

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ANALÝZA VARIABILITY SRDEČNÍHO RYTMU POMOCÍ ENTROPIE

ENTROPY FOR HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS

MAGISTERSKÁ PRÁCE
MAGISTER'S THESIS

AUTORPRÁCE
AUTHOR

Bc. LADISLAV ZEMÁNEK

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

Ing.OTO JANOUŠEK

BRNO 2013



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské inženýrství a bioinformatika

Student: Bc. Ladislav Zemánek
Ročník: 2

ID: 120586
Akademický rok: 2012/2013

NÁZEV TÉMATU:

Analyza variability srdečního rytmu pomocí entropie

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši v oblasti analýzy variability srdečního rytmu (HRV). Zaměřte se na analýzu HRV v časové oblasti a pomocí entropie. 2) Navrhněte optimální metodiku vyhodnocení změn HRV způsobených globální ischemií jak v časové oblasti, tak pomocí entropie. Srovnajte vzájemně oba přístupy. 3) Pro data z knihovny UBMI vytvořte příslušné tachogramy. 4) V programovém prostředí LabView nebo Matlab vytvořte aplikaci pro analýzu HRV pomocí entropie a v časové oblasti a vyhodnoťte změny HRV způsobené globální ischemií. 5) Proveďte diskusi získaných výsledků a srovnajte schopnost obou přístupů detekovat změny způsobené ischemií.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] NATHANIEL, F.G., et al. Mathematical theory of entropy. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. ISBN 978-052-1177-382.
[2] MALIK, M. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Circulation. 1996, roč. 93, s. 1034-1065. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.

Termín zadání: 11.2.2013

Termín odevzdání: 24.5.2013

Vedoucí práce: Ing. Oto Janoušek
Konzultant diplomové práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
Předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Analýza HRV je moderní dostupnou neinvazivní metodou, která se používá k vyšetření autonomního nervového systému. Zároveň je také jedním z důležitých parametrů jeho správné funkce. Variabilitu srdečního rytmu lze analyzovat i pomocí entropie, která popisuje HRV signál jako míru neuspořádanosti jednotlivých RR intervalů a tak může posloužit k diagnostice srdečních chorob.

KLÍČOVÁ SLOVA

variabilita, srdce, entropie

ABSTRACT

The analysis of HRV is an advanced and noninvasive method which is used to investigate the involuntary nervous system. It is also one of the important parameters of its proper function. Heart rate variability can also be analyzed by entropy, which studies the discrepancy of the RR intervals of the HRV signal and thus can be used to diagnose cardiac diseases.

KEYWORDS

heart rate variability, heart, entropy

ZEMÁNEK, L. Analýza variability srdečního rytmu pomocí entropie. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2013. 58 s. Vedoucí diplomové práce Ing. Oto Janoušek.

Prohlašuji, že svoji semestrální práci na téma Analýza variability srdečního rytmu pomocí *entropie* jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené semestrální práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením tohoto projektu jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

Ve Šlapanicích dne 23. května 2013

.....

podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucímu diplomové práce Ing. Otu Janouškovi za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé diplomové práce.

Ve Šlapanicích dne 23. května 2013

.....

podpis autora

Obsah

| | | |
|-------|---|---------------|
| 1 | Úvod | - 5 - |
| 2 | Variabilita srdečního rytmu | - 6 - |
| 2.1 | Analýza variability srdečního rytmu | - 6 - |
| 2.2 | Metoda detekce založená na měření ze tří svodů | - 7 - |
| 2.3 | Odvození časové řady HRV | - 7 - |
| 2.3.1 | Předzpracování časové řady HRV | - 8 - |
| 2.4 | Metody analýzy HRV | - 8 - |
| 2.5 | Časové metody | - 9 - |
| 2.5.1 | SDNN | - 9 - |
| 2.5.2 | RMSSD | - 10 - |
| 2.5.3 | SDSD | - 10 - |
| 2.5.4 | NN50 | - 10 - |
| 2.5.5 | pNN50 | - 10 - |
| 2.5.6 | SDANN | - 11 - |
| 2.5.7 | SDNN index | - 11 - |
| 2.6 | Geometrické metody | - 12 - |
| 2.7 | Entropie | - 13 - |
| 2.7.1 | Entropie a tři zákony termodynamiky | - 13 - |
| 2.7.2 | Entropie v informační teorii | - 14 - |
| 2.8 | Analýza HRV pomocí entropie | - 15 - |
| 2.8.1 | Aktuální přístupy v analýze HRV pomocí entropie | - 15 - |
| 2.8.2 | Přibližná entropie | - 16 - |
| | Princip výpočtu přibližné entropie | - 16 - |

| | | |
|-------|--|--------|
| 2.8.3 | Vzorková entropie | - 18 - |
| 2.8.4 | Víceúrovňová entropie | - 19 - |
| 2.8.5 | Vzájemné srovnání metod pro analýzu HRV pomocí entropie..... | - 20 - |
| 2.9 | Užitečnost entropie v analýze HRV | - 21 - |
| 2.10 | Vztah entropie a ischemie | - 22 - |
| 3 | Experimentální záznam dat | - 24 - |
| 4 | Analýza dat..... | - 26 - |
| 4.1 | Grafické uživatelské prostředí (GUI) | - 26 - |
| 4.2 | Analýza HRV pomocí parametrů v časové oblasti..... | - 27 - |
| 4.2.1 | MEAN RR..... | - 28 - |
| 4.2.2 | pNN50 | - 31 - |
| 4.2.3 | RMSSD | - 33 - |
| 4.2.4 | SDNN | - 35 - |
| 4.2.5 | HR | - 37 - |
| 4.2.6 | max-min..... | - 39 - |
| 4.3 | Analýza HRV pomocí entropie | - 41 - |
| 4.3.1 | Přibližná entropie | - 42 - |
| 4.3.2 | Vzorková entropie | - 44 - |
| 4.3.3 | Víceúrovňová entropie | - 46 - |
| 4.3.4 | Srovnání nejvyšších a nejnižších hodnot entropie..... | - 48 - |
| | Přibližná entropie | - 48 - |
| | Vzorková entropie | - 50 - |
| 4.3.5 | Zhodnocení..... | - 51 - |
| 5 | Diskuze..... | - 52 - |
| 5.1 | Srovnání změn HRV v časové oblasti..... | - 52 - |
| 5.2 | Srovnání výsledků analýzy pomocí entropie..... | - 53 - |

| | | |
|-----|------------------------|--------|
| 5.3 | Zhodnocení..... | - 54 - |
| 6 | Závěr..... | - 55 - |
| 7 | Seznam literatury..... | - 56 - |

Seznam obrázků

| | |
|--|--------|
| Obrázek 1 RR interval [38] | - 6 - |
| Obrázek 2 HRV tachogram [38] | - 16 - |
| Obrázek 3 Obrázek znázorňující princip podvzorkování [5] | - 20 - |
| Obrázek 4 Langendorfovův perfuzní systém [36]..... | - 25 - |
| Obrázek 5 Grafické uživatelské prostředí | - 27 - |
| Obrázek 6 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru MEAN RR..... | - 29 - |
| Obrázek 7 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru NN50..... | - 31 - |
| Obrázek 8 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru pNN50..... | - 33 - |
| Obrázek 9 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru RMSSD | - 35 - |
| Obrázek 10 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru SDNN..... | - 37 - |
| Obrázek 11 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru HR | - 39 - |
| Obrázek 12 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru max-min | - 41 - |
| Obrázek 13 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků přibližné entropie..... | - 43 - |
| Obrázek 14 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků vzorkové entropie | - 46 - |
| Obrázek 15 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků víceúrovňové entropie | - 48 - |
| Obrázek 16 Tachogram s nejvyšší přibližnou entropií..... | - 49 - |
| Obrázek 17 Tachogram s nejnižší přibližnou entropií | - 50 - |
| Obrázek 18 Tachogram s nejnižší vzorkovou a víceúrovňovou entropií | - 51 - |

1 Úvod

Tématem této diplomové práce je analýza variability srdeční frekvence pomocí entropie. Variabilita srdečního rytmu je metoda popisující a analyzující funkci autonomního nervového systému. Variabilita srdečního rytmu je jedním z důležitých parametrů správné funkce autonomního nervového systému. Srdce netepe stále stejnou frekvencí. Změna intervalů mezi jednotlivými srdečními stahy se nazývá variabilita srdečního rytmu. Vegetativní nervový systém ji řídí podle toho, zda převládá vliv parasympatiku, nebo vliv sympatiku. Analýza variability srdečního rytmu je moderní dostupnou neinvazivní metodou, která díky vyspělosti výpočetní techniky umožňuje provádět analýzu i v reálném čase. A právě míra variability srdečního rytmu je v poslední době zkoumána i z pohledu entropie.

Úkolem této práce je vytvořit v programovém prostředí Matlab aplikaci pro analýzu HRV pomocí entropie a v časové oblasti a následně vyhodnotit změny způsobené globální ischemií.

Úvodní část této práce se zabývá analýzou srdečního rytmu obecně. Pojednává o předzpracování HRV signálu o metodách měření signálu a o analýze v časové i frekvenční oblasti. Na tuto část navazuje podkapitola o entropii a o analýze variability srdečního rytmu pomocí entropie. Dále je pojednáno o ischemické chorobě srdeční, jakožto o jednom z patologických projevů srdeční aktivity.

V práci je hodnocena variabilita srdeční frekvence sedmi srdečních záznamů pomocí parametrů v časové oblasti a pomocí přibližné, vzorkové a víceúrovňové entropie. Pro každý z parametrů v časové oblasti jsou spočteny hodnoty variability a tyto jsou následně vyneseny do krabicových grafů. Pro analýzu HRV pomocí entropie je použit stejný postup zpracování a vyhodnocení dat.

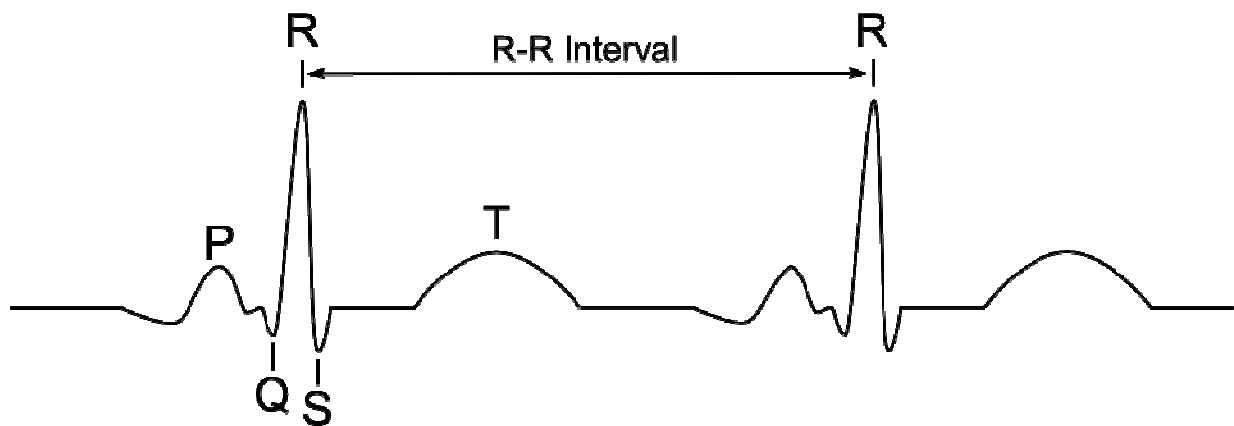
2 Variabilita srdečního rytmu

Analýza variability srdečního rytmu (HRV) se stala důležitým diagnostickým nástrojem v kardiologii, protože měření HRV je neinvazivní a snadno proveditelné, výsledky se dobře reprodukuje a zároveň poskytují prognostické informace o pacientovi se srdečním onemocněním [25]. HRV se ukázala být cenným nástrojem pro vyšetření sympatických a parasympatických funkcí [23].

Variabilita srdečního rytmu odráží kolísání RR intervalů záznamu EKG způsobené především vlivem parasympatiku [23].

2.1 Analýza variability srdečního rytmu

Analýza variability srdečního rytmu se používá k vyšetření autonomního stavu organismu. Cílem analýzy HRV je zkoumání sinusového rytmu, který je modulován autonomním nervovým systémem. Proto by se měl detekovat výskyt akčního potenciálu SA uzlu. To je však prakticky nemožné, a proto se obvykle HRV určuje z EKG záznamu. Časově nejbližší pozorovatelná změna EKG vzhledem k aktivitě SA uzlu je P vlna zobrazující síňovou depolarizaci. Perioda srdečního rytmu je obecně definována jako časový rozdíl mezi dvěma po sobě jdoucími P vlnami. Avšak vlna R je lépe detekovatelná. Proto se pro detekci používá vlna R za předpokladu, že se časový úsek mezi vlnou P a R nebude měnit [32].



Obrázek 1 RR interval [38]

Přesnost odhadů časového výskytu R vlny je požadována v rozmezí 1 – 2 ms. To znamená, že vzorkovací frekvence EG záznamu by měla být minimálně 500 – 1000 Hz. Pokud je vzorkovací frekvence EG záznamu menší než 500 Hz, mohou chyby v detekci časového výskytu R vln způsobit zkreslení výsledků HRV analýzy. Zkreslení spektra je ještě větší, pokud je celková variabilita srdečního rytmu malá. Odhad přesnosti může být zlepšován

interpolací QRS komplexu, např. pomocí kubické splinové interpolace. Na přesnosti odhadu časového výskytu R vlny se rovněž podílí typ použitého QRS detektoru [32].

V posledních letech bylo navrženo několik různých QRS detektorů, které navrhli např. N.V. Thakor, J.G. Webster a W.J. Tompkins [20], nebo O. Pahlm and L. Sornmo [22]. Typický QRS detektor se skládá z části, v níž se signál předzpracuje, poté následuje část rozhodující. Předzpracování EG obvykle zahrnuje nejméně filtraci pásmovým filtrem. Mezní frekvence pásmové propusti jsou nastaveny přibližně od 5 do 30Hz, což pokrývá většinu frekvenčního pásma QRS komplexu [22]. Po předzpracování následuje rozhodovací pravidlo, které určí, zda k výskytu QRS komplexu došlo, či nikoliv. Rozhodovací pravidlo obvykle obsahuje amplitudový práh, který je adaptivně upraven v klouzavém okně [32].

2.2 Metoda detekce založená na měření ze tří svodů

Tato metoda využívá záznam EG ze tří svodů. Výhody této metody spočívají ve využití více svodů, což umožňuje redukci šumu, který se náhodně vyskytuje v použitých svodech. Využívá ortogonálních nebo pseudoortogonálních svodů. Tyto detektory vycházejí z trojice ortogonálních svodů (x, y, z) nebo pseudoortogonálních svodů V2, V5 (nebo V6), II (nebo aVF).

Detektor může vycházet z více možností:

- z modulu vektoru prostorové rychlosti
- ze čtverce modulu vektoru prostorové rychlosti
- z funkce absolutních hodnot diferencí
- z modulu vektoru prostorového napětí
- z difference modulu vektoru prostorového napětí

Poté je signál filtrován pásmovou propustí (10 až 20 Hz). Ze získaného signálu se získá obálka filtrovaného signálu a následně se nastaví prahy - adaptivně nebo fixně.

Detektory vycházející z trojice pseudoortogonálních či ortogonálních svodů spolehlivě detekují různé typy QRS [14].

2.3 Odvození časové řady HRV

RR intervaly jsou získány jako rozdíl mezi po sobě jdoucími R vlnami. Může být také použit tzv. normal-to-normal (NN) interval, označující po sobě jdoucí QRS komplexy, před kterými se v EG signálu vyskytuje P vlna [35].

Časová řada vzorků vytvořená z dostupných RR není ekvidistantní, ale musí být vyjádřena jako funkce času. Tuto skutečnost je třeba zvážit ještě před frekvenční analýzou. K vyřešení tohoto problému byly použity tři různé přístupy [35]. Nejjednodušší přístup v roce 1987 navrhli G. Baselli, S. Cerutti, S. Civardi, F. Lombardi, A. Malliani, M. Merri, M. Pagani, a G. Rizzo [7], předpokládá ekvidistantní vzorkování a počítá spektrum přímo z RR intervalů. Tento přístup může však způsobit zkreslení výsledků frekvenční analýzy [10]. Jestliže je variabilita RR intervalů ve srovnání s průměrnou hodnotou velká, bude toto zkreslení výrazné [24]. Jiný přístup spočívá v užití interpolační metody pro převod neekvidistantní řady po sobě jdoucích RR intervalů na řadu s ekvidistantními RR intervaly [33]. Další z interpolačních metod je kubická splinová interpolace. Po interpolaci mohou být použity metody odhadu spektra [10].

2.3.1 Předzpracování časové řady HRV

Každý artefakt RR intervalu může ovlivnit analýzu tohoto signálu. Artefakty v HRV signálu lze rozdělit na technické a fyziologické. Technické artefakty mohou obsahovat chybějící nebo přidané detekce QRS komplexů a chyby výskytu R vlny. Tyto artefakty mohou být způsobeny měřením nebo výpočetním algoritmem. Na druhé straně fyziologické artefakty jsou způsobeny arytmiemi. Aby se zabránilo těmto artefaktům, měl by být EKG záznam „ručně“ zkontrolován [33]. Ke snížení těchto nezávadných artefaktů se používají interpolační metody [32].

Další společný rys, který může významně změnit analýzu, jsou pomalé lineární nebo více komplexní trendy analyzované časové řady. Tyto pomalé nestacionarity jsou charakteristické pro HRV signály a měly by být zváženy před samotnou analýzou [32].

K vyřešení problému nestacionarit byly použity dva druhy metod. V roce 1992 E.J.M. Weber, C.M. Molenaar a M.W.van der Molen [4] navrhli, že HRV data by měla být systematicky testována na nestacionarity a k analýze by měly být použity jenom stacionární segmenty. Další metody, které uvedli A. Litvack, T.F. Oberlander, L.H. Carney a J.P. Saul se snaží odstranit pomalé nestacionární trendy ze signálu HRV před analýzou [3].

2.4 Metody analýzy HRV

Pro analýzu HRV se používá značné množství metod, které lze v základním rozdělení rozčlenit na metody v časové a frekvenční oblasti.

Metody v časové oblasti určují pořadí intervalu RR a poté používají statistické postupy k vyjádření změn. Nejčastěji používaným měřením je standardní odchylka po sobě jdoucích

normálních úderů srdce (SDNN) nebo všech intervalů RR; nicméně se používá i řada jiných měření [23].

Metody ve frekvenční oblasti používají rychlou Fourierovu transformaci ke zjištění výkonové spektrální hustoty, která popisuje rozložení rozdílnosti (tj. energie) signálů jako funkce frekvence. Určují se tři hlavní spektrální komponenty: 1) velmi nízká frekvence $f < 0,04$ Hz, 2) nízká frekvence $f = 0,04 - 0,15$ Hz a 3) vysoká frekvence $f = 0,15 - 0,40$ Hz [23].

Parametry vypočítané v časové oblasti umožňují základní popis HRV. Těmto parametrům je dále věnován zvláštní důraz.

2.5 Časové metody

Metody v časové oblasti určují pořadí intervalu RR a poté používají statistické postupy k vyjádření změn. Časové metody jsou na provedení nejjednodušší, protože jsou počítány přímo z řady hodnot RR intervalů. Nejčastěji používaným měřením je průměrná hodnota RR intervalů, která odpovídá průměrné tepové frekvenci a standardní odchylka po sobě jdoucích normálních úderů srdce (SDNN) nebo všech intervalů RR.

