykli pracy serca, najczęściej wyrażanych w funkcji liczby próbek pomiaru.

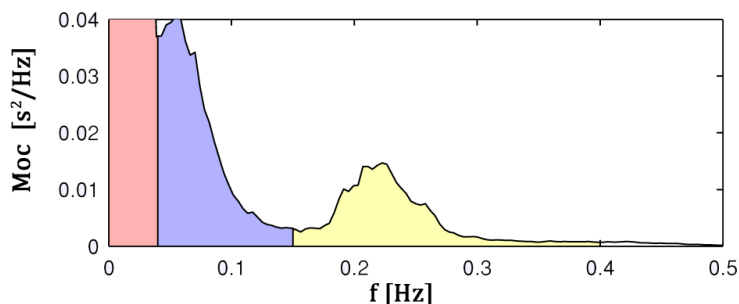


RYSUNEK 2. Tachogram przedstawiający wartości kolejnych interwałów czasowych RR na podstawie badania EKG przeprowadzonego na zdrowej osobie dorosłej

3. PODSTAWOWA CHARAKTERYSTYKA ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA CZŁOWIEKA

Tachogram jest atrakcyjnym poglądowym źródłem informacji na temat zmienności rytmu serca zdrowego człowieka pod względem jego czasowych właściwości. Można z niego wyczytać podstawowe cechy sygnału, które należy mieć na uwadze przy konstrukcji modelu tego zjawiska. Warto zwrócić uwagę na występowanie niskoczęstotliwościowego trendu, nagłych spadków i wzrostów wartości interwałów RR oraz zmian odchylenia standardowego w czasie. Trudno nie zgodzić się z faktem, że sygnał ten nie jest stacjonarny.

Głównym narzędziem analizy w dziedzinie częstotliwości jest widmo mocy sygnału (w niniejszej pracy do przedstawienia widma mocy użyto algorytmu szybkiej transformaty Fouriera bazującej na metodzie Welch'a [19] zaimplementowanego w programie Kubios HRV [10]), którego przykład przedstawiono na rysunku 3. Na potrzeby analizy zmienności rytmu serca dzieli się go zwykle na trzy przedziały: bardzo niskich (VLF), niskich (LF) i wysokich częstotliwości (HF). Przyjmuje się, że moc sygnału w każdym z przedziałów zdeterminowana jest przez konkretne czynniki [2]. Przykładowo, lokalnemu maksimum w obszarze wysokich częstotliwości przypisuje się aktywności parasympatycznego układu nerwowego (poprzez występowanie RSA w sygnale), zaś komponent LF kojarzy się głównie z aktywnością układu sympatycznego [21]. Gorzej jest z opisem przedziału VLF – badanie zmienności w tym zakresie bywa problematyczne, z tego powodu nadal nie ustalono konsensusu w tej kwestii. Zakres VLF łączony jest z takimi czynnikami jak termoregulacja, układ renina-angiotensyna-aldosteron [18] czy przynajmniej w pewnej części z aktywnością układu parasympatycznego [2].



RYSUNEK 3. Wykres widma mocy serii interwałów czasowych RR osoby zdrowej wygenerowany przez program Kubios HRV [10]. Kolorami oznaczono poszczególne charakterystyczne przedziały częstotliwości: czerwony – przedział bardzo niskich częstotliwości (<0.04 Hz), niebieski – niskich (0.04 - 0.15 Hz) i żółty – wysokich częstotliwości (0.15 - 0.4 Hz).

4. MODELE ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA

Modele które zostaną tu przedstawione wybrano z literatury pod kątem jakości generowanych wyników oraz różnorodności założeń. Pierwsze dwa opublikowano w ramach konkursu zorganizowanego przez Physionet w 2002 roku pt. „Modelowanie szeregów czasowych interwałów RR” [22]. Konkurs polegał na wygenerowaniu syntetycznych zapisów całodobowej zmienności rytmu serca osoby zdrowej, które porównywane były z grupą zapisów rzeczywistych dostarczonych przez organizatorów. Pierwsze dwa modele przedstawione poniżej modele autorstwa D.C. Lina [11] oraz P.E. McSharry’ego i G.D. Clifforda [12], zajęły miejsca odpowiednio: pierwsze i czwarte. Rok później ukazała się praca Kantelhardta *et al.* [8] prezentująca model zmienności rytmu serca podczas poszczególnych faz snu człowieka, który uzupełni przedstawiony tu przegląd.

