

**ANALIZA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY STOPNIEM NASILENIA
MIAŻDŻYCY NACZYŃ WIEŃCOWYCH
A WYBRANYMI PARAMETRAMI ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA**

-

OBSERWACJE ODLEGŁE

**PRACA NA STOPIEŃ
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

lek. med. mgr ekon. Michał Kuzemczak

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Promotor: prof. dr hab. med. Tomasz Siminiak

Podziękowania

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi, Panu Profesorowi Tomaszowi Siminiakowi, za nieocenioną pomoc udzieloną w trakcie przygotowywania pracy doktorskiej oraz niewyczerpane pokłady cierpliwości i wyrozumiałości. To dzięki Panu Profesorowi rozpoczęła się moja przygoda z kardiologią.

Chciałbym również podziękować całej mojej Rodzinie, Bratu Pawłowi, Kochanej Danieli i Synkowi Ignacemu, a także Rodzicom Danieli, których traktuję jak własnych. Za ich wiarę we mnie, nieustanne wsparcie oraz motywację.

Szczególne podziękowania należą się mojej Mamie oraz śp. Stanisławowi, dzięki którym mogłem się kształcić.

***Niniejszą pracę dedykuję mojej Mamie – jej zawdzięczam to,
kim jestem.***

Zdrowe serce tańczy, ciężko chore – miarowo maszeruje.

A. Goldberger

SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	4
2.	WYKAZ SKRÓTÓW	8
3.	STRESZCZENIE	11
3.1.	Streszczenie polskie	11
3.2.	Summary	16
4.	WSTĘP	20
4.1.	Rys historyczny badań nad autonomiczną regulacją układu krążenia	21
4.2.	Autonomiczna regulacja układu krążenia	22
4.3.	Zmienność rytmu serca	24
4.3.1	Klasyczne parametry HRV w dziedzinie czasu i częstotliwości	25
4.3.2	Analiza czasowo-częstotliwościowa	29
4.3.3	Metody nieliniowe	30
4.4.	Choroba wieńcowa a zmienność rytmu serca	31
5.	CEL PRACY	34
6.	MATERIAŁ I METODY	34
6.1.	Grupa badana	34
6.2.	Zapisy elektrokardiograficzne i rejestracja danych	36
6.3.	Ocena angiograficzna	36
6.4.	Parametry zmienności rytmu serca	37
6.5.	Analiza statystyczna	38
6.6.	Ocena etyczna badań	39
7.	WYNIKI	39
7.1.	Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej	39
7.1.1.	Pacjenci z MI vs. bez MI w obserwacji odległej	39
7.1.2.	Pacjenci z udarem vs. bez udaru mózgu w obserwacji odległej	40
7.1.3.	Pacjenci z CVD vs. bez CVD w obserwacji odległej	40
7.1.4.	Pacjenci z MACE vs. bez MACE w obserwacji odległej	41
7.1.5.	Pacjenci z nieplanową PCI vs. bez nieplanowej PCI w obserwacji odległej	42
7.1.6.	Pacjenci z CABG vs. bez CABG w obserwacji odległej	42

7.2.	Porównanie parametrów HRV u pacjentów o różnym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini	43
7.2.1.	Parametry analizy czasowej HRV	43
7.2.1.1.	Klasyczne parametry analizy czasowej	43
7.2.1.2.	„Nowe” parametry analizy czasowej	44
7.2.2.	Parametry częstotliwościowe HRV	46
7.2.2.1.	Parametry spektralne HRV obliczane w wykorzystaniem FFT	46
7.2.2.2.	Parametry spektralne HRV obliczane metodą autoregresji	47
7.2.3.	Analiza czasowo-częstotliwościowa HRV	48
7.3.	Korelacje między parametrami HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini	49
7.3.1.	Korelacje między klasycznymi parametrami analizy czasowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini	49
7.3.2.	Korelacje między „nowymi” parametrami analizy czasowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini	49
7.3.3.	Korelacje między parametrami analizy spektralnej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini	52
7.3.4.	Korelacje między parametrami czasowo-częstotliwościowymi HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini	53
8.	DYSKUSJA	55
8.1.	Akwizycja, przetwarzanie oraz interpretacja sygnału elektrokardiograficznego	55
8.2.	Miażdżycy naczyń wieńcowych a parametry HRV	60
8.3.	Znaczenie oceny zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych za pomocą skali Gensini	70
8.4.	Ograniczenia badania	73
9.	WNIOSKI	76
10.	PIŚMIENNICTWO	77
11.	ANEKS	88
	Zestawienie 1. „Nowe” wskaźniki analizy czasowej HRV	88
	Zestawienie 2. Wskaźniki czasowo-częstotliwościowe HRV	93
	Zestawienie 3. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza wykonana na całej populacji pacjentów, n=139)	94