2.5.1 SDNN

Standardní odchylka RR intervalů (SDNN) je definována jako:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2}, \quad (1)$$

kde \overline{RR} je aritmetický průměr hodnot RR_j , definovaný jako:

$$\overline{RR} = \frac{RR_1 + RR_2 + \dots + RR_N}{N} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i, \quad (2)$$

kde N je celkový součet všech RR intervalů. SDNN odráží všechny cyklické složky zodpovědné za proměnlivost v časovém intervalu záznamu EKG.

2.5.2 RMSSD

Mezi nejčastěji používaný parametr statistických metod patří RMSSD – druhá mocnina rozdílu čtverců průměrných hodnot délek po sobě následujících NN intervalů.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}, \quad (3)$$

kde N je celkový počet všech RR intervalů v segmentu.

2.5.3 SDD

Dalším parametrem je standardní odchylka po sobě jdoucích RR intervalů. SDD je standardní odchylka rozdílu mezi sousedními intervaly NN. SDD může být použita jako měřítko variability [8].

$$SDD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (|RR_i - RR_{i+1}| - \overline{RRdif})^2}, \quad (4)$$

kde N je celkový počet všech RR intervalů a \overline{RRdif} je popsán následující rovnicí:

$$\overline{RRdif} = \frac{|RR_1 - RR_2| + \dots + |RR_{N-1} - RR_N|}{N-1} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (|RR_i - RR_{i+1}|). \quad (5)$$

2.5.4 NN50

Dalším možným parametrem HRV analýzy je NN50, což je počet po sobě jdoucích intervalů lišících se od sebe více než 50 ms [8].

$$NN50 = \sum_{i=1}^N \{|RR_{i+1} - RR_i| > 50 \text{ ms}\}, \quad (6)$$

kde N je celkový počet všech RR intervalů v segmentu.

2.5.5 pNN50

tento parametr vyjadřuje podíl počtu NN50 celkovým počtem RR intervalů v segmentu.

$$pNN50 = \frac{NN50}{N} \cdot 100, \quad (7)$$

kde N je celkový počet všech RR intervalů v segmentu.

2.5.6 SDANN

Standardní odchylka průměrů NN intervalů všech pěti minutových segmentů z celého záznamu.

$$SDANN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\overline{RR}_i - \overline{RR})^2}, \quad (8)$$

kde N je celkový počet jedno minutových úseků RR intervalů ve vybraném segmentu,

\overline{RR}_i je průměr RR intervalů v jednominutovém úseku,

\overline{RR} je celkový průměr RR intervalů ve všech jednominutových úsecích.

2.5.7 SDNN index

SDNN index je průměr standardní odchylky všech RRintervalů pro všechny jednominutové úseky ve vybraném segmentu signálu.

$$SDNNind = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N SDNN, \quad (9)$$

kde N je celkový počet všech jednominutových úseků RR intervalů ve vybraném segmentu.

Souhrn parametrů v časové oblasti zobrazuje Tabulka 1 Statistické hodnoty časové oblasti[25].

Tabulka 1 Statistické hodnoty časové oblasti

| Statistické hodnoty časové oblasti | | |
|------------------------------------|----------|--|
| Proměnná | Jednotka | Popis |
| SDNN | ms | Standardní odchylka všech NN intervalů |
| SDANN | ms | Standardní odchylka průměrů NN intervalů všech pěti minutových segmentů z celého záznamu |
| SDNN index | ms | Průměr standardních odchylek všech NN intervalů všech 5 minutových segmentů z celého záznamu |
| SDSD | ms | Standardní odchylka rozdílů po sobě jdoucích NN intervalů |
| RMSSD | ms | Druhá odmocnina průměru umocněných rozdílů po sobě jdoucích NN intervalů |
| NN50 | - | Počet intervalů s rozdílem po sobě jdoucích NN intervalů větším než 50 ms |
| pNN50 | % | Parametr NN50 dělený celkovým počtem NN intervalů |

2.6 Geometrické metody

Naměřená série NN intervalů může být také převedena do geometrických vzorů (Lorenzova křivka NN intervalů nebo R-R intervalů, hustota distribuce délky NN intervalu atd.). Pro hodnocení variability srdečního rytmu se používá jednoduché pravidlo založené na geometrických vlastnostech výsledného vzoru. Na hodnocení geometrických metod se používají tři základní postupy [8]:

- základní měření geometrických modelů je převedeno na rozsah HRV
- geometrický model je interpolován matematicky definovaným tvarem (např. aproximace histogramu trojúhelníkem nebo aproximace histogramu exponenciální křivkou)
- geometrický vzor je rozdělen do několika tvarových kategorií, které reprezentují různé třídy HRV (např. lineární, eliptické, trojúhelníkové tvary Lorenzovy křivky)

Pro analýzu geometrických metod se používá sekvence NN intervalů, které je nutno převést na diskrétní stupnici, která není ani příliš jemná ani příliš hrubá. Nejběžněji využívanou geometrickou metodou je převedení měřeného úseku NN intervalů na histogram a následné výpočty založené na tomto zobrazení [8].

Mezi hlavní výhody geometrických metod patří jejich necitlivost k analytické kvalitě NN intervalů. Mezi nevýhody se řadí potřeba dostatečného množství NN intervalů ke konstrukci geometrických vzorů. Geometrická analýza využívá dvacetiminutové záznamy, lepší však je použít záznamy celodenní. Krátkodobé záznamy HRV nejsou pro hodnocení analýzy variability srdečního rytmu vhodné [8].

2.7 Entropie

V klasické fyzice je entropie fyzikálního systému přímo úměrná množství energie dosažené prací. Entropie vychází z druhého zákona termodynamiky, který říká, že entropii zvyšuje, v izolovaném systému, jakákoliv mechanická práce. i

V informační teorii entropie kvantifikuje informační obsah komprimované zprávy. Kvalitu komprese lze vyjádřit kompresním poměrem. V případě bezztrátové komprese je nejlepší kompresní poměr vyjádřen nejnižší možnou entropií komprimované zprávy.

V obecném smyslu entropie kvantifikuje neuspořádanost nebo chaos. Entropie je tedy definována jako míra neuspořádanosti systému a je možné na ni pohlížet a měřit ji jako chaos a dezorganizaci systému.

2.7.1 Entropie a tři zákony termodynamiky

První zákon termodynamiky

První zákon termodynamiky je zákon zachování energie. V uzavřeném izolovaném systému se celkový obsah energie nemění, energie nevzniká ani nezániká, pouze mění podobu. Zákon zachování energie však k hlubšímu pochopení nestačí [39].

Druhý zákon termodynamiky

Podle druhého termodynamického zákona se mechanická práce přeměňuje na teplo, přičemž v opačném smyslu to neplatí. Pokaždé při vykonávání práce se část energie ztrácí ve formě tepla. Při všech přeměnách energie dochází ke ztrátám a k postupné degeneraci energie a nárůstu entropie. Druhý zákon termodynamiky, zákon o vzrůstu entropie, popisuje tuto veličinu jako extenzivní složku tepla. Entropie popisuje degradaci tepla, ke které dochází u nevratných změn. Degradaci lze chápat jako ubývání schopnosti konat práci.

Entropie je stavovou veličinou. Změna entropie závisí pouze na počátečním a konečném stavu. Entropie může při samovolných změnách izolovaných systémů pouze zůstat beze změn, nebo růst [39].

Třetí termodynamický zákon

Při teplotě absolutní nuly $T = 0 \text{ K}$ ($T = -273,15 \text{ °C}$) nabývá entropie pro všechny termodynamické systémy téže hodnoty, kterou je možno položit rovnu nule. Tato teplota má za následek naprosté znehybnění částic, takže se v systému nevyskytují žádné volné elektrony, žádný pohyb a žádný chaos. Absolutní nulová teplota je mezní teplotou, k níž se můžeme velmi těsně přiblížit, ale nemůžeme ji dosáhnout [39].

2.7.2 Entropie v informační teorii

Entropie je ústředním pojmem informační teorie. Entropie vyjadřuje množství informace obsažené ve zprávě. Například zpráva „aaaaaaaa“ neobsahuje mnoho informace. Může tak být zkrácena na: „9a“. Většina původní zprávy je tudíž nadbytečná. Zpráva „acd box mth“ obsahuje více informací. Tato zpráva neobsahuje žádnou nadbytečnost ani pravidelnost. Proto je nezbytné, aby tato zpráva měla 9 znaků. Zpráva „bdabdabda“ leží mezi dvěma předchozími. Tato zpráva obsahuje některé nadbytečné informace, a proto je k předání informace třeba jen čtyř znaků: „3bda“ [15]. Entropie v informační teorii proto vyjadřuje míru komplexnosti zprávy nesené signálem.

Odhad entropie

Existují dva hlavní způsoby odhadu entropie. První přístup je odhad pravděpodobnosti výskytu částí zprávy statistickým způsobem a výpočet entropie z této pravděpodobnosti. Druhým způsobem je odhad entropie pomocí komprese [31].

Odhad entropie statistickým způsobem

Shannon v roce 1948 definoval entropii jako zdroj zprávy, která má n možných zpráv s pravděpodobnostmi p_1, \dots, p_n . Potom entropie zprávy E je [1]:

$$E_i = -\log_2 p_i \text{ [bit]}. \quad (10)$$

. Zpráva „dobrý den“ má vysokou pravděpodobnost výskytu, tím pádem nízký informační obsah. Zpráva s vysokou četností výskytu bude mít nízkou entropii Zpráva „tachykardie“ má v každodenním životě poměrně nízkou pravděpodobnost výskytu, zato zprostředkovává více informací [31]. Entropie této zprávy je vysoká.

Průměrná entropie E všech zpráv je nazývána zdroj zprávy, a vypočte se jako:

$$E = -\sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i \text{ [bit]}, \quad (11)$$

kde p je pravděpodobnost zprávy.

To tedy znamená, že entropie je závislá na míře výskytu zpráv, kterou můžeme pouze odhadnout [31].

Odhad entropie pomocí komprese

Kompresí dojde do značné míry k odstranění nadbytečných informací. Zachová se tak krátký úsek potřebné informace. Počet bitů binární reprezentace kódovaného úseku vyjadřuje horní mez entropie. Čím lepší je komprese, tím nižší bude entropie [31].

V oblasti komprese dat byla vyvinuta řada efektivních algoritmů. Jeden z prvních univerzálních algoritmů představili Ziv a Lempelv roce 1977 [15].

Využití entropie v analýze fyziologických signálů

Pro fyziologické signály obsahující nelineární dynamiku je nezbytné použít vhodné metody analýzy. Mezi doposud navrženými řešeními analýzy jsou i metody založené na výpočtu entropie. Během posledních let vzrostl zájem o tyto metody [5].

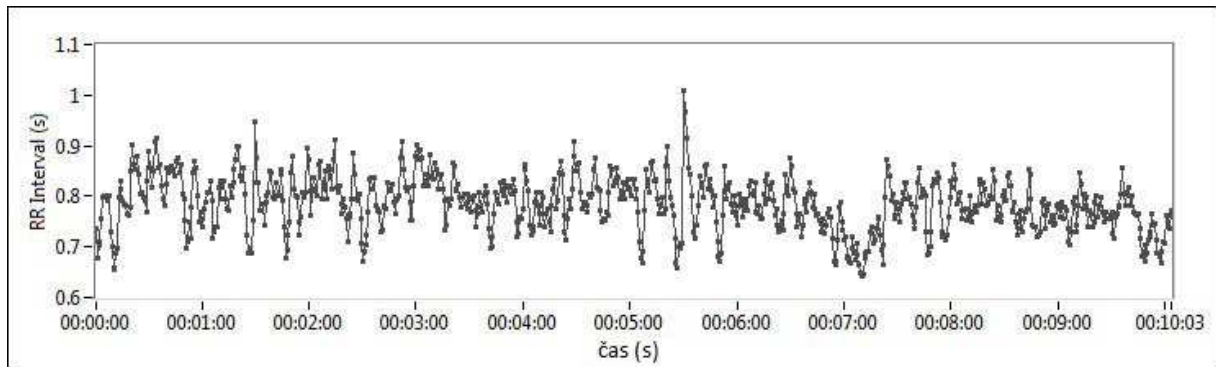
Významné rozdíly nepravidelnosti srdečních signálů, jsou klasifikovány a současně pozorovány s rozličnými diagnostickými metodami, shromažďující důležité fyziologické informace [5].

2.8 Analýza HRV pomocí entropie

V tomto případě může být za zprávu považován tachogram. Mezi HRV a entropií existuje totiž určitá spojitost. Entropii je možné popsat jako neuspořádanost signálu, HRV rovněž obsahuje možné neuspořádanosti. Entropií je tedy možné kvantifikovat tento signál.

2.8.1 Aktuální přístupy v analýze HRV pomocí entropie

Pojem variabilita srdečního rytmu je z hlediska neuspořádanosti entropií velmi podobný. Tachogram fyziologického srdce s množstvím variability má neuspořádaný a nerepetitivní charakter. Entropie tohoto tachogramu je vysoká. Naproti tomu patologický tachogram s nízkou variabilitou bývá uspořádaný a opakující se. Jeho entropie je tedy nízká. Entropii je proto užitečné použít jako měřítko variability srdeční frekvence [15].



Obrázek 2 HRV tachogram [38]

2.8.2 Přibližná entropie

Tuto metodu pro výpočet entropie ve své práci navrhl Pincus. Tato metoda se zabývá analýzou HRV využívající přibližnou entropii (ApEn) a úspěšně ji aplikoval na krátká a zašuměná data [30]. ApEn je měřítkem složitosti systému. Detekuje změny v základním chování srdečního rytmu a přiřazuje nezáporné číslo časové řadě s větší hodnotou variability odpovídající více složitým nebo nepravidelným datům.

Význam přibližné entropie spočívá v kvantifikaci míry neuspořádanosti HRV signálu. Jde o vyčíslení pravidelnosti a složitosti časových sérií. Ta má vyšší hodnotu v případě klesajících variací intervalu RR. Proto má přibližná entropie menší hodnotu pro abnormální srdeční frekvenci, což ukazuje na menší variabilitu srdečního rytmu.

Série s opakujícími se vzory je popsána malými hodnotami přibližné entropie, zatímco méně předvídatelné série poskytují větší hodnoty ApEn. Relativně nízké hodnoty ApEn mohou mít vztah k určité patologii [29][12].

Přibližná entropie je statistická veličina inspirována měřením chaotických systémů nepravidelných časových řad [30]. Vykazuje dobrou klasifikační výkonnost, i přestože datové sekvence nejsou příliš dlouhé. Metoda přibližné entropie umožňuje odlišit systémy s různým stupněm složitosti a byla aplikována na charakterizaci HRV plodu i dospělých i na další fyziologické signály [5].

Princip výpočtu přibližné entropie

Přibližná entropie měří míru výskytu hodnot závislých na předchozím vstupu. Z vysokých hodnot však plyne nízká předvídatelnost a pravidelnost. Model ApEn využívá vstup o délce N , pevně stanovený počet předchůdců m a pevně stanovený parametr

podobnosti tolerance r [5]. Podobnost tolerance r určuje, nakolik se dvě sekvence mohou lišit, zatímco jsou považovány za shodné [15].

Přibližná entropie je počítána jako logaritmus podílu relativní prevalence opakujících se vzorců délky m ku vzorci s délkou $m+1$ [11].

Vstupním parametrem je hodnota velikosti vektorů srovnávaných ve vybrané oblasti RR intervalu. Jsou dány $N-m+1$ vektory o m složkách ze vstupních dat:

$$R_m(i) = [RR(i), RR(i+1), \dots, RR(i+m)]. \quad (12)$$

Vektor $R_m(i)$ reprezentuje sekvenci m po sobě jdoucích RR_i hodnot začínajících číslem i . Dva vektory $R_m(i)$ a $R_m(j)$ jsou si podobné, jestliže absolutní rozdíl mezi každým párem odpovídajících si skalárních složek je menší než $r \cdot SDNN$. Přibližná entropie je pak spočítána jako:

$$ApEn(r, m) = \ln \left[\frac{C^m(r)}{C^{m+1}(r)} \right] [5], \quad (13)$$

kde $C^m(r)$ vyjadřuje pravděpodobnost nalezení sekvence o určitém m , což je délka vzorku pro predikci, parametr r pak značí kritérium podobnosti. Vysoký stupeň pravidelnosti znamená, že sekvence, kterou jsou podobné na m bodech, budou pravděpodobně podobné také na $m+1$ bodech, toto je však nepravděpodobné pro nepravidelné časové řady. Tyto nízké hodnoty ApEn odrážejí vysokou pravidelnost.

Výběr parametrů přibližné entropie

Při analýze HRV signálu je vhodné stanovit vzorec s délkou m rovnou 1, 2, nebo 3. Změny získané ve výsledcích s těmito hodnotami nejsou příliš patrné [30][12][6].

Hodnotu parametru podobnosti tolerance r Pincus doporučuje mezi 10% a 25% standardizované odchylky dat [30][27]. Lepších výsledků bylo však dosaženo použitím pevného parametru [12]. Nastavení parametru podobnosti tolerance r na jedno procento směrodatné odchylky dat by mohlo činit metodu citlivou na odlehlé hodnoty [6]. K odstranění většiny šumu v datech, by r mělo být větší než úroveň šumu [5].

Typicky používaná hodnota pro počet vzorků signálu N je od 100 do 5000 vzorků [28].

I přesto, že toto měření bylo často využíváno, má významné nedostatky [11]. Např. vstup musí mít určitou minimální délku. Pincus [26] navrhuje nejméně 1000 hodnot. Richman a Moorman [11] zdůrazňují, že ApEn je na délce vstupu silně závislý [15].

2.8.3 Vzorková entropie

Vzorková entropie (SampEn) je metoda navržená pro zkoumání dynamiky srdeční frekvence. Tuto metodu vyvinuli Richman a Randall jako zlepšení metody ApEn, avšak vzorková entropie je orientační entropii velice podobná [13]. Metoda SampEn poskytuje lepší vyhodnocení pravidelných časových řad.

Hlavní rozdíly ve srovnání s ApEn jsou následující [5]:

1. V algoritmu se neprovádí srovnání každého vzorového vektoru se sebou samým a algoritmus nepočítá vlastní shody
2. Algoritmus nepoužívá vzorec při odhadu podmíněné pravděpodobnosti, a proto je pravděpodobnost měření přímo získaná jako přirozený algoritmus podmíněné pravděpodobnosti místo poměru logaritmického součtu

Vzorková entropie je definována jako negativní přirozený algoritmus podmíněné pravděpodobnosti. Dvě podobné sekvence na m bodech zůstávají podobné i na $m+1$ bodech. Přičemž vlastní shody nejsou zahrnuty do výpočtu pravděpodobnosti. Nižší hodnota SampEn znamená více podobností v časové řadě [5].

Model zahrnuje srovnání vzorového vektoru se sebou samým. Pravděpodobnosti tak nejsou nikdy nulové.

SampEn měří složitost signálu stejným způsobem jako ApEn. Nicméně závislost počtu vzorků N a podobnosti tolerance r je odlišná. Jestliže se podobnost tolerance r zvyšuje, SampEn monotónně klesá. Při analýze časové řady více než 200 datových bodů je však interval spolehlivosti výsledků příliš velký. Jestliže jsou hodnoty podobnosti tolerance r a počtu vzorků N vysoké, SampEn a ApEn poskytují podobné výsledky [5].