4.1. Kaskada multiplikatywna – model D.C. Lina. Autor tego modelu [11] wskazuje, że widmo sygnału zmienności rytmu serca, poza podziałem pod względem zakresów częstotliwości, może być traktowane jako połączenie dwóch komponentów: harmonicznego, którego maksimum przypada w obszarze HF i fraktalnego obejmującego niższe częstotliwości (VLF i LF). Fraktalność tej części widma przejawia się w skalowaniu jej fluktuacji, tzn. wariancja fragmentu sygnału rośnie potęgowo wraz z rosnącą długością analizowanego fragmentu. Co więcej, może istnieć więcej niż jeden wykładnik skalowania i wtedy zamiast obiektu monofraktalnego rozpatrywany jest obiekt multifraktalny. Istotnie, badania wykazały, że sygnał zmienności rytmu serca posiada właściwości multifraktalne [9, 5] (więcej informacji na temat opisu fraktalności w kontekście tego zjawiska można znaleźć w [23]). Dodatkowo zaobserwowano, że w chwili zablokowania doprowadzenia parasympatycznego układu nerwowego do serca następuje jakościowa zmiana właściwości komponentu fraktalnego, który staje się już tylko monofraktem [20]. Wychodząc o tych wyników Lin zaproponował użycie kaskady multiplikatywnej (będącej multifraktem) jako mechanizmu odpowiedzialnego za zmienność rytmu serca. Co ciekawe, przy okazji autor zaznacza, że charakterystyczne multifraktalne fluktuacje widoczne w zmienności rytmu serca nie są szczegółowo wyjaśnione z punktu widzenia fizjologii organizmu.

Wartość interwału RR otrzymana przy użyciu multiplikatywnej kaskady opisanej w modelu, jest wynikiem J losowych komponentów wyrażonych wzorem:

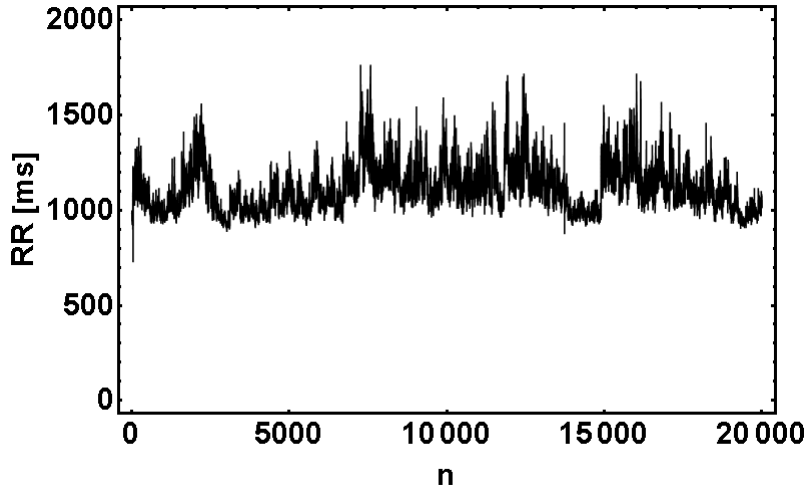
$$r_j(t) = \prod_{j=1}^J \omega_j(t),$$

gdzie: $\omega_j(t) = 1 + \xi_j$, to zmienna losowa z rozkładu Gaussa o średniej $\langle \xi \rangle = 1$ i odchyleniu standardowym $\sigma_j = \sigma_0 2^{-\alpha(j-1)}$, gdzie σ_0 i α to wartości stałe. Dodatkowo zmienna losowa ξ_j spełnia zależność: $\langle \xi_i \xi_j \rangle = \delta_{ij} \sigma_j^2$ (δ_{ij} – delta Kroneckera). Warto zauważyć, że wraz ze wzrostem j odchylenie standardowe zmiennych losowych jest coraz mniejsze. Przyjęto również, że zmienna $\omega_j(t)$ przyjmuje wartości tylko w dyskretnym zbiorze czasu $\{t_k^{(j)}\}$: $\omega_j(t) = \omega_j(t_k^{(j)})$, przy czym $t_k^{(j)} \leq t_{k+1}^{(j)}$, co pozwoliło na stworzenie samopodobnej struktury (podlegającej skalowaniu) w generowanym sygnale. Do określania skal czasowych wykorzystano wzór:

$$t_k^{(j)} = kN/2^j$$

dla $k = 1, \dots, 2^j$ i $N = 2^J$ stanowiącego liczbę próbek w sygnale.

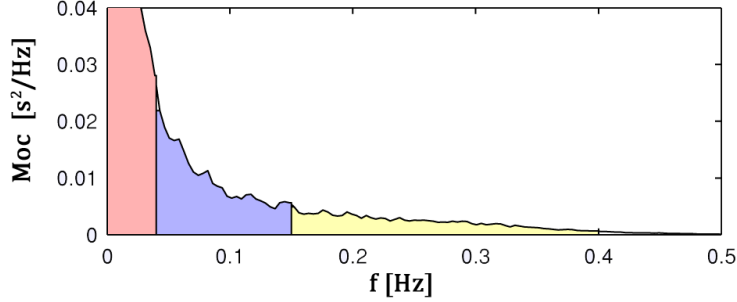
W praktyce oznacza to, że liczebność zbioru $\{t_k^{(j)}\}$ jest dwukrotnie większa z każdym wzrostem indeksu j . Przykładowo, dla $j = 1$ mamy zbiór czasowy $\{1/2N, N\}$, dla $j = 2$ – $\{1/4N, 1/2N, 3/4N, N\}$, itd. W związku z tym, dla małych wartości j model generuje niskoczęstotliwościową zmienność rytmu serca, zaś w przypadku dużych wartości j – wysokoczęstotliwościową.