Zestawienie 4. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów z MI w wywiadzie, n=56)	95
Zestawienie 5. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów bez MI w wywiadzie, n=83)	96
Zestawienie 6. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów z DM, n=30)	97
Zestawienie 7. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów bez DM, n=109)	98
Zestawienie 8. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów z HA, n=102)	99
Zestawienie 9. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów bez HA, n=37)	100
Zestawienie 10. Porównanie parametrów czasowych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq mediany oraz $>$ mediany Gensini score	101
Zestawienie 11. Porównanie parametrów spektralnych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq mediany oraz $>$ mediany Gensini score	102
Zestawienie 12. Porównanie parametrów HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq mediany oraz $>$ mediany Gensini score	103
Zestawienie 13. Porównanie parametrów czasowych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq średniej oraz $>$ średniej Gensini score	104
Zestawienie 14. Porównanie parametrów spektralnych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq średniej oraz $>$ średniej Gensini score	105
Zestawienie 15. Porównanie parametrów HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq średniej oraz $>$ średniej Gensini score	106
Zestawienie 16. Analiza korelacji między parametrami czasowymi HRV i nasileniem miażdżycy	

naczyń wieńcowych w skali Gensini w poszczególnych grupach pacjentów	107
Zestawienie 17. Analiza korelacji między parametrami spektralnymi HRV i nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini w poszczególnych grupach pacjentów	108
Zestawienie 18. Analiza korelacji między parametrami HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini w poszczególnych grupach pacjentów	109
Zestawienie 19. Porównanie parametrów czasowych HRV między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score	110
Zestawienie 20. Porównanie parametrów spektralnych HRV między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score	111
Zestawienie 21. Porównanie parametrów HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score	112

2. WYKAZ SKRÓTÓW

ACC	American College of Cardiology
AR	metoda autoregresji
ATRAMI	badanie Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction
AHA	American Heart Association
ANS	autonomiczny układ nerwowy
BP	ciśnienie tętnicze
bpm	liczba uderzeń na minutę
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CAD	choroba wieńcowa
CHF	niewydolność serca
CVD	zgon sercowo-naczyniowy
DI	wskaźnik różnic
DM	cukrzyca
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
EF	frakcja wyrzutowa
EKG	elektrokardiogram
FHR	czynność serca płodu
FFT	szybka transformacja Fouriera
GS	nasilenie miażdżycy w skali Gensini
HA	nadciśnienie tętnicze
HF	składowa widma o wysokiej częstotliwości
HR	częstość rytmu serca
HRT	turbulencja rytmu serca

HRV	zmienność rytmu serca
II	wskaźnik odstępów
iv	dożylnie
JFTA	analiza czasowo-częstotliwościowa
LDL	lipoproteiny o małej gęstości
LF	składowa widma o niskiej częstotliwości
LTI	wskaźnik zmienności długoterminowej
LTV	wskaźnik zmienności długoterminowej
MI	zawał mięśnia sercowego
MACE	poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe
max	wartość maksymalna
min	wartość minimalna
MPIP	badanie Multicenter Post Infarction Program
ms	milisekunda
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NN	odstęp NN
NN50	liczba kolejnych odstępów NN różniących się o co najmniej 50 ms
NS	poziom statystycznie nieistotny
OSC	szerokość wstęgi oscylacyjnej
p	poziom istotności statystycznej
pNN50	odsetek różnic między kolejnymi odstępami NN przekraczającymi 50 ms
PCI	przezkórna interwencja wieńcowa
r	współczynnik korelacji
RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RMSSD	pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN

S udar mózgu
SAN węzeł zatokowo-przedsionkowy
SCD nagły zgon sercowy
SD odchylenie standardowe
SDNN odchylenie standardowe odstępów NN
STI wskaźnik zmienności krótkoterminowej
STV wskaźnik zmienności krótkoterminowej
TP całkowita moc widma
TINN trójkątna interpolacja odstępów NN
ULF składowa widma o ultraniskiej częstotliwości
VF migotanie komór
VLF składowa widma o bardzo niskiej częstotliwości
w wskaźnik falkowy
w.n. wartość niemianowana

3. STRESZCZENIE

3.1. Streszczenie polskie

Patofizjologicznym podłożem choroby niedokrwiennej serca (CAD) jest miażdżycza naczyń wieńcowych, upośledzająca perfuzję mięśnia sercowego i zwiększająca ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niedokrwienie miokardium, powodując między innymi uszkodzenie włókien autonomicznego układu nerwowego, przekłada się na dominację impulsacji współczulnej oraz osłabienie kardioprotekcyjnego wpływu napięcia wagalnego. Odbiciem zachwianej równowagi współczulno-przywspółczulnej jest obniżenie zmienności rytmu serca (HRV). Badania wykazały, że zjawisko to jest predyktorem zwiększonej śmiertelności, szczególnie u pacjentów po zawale mięśnia sercowego (MI). Część dostępnych danych wskazuje także, że zmiany w zakresie wskaźników HRV mogą być odbiciem zaawansowania miażdżycy naczyń wieńcowych. Jednak z powodu ich małej czułości i swoistości oraz sprzecznych wyników badań, nie znajduje to odzwierciedlenia w codziennej praktyce klinicznej. „Nowe” metody matematycznej interpretacji HRV stanowią nowe podejście w analizie zaburzeń autonomicznej regulacji pracy serca u pacjentów z CAD. Pozwalają one na wielowymiarową i przypuszczalnie bardziej precyzyjną analizę tego zjawiska.

Celem badania była analiza zależności między nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych oraz parametrami HRV (klasycznymi parametrami analizy czasowej i spektralnej, jak również nowymi modelami matematycznej interpretacji HRV). Ponadto, celem pracy była ocena wpływu nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej.

Do badania włączono 139 kolejnych pacjentów (57 kobiet i 82 mężczyzn) ze stabilną CAD, zakwalifikowanych do planowej koronarografii. U każdego z pacjentów przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, oraz wykonano 5-minutową rejestrację sygnału elektrokardiograficznego. Rejestracja ta odbywała się przy użyciu systemu komputerowego KARDIOGRAF KARDIO PC ® (MEDEA Gliwice). Zarejestrowany analogowy sygnał elektrokardiograficzny poddawany był następnie przetworzeniu za pomocą konwertera analogowo-cyfrowego z częstością próbkowania 500 Hz. Proces konwersji na sygnał dyskretny był zgodny z zaleceniami American Heart Association dla filtracji analogowej. Następnie, otrzymane sygnały analizowano w środowisku narzędzi wirtualnych LabView 7.1 Express (National Instruments). Oprogramowanie to umożliwia tworzenie