Princip výpočtu vzorkové entropie

Vzorková entropie je velmi podobná entropii přibližné. Hlavní rozdíl mezi ApEn a SampEn je, že SampEn nepočítá s vlastní shodou. Hodnoty vzorkové entropie jsou vypočítány jako:

$$SampEn(m, r) = -\ln (A/B) [5], \quad (14)$$

kde, B představuje celkový počet shod šablon délky m , A představuje celkový počet shod šablon délky $m+1$.

2.8.4 Víceúrovňová entropie

Víceúrovňovou entropii (MSE) navrhl Costa a kol. Signál je v průběhu analýzy rozdělen pomocí různých koeficientů do bloků o velikosti τ [15].

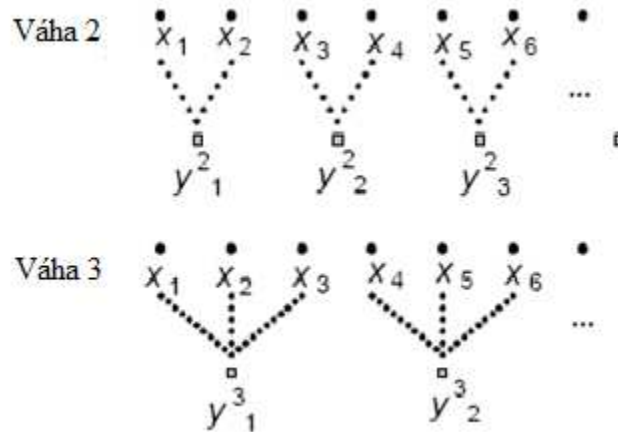
Hodnoty entropie jsou počítány v různých úrovních signálu. Hodnoty entropie jsou studovány v každé úrovni signálu zvlášť, protože patologické stavy nemusí měnit variabilitu srdeční frekvence pro všechny rozsahy korelací [16]. Entropie se zvyšuje se stupněm neuspořádanosti a pro náhodné systémy je maximální. Nárůst entropie není však vždy spojen se zvýšením složitosti [5].

S tímto přístupem může být srovnána analýza ve frekvenční oblasti. Podvzorkování odstraní vyšší frekvence ze signálu. Entropie je pak ovlivněna pouze zbývajícím nízkou frekvencí. Avšak žádná frekvenční pásma nemohou být izolována, jsou pouze zkoumány frekvence pod určitou hranicí. I tato metoda obsahuje některé z nevýhod metody ApEn. Zvláště rozhodující je doba signálu. Costa a kol. použili 2000 hodnot. Pro získání 20 000 srdečních úderů by měla být délka záznamu alespoň 5 hodin [15].

Víceúrovňová entropie umožňuje analýzu fyziologických časových řad v různém časovém měřítku [17][18][19]. Tato metoda používá k analýze stejná entropická měření jako orientační i vzorková entropie [5].

Princip výpočtu víceúrovňové entropie

Víceúrovňová entropie vychází z entropie vzorkové a právě tu používá i k výpočtu. K výpočtu je použito podvzorkování a to z důvodů možné závislosti jednoho vzorku na vzorku předchozím. Podvzorkováním se tedy omezí možná závislost vzorků na sobě samých. Vstupními parametry této metody jsou m , r a τ , které značí časovou prodlevu (podvzorkování).



Obrázek 3 Obrázek znázorňující princip podvzorkování [5]

Výpočetní algoritmus

Je dána časová řada $x_1, \dots, x_i, \dots, x_N$, ze které je následně získána podvzorkovaná řada $\{y(\tau)\}$ s tímto postupem:

- originální časová série je rozdělena na nepřekrývající se okna o délce τ
- v každém okně je získán průměr vzorků
- každý element podvzorkované časové série $y_j(\tau)$ je počítán podle rovnice

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, 1 \leq j \leq N/\tau [5], \quad (15)$$

kde $y_j^{(\tau)}$ znamená nový bod y na pozici j s váhou τ , x je prvek časové řady a N je počet prvků časové řady. Jestliže je váha τ rovna jedné, pak $\{y\}$ je originální časová řada. Délka každé podvzorkované časové řady se rovná délce originální časové série dělané váhovým faktorem τ . Nakonec je entropie spočítána pro každou podvzorkovanou řadu.

Pro každou váhu požaduje metoda MSE adekvátní délku dat k získání spolehlivého výsledku. Obvyklá délka časové řady pro váhu s faktorem 20 je 2×10^4 . Z toho plyne, že podvzorkovaná série by měla mít alespoň 1000 vzorků.

2.8.5 Vzájemné srovnání metod pro analýzu HRV pomocí entropie

Přibližná entropie (ApEn) je statistická metoda, která charakterizuje míru neuspořádanosti časové řady. ApEn bylo v posledních letech používáno ke studiu HRV

signálu se slibnými výsledky. Tato statistika poskytuje dobré odhady z nepříliš velkého množství vzorků. V zásadě je ApEn dobrý nástroj, ale odlehle hodnoty ve skutečnosti mohou bránit volbě parametru r . Parametr r není příliš ovlivněn šumem a může být použit jak u deterministických, tak u stochastických procesů, což je dostatečné pro studium biologických signálů. Nicméně ApEn je závislý na délce dat, a proto v mnoha případech postrádá uplatnění [5].

Vzorková entropie (SampEn) je statistická metoda navržená tak, aby minimalizovala nevýhody předchozí metody. Její algoritmus při výpočtu pravděpodobnosti eliminuje vlastní shody. Tímto je dosaženo snížení chyb, a proto je také snížena závislost na délce dat. SampEn tedy představuje relativně dobré řešení, za okolností, kdy ApEn není vhodný k analýze [5].

Zatímco předchozí metody jsou založeny na jednoduché analýze, víceúrovňová metoda (MSE) umožňuje analýzu fyziologických dat časové řady v různém časovém měřítku [5].

Tyto tři metody nejsou nekorelované, každá z nich je založena na předchozí, navzájem jsou však nezávislé, takže při aplikaci přinášejí odlišné výsledky [5].

2.9 Užitečnost entropie v analýze HRV

Popsané metody analýzy HRV založené na entropii jsou zaměřené na zdůraznění specifických aspektů složitosti zkoumaného HRV signálu, jako jsou určité cykly a délky vzorců. Celková entropie v teoretické informační podobě se používá zřídka. Existuje totiž řada účinných metod výpočtu aproximací celkové entropie, které umožňují lépe kvantifikovat cykly HRV signálu a klasifikovat vzorce HRV úseků. Entropie se odhaduje pomocí statistických a optimalizačních kompresních metod [15]. Avšak použití metod aproximace celkové entropie zahrnuje několik nevýhod. Během výpočtu vstupní signál prochází několika kroky zpracování, které požadují interpolaci a odhad. To způsobuje určitou míru chyby a odchylky [15]. Dalším omezením je srovnání mnohorozměrných klasifikačních tříd, které není často systematické. Nicméně rozpoznání teoretických vzorců nabízí řadu optimalizovaných klasifikačních přístupů [15].

Při analýze HRV pomocí entropie se hodnotí její užitečnost. Kritéria pro posouzení užitečnosti entropie v analýze HRV jsou následující:

1. Statistická významnost rozdílů entropie mezi infarktovými a kontrolními skupinami
2. Infarktová klasifikace míry entropie HRV a kvantifikace úbytku entropie v ischemických signálech

3. Obsah a složitost HRV signálu, klasifikovaná na základě entropie na bázi rozhodovacích stromů
4. Konzistence a spolehlivost odhadu entropie
5. Robustnost odhadu entropie proti kolísání vstupního signálu a šumu

2.10 Vztah entropie a ischemie

Metody založené na entropii se jeví jako užitečný nástroj při studiu srdečních signálů a její možné aplikace jako klinické nástroje pro diagnostiku či predikci různých srdečních patologií [12][18]. Bylo dokázáno, že entropie je vhodná ke klasifikaci poinfarktových stavů, protože umožňuje hodnotit autonomní činnost srdce [15]. Problém klasifikace poinfarktových (jedinců, kteří již infarkt myokardu prodělali a zdárně vyléčili) a zdravých jedinců je náročný, HRV totiž charakterizuje funkční stav srdce. Srdce, které se dobře zotaví z infarktu, může být v dobrém stavu i po prodělané nemoci. Problém klasifikace mezi vysoce rizikovými a nízko rizikovými poinfarktovými pacienty je příhodné vyřešit pomocí entropie. Vysoce riziková pacienta mají sníženou autonomní činnost, která se v entropii odráží. Nízko riziková pacienta mají dobrý funkční stav, podobný jako u zdravých osob, což se odráží vysokou entropií. Vysoce riziková a nízko riziková pacienta by se měli překrývat méně[15]. Lze tedy očekávat, že entropické parametry HRV kontrolní a infarktové skupiny se budou překrývat [15].

Ischemická choroba srdeční

Pro srdeční svalovinu je důležitý neustálý přísun kyslíku a živin k udržení její funkce a vitality. Jestliže tomu tak není, dochází k nedokrvení myokardu, které může vyústit až v ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Projevy onemocnění jsou široké – od asymptomatické (bezpříznakové) ICHS, přes přechodnou ischemii (obvykle se projevující anginou pectoris - bolestí na hrudníku), ischemickou nekrózu - odumření srdeční svaloviny (infarkt myokardu) až po srdeční selhání a náhlou smrt.

Téměř vždy je příčinou ateroskleróza neboli kornatění koronárních tepen. Princip vzniku aterosklerózy spočívá v ukládání tukových látek do stěny tepen. Po narození má člověk tepny hladké, elastické, které krvi nekladou velký odpor. Postupem věku v cévních stěnách vznikají tzv. lipidové proužky. Časem se vyvíjí aterosklerotický plát různé velikosti a usazuje se v něm vápník. Dalším narůstáním může dojít až k úplné obstrukci - ucpání tepny. Některé aterosklerotické pláty jsou na povrchu tvrdé a uvnitř obsahují měkké tuky. Dojde-li k prasknutí tvrdšího obalu, tuky uvnitř se dostanou do kontaktu s krví, což zapříčiní vznik krevní sraženiny [9].Spouštěcím mechanismem ICHS může být námaha, jídlo, nebo třeba stres [1].

Dochází-li k těmto změnám pomaleji - stabilní, chronická ICHS, mohou cévy reagovat vytvořením kolaterálního - bočného oběhu. To znamená, že při nedostatku kyslíku začnou cévy mezi sebou vytvářet nové spojky nebo se rozšíří ty, které jsou přítomny již od narození a jsou pouze nefunkční. Tímto způsobem se dostane okysličená krev z jiných cév i do míst, která jsou až za postiženým úsekem tepny [9].

Základní vyšetření při ICHS

Vyšetření se provádí pomocí EKG, ale v některých případech se na klidovém EKG neprojeví žádné změny a je nutné provést tzv. Holterovu monitoraci nebo opět zopakovat EKG s odstupem dvou týdnů. K základnímu vyšetření ICHS patří tzv. echokardiografie, kdy se zobrazuje srdce pomocí ultrazvuku. Mezi zátěžové metody patří bicyklová ergometrie. V podstatě se jedná o zátěžové vyšetření na ergometru nebo se provádí zátěžový test na běžícím páse. K odhalení stenóz nebo uzávěru se používá vyšetření pomocí kontrastní látky, kdy lékař zobrazí koronární řečiště [1].

Variabilita srdečního rytmu umožňuje zobrazit průběh signálu srdeční aktivity, který je získán pomocí EKG. Ischemická choroba srdeční patří v zemích západního světa k nemocem s nejvyšší četností. Za tímto účelem je dobré zjistit, jak se ICHS projevuje v HRV. Proto se touto problematikou zabývá celá řada odborných publikací i tato diplomová práce se tomuto tématu věnuje.

3 Experimentální záznam dat

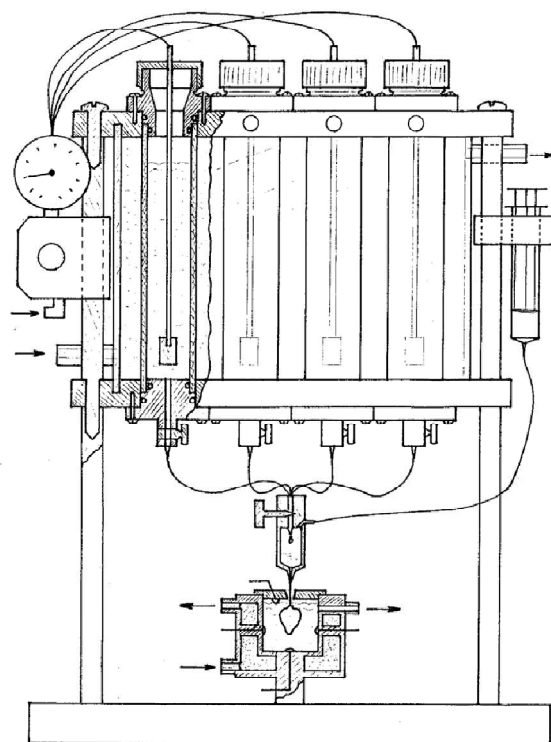
Pro experiment byli použiti dospělí samci králíků. Po celkové anestezii byla srdce rychle vyjmuta z hrudní dutiny a následně perfundováno podle Langendorffa Krebs-Heinseleitovým roztokem ($1,25 \text{ mM Ca}^{2+}$, 37°C) [21]. Langendorfovův perfuzní systém, který zobrazuje Obrázek 4, umožňuje provádět experimenty na spontánně bijících srdcích různých druhů laboratorních zvířat. Tento způsob perfuze je vhodný pro homotermní zvířata s koronárním cévním systémem. Spočívá v prokrvení srdce okysličeným roztokem obsahující všechny potřebné látky a ionty. Srdce je napojeno přes kanylu zavedenou do vzestupné aorty.

Nejprve byla srdce v lázni po dobu 30 minut stabilizována, tato doba slouží jako kontrola. Experiment se skládá ze sedmi fází: 15 minutovou kontrolu následují tři fáze po sobě jdoucích globálních ischemií: zástava perfuze na 10 minut střídaná stejně dlouhými fázemi reperfuzními. Tato část měřeného signálu byla použita jako první ischemická fáze. Následně byl znovu aplikován kyslík po dobu 15 minut. Tato část měřeného signálu byla použita jako první perfuzní perioda [37]. Celkem byly zaznamenány tři EG signály s dobou trvání přibližně dvě hodiny. Poté byly signály rozděleny celkem do 7 částí v programovém prostředí Matlab R2006a. První část se nazývá kontrolní a trvá 15 minut, po ní následuje první ischemická perioda, která trvá deset minut, tuto periodu následuje perioda reperfuzní a trvá rovněž 10 minut. Tato ischemická a reperfuzní perioda se opakuje ještě celkem dvakrát, což znamená, že jsou celkem tři tyto periody tři, jak dokládá Tabulka 2.

Tabulka 2 Chronologicky po sobě jdoucí fáze experimentu

| Kontrolní | Isch. 1 | Rep. 1 | Isch. 2 | Rep. 2 | Isch. 3 | Rep. 3 |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 15 min. | 10 min. | 10 min. | 10 min. | 10 min. | 10 min. | 10 min. |

Pomocí akviziční karty a specializovaného software byly zaznamenávány tři ortogonální elektrogramy. EG signál byl měřen bezdotykovou metodou [21]. Tři Ag-AgCl diskové elektrody byly umístěny ve třech navzájem kolmých směrech x,y, z ve stěnách vaničky, která je součástí perfuzního systému. Každé izolované srdce bylo v lázni umístěno stejným způsobem.



Obrázek 4 Langendorfův perfuzní systém [36]

Z nasnímaného EG signálu se nejprve detekují R vlny. Následně z jednotlivých detekcí R vln vzniká tachogram. Ovšem před samotnou analýzou je nutné data zkontrolovat. Subjektivní kontrolu těchto dat provádí lékař pro odstranění arytmií ze signálu.

4 Analýza dat

Cílem této práce je vyhodnotit změny HRV způsobené globální ischemií pomocí entropie a parametrů HRV v časové oblasti.

Bylo hodnoceno sedm záznamů srdeční aktivity králíků. Postup experimentálního záznamu srdeční aktivity je popsán v kapitole Experimentální záznam dat. Ke srovnání změn mezi kontrolní, reperfuzní a ischemickou fází HRV srdečních záznamů je použita entropie. Při hodnocení HRV pomocí entropie lze vyjít z předpokladu, že pravidelný systém má nízkou entropii, zatímco čím více se systém stává nepravidelnějším, tím víc v něm entropie narůstá [5]. Čím pravidelněji srdce bije, tím je entropie nižší, naopak, je-li entropie vysoká, lze usuzovat vyšší srdeční variabilitu.

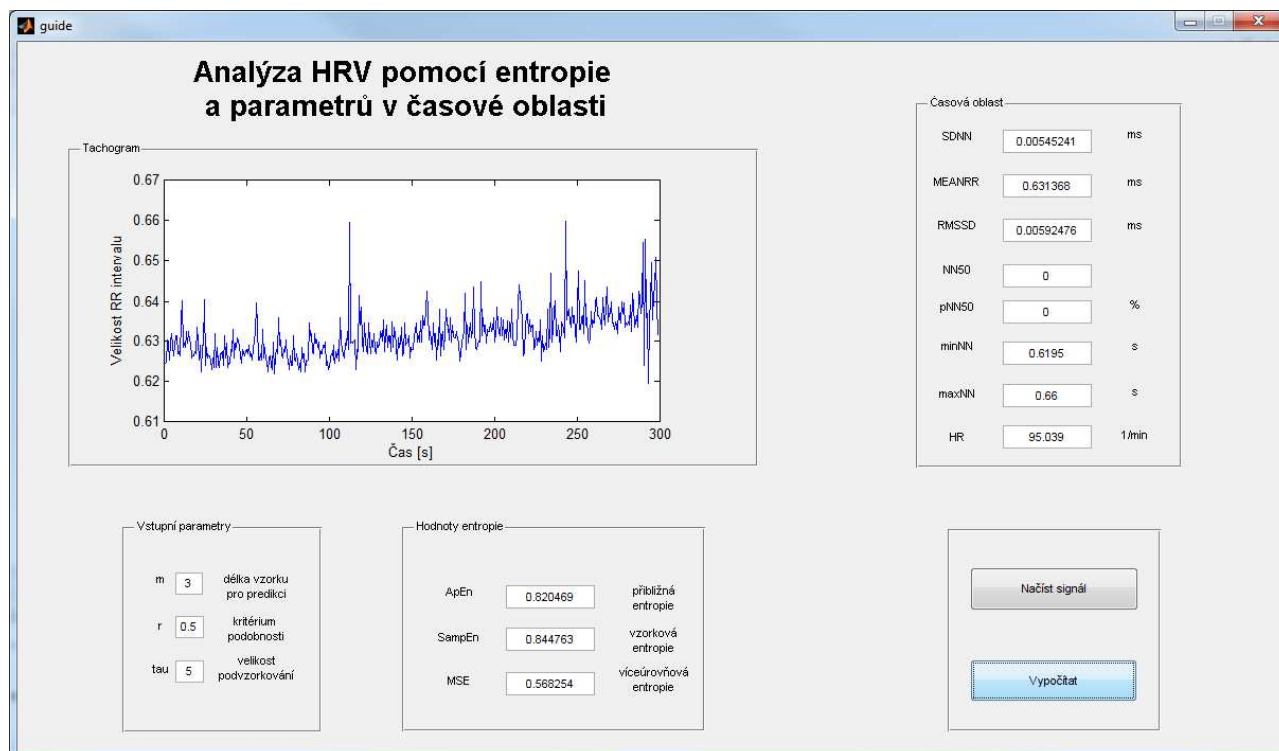
Analýza HRV pomocí entropie byla zkoumána třemi různými přístupy a to pomocí přibližné entropie, vzorkové entropie a pomocí víceúrovňové entropie.