RYSUNEK 4. Tachogram na podstawie wygenerowanej serii interwałów czasowych RR za pomocą modelu Lina

Przykładowy tachogram prezentujący wyniki generowane przez model przedstawiono na rysunku 4. Porównując go z tachogramem z rysunku 2 można zauważyć wiele istotnych różnic. Przede wszystkim, przedstawiona syntetyczna seria interwałów czasowych jest bardzo niesymetryczna. Obserwuje się głównie wzrosty wartości interwałów wokół lokalnych trendów, brakuje zaś widocznych spadków oznaczających przyspieszenie pracy serca. Wygląda to tak jakby serce miało ustaloną minimalną granicę czasu trwania jednego cyklu na około 1000 ms, której nie może przekroczyć, co jest нефизjologicznym wynikiem. Natomiast widmo sygnału (rysunek 5) ukazuje

bardzo niewielki wpływ dużych częstotliwości, za które odpowiada parasympatyczny układ nerwowy. W połączeniu z faktem występowania niemal wyłącznie wzrostów wartości interwałów RR, słaba aktywność tej gałęzi układu autonomicznego wydaje się być w sprzeczności z obrazem rzeczywistym.



RYSUNEK 5. Widmo mocy sygnału wygenerowane przez program Kubios HRV [10] przy pomocy modelu Lina. Obserwuje się bardzo mały udział wysokich częstotliwości w sygnale, za które odpowiada parasympatyczny układ nerwowy. Kolorami oznaczono poszczególne charakterystyczne przedziały częstotliwości: czerwony – przedział bardzo niskich częstotliwości (<0.04 Hz), niebieski – niskich (0.04-0.15 Hz) i żółty – wysokich częstotliwości (0.15-0.4 Hz).

4.2. Punkt wyjścia: widmo mocy – model P.E. McSharry’ego i G.D. Clifforda. Podobnie jak w przypadku modelu Lina, model autorstwa P.E. McSharry’ego i G.D. Clifforda [12] w centralnym punkcie stawia aktywność autonomicznego układu nerwowego, który traktowany jest jako główny mediator krótkozasięgowej zmienności rytmu serca. W przypadku dużych skal czasowych (rzędu godzin), zmienność zależna jest od przejść pomiędzy fizjologicznymi fazami aktywności człowieka występującymi w cyklu dobowym (warto zaznaczyć, że serce pracuje nieco inaczej podczas dziennej aktywności i podczas snu).

Głównym punktem wyjścia modelu jest ustalenie z góry widma mocy sygnału. Autorzy zakładają, że jest ono zdeterminowane wyłącznie przez dwie gałęzie układu autonomicznego: sympatycznego w zakresie niskich częstotliwości (LF) i parasympatycznego w zakresie wysokich częstotliwości (HF). Zostało ono zamodelowane jako suma dwóch funkcji gęstości prawdopodobieństwa rozkładu normalnego $S(f) = S_1(f) + S_2(f)$ opisanych wzorem:

$$S_i(f) = \sigma^2 / \sqrt{2\pi c_i^2} \exp[-(f - f_i)^2 / 2c_i^2] \quad i = 1, 2,$$

gdzie: f_i oznacza średnia częstotliwość i-tej składowej widma, c_i – odchylenie standardowe, $\sigma^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2$, zaś współczynnik LF/HF opisujący stosunek mocy sygnału w przedziale niskich i wysokich częstotliwości równy jest $\gamma = \sigma_1^2 / \sigma_2^2$. Wartości parametrów przyjęte przez autorów modelu wynoszą: $c_1 = c_2 = 2\pi \cdot 0.01$, $f_1 = 0.1$ Hz, $f_2 = 0.25$ Hz, $\gamma \sim U(0.5, 8.0)$, gdzie $U(a, b)$ oznacza liczbę losową z rozkładu jednorodnego z przedziału $[a, b]$.

Serię interwałów czasowych RR uzyskuje się przez zastosowanie odwrotnej transformaty Fouriera z serii liczb zespolonych, które w postaci trygonometrycznej mają amplitudę równą $\sqrt{S(f)}$ oraz losową fazę z przedziału od 0 do 2π . Otrzymana seria czasowa zostaje przemnożona przez czynnik skalujący σ_{RR} / x_{std} , gdzie zmienna $\sigma_{RR} \sim U(0.01, 0.02)$ jest wyrażoną w sekundach, zaś