aplikacji służących akwizycji, przetwarzaniu oraz wizualizacji różnego rodzaju sygnałów, w tym sygnałów biomedycznych. Pozwala ono na precyzyjną i wielowymiarową analizę sygnału elektrokardiograficznego, detekcję załamek R, a także ocenę HRV w dziedzinie czasu, częstotliwości oraz w obu połączonych wymiarach. W badaniu wykorzystano klasyczne parametry HRV w dziedzinie czasu (SDNN, RMSSD) oraz w dziedzinie częstotliwości. W analizie widmowej oceniono wskaźniki uzyskane na drodze szybkiej transformacji Fouriera (TP, VLF, LF, HF, LF/HF), jak również przy wykorzystaniu metody modelowania autoregresyjnego (AR TP, AR ULF, AR VLF, AR LF, AR HF, AR LF/HF). Ponadto, analizę HRV poszerzono o „nowe” deskryptory, które do tej pory wykorzystywane były głównie do oceny czynności serca płodu. Wśród nich są parametry czasowe HRV (zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe) opisane przez de Hann’a, Yeh’a, Zugaib’a, Organ’a, Dalton’a, Huey’a i van Geijn’a, OSC, jak i wskaźniki oceniające rytm w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości (wskaźnik Allana, wskaźniki falkowe w1-w5).

Angiograficzna ocena nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych przeprowadzona została w oparciu o skalę Gensini, łączącą informacje dotyczące angiograficznej istotności zwężeń wraz z istotnością funkcjonalną obszaru zaopatrywanego przez dany segment tętnicy wieńcowej. Procentowemu zwężeniu światła naczynia wieńcowego przypisana została konkretna liczba, tj. redukcja światła o 25% - 1, o 50% - 2, o 75% - 4, o 90% - 8, o 99% - 16, całkowite zamknięcie - 32. Dodatkowo, każdemu naczyniu, w zależności od istotności obszaru miokardium, jakie ono zaopatruje, przypisany został konkretny współczynnik liczbowy, przez który następnie pomnaża się liczbę opisującą procentową redukcję światła naczynia. Współczynnik ten wynosi odpowiednio: 5 (pień lewej tętnicy wieńcowej), 2,5 (proksymalny odcinek gałęzi przedniej zstępującej oraz proksymalny odcinek gałęzi okalającej), 1,5 (środkowy odcinek gałęzi przedniej zstępującej), 1 (dystalny odcinek gałęzi przedniej zstępującej, dystalny odcinek gałęzi okalającej, gałąź marginalna, pierwsza gałąź diagonalna, gałąź tylna zstępująca, a także prawa tętnica wieńcowa w odcinku proksymalnym, środkowym i dystalnym) i 0,5 (gałąź tylnoboczna, druga gałąź diagonalna). Ostatecznie, w celu otrzymania wyniku końcowego w skali Gensini, sumuje się wyniki ze wszystkich zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

Włączonych do badania chorych poddano obserwacji pod kątem wystąpienia następujących zdarzeń sercowo-naczyniowych: udaru mózgu niezakończonym zgonem, MI niezakończonym zgonem, zgonu sercowo-naczyniowego (CVD), pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), nieplanowego zabiegu PCI oraz poważnego zdarzenia sercowo-

naczyniowego (MACE). MACE zdefiniowano jako MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub CVD. Następnie, porównano wyjściowe nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów, u których wystąpiły wymienione wyżej punkty końcowe, z odpowiednimi grupami kontrolnymi. Ponadto, dokonano porównania wielkości wskaźników HRV między grupami pacjentów o różnym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini. Przeprowadzono również analizę korelacji między nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych i ocenianymi parametrami HRV.

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu programu STATISTICA 7.0 (StatSoft). Po ocenie zgodności badanych zmiennych z rozkładem normalnym, celem przeprowadzenia porównań między grupami, zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneya lub test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, po spełnieniu warunków stosowalności wymienionych testów. Korelacje pomiędzy nasileniem miażdżycy w skali Gensini a parametrami HRV obliczono przy wykorzystaniu współczynnika korelacji rangowej R Spearmana. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $\alpha = 0,05$.