4.1 Grafické uživatelské prostředí (GUI)

Pro hodnocení změn entropie a parametrů v časové oblasti bylo vytvořeno grafické uživatelské prostředí. Po spuštění programu se objeví okno aplikace Obrázek 5. V levé horní části je situován tachogram vybraného signálu.

Na pravé straně je oblast určená pro výpočet HRV parametrů pro časovou oblast. V této oblasti je počítán parametr SDNN, MEANRR, RMSSD, nn50 a pNN50. Pod grafem zobrazujícím tachogram se nachází oblast pro zadávání vstupních parametrů m a r pro přibližnou entropii a vzorkovou entropii a pro víceúrovňovou entropii je zde i parametr τ .

Pro výpočet entropie je nutné nejprve vybrat signál, který bude pro analýzu použit. Po načtení signálu je nutné zadat vstupní hodnoty. Po zadání těchto parametrů stačí kliknout na tlačítko „Vypočítat“, které se nachází pod oblastí pro časovou oblast a hodnota entropie se vypočítá. Zároveň s hodnotou entropie se zobrazí i hodnoty typické pro analýzu variability srdečního rytmu v časové oblasti. Je tak možné porovnat výsledky z časové oblasti a výsledky z nelineární oblasti mezi sebou.



Obrázek 5 Grafické uživatelské prostředí

V programu lze kdykoliv přistoupit k výpočtu hodnot entropie jiného signálu, stačí pouze kliknout na tlačítko „Načíst signál“.

4.2 Analýza HRV pomocí parametrů v časové oblasti

Součástí zadání diplomové práce je analýza změn HRV v časové oblasti. Pro analýzu byly vybrány následující parametry: MEAN RR, pNN50, NN50, RMSSD, HR a max-min. Pro analýzu parametrů v časové oblasti byl použit stejný postup zpracování naměřených dat jako v případě analýzy HRV pomocí entropie. Nejprve byly vypočítány hodnoty pro jednotlivé parametry. Hodnoty těchto parametrů byly následně přepočítány vůči 100 % kontrolní fáze a následně byla takto získaná data vynesena do krabicových grafů. Z krabicových grafů bylo učiněno srovnání analýzy HRV pomocí entropie i parametrů v časové oblasti.

4.2.1 MEAN RR

Tabulka 3 zobrazuje hodnoty parametru MEAN RR.

Tabulka 3 Hodnoty HRV získané výpočtem parametru MEAN RR

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | MEAN RR [s] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | 0,491 | 0,3705 | 0,3302 | 0,3487 | 0,38 | 0,3367 | 0,3035 | |
| ischemická 1 | 1,2194 | 0,6828 | 0,6314 | 0,5264 | 0,657 | 0,5317 | 0,678 | |
| reperfuzní 1 | 1,3 | 0,7473 | 0,6667 | 0,5638 | 0,6968 | 0,6442 | 0,6658 | |
| ischemická 2 | 0,9918 | 0,6841 | 0,6511 | 0,5008 | 0,6911 | 0,481 | 0,6414 | |
| reperfuzní 2 | 1,8474 | 0,7549 | 0,6491 | 0,5172 | 0,742 | 0,5635 | 0,7041 | |
| ischemická 3 | 1,8484 | 0,6793 | 0,6942 | 0,4696 | 0,6928 | 0,4614 | 0,6215 | |
| reperfuzní 3 | 1,7451 | 0,7201 | 0,6855 | 0,4865 | 0,7519 | 0,5572 | 0,6784 | |

Vypočtené hodnoty parametru MEAN RR, které zobrazuje Tabulka 3 byly přepočítány na procentní podíl vůči kontrolní fázi a jsou vyneseny v Tabulka 4.

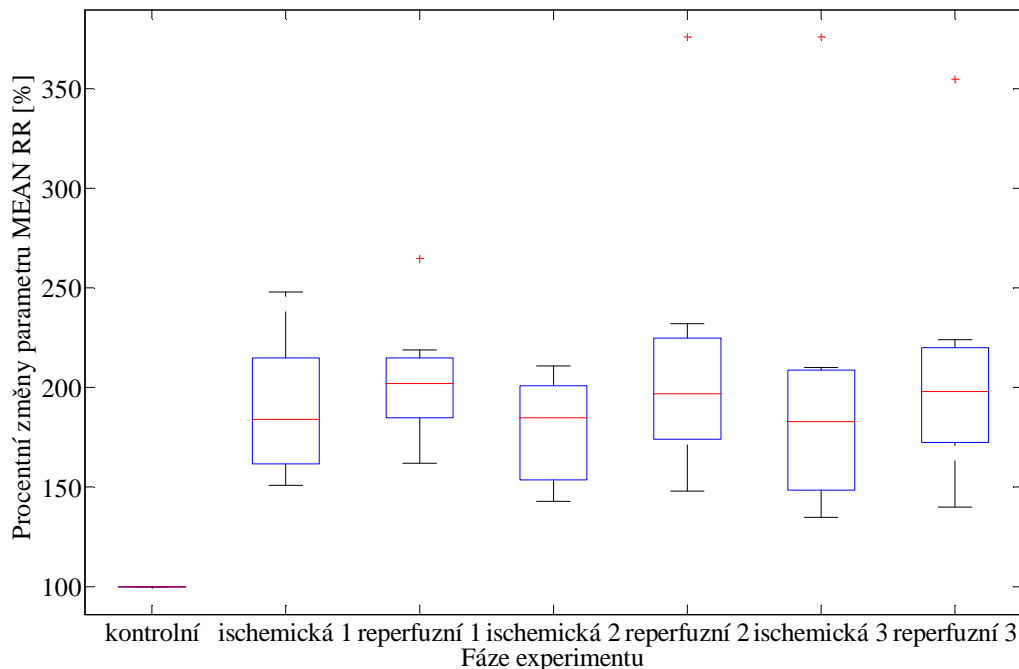
Tabulka 4 Hodnoty parametru MEAN RR přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | MEAN RR [%] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ischemická 1 | 248 | 184 | 191 | 151 | 173 | 158 | 223 | |
| reperfuzní 1 | 265 | 202 | 202 | 162 | 183 | 191 | 219 | |
| ischemická 2 | 202 | 185 | 197 | 144 | 182 | 143 | 211 | |
| reperfuzní 2 | 376 | 204 | 197 | 148 | 195 | 167 | 232 | |
| ischemická 3 | 376 | 183 | 210 | 135 | 182 | 137 | 205 | |
| reperfuzní 3 | 355 | 194 | 208 | 140 | 198 | 165 | 224 | |

Hodnoty parametru MEAN RR byly vyneseny ve formě krabicových grafů zobrazuje, které Obrázek 6. Krabicový graf zobrazující data z kontrolní fáze ukazuje pouze medián, jeho hodnota je 100%. Druhý krabicový graf zobrazuje první ischemickou fázi, medián odpovídá hodnotě 184 %. Hodnota dolního kvantilu je 162 %. Hodnota horního kvantilu je 215 %. Třetí krabicový graf zobrazuje první fázi reperfuzní, hodnota mediánu je 202 %. Hodnota dolního kvantilu je 185 %, zatímco hodnota horního kvantilu je podobná jako u předchozí fáze, tedy 215 %. Čtvrtý krabicový graf zobrazuje druhou fázi ischemickou, medián nabývá hodnoty 185 %. Dolní kvantil klesl na hodnotu 153 %, hodnota horního kvantilu je 201 %. Pátý

krabicový graf zobrazuje druhou fázi reperfuze, hodnota mediánu je 197 %. Hodnota dolního kvantilu je 174 %. Horní kvantil nabývá hodnoty 225 %. Šestý krabicový graf zobrazuje třetí fázi ischemické, hodnota mediánu je 183 %. Hodnota dolního kvantilu je 148 %, hodnota horního kvantilu je 209 %. Poslední krabicový graf zobrazuje třetí fázi reperfuze, hodnota mediánu je 198 %. Hodnota dolního kvantilu je 172 %. Hodnota horního kvantilu je 220 %.

Hodnoty mediánu jednotlivých fází oscilují kolem hodnoty 200 %. Jenom hodnota fáze kontrolní je 100 %. Hodnoty mediánu fází reperfuze jsou vždy vyšší než hodnoty mediánu fází ischemických. Všechny krabicové grafy mají téměř normální rozložení, neboť hodnoty mediánu jsou zhruba uprostřed krabicových grafů. Výrazněji se přiklání medián k hornímu kvantilu jen u druhé fáze ischemické.



Obrázek 6 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru MEAN RR

Významný statistický rozdíl je mezi fází kontrolní a hodnotou všech fází ischemických a reperfuze. Změna pozorovaného parametru je statisticky významná na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. K vyhodnocení statistické významnosti bylo nejdříve použito statistické metody Friedmanovy ANOVA, $p = 0,0011$, data jsou tedy statisticky významná. Tento statistický rozdíl byl spočítán pomocí Post-hoc test jedno faktorové ANOVY.

NN50

Tabulka 5 Hodnoty parametru NN50 Tabulka 5 zobrazuje hodnoty změn HRV v časové oblasti parametru NN50.

Tabulka 5 Hodnoty parametru NN50

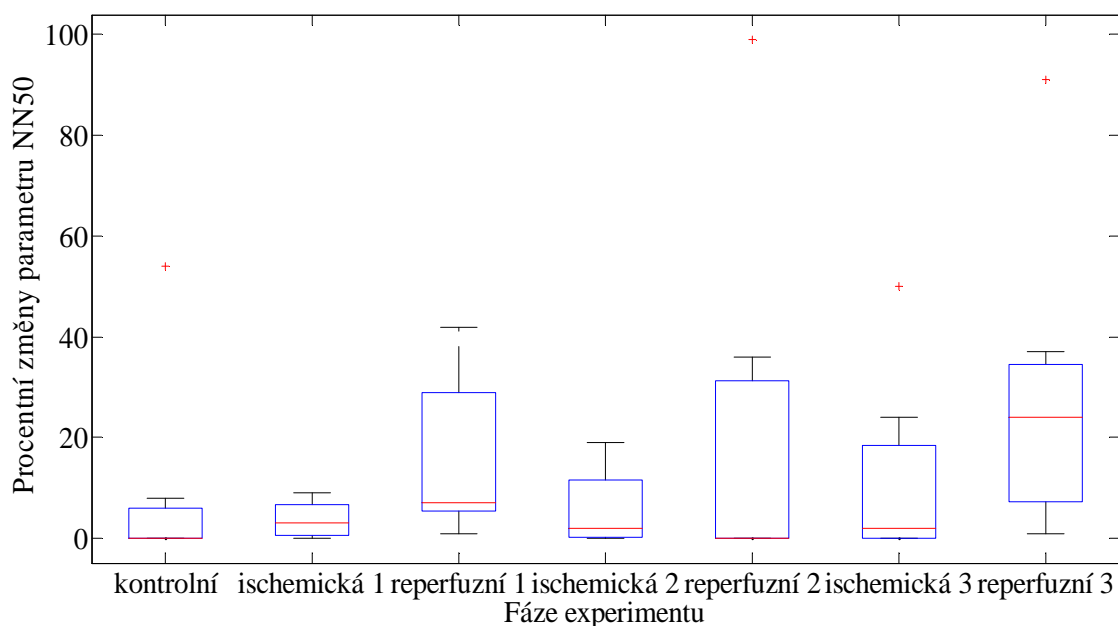
| | | Signál | | | | | | |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| NN50 | | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| Fáze experimentu | kontrolní | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 54 | 8 |
| | ischemická 1 | 9 | 6 | 0 | 0 | 3 | 2 | 7 |
| | reperfuzní 1 | 7 | 42 | 17 | 1 | 33 | 5 | 7 |
| | ischemická 2 | 13 | 1 | 0 | 0 | 2 | 7 | 19 |
| | reperfuzní 2 | 99 | 17 | 0 | 0 | 36 | 0 | 0 |
| | ischemická 3 | 50 | 0 | 24 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | reperfuzní 3 | 91 | 11 | 24 | 1 | 37 | 27 | 6 |

Hodnoty parametru NN50 byly vyneseny do krabicového grafu, který zobrazuje Obrázek 7. Hodnoty parametru NN50 nebyly přepočítány na procentní podíl vůči kontrolní fázi, parametr NN50 je pro prvních 5 králíků v kontrolní fázi roven nule.

První krabicový graf zobrazuje kontrolní fázi, medián této fáze je roven nule. Hodnota dolního kvantilu je stejná jako medián, tedy nula. Hodnota horního kvantilu je rovna 6. Druhý krabicový graf zobrazuje první fázi ischemickou, hodnota mediánu této fáze se rovná 3. Velikost dolního kvantilu odpovídá hodnotě 0,5. Hodnota horního kvantilu se rovná 6,75. Hodnota mediánu zobrazená ve třetím krabicovém grafu v první fázi ischemické se rovná 7. Hodnota dolního kvantilu se rovná 5,5, zatímco hodnota kvantilu horního se rovná 29. Další krabicový graf zobrazuje druhou fázi ischemickou, hodnota mediánu této fáze je rovna 2. Hodnota dolního kvantilu je nula, hodnota horního kvantilu je 11,5. Pátý krabicový graf zobrazuje druhou fázi reperfuzní, hodnota mediánu je rovna nule, taktéž i hodnota dolního kvantilu je rovna nule. Velikost hodnoty horního kvantilu je rovna 31. Šestý krabicový graf zobrazuje třetí fázi ischemickou, hodnota mediánu této fáze je rovna dvěma. Hodnota dolního kvantilu je rovna nule, hodnota horního kvantilu je rovna 18,5. Poslední krabicový graf zobrazuje třetí fázi reperfuzní, hodnota mediánu je rovna 24. Velikost dolního kvantilu odpovídá hodnotě 7,2, zatímco hodnota horního kvantilu se rovná 34,5.

Při pohledu na graf si lze všimnout vyšší variability i vyšších hodnot mediánu u reperfuzní fáze. Hodnoty mediánu jsou téměř ve všech případech příkloněny k dolnímu

kvantilu. Hodnota mediánu v první fázi ischemické a třetí fázi reperfuze leží však téměř uprostřed.



Obrázek 7 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru NN50

Rozdíly mezi fázemi experimentu pro parametr NN50 nejsou statisticky významné.

4.2.2 pNN50

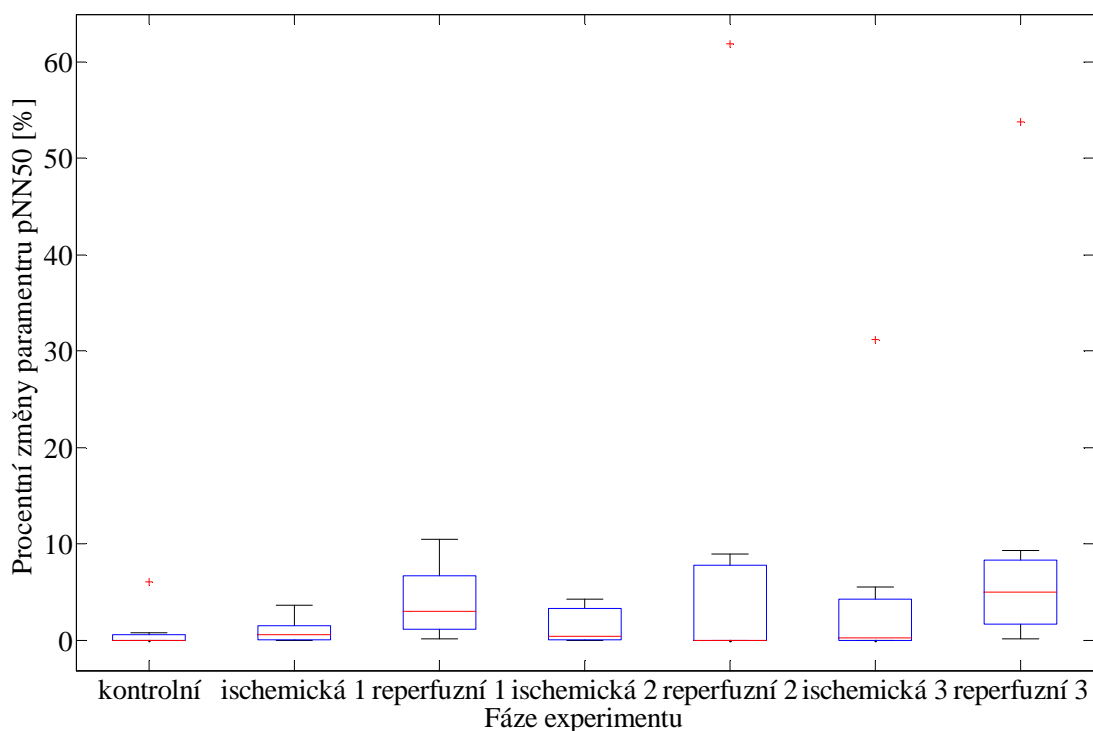
Tabulka 6 zobrazuje hodnoty pro parametr pNN50.

Tabulka 6 Hodnoty parametru pNN50

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | pNN50 [%] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6,0811 | 0,8122 |
| ischemická 1 | | 3,6885 | 1,373 | 0 | 0 | 0,6608 | 0,3559 | 1,5945 |
| reperfuze 1 | | 3,0702 | 10,5263 | 3,8031 | 0,189 | 7,7283 | 1,0799 | 1,5625 |
| ischemická 2 | | 4,3478 | 0,2299 | 0 | 0 | 0,464 | 1,1272 | 4,0948 |
| reperfuze 2 | | 61,875 | 4,3147 | 0 | 0 | 8,9776 | 0 | 0 |
| ischemická 3 | | 31,25 | 0 | 5,5814 | 0 | 0,4651 | 0,3091 | 0 |
| reperfuze 3 | | 53,8462 | 2,6634 | 5,5172 | 0,1629 | 9,3199 | 5,0373 | 1,3667 |

Hodnoty vypočítané pro parametr pNN50 byly vyneseny do krabicového grafu, zobrazeného na Obrázek 8. Hodnoty pro tento parametr nebyly přepočítány tak, jak tomu bylo u předchozích případů. Hodnoty kontrolních fází pro prvních pět králíků jsou totiž rovny nule. Z tohoto důvodu byl krabicový graf vytvořen na základě originálních hodnot.

První krabicový graf zobrazuje kontrolní fázi. Hodnota mediánu je 0 % a této hodnoty zároveň nabývá i dolní kvantil. Hodnota horního kvantilu je 0,6 %. Druhý krabicový graf zobrazuje první fázi ischemickou, hodnota mediánu je 0,6 %. Hodnota dolního kvantilu je 0,1 % a hodnota horního kvantilu je 1,5 %. Třetí krabicový graf zobrazuje první fázi reperfuze. Hodnota mediánu je 3,1 %, hodnota dolního kvantilu je 1,3 % a horní kvantil nabývá hodnoty 3,7 %. Čtvrtý krabicový graf zobrazuje druhou fázi ischemickou, medián nabývá hodnoty 0,5 %. Velikost dolního kvantilu odpovídá hodnotě 0 %, horní kvantil odpovídá hodnotě 3,4 %. Hodnota mediánu pátého krabicového grafu zobrazujícího druhou fázi reperfuze je 0 %, hodnota dolního kvantilu se též rovná nule, zatímco hodnota horního kvantilu se rovná 7,8 %. Šestý krabicový graf zobrazuje třetí ischemickou fázi, velikost mediánu má hodnotu 0,3 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna nule, hodnota horního kvantilu se rovná 4,3 %. Poslední krabicový graf zobrazuje třetí fázi reperfuze, medián této fáze se rovná 5 %. Hodnota dolního kvantilu se rovná 1,7 % a hodnota horního kvantilu se rovná 8,4 %.