x_{std} to odchylenie standardowe uzyskanej serii. Dodawany jest również trend za pomocą zmiennej losowej $\beta_{RR} \sim U(-A_\beta, A_\beta)$, przy czym $A_\beta \sim U(1, 1.25)$. Zakończenie symulacji wieńczy ustalenie średniej sygnału μ_{RR} zależnej od fazy aktywności organizmu. To właśnie zmiana średniej w poszczególnych fazach odpowiada za długozasięgową zmienność rytmu serca zaimplementowaną w modelu. Długość przebywania w danej fazie określona jest przez potęgowy rozkład prawdopodobieństwa wyrażony przez wzór:

$$\tau = (u/\alpha)^{-\beta},$$

gdzie wartości parametrów wynoszą $\alpha = 5466.8$ oraz $\beta = 2.2$, $u \sim U(0, 1)$. Autorzy zakładają, że w ciągu dnia długozasięgowe zmiany mają charakter w przybliżeniu sinusoidalny, toteż wartość średniej wyrażona jest zgodnie ze wzorem:

$$(4.1) \quad \mu_{RR} = \hat{\mu}_{RR} + A_{RR} \cdot \sin[\pi + (2\pi/T_c) \cdot t] + 0.2A_{RR} \cdot r,$$

gdzie: $\hat{\mu}_{RR} \sim U(0.7, 1)$ s oznacza stały składnik średniej w danej fazie, $A_{RR} \sim U(0.075, 2.075)$ s – amplitudę składowej periodycznej, $T_c \sim N(24, 1)$ h – okres wyrażający sinusoidalną periodyczność, $r \sim N(0, 1)$, przy czym $N(0, 1)$ opisuje liczbę losową z rozkładu normalnego ze średnią równą 0 i odchyleniem standardowym równym 1. Zmienność rytmu serca podczas snu, jak twierdzą autorzy modelu, ma bardziej regularny charakter. W tym przypadku średnia wyrażona jest poprzez:

$$\mu_{RR} = \hat{\mu}_{RR} + 1/2 \cdot B_{RR} \cdot [1 + \sin(2\pi t/T_S)],$$

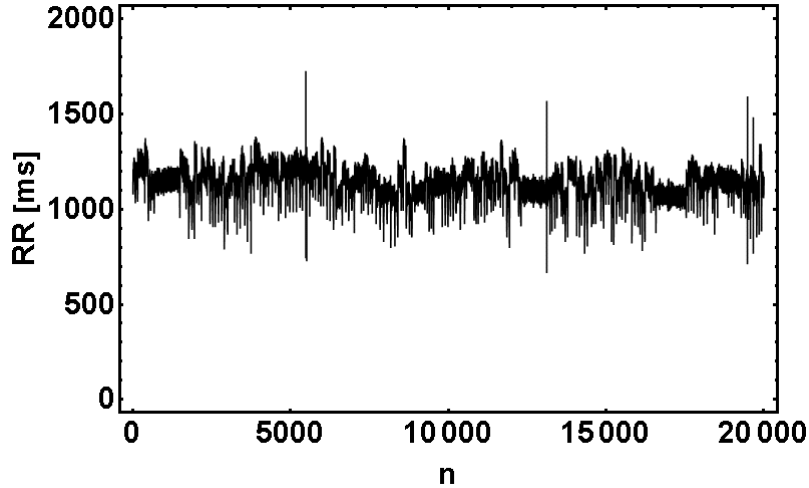
gdzie: $\hat{\mu}_{RR} \sim U(0.7, 1)$ s to, podobnie jak w przypadku wzoru (4.1), stały składnik w fazie, $B_{RR} \sim U(0.1, 0.2)$ s – amplituda składowej periodycznej, natomiast $T_S = 100$ min jest średnią długością trwania jednego cyklu snu. Model zakłada, że sen (w zakresie 24 godzin) rozpoczyna się po czasie $T_S \sim U(14, 16)$ h i trwa przez $T_d \sim U(6, 8)$ h. Ostatnim elementem jest wprowadzenie pewnych modyfikacji wartości interwałów RR w obrębie przejść między kolejnymi fizjologicznymi fazami aktywności. Wprowadzane różnice do wartości interwałów obliczane są za pomocą wzoru:

$$\Delta RR = 0.5 \cdot A_{\Delta RR} \cdot (1 + e^r/10) \cdot u/|u|,$$

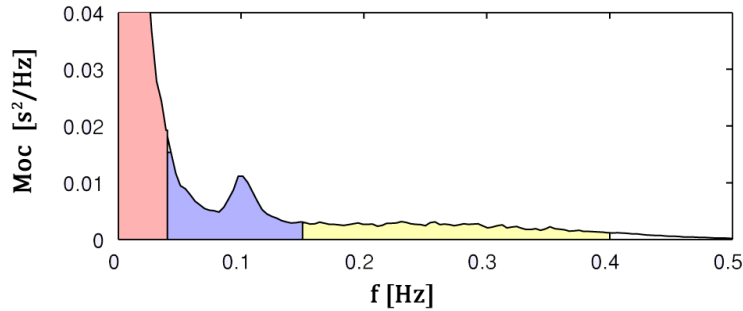
gdzie: $A_{\Delta RR} \sim U(0.03, 0.13)$, $r \sim N(0, 1)$, $u \sim U(0, 1)$. Długość każdego z przejść losowana jest zgodnie z $\tau_{trans} \sim U(5, 30)$. Jest to forma swego rodzaju mostu o kształcie litery „V” tworzonego przez wartości interwałów RR na granicy dwóch sąsiednich faz, co zostało zaobserwowane empirycznie [4].

Przedstawiony tu model zawiera bardzo dużą liczbę zmiennych losowych, co może przekładać się na różnorodność poszczególnych fragmentów sygnału. Istotnie, analizując tachogram przedstawiony na rysunku 6, można zauważyć bardzo urozmaiconą strukturę w różnych skalach czasowych. W widmie mocy zobrazowanym na rysunku 7, widoczne jest pewne lokalne maksimum w zakresie niskich częstotliwości – jest to zapewne efekt zastosowania jednej z funkcji gaussowskich symulujących aktywność układu sympatycznego. Co ciekawe, nie obserwuje się drugiego ekstremum, zdeterminowanego przez drugą z funkcji definiujących widmo. Być może znaczny czynnik losowy mógł spowodować dość równomierne występowanie częstotliwości sygnału w tym zakresie bez wyróżnienia jednej konkretnej wartości.

4.3. Procesy stochastyczne i fazy snu – model Kantelhardt *et al.* Model autorstwa J.W. Kantelhardta, S. Halvina oraz P.Ch. Ivanova [8], w przeciwieństwie do swoich poprzedników, nie wychodzi bezpośrednio od antagonistycznej aktywności układu autonomicznego. Głównym punktem wyjścia było zamodelowanie występowania tzw. przejściowych korelacji, to znaczy korelacji serii



RYSUNEK 6. Tachogram na podstawie wygenerowanej serii interwałów czasowych RR za pomocą modelu McSharry’ego i Clifforda.



RYSUNEK 7. Widmo mocy sygnału wygenerowanego przez program Kubios HRV [10] przy pomocy modelu McSharry’ego i Clifforda z widocznym lokalnym maksimum w przedziale niskich częstotliwości. Kolorami oznaczono poszczególne charakterystyczne przedziały częstotliwości: czerwony – przedział bardzo niskich częstotliwości (<0.04 Hz), niebieski – niskich (0.04 - 0.15 Hz) i żółty – wysokich częstotliwości (0.15 - 0.4 Hz).

sąsiednich interwałów RR o różnej sile i zasięgu w pewnych ograniczonych fragmentach sygnału. Autorzy koncepcji dowiedli, że wspomniane korelacje mają różny charakter w poszczególnych fazach snu, toteż model ogranicza się jedynie do symulowania zmienności rytmu serca tylko podczas tego okresu aktywności człowieka [9]. W dużym uproszczeniu można powiedzieć, że sen człowieka składa się z sekwencji następujących po sobie faz i epizodów, wśród których wyróżniamy: fazę snu lekkiego (ang. *light sleep* – L), fazę snu głębokiego (ang. *deep sleep* – D), fazę REM (ang. *rapid eye movement*), epizody wybudzenia (bardzo krótkie, zazwyczaj niepamiętane nad ranem) oraz epizody ruchowe [16].

Trzon modelu jest stricte losowy. Składają się na niego dwie niezależne serie zmiennych losowych. Pierwsza z nich otrzymywana jest przy pomocy rozkładu eksponencjalnego:

$$(4.2) \quad P(|x_i|) = \exp[-|x_i|].$$

Druga z serii opiera się na rozkładzie potęgowym:

$$(4.3) \quad P(k_i) \sim k_i^{-\gamma}, k_i \geq 6.$$

Wykładnik γ determinuje siłę korelacji występujących w generowanej przez model serii czasowej. Jego wartość różni się w każdej fazie snu i wynosi 2.7, 5.0, 2.4, 2.1 oraz 1.8 odpowiednio dla fazy snu lekkiego, głębokiego (korelacje o najdłuższym zasięgu), fazy REM, epizodów wybudzenia i epizodów ruchowych (sygnał prawie nieskorelowany). Następnie korzystając z (4.2) i (4.3) tworzy się trzecią serię czasową $y_i, i = 1, \dots, N$:

$$(4.4) \quad y_i = x_i \sqrt{1 + b \langle y_{i-1}^2 \rangle_{k_i}},$$

gdzie: $\langle y_{i-1}^2 \rangle_{k_i}$ stanowi średnią po zbiorze $\{y_{i-k_i}^2, y_{i-k_i+1}^2, \dots, y_{i-1}^2\}$, zaś b jest parametrem zależnym od fazy snu przyjmującym wartości: 0.45, 0.3, 0.55, 0.75, 0.75 odpowiednio dla fazy snu lekkiego, głębokiego, fazy REM, epizodów wybudzenia i epizodów ruchowych. Ostateczny wzór prowadzący do obliczenia wartości interwałów czasowych RR wygląda następująco:

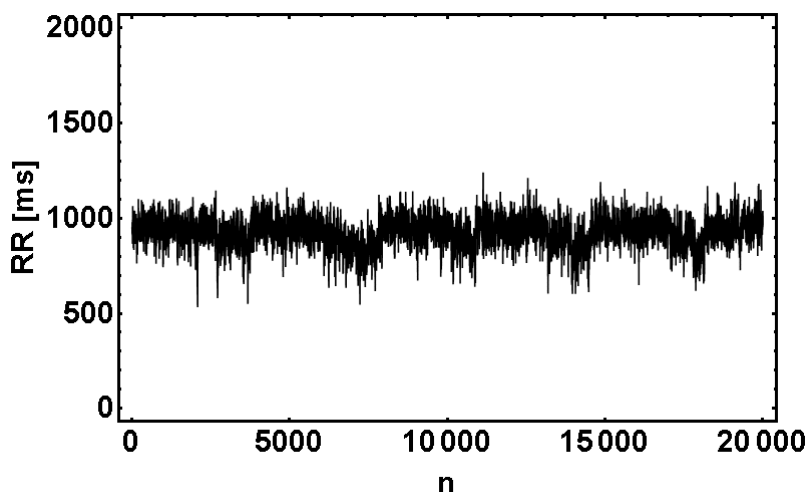
$$(4.5) \quad \tau_i = \mu + 0.03 \sin(2\pi t_i/3.6) + 0.025 \sum_{j=1}^i y_j \Theta(k_j + j - i),$$

gdzie: μ jest wartością stałą, $\Theta(m)$ jest funkcją skokową Heaviside'a przyjmującą wartość 1 dla $m > 0$ oraz 0 dla $m \leq 0$, zaś $t_i = \sum_{j=i-(i \bmod 4)-1}^{i-1} \tau_j$ dla $i \geq 5$ oraz $t_i = 0$ dla $i < 5$.

Wzór (4.5) składa się z trzech zasadniczych części. Pierwsza z nich stanowi wartość stałą ustaloną osobno dla każdej fazy snu na podstawie danych rzeczywistych (jej wartość wynosi 0.95 s dla snu lekkiego, 0.95 s dla snu głębokiego, 0.9 s dla fazy REM, 0.85 s dla epizodów wybudzenia oraz 0.7 s dla epizodów ruchowych). Druga część wzoru wyraża wpływ układu oddechowego (który, jak wspomniano wyżej, odbywa się za pośrednictwem nerwu błędnego w postaci RSA) za pomocą funkcji sinusoidalnej. Występująca w argumentie funkcji wartość 3.6 stanowi okres oddechu wyrażony w sekundach, zaś pojawiająca się w zmiennej t_i funkcja modulo 4 ma za zadanie zasymulować synchronizację między układami oddechowym i sercowo-naczyniowym typu 4:1, co oznacza, że na jeden oddech przypadają cztery cykle pracy serca. Trzecia część wzoru (4.5) zawiera zmienną losową określoną we wzorze (4.4) i to właśnie ta część odpowiada za kluczowe z punktu widzenia modelu przejściowe korelacje występujące w sygnale.

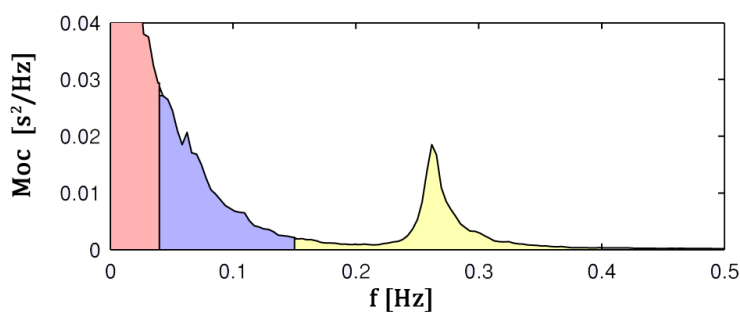
Autorzy modelu proponują również sposób uporządkowania kolejnych faz względem siebie w celu otrzymania serii odpowiadającej całemu zapisowi nocnemu. Przyjęto, że jeden cykl snu zdrowego człowieka trwa w przybliżeniu 90 minut i charakteryzuje się sekwencją faz w następującym porządku: faza lekkiego snu, faza głębokiego snu, faza REM oraz krótki epizod wybudzenia. Ponadto możliwe jest wystąpienie z prawdopodobieństwem 50% (rozkład jednorodny) epizodów ruchowych o długości 30 interwałów na każdej granicy faz. Długości faz lekkiego, głębokiego snu oraz fazy REM losowane są z rozkładu eksponencjalnego z parametrem 600 s, podczas gdy długość epizodów wybudzenia otrzymywana jest z rozkładu potęgowego o wykładniku $\delta = 2.1$. Dodatkowo podane są wytyczne odnośnie proporcji długości poszczególnych faz w całym sygnale: 55% całego sygnału powinna zajmować faza snu lekkiego, 15% snu głębokiego, 20% fazy REM zaś 10% epizodów wybudzenia.