Obrázek 8 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru pNN50

Hodnoty všech mediánů jsou přikloněné k dolnímu kvantilu, nejedná se tedy o data s normálním rozdělením. Z grafu je však patrná větší variabilita pro reperfuční fáze. Rozdíly hodnot mezi fázemi vypočtené pro tento parametr nejsou statisticky významné.

4.2.3 RMSSD

Hodnoty parametru RMSSD jsou vyneseny v Tabulka 7.

Tabulka 7 Hodnoty pro parametr RMSSD

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | RMSSD [s] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | | 0,0028 | 0,0034 | 0,0022 | 0,0054 | 0,0006 | 0,0212 | 0,0233 |
| ischemická 1 | | 0,0249 | 0,0087 | 0,0059 | 0,0038 | 0,0186 | 0,0114 | 0,0465 |
| reperfuční 1 | | 0,0218 | 0,051 | 0,0186 | 0,009 | 0,035 | 0,0435 | 0,0351 |
| ischemická 2 | | 0,039 | 0,0064 | 0,0053 | 0,0048 | 0,0074 | 0,0112 | 0,0365 |
| reperfuční 2 | | 0,3713 | 0,0163 | 0,0068 | 0,0071 | 0,0265 | 0,0038 | 0,0024 |
| ischemická 3 | | 0,1486 | 0,0013 | 0,0214 | 0,0064 | 0,0084 | 0,0155 | 0,0018 |
| reperfuční 3 | | 0,2793 | 0,0141 | 0,02 | 0,0096 | 0,0336 | 0,0896 | 0,0511 |

V tabulce Tabulka 8 jsou hodnoty pro parametr RMSSD přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi.

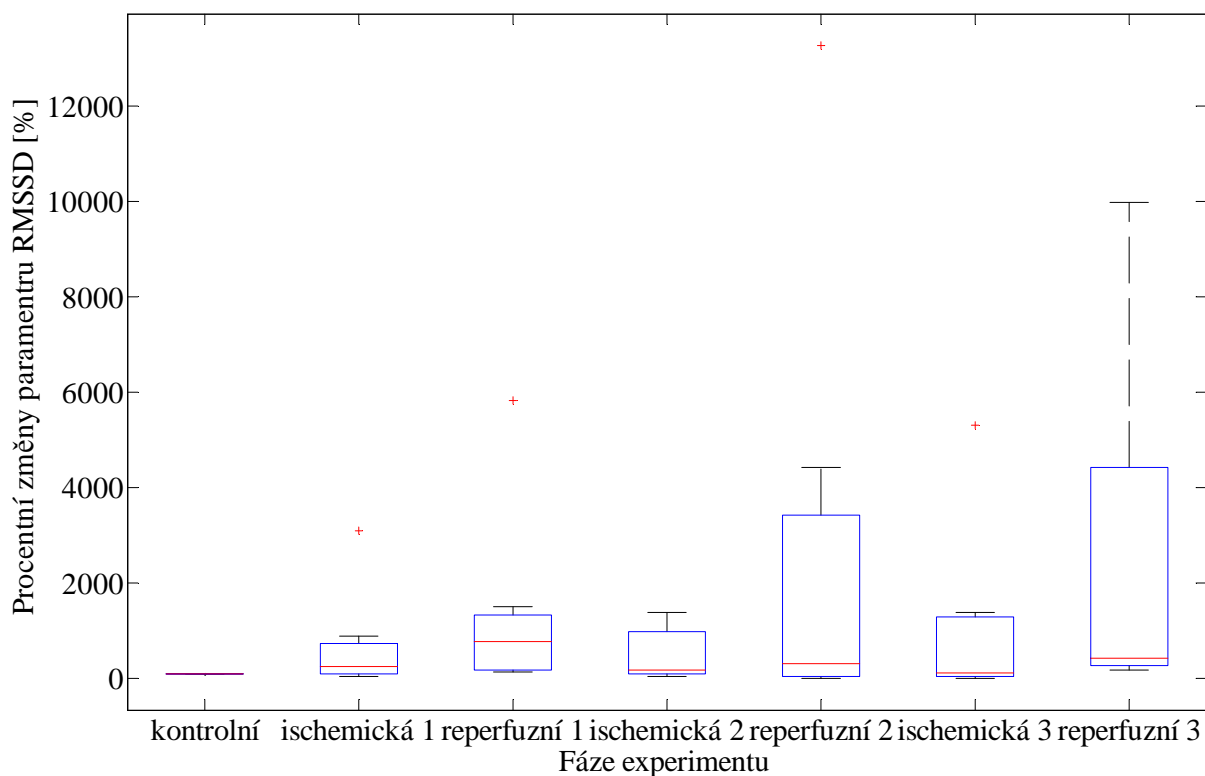
Tabulka 8 Hodnoty parametru přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | RMSSD [%] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ischemická 1 | 889 | 256 | 268 | 70 | 3100 | 54 | 200 | |
| reperfuční 1 | 779 | 1500 | 845 | 167 | 5833 | 205 | 151 | |
| ischemická 2 | 1393 | 188 | 241 | 89 | 1233 | 53 | 157 | |
| reperfuční 2 | 13261 | 479 | 309 | 131 | 4417 | 18 | 10 | |
| ischemická 3 | 5307 | 38 | 973 | 119 | 1400 | 73 | 8 | |
| reperfuční 3 | 9975 | 415 | 909 | 178 | 5600 | 423 | 219 | |

Hodnoty parametru RMSSD byly vyneseny do krabicového grafu, který zobrazuje Obrázek 9, z kterého je možné odečíst hodnoty mediánu, dolního a horního kvantilu a rovněž je možné zhodnotit variabilitu srdeční aktivity v jednotlivých fázích.

První krabicový graf zobrazuje kontrolní fázi, hodnota mediánu je rovna 100 %. Druhý krabicový graf zobrazuje první fázi ischemickou, velikost mediánu je rovna 250 %. Hodnota dolního mediánu je 105 %. Hodnota horního kvantilu odpovídá 734 %. Třetí krabicový graf zobrazuje první fázi reperfuční, hodnota mediánu této fáze je rovna 779 %. Hodnota dolního kvantilu odpovídá 177 %. Hodnota horního kvantilu se rovná 1336 %. Čtvrtý krabicový graf zobrazuje data z druhé fáze reperfuční, medián nabývá hodnoty 188 %. Dolní kvantil odpovídá hodnotě 106 %. Zatímco hodnota horního kvantilu je rovna 985 %. Pátý krabicový graf zobrazuje data z druhé fáze reperfuční, hodnota mediánu je rovna 309 %. Dolní kvantil leží na hladině 46 %. Horní kvantil odpovídá hodnotě 3433 %. Šestý krabicový graf zobrazuje třetí fázi ischemickou, hodnota mediánu je v tomto případě rovna 119 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 47 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 1294 %. Poslední krabicový graf zobrazuje data z třetí fáze reperfuční, hodnota mediánu je 423 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 268 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 4427 %.

I v tomto případě je z grafu patrná vyšší variabilita a vyšší hodnoty mediánu v reperfučních fázích, což odpovídá fyziologickým předpokladům.



Obrázek 9 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru RMSSD

Rozdíly mezi fázemi experimentu spočtená pro tento parametr nejsou na hladině statistické významnosti $\alpha = 0,05$ významné.

4.2.4 SDNN

Hodnoty HRV parametru SDNN zobrazuje Tabulka 9.

Tabulka 9 Hodnoty parametru SDNN

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | SDNN [ms] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | | 0,0169 | 0,0066 | 0,002 | 0,0034 | 0,0059 | 0,013 | 0,0159 |
| ischemická 1 | | 0,0992 | 0,025 | 0,0055 | 0,0082 | 0,059 | 0,0755 | 0,0691 |
| reperfuční 1 | | 0,1023 | 0,0682 | 0,0218 | 0,0346 | 0,118 | 0,089 | 0,1824 |
| ischemická 2 | | 0,0939 | 0,057 | 0,0092 | 0,0086 | 0,0324 | 0,04 | 0,1528 |
| reperfuční 2 | | 0,519 | 0,2228 | 0,0109 | 0,0174 | 0,103 | 0,043 | 0,104 |
| ischemická 3 | | 0,3165 | 0,0418 | 0,0269 | 0,0069 | 0,0319 | 0,0257 | 0,0564 |
| reperfuční 3 | | 0,6189 | 0,1936 | 0,0188 | 0,0167 | 0,0748 | 0,0853 | 0,0585 |

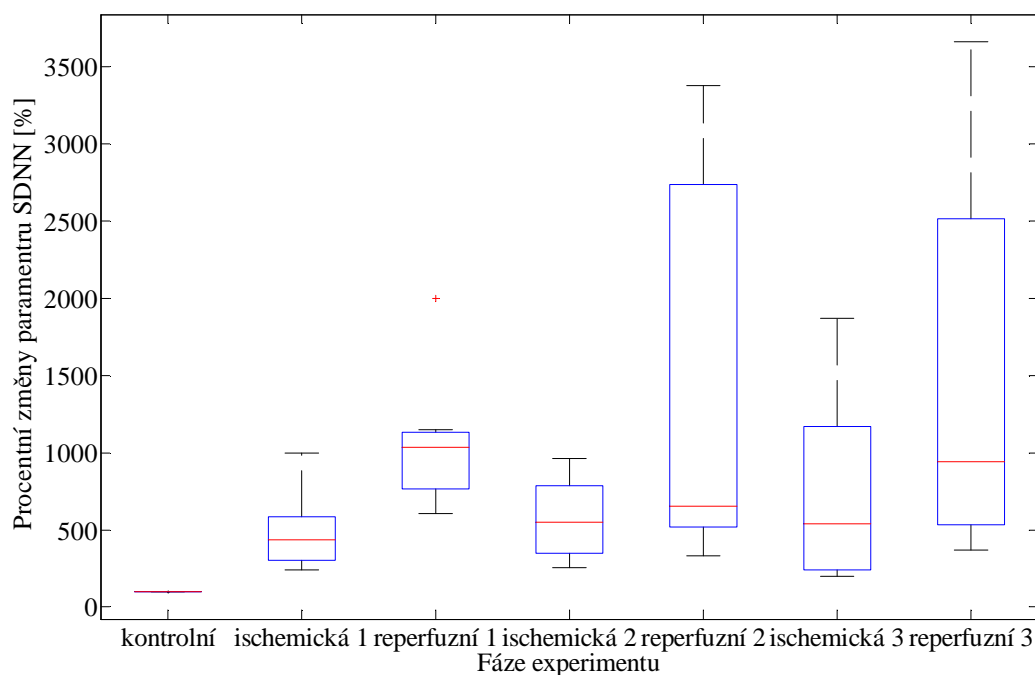
Tabulka 10 zobrazuje hodnoty parametru SDNN přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi.

Tabulka 10 Hodnoty parametru SDNN přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | SDNN [%] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ischemická 1 | 587 | 379 | 275 | 241 | 1000 | 581 | 435 | |
| reperfuční 1 | 605 | 1033 | 1090 | 1018 | 2000 | 685 | 1147 | |
| ischemická 2 | 556 | 864 | 460 | 253 | 549 | 308 | 961 | |
| reperfuční 2 | 3071 | 3376 | 545 | 512 | 1746 | 331 | 654 | |
| ischemická 3 | 1873 | 633 | 1345 | 203 | 541 | 198 | 355 | |
| reperfuční 3 | 3662 | 2933 | 940 | 491 | 1268 | 656 | 368 | |

Hodnoty parametru SDNN byly vyneseny do krabicových grafů, který zobrazuje Obrázek 10. První krabicový graf zobrazuje kontrolní fázi, medián této fáze je 100 %. Druhý krabicový graf zobrazuje první fázi ischemickou, medián této fáze se rovná 435 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 301 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 586 %. Třetí krabicový graf zobrazuje první fázi reperfuční, hodnota mediánu je rovna 1033 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 768 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 1133 %. Čtvrtý krabicový graf zobrazuje data z 2. fáze ischemické, hodnota mediánu v této fázi je rovna 550 %. Hodnota dolního kvantilu je odpovídá 346 %. Hodnota horního kvantilu je 787 %. Pátý krabicový graf zobrazuje druhou fázi reperfuční, hodnota mediánu je přesně 645 %. Hodnota dolního kvantilu odpovídá 520 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 2740 %. Šestý krabicový graf zobrazuje třetí fázi ischemickou, hodnota mediánu je rovna 541 %. Dolní kvantil odpovídá hodnotě 241 %. Hodnota horního kvantilu odpovídá hodnotě 1167 %. Medián poslední fáze reperfuční odpovídá hodnotě 940 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 532 %. Hodnota horního kvantilu 2517 %.

I v případě tohoto parametru medián jednotlivých fází osciluje, tentokrát kolem hodnoty 650 %. Hodnoty mediánu reperfučních fází jsou vyšší, stejně jako variabilita.



Obrázek 10 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru SDNN

Změna pozorovaného parametru je statisticky významná na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Parametr p Friedmanovy ANOVY je roven hodnotě 0,00011. Statisticky významný rozdíl je mezi kontrolní fází a všemi fázemi reperfučními a také mezi první fází ischemickou a druhou a třetí fází reperfuční a mezi druhou fází reperfuční a druhou fází ischemickou.

4.2.5 HR

Další parametr, který byl počítán pro analýzu HRV v časové oblasti, byl parametr HR, tedy tepová frekvence. Tabulka 11 zobrazuje hodnoty pro tento parametr.

Tabulka 11 Hodnoty parametru HR

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | HR [1/min] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | | 122,359 | 161,995 | 181,701 | 172,07 | 157,952 | 178,503 | 198,194 |
| ischemická 1 | | 49,588 | 87,993 | 95,039 | 114,004 | 92,141 | 115,22 | 90,596 |
| reperfuční 1 | | 46,424 | 80,929 | 90,088 | 106,796 | 88,715 | 94,981 | 98,005 |
| ischemická 2 | | 60,98 | 88,337 | 92,177 | 119,847 | 87,031 | 125,502 | 101,27 |
| reperfuční 2 | | 37,409 | 84,291 | 92,456 | 116,145 | 82,438 | 107,055 | 86,934 |
| ischemická 3 | | 33,544 | 88,679 | 86,554 | 127,804 | 86,795 | 130,417 | 97,284 |
| reperfuční 3 | | 38,633 | 87,503 | 87,593 | 123,465 | 80,783 | 110,197 | 89,152 |

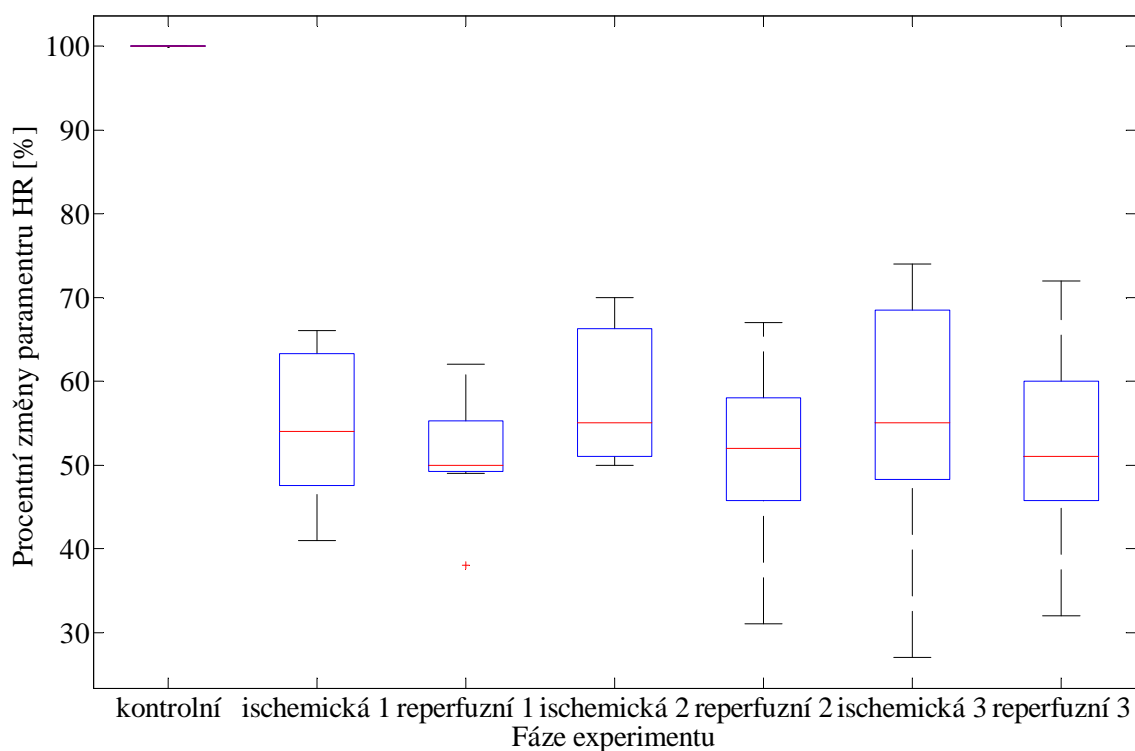
Následující Tabulka 12 zobrazuje hodnoty parametru HR přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi.

Tabulka 12 Hodnoty parametru HR přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | HR [%] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ischemická 1 | | 41 | 54 | 52 | 66 | 58 | 65 | 46 |
| reperfuzní 1 | | 38 | 50 | 50 | 62 | 56 | 53 | 49 |
| ischemická 2 | | 50 | 55 | 51 | 70 | 55 | 70 | 51 |
| reperfuzní 2 | | 31 | 52 | 51 | 67 | 52 | 60 | 44 |
| ischemická 3 | | 27 | 55 | 48 | 74 | 55 | 73 | 49 |
| reperfuzní 3 | | 32 | 54 | 48 | 72 | 51 | 62 | 45 |

Hodnoty parametru HR byly vyneseny do krabicových grafů, který zobrazuje Obrázek 11. První krabicový graf zobrazuje kontrolní fázi, medián odpovídá hodnotě 100 %. Ostatní krabicové grafy se nacházejí nezvykle pod touto hodnotou. Druhý krabicový graf tedy zobrazuje první ischemickou fázi, hodnota mediánu této fáze je rovna 54 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 47,5 %. Velikost horního kvantilu odpovídá hodnotě 63 %. Třetí krabicový graf zobrazuje první reperfuzní fázi, medián odpovídá hodnotě 50 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 49 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 55 %. Čtvrtý krabicový graf zobrazuje data z druhé fáze ischemické, medián této fáze odpovídá hodnotě 55 %. Hodnota dolního kvantilu rovna 51 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 66 %. Pátý krabicový graf zobrazuje druhou reperfuzní fázi, hodnota mediánu je rovna 52 %. Dolní kvantil odpovídá hodnotě 45 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 58 %. Šestý krabicový graf zobrazuje třetí fázi ischemickou, medián odpovídá hodnotě 55 %. Medián má hodnotu 48 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 68,5 %. Poslední krabicový graf zobrazuje třetí fázi reperfuzní, medián této fáze je roven 51 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 46 %. Horní kvantil je roven 60 %.