Analizując tachogram (rysunek 8) na podstawie serii interwałów czasowych RR wygenerowanych przy użyciu tego modelu można odnaleźć kilka cech sygnału odpowiadających sygnałom



RYSUNEK 8. Tachogram z widoczną cykliczną strukturą otrzymany na podstawie wygenerowanej serii interwałów czasowych RR za pomocą modelu Kantelhardta *et al.*

rzeczywistym w czasie snu. Przede wszystkim można podzielić sygnał na kilka segmentów, które zdają się odwzorowywać kolejne cykle snu człowieka (choć można zarzucić sygnałowi zbyt regularną strukturę). Na uznanie zasługuje również występowanie zarówno nagłych spadków jak i wzrostów wartości interwałów RR, co ma swoje odzwierciedlenie w rzeczywistych danych. Interesujące wydaje się widmo wygenerowanego sygnału przedstawione na rysunku 9, gdzie w zakresie wysokich częstotliwości obserwowane jest lokalne maksimum wyrażające działanie układu parasympatycznego. Niepokoić może za to obecność zbyt silnej synchronizacji typu 4:1 układów oddechowego i sercowo-naczyniowego. Badania na sygnałach rzeczywistych wykazują występowanie synchronizacji również innych typów lub jej całkowity brak (co jest dość częstym zjawiskiem) [15].



RYSUNEK 9. Widmo mocy sygnału wygenerowanego przy pomocy modelu Kantelhardta z widocznym lokalnym maksimum w przedziale wysokich częstotliwości. Kolorami oznaczono poszczególne charakterystyczne przedziały częstotliwości: czerwony – przedział bardzo niskich częstotliwości (<0.04 Hz), niebieski – niskich (0.04 - 0.15 Hz) i żółty – wysokich częstotliwości (0.15 - 0.4 Hz).

5. W POSZUKIWANIU ZŁOTEGO ŚRODKA

Jak wspomniano na wstępie, prezentowane modele, mając wspólny cel, docierają do niego zupełnie różnymi ścieżkami. Dla modelu Lin najważniejszą kwestią było odtworzenie właściwości multifraktałnych sygnału, model McSharry'ego i Clifforda skupiał się głównie na widmie mocy, zaś dla modelu Kantelhardta *et al.* priorytetem było zasymulowanie charakterystycznych korelacji. Ta różnorodność koncepcji wskazuje, że jest to nadal otwarty temat do dyskusji i dalszych rozważań. Z pewnością wszystkie cechy zmienności rytmu serca, rozważane przez autorów modeli, powinny być uwzględniane przez model optymalny. Warto więc zastanowić się nad pewnego rodzaju kompromisem między trzema przedstawionymi tu koncepcjami. Podejmując się ich wstępnej ocenie, w oparciu o podstawowe metody analizy tachogramu i widma mocy, można stwierdzić, że model Kantelharta *et al.* generuje serie interwałów czasowych RR najbardziej zbliżone do rzeczywistych danych. Model ten mógłby więc stanowić bazę do dalszych udoskonaleń. Z pewnością ważną kwestią byłoby dopracowanie sposobu uporządkowania faz snu, bowiem zaprezentowana przez Kantelhardta metoda wydaje się zbyt dużym uproszczeniem w porównaniu z ich rzeczywistym rozkładem [16]. Bardzo kuszącą propozycją wydaje się wprowadzenie koncepcji ustalonego widma mocy zaproponowanej przez McSharry'ego i Clifforda. Pozwoliłoby to niejako na bezpośrednie odniesienie do aktywności autonomicznego układu nerwowego. Trudno jest jednak znaleźć zadowalające powiązanie z modelem Lina. Wydaje się, że uzyskanie odpowiednich właściwości multifraktałnych wymaga nieco innych rozwiązań przy konstrukcji optymalnego modelu. Zasadniczym pytaniem pozostaje również kwestia ewentualnego uwzględnienia pozostałych czynników wpływających na zmienność rytmu serca, nie ujętych w opisanych tutaj modelach. Z pewnością wymagałoby to użycia dodatkowych narzędzi matematycznych oraz doboru odpowiednich parametrów.

Nie ulega wątpliwości, że modelowanie zjawiska zmienności rytmu serca jest ważne co najmniej z kilku powodów. Po pierwsze, modele umożliwiają oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na charakterystyczne właściwości sygnału. Po drugie, dostarczają materiału do testowania bardziej skomplikowanych i wysublimowanych metod analizy sygnałów (jak choćby metoda *Multiscale Multifractal Analysis* [5], *Phase-Rectified Signal Averaging Method* [3], metody czas-częstość [6] i inne). Wreszcie po trzecie, optymalny model zmienności rytmu serca osoby zdrowej mógłby być cennym narzędziem porównawczym w odniesieniu do sygnałów otrzymanych od pacjentów cierpiących na różne schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Autorzy niniejszej pracy mają nadzieję, że taki optymalny model powstanie w niedalekiej przyszłości, który zgodnie z zasadą archimedejskiego złotego środka doprowadzi do kompromisowego zjednoczenia najbardziej skutecznych narzędzi matematycznych i pozwoli na wygenerowanie serii interwałów RR nierozróżnialnych od danych rzeczywistych.