V tomto případě jsou hodnoty mediánů reperfuzních fází vyšší, než hodnoty mediánů reperfuzních fází. I variabilita fází ischemických je větší. Hodnoty mediánů však opět oscilují kolem 53 %.



Obrázek 11 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru HR

Statisticky významný rozdíl je mezi kontrolní fází a všemi ischemickými a reperfučními fázemi. Změna pozorovaného parametru HR je statisticky významná na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Parametr p Friedmanovy ANOVY je roven hodnotě 0,00053.

4.2.6 max-min

Následující Tabulka 13 obsahuje hodnoty změny HRV vypočítané pro parametr max-min.

Tabulka 13 Hodnoty parametru max-min

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | max-min [s] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | | 0,0675 | 0,0265 | 0,01 | 0,0235 | 0,024 | 0,11 | 0,0755 |
| ischemická 1 | | 0,677 | 0,1445 | 0,0405 | 0,045 | 0,3145 | 0,2895 | 0,786 |
| reperfuční 1 | | 0,547 | 0,5595 | 0,097 | 0,1535 | 0,7205 | 0,73 | 0,891 |
| ischemická 2 | | 0,7575 | 0,2365 | 0,0535 | 0,047 | 0,2225 | 0,2015 | 0,555 |
| reperfuční 2 | | 2,565 | 0,9 | 0,0765 | 0,087 | 0,626 | 0,1905 | 0,324 |
| ischemická 3 | | 2,2 | 0,1715 | 0,135 | 0,049 | 0,185 | 0,2635 | 0,2125 |
| reperfuční 3 | | 2,922 | 0,8255 | 0,1255 | 0,0925 | 0,461 | 0,734 | 0,777 |

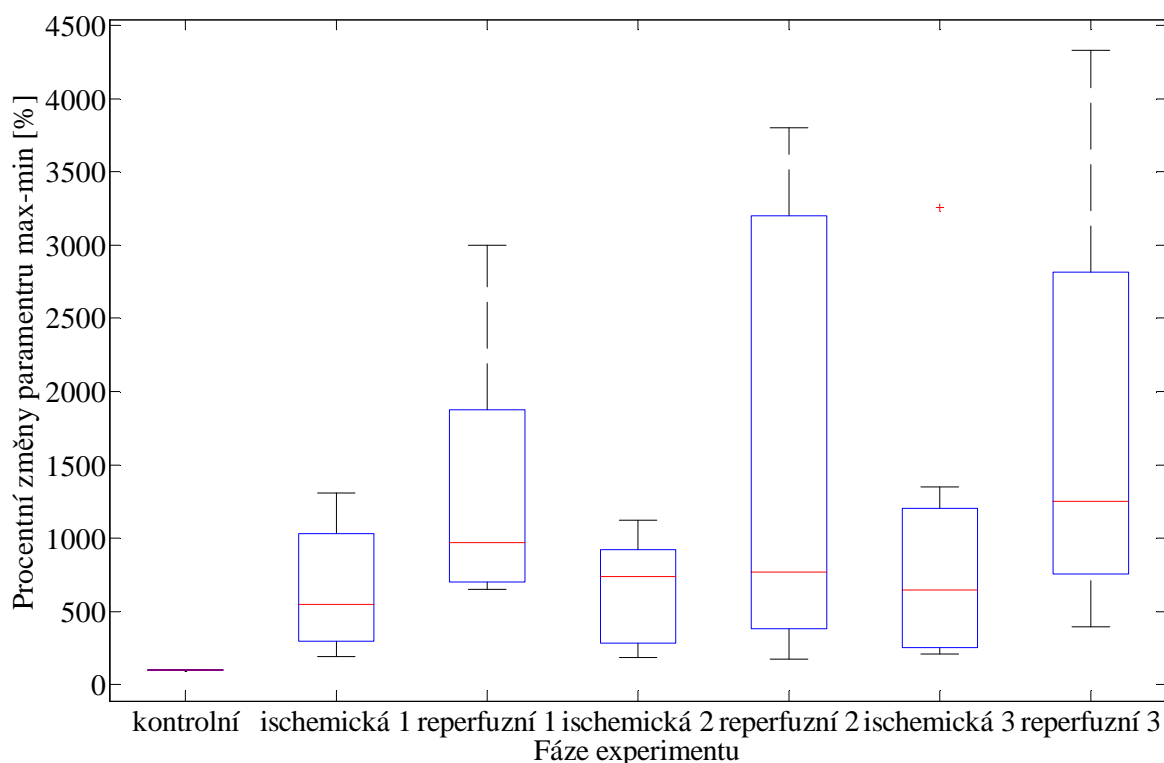
Tyto hodnoty přepočítané na procentní podíl zobrazuje Tabulka 14.

Tabulka 14 Hodnoty parametru max-min přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| | | Signál | | | | | | |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| max-min [%] | | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| Fáze experimentu | kontrolní | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | ischemická 1 | 1003 | 545 | 405 | 191 | 1310 | 263 | 1041 |
| | reperfuzní 1 | 810 | 2111 | 970 | 653 | 3002 | 664 | 1180 |
| | ischemická 2 | 1122 | 892 | 535 | 200 | 927 | 183 | 735 |
| | reperfuzní 2 | 3800 | 3396 | 765 | 370 | 2608 | 173 | 429 |
| | ischemická 3 | 3259 | 647 | 1350 | 209 | 771 | 240 | 281 |
| | reperfuzní 3 | 4329 | 3115 | 1255 | 394 | 1921 | 667 | 1029 |

Vypočítané hodnoty pro parametr max-min, které byly vyneseny do krabicových grafů zobrazuje Obrázek 12. První krabicový graf popisuje kontrolní fázi, medián této fáze je roven 100 %. Druhý krabicový graf zobrazuje první fázi ischemickou, medián této fáze je roven hodnotě 545 %. Dolní kvantil je roven hodnotě 299 %, hodnota horního kvantilu je 1031 %. Třetí krabicový graf popisuje první fázi reperfuzní, hodnota mediánu je rovna 970 %. Dolní kvantil je roven hodnotě 700 %, hodnota horního kvantilu je rovna 1878 %. Čtvrtý krabicový graf zobrazuje druhou fázi ischemickou, medián nabývá hodnoty 735 %. Hodnota dolního kvantilu 234 %, hodnota horního kvantilu je rovna 918 %. Pátý krabicový graf zobrazuje data z druhé fáze reperfuzní, hodnota mediánu je rovna 765 %. Dolní kvantil nabývá hodnoty 385 %, zatímco horní kvantil nabývá hodnoty 3199 %. Šestý krabicový graf zobrazuje třetí fázi reperfuzní, hodnota mediánu je rovna 647 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 250 %, horní kvantil nabývá hodnoty 1205 %. Poslední krabicový graf popisuje třetí fázi reperfuzní, hodnota mediánu je rovna 1255 %. Dolní kvantil je roven hodnotě 758 %. Hodnota horního kvantilu je rovna 2817 %.

Hodnoty mediánu v reperfuzních fázích mají i v tomto případě vyšší hodnotu, než ve fázích ischemických, stejně jako variabilita srdeční aktivity je vyšší ve fázích reperfuzních, což odpovídá fyziologickým předpokladům.



Obrázek 12 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků parametru max-min

Statisticky významný rozdíl je mezi kontrolní fází a druhou a třetí fází reperfuční, což bylo spočteno pomocí Post-hoc testu. Změna pozorovaného parametru max-min je statisticky významná na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Parametr p Friedmanovy ANOVY je roven hodnotě 0,00034.

4.3 Analýza HRV pomocí entropie

Pro analýzu bylo nejprve potřeba signály upravit. Každý signál je rozdělen celkem do sedmi fází. Do fáze kontrolní, ischemické fáze 1, reperfuční fáze 1, ischemické fáze 2, reperfuční fáze 2, ischemické fáze 3 a do reperfuční fáze 3. Délka každé fáze je pět minut a je rozdělena na pět úseků po jedné minutě. Vytvořeným programem byla spočítána entropie pro všechny signály.

Výsledná hodnota spočtené entropie je nezáporné číslo. Pokud je hodnota entropie rovna nule, pak značí opakující se sekvenci, tedy dochází k pravidelné detekci hledaného vzorku. Jestliže hodnota entropie má kladnou hodnotu, znamená to, že roste stupeň nepravidelnosti výskytu tohoto vzorku. Nejjednodušší a zároveň základní metodou používanou pro výpočet entropie je přibližná entropie.

4.3.1 Přibližná entropie

Vstupní parametry potřebné k výpočtu přibližné entropie jsou dva. První je parametr m , který představuje délku vzorku pro predikci, druhý je parametr r , který udává kritérium podobnosti (vzdálenosti). Parametr N představuje počet prvků časové řady. Parametry pro výpočet přibližné entropie byly nastaveny následovně: pro parametr m byla zvolena hodnota 3, pro parametr r byla zvolena hodnota 0,5. Hodnoty přibližné entropie popisuje Tabulka 15.

Tabulka 15 Hodnoty přibližné entropie

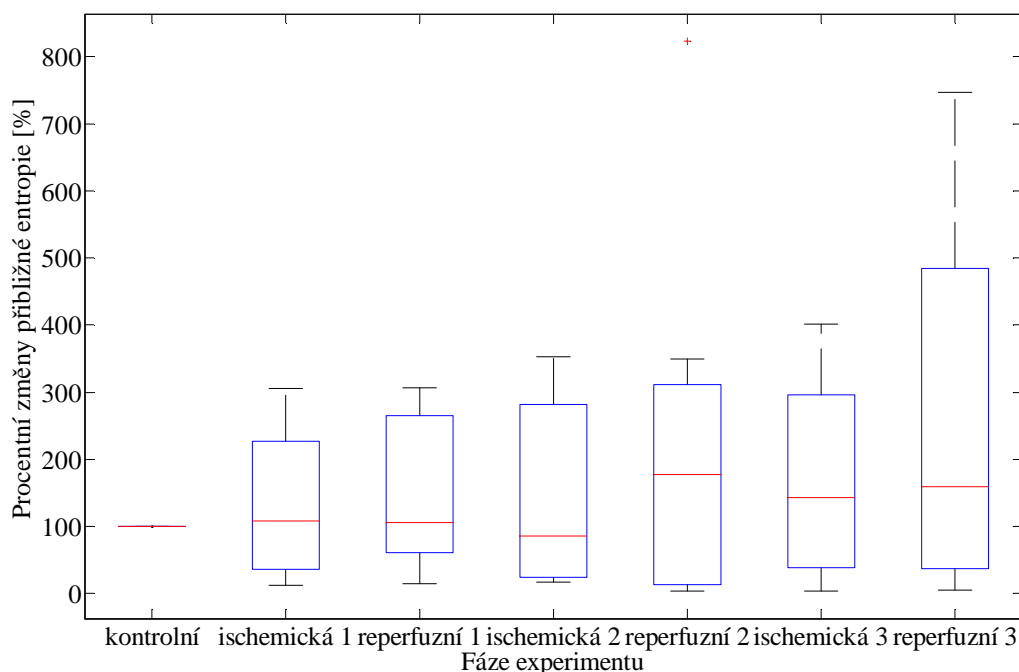
| | | Signál | | | | | | |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| Fáze experimentu | ApEn | | | | | | | |
| | kontrolní | 0,0453 | 0,1445 | 0,2691 | 0,1566 | 0,053 | 0,1537 | 0,3795 |
| | ischemická 1 | 0,1044 | 0,0972 | 0,8205 | 0,3451 | 0,0576 | 0,0381 | 0,0437 |
| | reperfuzní 1 | 0,139 | 0,1177 | 0,446 | 0,1653 | 0,1579 | 0,0842 | 0,0566 |
| | ischemická 2 | 0,1142 | 0,056 | 0,2325 | 0,5523 | 0,1545 | 0,0262 | 0,071 |
| | reperfuzní 2 | 0,3727 | 0,0135 | 0,5421 | 0,2777 | 0,185 | 0,0383 | 0,0142 |
| | ischemická 3 | 0,1821 | 0,0179 | 0,3895 | 0,2236 | 0,1838 | 0,1779 | 0,0139 |
| | reperfuzní 3 | 0,3385 | 0,0319 | 0,4279 | 0,4962 | 0,2869 | 0,1295 | 0,0191 |

Kvůli inter-individuálním rozdílům parametrů králíků (váha, věk, odlišnosti v elektrofyziologii), byly hodnoty přibližné entropie jednotlivých záznamů vyjádřeny poměrově. Postup přepočítání je následující. Hodnota přibližné entropie v kontrolní fázi každého subjektu byla vyjádřena jako 100%. Hodnoty přibližné entropie v ostatních fázích byly vyjádřeny jako procentuální změny přibližné entropie v kontrolní fázi. Takto vynesena data do grafu jsou čitelnější. Tabulka 16 obsahuje hodnoty přibližné entropie přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi.

Tabulka 16 Hodnoty přibližné entropie přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| | | Signál | | | | | | |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| Fáze experimentu | ApEn [%] | | | | | | | |
| | kontrolní | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | ischemická 1 | 230 | 67 | 305 | 220 | 109 | 25 | 12 |
| | reperfuzní 1 | 307 | 81 | 166 | 106 | 298 | 55 | 15 |
| | ischemická 2 | 252 | 39 | 86 | 353 | 292 | 17 | 19 |
| | reperfuzní 2 | 823 | 9 | 201 | 177 | 349 | 25 | 4 |
| | ischemická 3 | 402 | 12 | 145 | 143 | 347 | 116 | 4 |
| | reperfuzní 3 | 747 | 22 | 159 | 317 | 541 | 84 | 5 |

Hodnoty aproximační entropie, které byly vyneseny ve formě krabicových grafů zobrazuje Obrázek 13. Krabicový graf zobrazující data z kontrolní fáze ukazuje pouze medián, což je v tomto případě rovných 100%. Druhý krabicový graf odpovídá první ischemické fázi. Medián této fáze zůstává na podobné úrovni, jako u kontrolní fáze, přesně 110%, avšak variabilita vzrostla, dolní kvantil odpovídá zhruba 35%, zatímco horní kvantil odpovídá hodnotě 230%. Třetí krabicový graf popisuje data z první reperfuzní fáze, i zde medián zůstává na podobné úrovni, 105%, avšak variabilita mírně narostla, dolní kvantil odpovídá zhruba 60% a horní kvantil odpovídá 265%. Čtvrtý krabicový graf popisuje druhou fázi ischemickou, hodnota mediánu je rovna 86 %. Hodnota dolního kvantilu je rovna 23 %, zatímco horní kvantil je roven hodnotě 282 %. Pátý krabicový graf zobrazuje druhou fázi reperfuzní, hodnota mediánu je rovna 177 %. Dolní kvantil je roven hodnotě 13 %. Horní kvantil je roven 312 %. Šestý krabicový graf zobrazuje hodnoty z třetí fáze ischemické, hodnota mediánu je rovna 143 %. Dolní kvantil nabývá hodnoty 38 %, kvantil horní nabývá hodnoty 296 %. Poslední krabicový graf zobrazuje data z třetí fáze reperfuzní, hodnota mediánu je rovna 159 %. Dolní kvantil je roven 38 %, kvantil horní je roven hodnotě 485 %.



Obrázek 13 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků přibližné entropie

Z krabicových grafů je patrné, že reperfuční fáze vykazují vyšší variabilitu, což odpovídá i teoretickému předpokladu, a to, že při opětovném okysličování srdce bije s vyšší variabilitou, zatímco při ischemii, tedy při zastavení přísunu kyslíku do tkáně, se snižuje variabilita a tím pádem i hodnoty přibližné entropie. Data spočtená pro přibližnou entropii nejsou na statistické hladině $\alpha = 0,05$ statisticky významná.

4.3.2 Vzorková entropie

Vstupní parametry potřebné k výpočtu vzorkové entropie jsou dva. První je parametr m , který představuje délku vzorku pro predikci, druhý je parametr r , který udává kritérium podobnosti (vzdálenosti). Parametr N představuje počet prvků časové řady. Parametry pro výpočet vzorkové entropie byly nastaveny následovně: pro parametr m byla zvolena hodnota 3, pro parametr r byla zvolena hodnota 0,5. Stejně jako u přibližné entropie i pro vzorkovou entropii byly nejprve spočítány hodnoty entropie, ty byly následně přepočítány na procentní podíl vzhledem k fázi kontrolní. Takto upravená data byla vynesena do krabicových grafů.

Tabulka 17 obsahuje originální hodnoty vzorkové entropie. Nejnižší hodnota entropie byla vypočítána u pokusného objektu 20060502 v sedmé fázi, tedy ve třetí fázi reperfuční, entropie má hodnotu 0,0014. Naopak nejvyšší hodnota entropie byla vypočítána pro signál 20060503 ve druhé fázi, tedy první fázi ischemické, entropie má hodnotu 0,8448.

Tabulka 17 Hodnoty vzorkové entropie

| | Signál | | | | | | | |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | SampEn | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| Fáze experimentu | kontrolní | 0,043 | 0,143 | 0,2249 | 0,0632 | 0,0527 | 0,0375 | 0,3412 |
| | ischemická 1 | 0,0903 | 0,0647 | 0,8448 | 0,2245 | 0,032 | 0,0288 | 0,0238 |
| | reperfuční 1 | 0,1091 | 0,0442 | 0,3239 | 0,0449 | 0,0813 | 0,0578 | 0,0373 |
| | ischemická 2 | 0,0995 | 0,0349 | 0,1397 | 0,4703 | 0,1113 | 0,0193 | 0,0225 |
| | reperfuční 2 | 0,2815 | 0,0015 | 0,2824 | 0,1357 | 0,1565 | 0,017 | 0,0109 |
| | ischemická 3 | 0,1294 | 0,0153 | 0,2852 | 0,1539 | 0,1419 | 0,0552 | 0,0167 |
| | reperfuční 3 | 0,1962 | 0,0014 | 0,3704 | 0,2882 | 0,1719 | 0,0558 | 0,0021 |

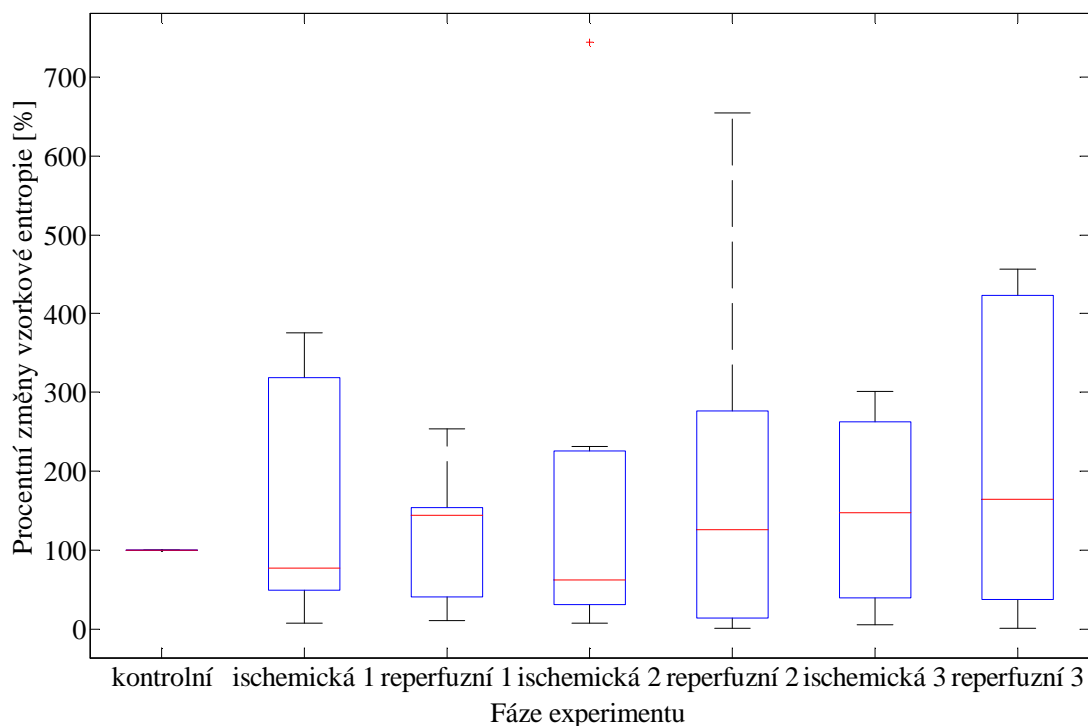
Tabulka 18 obsahuje data vzorkové entropie přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi. Nejmenší hodnoty nabývá signál 20061201 v sedmé fázi, tj. třetí fázi

reperfuzní, hodnota je rovna 1%. Naopak nejvyšší hodnoty nabývá signál 20061114 ve čtvrté fázi, tedy druhé fázi ischemické, hodnota je rovna 744%.

Tabulka 18 Hodnoty vzorkové entropie přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| Fáze experimentu | Signál | | | | | | | |
|------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | SampEn [%] | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| kontrolní | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ischemická 1 | 210 | 45 | 376 | 355 | 61 | 77 | 7 | |
| reperfuzní 1 | 254 | 31 | 144 | 71 | 154 | 154 | 11 | |
| ischemická 2 | 231 | 24 | 62 | 744 | 211 | 51 | 7 | |
| reperfuzní 2 | 655 | 1 | 126 | 215 | 297 | 45 | 3 | |
| ischemická 3 | 301 | 11 | 127 | 244 | 269 | 147 | 5 | |
| reperfuzní 3 | 456 | 1 | 165 | 456 | 326 | 149 | 1 | |

Hodnoty vzorkové entropie jednotlivých fází byly vykresleny pomocí krabicových grafů, které zobrazuje Obrázek 14. Hodnota mediánu první fáze je sto procent. Druhý box popisuje první ischemickou fázi. Medián klesá na úroveň kolem 77 %. Dochází k masivnímu nárůstu variability, hodnota dolního kvantilu odpovídá hodnotě 40%, zatímco hodnota horního kvantilu se pohybuje kolem hodnoty 320 %. Medián první fáze reperfuzní se pohybuje těsně pod hranicí 150 %, variabilita hodnot entropie však výrazně klesá. Hodnota dolního kvantilu zůstává stejně jako u první ischemické fáze lehce nad hranicí 40 %, avšak hodnota horního kvantilu dramaticky klesá až na téměř 150 %. Hodnota mediánu druhé fáze ischemické klesá na hodnotu 62 %, zatímco variabilita se zvyšuje. Hodnota dolního kvantilu klesá na hodnotu 30%, zatímco hodnota horního kvantilu vzrostla na hodnotu téměř 230%. Hodnota mediánu druhé fáze reperfuzní stoupla na hodnotu pohybující se okolo 125%. Hodnota dolního kvantilu je 13%, hodnota horního kvantilu však atakuje hranici 280%, z čehož je jasně patrný nárůst variability hodnot entropie. Hodnota mediánu třetí ischemické fáze vzrůstá na hodnotu atakující 150 %, variabilita se téměř nemění. Velikost dolního kvantilu odpovídá hodnotě 40 %, zatímco horní kvantil odpovídá hodnotě lehce nad 260 %. Hodnota mediánu třetí reperfuzní fáze odpovídá 165 %, hodnota mediánu jednotlivých fází má nyní vzrůstající tendenci. Variabilita této fáze je největší ze všech předešlých, velikost dolního kvantilu se pohybuje na 40 % hranici, tedy na podobné hladině jako předchozí hodnoty. Velikost horního kvantilu se však pohybuje vysoko nad hranicí 400 %, přesně 423,5 %. Data spočtená pro přibližnou entropii nejsou na statistické hladině $\alpha = 0,05$ statisticky významná.



Obrázek 14 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků vzorkové entropie

4.3.3 Víceúrovňová entropie

Vstupní parametry potřebné k výpočtu víceúrovňové entropie jsou tři. Za prvé je třeba parametru m , který představuje délku vzorku pro predikci, za druhé parametr r , který udává kritérium podobnosti (vzdálenosti). Pro víceúrovňovou entropii je zapotřebí parametru τ . Tento parametr udává podvzorkování signálu. Parametr N představuje počet prvků časové řady. Parametry pro výpočet vzorkové entropie byly nastaveny následovně: pro parametr m byla zvolena hodnota 3, pro parametr r byla zvolena hodnota 0,5 a parametr τ byl nastaven na hodnotu 3.

Tabulka 19 obsahuje data víceúrovňové entropie. Nejmenší hodnoty entropie nabývá signál 20060502 v sedmé fázi, tj. třetí fáze reperfuční a hodnota entropie je rovna 0,0019. Zatímco nejvyšší hodnotu entropie poskytuje signál 20060503 ve druhé fázi, tj. první fázi ischemické, hodnota entropie je rovna 0,7128.

Tabulka 19 Hodnoty víceúrovňové entropie

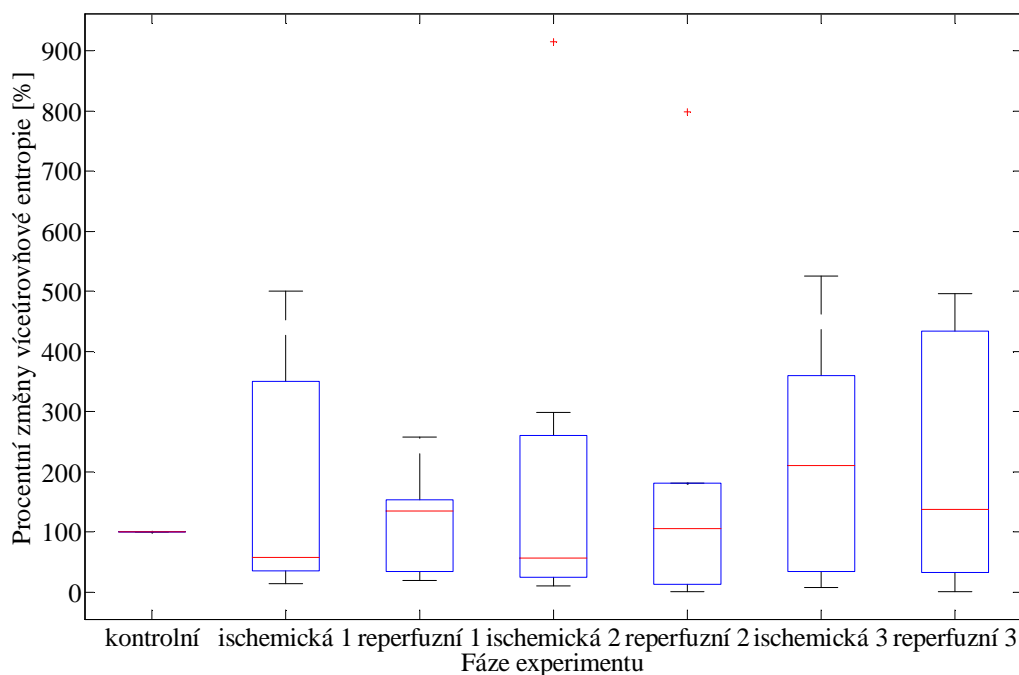
| | | Signál | | | | | | |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| MSE | | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| Fáze experimentu | kontrolní | 0,05 | 0,2679 | 0,1979 | 0,0533 | 0,1124 | 0,0781 | 0,4053 |
| | ischemická 1 | 0,1613 | 0,0885 | 0,7128 | 0,2663 | 0,0466 | 0,0452 | 0,0563 |
| | reperfuční 1 | 0,1289 | 0,0621 | 0,2664 | 0,0733 | 0,0792 | 0,1237 | 0,081 |
| | ischemická 2 | 0,1496 | 0,0405 | 0,1101 | 0,4879 | 0,1651 | 0,0434 | 0,0393 |
| | reperfuční 2 | 0,3988 | 0,0029 | 0,3566 | 0,0963 | 0,1185 | 0,0285 | 0,0246 |
| | ischemická 3 | 0,2624 | 0,0356 | 0,4299 | 0,217 | 0,2365 | 0,075 | 0,0305 |
| | reperfuční 3 | 0,2432 | 0,0019 | 0,2575 | 0,2642 | 0,3145 | 0,1074 | 0,0041 |

Tabulka 20 obsahuje data přepočítaná na procentní podíl vůči sto procentům kontrolní fáze předchozí tabulky. Následně jsou tyto hodnoty vyneseny do grafu.

Tabulka 20 Hodnoty víceúrovňové entropie přepočítané na procentní podíl vůči kontrolní fázi

| | | Signál | | | | | | |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| MSE [%] | | 20051208 | 20060502 | 20060503 | 20061114 | 20061123 | 20061124 | 20061201 |
| Fáze experimentu | kontrolní | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | ischemická 1 | 323 | 33 | 360 | 500 | 41 | 58 | 14 |
| | reperfuční 1 | 258 | 23 | 135 | 138 | 70 | 158 | 20 |
| | ischemická 2 | 299 | 15 | 56 | 915 | 147 | 56 | 10 |
| | reperfuční 2 | 798 | 1 | 180 | 181 | 105 | 36 | 6 |
| | ischemická 3 | 525 | 13 | 217 | 407 | 210 | 96 | 8 |
| | reperfuční 3 | 486 | 1 | 130 | 496 | 280 | 138 | 1 |

Hodnoty z předchozí tabulky vynesené do krabicových grafů zobrazuje Obrázek 15. Hodnota mediánu kontrolní fáze je 100 %. Hodnota mediánu první ischemické fáze je lehce pod 60 %. Hodnota dolního kvantilu je 35%, zatímco hodnota horního kvantilu je 350 %. Hodnota mediánu první reperfuční fáze vzrůstá na 135 %. Hodnota dolního kvantilu zůstává na 35 % úrovni, hodnota horního kvantilu se pohybuje lehce nad 150 % úrovní. Hodnota mediánu druhé ischemické fáze je téměř 56 %. Hodnota dolního kvantilu odpovídá 25 %, hodnota horního kvantilu je 261 %. Hodnota mediánu druhé reperfuční fáze je 106 %. Velikost dolního kvantilu oproti předchozím dvěma boxům klesá na hodnotu 15 %, velikost horního kvantilu odpovídá hodnotě 180 %. Hodnota mediánu třetí ischemické fáze se rovná 210 %, zde tedy dochází ke skokovému navýšení hodnoty mediánu. Hodnota dolního kvantilu opět stoupá na 35 %. Velikost horního kvantilu se rovná 360 %. Velikost mediánu třetí reperfuční fáze odpovídá hodnotě těsně pod 140 %. Hodnota dolního kvantilu je 35 %, zatímco hodnota horního kvantilu stoupá i v tomto případě přes 400 % hranici a to přesně na 435 %.



Obrázek 15 Krabicový graf pro vyhodnocení výsledků víceúrovňové entropie

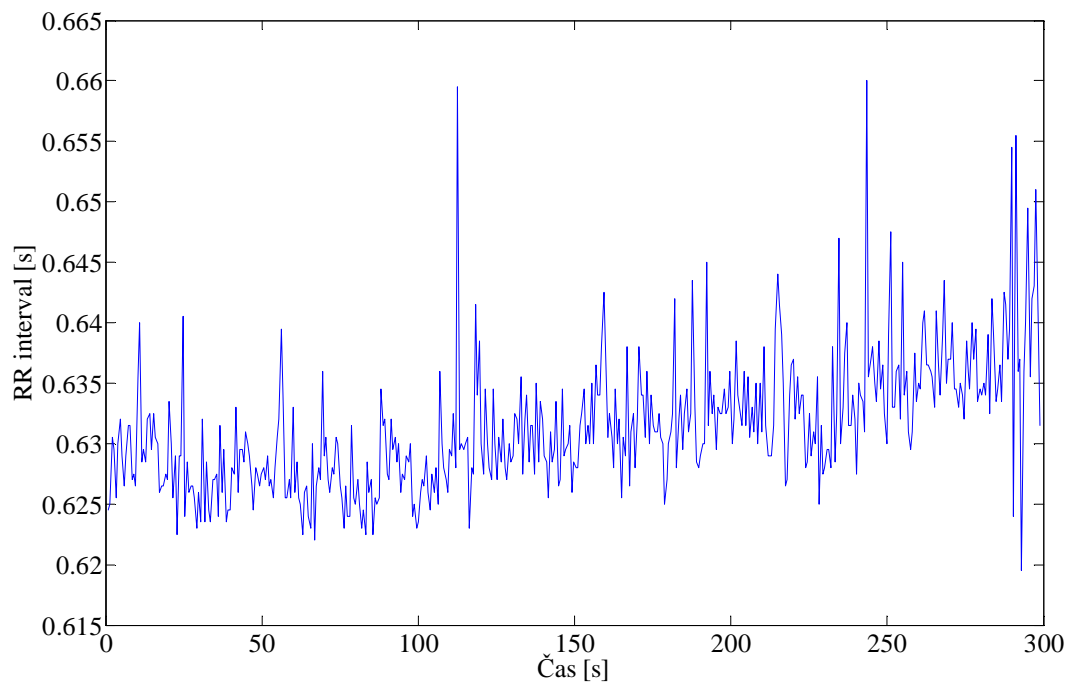
Z grafu je patrná jistá podobnost pro jednotlivé fáze. Ischemické fáze se vyznačují nižší hodnotou mediánu, ale vyšší variabilitou. Fáze reperfuční se vyznačují vyšší hodnotou mediánu, avšak menší variabilitou. Třetí reperfuční fáze, jak je možné pozorovat i u předchozích grafů má variabilitu opět největší. Rozdíly spočtených dat pro víceúrovňovou entropii nejsou v jednotlivých fázích experimentu na statistické hladině $\alpha = 0,05$ statisticky významné.

4.3.4 Srovnání nejvyšších a nejnižších hodnot entropie

Jak bylo výše popsáno, vysoké hodnoty entropie se dají předpokládat pro signály s nepravidelným charakterem a naopak signály s nízkou entropií předpokládají signály repetitivní. V této podkapitole jsou zobrazeny signály s nejvyšší i nejnižší entropií. Nejvyšší hodnota byla vypočtena pro stejný signál ve stejné fázi shodně pro všechny tři metody. V případě nejnižší entropie se jedná o dva různé signály ve dvou různých fázích.

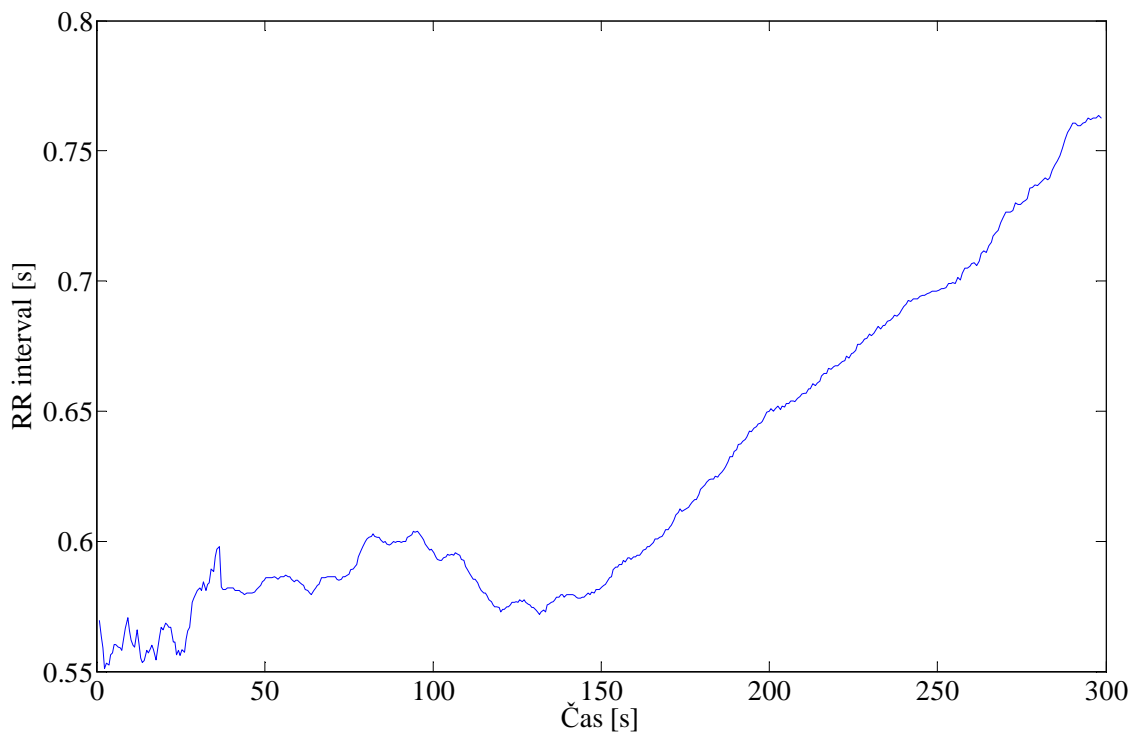
Přibližná entropie

Graf tachogramu s nejvyšší entropií je zobrazen na Obrázek 16. Jedná se o signál 20060503 v první fázi ischemické. Hodnota přibližné entropie je 0,8205.



Obrázek 16 Tachogram s nejvyšší přibližnou entropií

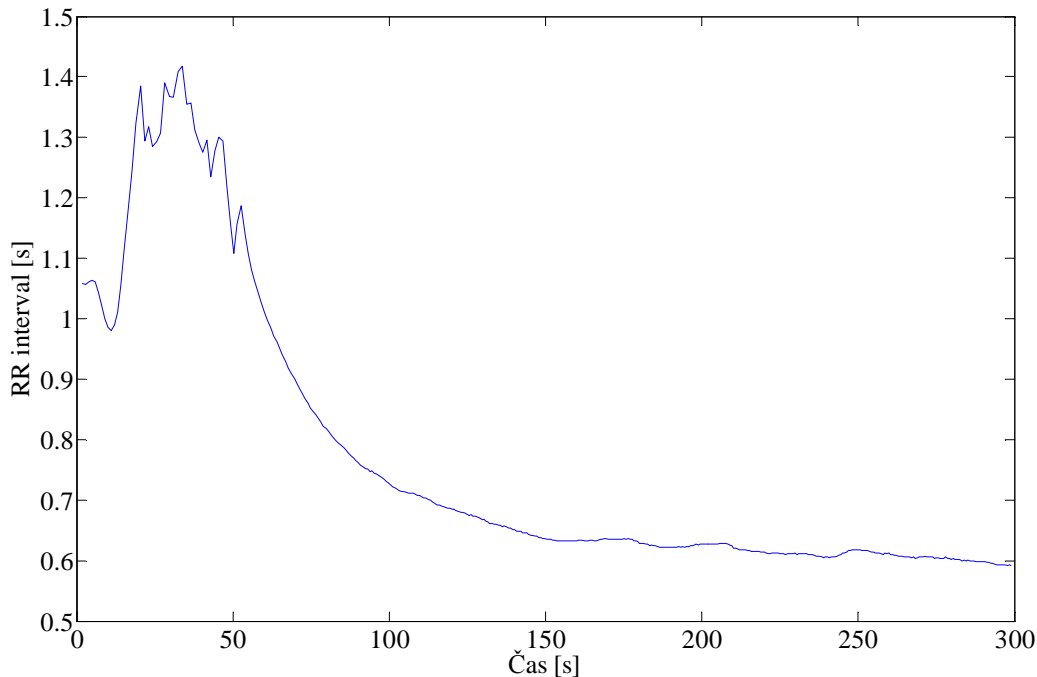
Graf tachogramu s nejnižší entropií je zobrazen na Obrázek 17. Jedná se o signál 20061201 v třetí fázi ischemické. Hodnota přibližné entropie je 0,0139.