LITERATURA

- [1] A. Michalik, W. Ramotowski, *Anatomia i Fizjologia Człowieka*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2009.
- [2] S. Akselrod, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Berger, R.J. Cohen, *Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control*, Science 213: 220–222, 1981.
- [3] A. Bauer, J.W. Kantelhardt, A. Bunde, P. Barthel, R. Schneider, M. Malik, G. Schmidt, *Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data*, Physica A 364: 423–434, 2006.
- [4] P. Bernaola-Galv'an, P.C. Ivanov, L.A.N. Amaral H.E. Stanley, *Scale invariance in the nonstationarity of the human heart rate*, Phys. Rev. Lett. 87: 168105, 2001.

- [5] J. Gierałtowski, J.J. Żebrowski, R. Baranowski, *Multiscale multifractal analysis of heart rate variability recordings with a large number of occurrences of arrhythmia*, Phys. Rev. 85: 021915, 2012.
- [6] M.F. Hilton, R.A. Bates, K.R. Godfrey, M.J. Chappell, R.M. Cayton, *Evaluation of frequency and time-frequency spectral analysis of heart rate variability as a diagnostic marker of the sleep apnoea syndrome*, Med. Biol. Eng. Comput. 37: 760–769, 1999.
- [7] J.A. Hirsch, B. Bishop, *Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate*, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 241: 620–629, 1981.
- [8] J.W. Kantelhardt, S. Havlin, P.Ch. Ivanov, *Modeling transient correlations in heartbeat Dynamics during sleep*, Europhys. Lett. 62: 147–153, 2003.
- [9] J.W. Kantelhardt, S.A. Zschiegner, E. Koscielny-Bunde, S. Havlin, A. Bunde, H. E. Stanley, *Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series*, Physica 316: 87–114, 2002.
- [10] M.P. Tarvainen, J.P. Niskanen, J.A. Lipponen, P.O. Ranta-aho, P.A. Karjalainen, *Kubios HRVÜa software for advanced heart rate variability analysis*, 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, Springer, Berlin, Heidelberg, 2009.
- [11] D.C. Lin, *Simulate Heart Rate Variability in Different Physiological Conditions*, Comput. Cardiol. 29: 149–152, 2002.
- [12] P.E. McSharry, G. Clifford, L. Tarassenko, L.A. Smith, *Method for generating an artificial RR tachogram of a typical healthy human over 24-hours*, Comput. Cardiol. 51: 225–228, 2002.
- [13] H. Mizgajska-Wiktor, W. Jarosz, R. Fogt-Wyrwas, *Podstawy Biologii Człowieka*, PWN, Warszawa, 2013.
- [14] R.M. Sapolsky, *Dlaczego Zebry Nie Mają Wrzodów? Fizjologia stresu*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2012.
- [15] C. Schäfer, M.G. Rosenblum, J. Kurths, H.H. Abel, *Heartbeat synchronized with ventilation*, Nature 392: 239–240, 1998.
- [16] J.M. Shneerson, *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders*, Blackwell, Publishing Ltd, Oxford, 2005.
- [17] J.A. Taylor, D.L. Carr, C.W. Myers, L. Eckberg, *Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations in Humans*, Circulation 98: 547–555, 1998.
- [18] K.K. Tripathi, *Very low frequency oscillations in the power spectra of heart rate variability during dry supine immersion and exposure to non-hypoxic hypobaria*, Physiol. Meas. 23: 717–729, 2011.
- [19] P. D. Welch, *The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms*, IEEE Trans. Sig. Process. 15: 70–73, 1967.
- [20] Y. Yamamoto, R.L. Hughson, *On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of data length and beta-adrenergic blockade*, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 266: 40–49, 1994.
- [21] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use*, Circulation 93: 1043–1065, 1996.
- [22] <http://www.physionet.org/challenge/2002/>, (dostęp: 28.04.2015).
- [23] <http://www.physionet.org/tutorials/multifractal/>, (dostęp: 28.04.2015).
- [24] <http://pl.wikipedia.org/wiki/Elektrokardiografia>, (dostęp: 28.04.2015).

MATEUSZ SOLIŃSKI

WYDZIAŁ FIZYKI, POLITECHNIKA WARSZAWSKA, KOSZYKOWA 75, 00-662, WARSZAWA, POLSKA

Adres e-mail: mat.solinski@gmail.com

JAN GIERAŁTOWSKI

WYDZIAŁ FIZYKI, POLITECHNIKA WARSZAWSKA, KOSZYKOWA 75, 00-662, WARSZAWA, POLSKA

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