Obrázek 17 Tachogram s nejnižší přibližnou entropií

Vzorková entropie

Nejvyšší entropie byla vypočtena pro signál 20060503 v první fázi ischemické, je stejný jako u entropie přibližné. Hodnota vzorkové entropie je 0,8448. Graf tachogramu s nejnižší entropií je zobrazen na Obrázek 18. Nejnižší entropie byla vypočtena pro signál 20060502 v třetí fázi reperfuze. Hodnota přibližné entropie je 0,0014.



Obrázek 18 Tachogram s nejnižší vzorkovou a víceúrovňovou entropií

Víceúrovňová entropie

Nejvyšší entropie byla vypočtena pro signál 20060503 v první fázi ischemické. Hodnota víceúrovňové entropie je 0,7128, jde tedy opět o stejný signál jako u předchozích metod. Nejnižší entropie byla vypočtena pro signál 20060502 ve třetí fázi reperfuze, jde tedy o stejný signál jako u předchozí metody. Hodnota víceúrovňové entropie je 0,0019.

4.3.5 Zhodnocení

Nejvyšší hodnoty entropie nabývá shodně pro všechny tři metody signál 20060503 v první fázi ischemické. Hodnoty entropie pro přibližnou a vzorkovou entropii jsou si velice blízké 0,82 a 0,84, pouze hodnota víceúrovňové entropie je asi o desetinu nižší, tedy 0,71. Srdeční signál má tedy vždy na začátku experimentu nejvyšší hodnotu entropie. Zatímco nejnižší hodnoty entropie byly spočteny u poslední fáze, tedy třetí fáze reperfuze. Srdce tedy na konci experimentu už nebylo schopno reagovat na změnu globální ischemie. Pro přibližnou entropii to je signál 20061201 a hodnota entropie pro tento signál činí 0,0139. Pro vzorkovou i víceúrovňovou entropii to je signál 20060502 a hodnota pro vzorkovou entropii nabývá hodnoty 0,0014, pro víceúrovňovou pak 0,0019.

5 Diskuze

V této kapitole je uvedeno srovnání výsledků změn HRV v časové oblasti a pomocí entropie. Pro srovnání statistického významu bylo použito Friedmanovy ANOVY.

5.1 Srovnání změn HRV v časové oblasti

Do analýzy variability srdečního rytmu v časové oblasti bylo zahrnuto celkem sedm parametrů. Vypočtené hodnoty parametrů byly vyneseny do krabicových grafů, z kterých lze vyčíst variabilitu i střední hodnotu. Zároveň je možné srovnat krabicové grafy jednotlivých parametrů mezi sebou.

Jako první z řady parametrů v časové oblasti byl použit parametr MEAN RR, průměr všech normálních RR intervalů. Z výsledků krabicových grafů je patrná vyšší variabilita srdečního rytmu v průběhu ischemických fází, zato hodnoty mediánu jsou vyšší v průběhu fází reperfuzních.

Druhý z parametrů použitý pro analýzu byl parametr NN50. Tento parametr vyjadřuje rozdíl po sobě jdoucích NN intervalů, které jsou větší než 50 ms. Z hodnot získaných výpočtem a následného vnesení dat do krabicových grafů lze pozorovat vysokou variabilitu srdečního rytmu ve fázích reperfuzních oproti fázím ischemickým. I medián je v tomto případě pro fáze reperfuzní vyšší, ale rozdíl není tak markantní.

Jako třetí byl hodnocen parametr pNN50, který vychází z parametru NN50. Vypočítá se jako počet NN50 podělený celkovým počtem NN intervalů. Z výsledků spočtených pro tento parametr lze vyčíst vyšší variabilitu a větší hodnotu mediánu v průběhu reperfuzních fází.

Jako čtvrtý byl hodnocen parametr RMSSD, který představuje druhou odmocninu průměru umocněných rozdílů po sobě jdoucích NN intervalů. I v tomto případě je z výsledků krabicových grafů patrné, že variabilita srdečního rytmu i medián je v průběhu reperfuzních fází oproti fázím ostatním vyšší.

Jako pátý byl hodnocen parametr SDNN, což je parametr vyjadřující standardní odchylku všech NN intervalů. Při hodnocení změn HRV je zřejmá jistá spojitost mezi všemi parametry v časové oblasti, neboť variabilita i medián jsou opět vyšší ve fázích reperfuzních. Ve druhé a třetí fázi reperfuzní je rozdíl variability opravdu zřetelný.

Jako šestý byl hodnocen parametr HR, jež vyjadřuje srdeční frekvenci. Při hodnocení krabicových grafů pro tento parametr vyšly variabilita i medián hodnot jako jediné ze všech

parametrů v časové oblasti vyšší v průběhu fází ischemických. Medián se pohybuje v rozmezí 50 – 60% a variabilita tohoto parametru se pohybuje pod hranicí fáze kontrolní.

Jako poslední byl hodnocen rozdíl mezi nejdelší a nejkratší dobou RR intervalu, tedy parametru max-min. Z krabicových grafů pro tento parametr vyšla variabilita i medián hodnot vyšší v průběhu reperfučních fází.

Z hlediska fyziologického pohledu nejvíce odpovídají nejvíce výsledky spočtené pro parametry RMSSD, SDNN a max-min. V průběhu těchto fází totiž dochází ke zvýšení variability i velikosti mediánu, což odpovídá opětovnému okysličení srdce.

5.2 Srovnání výsledků analýzy pomocí entropie

Krabicové grafy jednotlivých fází přibližné entropie mají přibližně stejný rozsah, u reperfučních fází lze pozorovat mírný nárůst variability, u fází ischemických variabilita mírně klesá. Hodnota mediánu je až po druhou fázi reperfuční téměř stejná. Hodnota mediánu se pohybuje okolo 100 %.

Krabicové grafy vzorkové entropie vykazují různou variabilitu v různých fázích, nedá se tedy určit převládající charakter chování. Velikost střední hodnoty se však mění pravidelně. Pro fáze ischemické medián klesá pod úroveň 100 %, kromě fáze třetí. Hodnota mediánu pro fáze reperfuční je vždy nad 100 %. Pro první tři krabicové grafy se hodnoty mediánu přiřklání vždy k hornímu, nebo k dolnímu kvantilu, pro další tři krabicové grafy zůstává hodnota mediánu téměř uprostřed.

Jednotlivé fáze víceúrovňové entropie se chovají téměř obdobně jako u výše popsané vzorkové entropie. Hodnota mediánu ischemických fází také klesá pod úroveň 100 %, kromě fáze třetí. A hodnoty mediánu reperfučních fází se nachází nad úrovní 100 %. Avšak dochází k mnohem většímu sklonu dat k hornímu nebo dolnímu kvantilu.

Fyziologickému předpokladu nejvíce odpovídají data spočtená pro přibližnou entropii, neboť při průběhu reperfučních fází vždy dojde k nárůstu variability a k nárůstu hodnoty mediánu a hodnota mediánu se tolik nepřiklání ke spodnímu ani k hornímu kvantilu.

Pro analýzu pomocí entropie byly vytvořeny grafy tachogramů s nejvyšší a nejnižší entropií. Nejvyšší entropie byla spočtena pro signál 20060503 v průběhu první fáze ischemické, tedy na začátku experimentu, kdy srdce ještě dobře reagovalo na změnu globální ischemie. Naopak nejnižší entropie byla spočtena pro signál 20060502 a 20061201 ve třetí fázi reperfuční, tedy na konci experimentu, srdce již nebylo schopno reagovat na změnu globální ischemie.

5.3 Zhodnocení

Z hlediska statistické významnosti jsou směrodatnější výsledky získané pomocí parametrů v časové oblasti, neboť čtyři z celkem sedmi parametrů splňují podmínku statistické významnosti na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Jedná se o parametry MEAN RR, SDNN, HR a max-min. Hodnoty ani jedné z metod analýzy HRV pomocí entropie tuto podmínku statistické významnosti nesplňují.

Statistický význam byl hodnocen pomocí nepárové Friedmanovy ANOVY. Následně ke zjištění statisticky významného rozdílu mezi jednotlivými fázemi byla použita jednofaktorová ANOVA a Post-hoc testu.

6 Závěr

Cílem této diplomové práce bylo vytvořit v programovém prostředí Matlab aplikaci pro analýzu HRV pomocí entropie a v časové oblasti. Následně pomocí krabicových grafů vyhodnotit změny HRV způsobené globální ischemií. Dále provést diskuzi získaných výsledků, srovnání obou přístupů a detekovat změny způsobené ischemií.

Kapitola 2 se zabývá popisem a zpracováním variability srdečního rytmu. V této kapitole jsou popsány parametry časové oblasti, které jsou použity pro analýzu spočtených dat. Další část této kapitoly se věnuje vlastnímu pojmu entropie a entropii v informační teorii. Analýza HRV pomocí entropie je popsána přibližnou, vzorkovou a víceúrovňovou entropií. Tyto tři metody jsou použity pro analýzu dat. V této kapitole je popsán důležitý fakt, a to, že patologicky se chovající srdce vykazuje pravidelnou tepovou frekvenci, což znamená, že entropie bude nižší. Zatímco při nepravidelné tepové frekvenci lze očekávat vysokou míru entropie a tím pádem i zdravě bijící srdce. Tato kapitola se věnuje i ischemické chorobě srdeční, neboť tato nemoc způsobuje v západní civilizaci vysokou míru úmrtnosti. Měřením variability srdečního rytmu je tuto nemoc možné v čas diagnostikovat. Konec této kapitoly se věnuje experimentálnímu záznamu dat. Data, která jsou předmětem zájmu diplomové práce, byla získána z laboratorních zvířat.

Kapitola 4 se věnuje samotnému zpracování dat. Pro sedm srdečních záznamů, které byly rozděleny do sedmi fází, byly spočteny originální hodnoty parametrů v časové oblasti i originální hodnoty entropie. Tyto hodnoty byly následně přepočteny na procentní podíl vůči kontrolní fázi. Takto upravená data byla vynesena do krabicových grafů. V časové oblasti bylo hodnoceno sedm parametrů, jedná se o parametr MEAN RR, NN50, pNN50, SDNN, RMSSD, HR a max-min. Pro hodnocení výsledků analýzy byly spočteny hodnoty přibližné entropie a vzorkové entropie a víceúrovňové entropie. Pro tyto metody bylo nutné nastavit vstupní parametry. Spočtené hodnoty entropie jsou právě na těchto parametrech vysoce závislé.

Nejlepší výsledky odpovídající fyziologickým předpokladům byly pro časovou oblast spočteny pro parametry MEAN RR, SDNN, RMSSD a max-min. Nejlepší výsledky analýzy HRV pomocí entropie byly spočteny pro přibližnou entropii. Analýza variability srdečního rytmu v časové oblasti poskytuje reprezentativnější výsledky než analýza HRV pomocí entropie. Právě pro časovou oblast byla zjištěna statistická významnost na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ u čtyř parametrů, v analýze pomocí entropie nebyla spočtena statistická významnost ani pro jednu z metod.

7 Seznam literatury

- [1] SHANNON, C. E. and WEAVER, W. The mathematical theory of communication. University of Illinois Press, 1948.
- [2] Cpzp Ischemická choroba srdeční (ICHS). ČESKÁ PRŮMYSLOVÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA. [online]. 2009 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z: <http://www.cpzp.cz/clanek/1631-0-Ischemicka-choroba-srdecni-ICHS.html>
- [3] LITVACK, D.A., OBERLANDER, T.F., CARNEY, L.H., SAUL, and J.P.. Time and frequency domain methods for heart rate variability analysis: a methodological comparison. *Psychophysiol*, 32:492-504, 1995.
- [4] WEBER, E.J.M., MOLENAAR, C.M., and van der MOLEN, M.W.. A nonstationarity test for the spectral analysis of physiological time series with an application to respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiol*, 29(1):55-65, January 1992.
- [5] ESTEBAN, R.G. Heart Rate Variability Characterization Using Entropy Measures. [online]. 2008, s. 91 [cit. 2012-11-17]. Dostupné z: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/11972/1/Texto%20integral.pdf>
- [6] MAGALHAES, F., MARQUES-DE SA, J.P., BERNARDES, J. & D. Ayres-de Campos. Characterization of Fetal Heart Rate Irregularity Using Approximate Entropy and Wavelet Filtering. *IEEE. Computers in Cardiology*, vol. 33, pages 933-936, 2006.
- [7] BASELLI, G., CERUTTI, S., CIVARDI, S., LOMBARDI, F., MALLIANI, A., MERRI, M., PAGANI, M., and RIZZO, G. Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as a aid to diagnosis in cardio vascular pathologies. *Int J Bio-Med Comput*, 20:51-70, 1987.
- [8] HeartRate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *European Heart Journal* č.17, s. 354 – 381, 1996
- [9] Ischemická choroba srdeční - ICHS. In: [online]. [cit. 2012-11-18]. Dostupné z: <http://www.ikem.cz/www?docid=1004151>
- [10] MATEO, J. a LAGUNA, P. Improved heart rate variability signal analysis from the beat occurrence times according to the IPFM model. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47(8):985-996, August 2000.
- [11] RICHMAN, J. S. and MOORMAN, J. R.. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278(6):2039–2049, 2000.
- [12] MARQUES-de Sa, J.P. Characterization of Fetal Heart Rate Using Approximate Entropy. *IEEE. Computers in Cardiology*, vol. 32, s. 671-673, 2005.

- [13] RICHMAN J. S., MOORMAN, J. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, vol. 278, s. 2039-2049, 2000.
- [14] KOZUMPLÍK, J. Detektory komplexů QRS. AABS_03_detekceQRS.pdf
- [15] LAU, S., J. HAUEISEN, E.g. SCHUKAT-TALAMAZZINI, A. VOSS, M. GOERNIG, U. LEDER a H.-R. FIGULLA. Entropy Estimation Methods in HRV Analysis of Patients with Myocardial Infarction. [online]. 2005 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z: <http://www.minet.uni-jena.de/Math-Net/reports/sources/2006/06-02report.pdf>
- [16] COSTA, M., GOLDBERGER, A. L., and PENG, C.-K.. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review Letters*, 71:021906, 2005.
- [17] COSTA, M, HEALEY J. A. Multiscale Entropy Analysis of Complex Heart Rate Dynamics: Discrimination of Age and Heart Failure Effects. *Computers in Cardiology*, vol. 30, s. 705-708, 2003.
- [18] COSTA, M., GOLDBERGER, A. L. a PENG, K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys. Rev. E*, vol. 71, no. 2, s. 021906, 2005.
- [19] COSTA, M., PENG, K., GOLDBERGER, A. L. a HAUSDORF, J. M. Multiscale entropy analysis of human gait dynamics. *Physica A*, vol. 330, s. 53-60, 2003.
- [20] THAKOR, N.V., WEBSTER, J. G., TOMPKINS, W. J. Optimal QRS detector. *Med Biol Eng Comput*, 21:343-350, May 1983.
- [21] NOVÁKOVÁ, M., J. MOUDR a P. BRAVENÝ. A Modified Perfusion System for Pharma Cological Studies In Isolated Hearts. 2000 [cit. 2012-11-18].
- [22] PAHLM, O., SORNMO, L. Software QRS detection in ambulatory monitoring – a review. *Med Biol Eng Comput*, 22:289-297, July 1984.
- [23] O'ROURKE, R., WALSH, R. a FUSTER, V. *Kardiologie: Hurstův manuál pro praxi*. 1. české vyd. Překlad Hana Pospíšilová. Praha: Grada, 2010, 767 s. ISBN 978-802-4731-759.
- [24] DEBOER, R.W., KAREMAKER, STRACKEE, J.M., J. Comparing spectra of a series of point events particularly for heart rate variability data. *IEEE Trans Bio med Eng*, 31(4):384-387, April 1984.
- [25] RAJENDRAACHARYA, U., K. PAUL JOSEPH, N. KANNATHAL, Choo Min LIM a Jasjit S. SURI. Heart rate variability: a review. *Medical* [online]. 2006, roč. 44, č. 12, s. 1031-1051 [cit. 2012-11-18]. ISSN 0140-0118. DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s11517-006-0119-0>

- [26] PINCUS, S. M. Approximate entropy as a measure of system complexity. In Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., pages 2297–2301, 1991.
- [27] PINCUS, M., GOLDBERGER, L. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, vol. 35, pages 1643-1656, 1994.
- [28] PINCUS, M., SINGER, H. Randomness and degrees of irregularity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 93, pages 2083-2088, 1996. [Pincus 96]
- [29] PINCUS, M., VISCARELLO, R. Approximate Entropy: A Regularity Measure for Fetal Heart Rate Analysis. *Obstetrics and Gynecology*, vol. 79, pages 249-255, 1992.
- [30] PINCUS, M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 88, pages 2297-2301, 1991.
- [31] BELL, T. C., CLEARY, J. G., WITTEN, I. H. Text compression. Advanced Reference Series Computer Science. Prentice Hall, 1990.
- [32] TARVAINEN, P., NISKANEN, J. Kubios HRV: USER'SGUIDE. [online]. 2012, 2.1, s. 38 [cit. 2012-11-18]. Dostupné z: http://www.kubios.uku.fi/media/Kubios_HRV_2.1_Users_Guide.pdf
- [33] Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93(5):1043-1065, March 1996.
- [34] HRV tachogram [online]. [cit. 2012-12-07]. Dostupné z: <http://zone.ni.com/devzone/cda/epd/p/id/5832>
- [35] WESSEL, N., SCHUMANN, A., SCHIRDEWAN, A., VOSS, A., and KURTHS J. Entropy measures in heart rate variability data. *Lecture Notes in Computer Science*, 1933:78–87, 2000.
- [36] ZHANG, Y. Complexity and of noise. A phases pace approach. *Journal de physique I France*, vol. 1, pages 971-977, 1991.
- [37] JANOUŠEK, O, KOLÁŘOVÁ, J, NOVÁKOVÁ, M, PROVAZNÍK, a K FIALOVÁ, I. Frequency domain HRV analysis of ischemia manifestation at isolated rabbit hearts. 2009.
- [38] EKG signál [online]. [cit. 2012-12-07]. Dostupné z: http://4.bp.blogspot.com/_7zQULPNQ7FQ/SrWotRqDuI/AAAAAAAAAcQ/w1hniwur3bY/s1600-h/ecg.png
- [39] Co to je entropie. *Www.tzb-info.cz* [online]. 2002 [cit. 2012-12-08]. Dostupné z: <http://www.tzb-info.cz/925-co-to-je-entropie>