W trakcie obserwacji trwającej średnio $70,06 \pm 4,297$ miesięcy, u 9 spośród 139 obserwowanych pacjentów doszło do MI, u 6 wystąpił udar mózgu, u 11 zanotowano wystąpienie CVD, u 19 chorych MACE, u 7 chorych przeprowadzono CABG, tyle samo wymagało wykonania nieplanowego zabiegu PCI. Pacjenci z MI, CVD, MACE oraz chorzy poddani CABG charakteryzowali się wyjściowo większym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych. Nie zanotowano z kolei statystycznie istotnej różnicy w wyjściowym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych między grupą kontrolną i chorymi z udarem mózgu oraz grupą kontrolną i pacjentami wymagającymi wykonania nieplanowego zabiegu PCI. Średnia i mediana Gensini score w całej badanej populacji wynosiły odpowiednio 44,02 i 20,0. U chorych z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych powyżej mediany Gensini score, w porównaniu do pacjentów o nasileniu miażdżycy mniejszym lub równym medianie Gensini score, zarejestrowano istotnie niższe wartości wskaźników: de Hann STI, van Geijn ID oraz Huey LTV. Nie zanotowano różnic między wymienionymi grupami w zakresie pozostałych „nowych” wskaźników analizy czasowej, tradycyjnych wskaźników czasowych i spektralnych HRV, jak również parametrów czasowo-częstotliwościowych. Ponadto, pacjenci z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych powyżej średniej Gensini score, w porównaniu do chorych z miażdżycą o nasileniu poniżej lub równym średniej Gensini score, prezentowali istotnie niższe wartości wskaźników de Hann STI, van Geijn ID oraz wskaźnika falkowego w5. Nie zanotowano różnic między powyższymi grupami w zakresie pozostałych „nowych” wskaźników

czasowych, klasycznych parametrów HRV (czasowych i spektralnych) oraz pozostałych deskryptorów czasowo-częstotliwościowych. Pacjenci w trzecim tercylu Gensini score, w porównaniu do chorych w pierwszym tercylu, prezentowali istotnie niższe wartości wskaźników de Hann STI, Yeh DI, Yeh II, van Geijn ID, Huey STV, Huey LTV, Dalton MABB, Dalton SD, Zugaib STV i Zugaib LTV. Pozostałe z „nowych” deskryptorów czasowych nie różniły się między wymienionymi wyżej grupami. Ponadto, nie zanotowano różnic w zakresie „nowych” wskaźników analizy czasowej HRV między pacjentami w pierwszym i drugim, oraz między chorymi w drugim i trzecim tercylu Gensini score. Klasyczne parametry analizy czasowej HRV (SDNN, RMSSD) nie różniły się istotnie między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score. Jeśli chodzi o parametry analizy widmowej, to pacjenci w drugim tercylu Gensini score, w porównaniu do chorych w pierwszym tercylu, prezentowali istotnie niższe wartości LF oraz wyższe wartości AR VLF. Wskaźniki te nie różniły się z kolei między pacjentami w pierwszym i trzecim, oraz między chorymi w drugim i trzecim tercylu Gensini score. Jeśli natomiast chodzi o pozostałe parametry spektralne HRV, nie zanotowano statystycznie istotnych różnic między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score. Spośród wskaźników czasowo-częstotliwościowych HRV, tylko wskaźniki analizy falkowej różniły się istotnie pomiędzy pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score, tj. pierwszy tercyl vs. trzeci tercyl (wskaźniki w1, w2 i w5), pierwszy tercyl vs. drugi tercyl (wskaźniki w2 i w3) oraz drugi tercyl vs. trzeci tercyl (wskaźnik w5). W całej badanej populacji chorych zaobserwowano istnienie ujemnej korelacji między nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini i wybranymi „nowymi” wskaźnikami analizy czasowej, tj. parametrami de Hann STI, van Geijn ID, Huey LTV oraz Dalton MABB. Nie zanotowano natomiast korelacji między nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini a klasycznymi parametrami analizy czasowej i spektralnej HRV, jak również wskaźnikami czasowo-częstotliwościowymi.

Wyniki przeprowadzonego badania pozwalają na wyciągnięcie kilku następujących wniosków. Po pierwsze, miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów ze stabilną CAD wywiera wpływ na parametry HRV. Przy czym wydaje się, że wpływ ten dotyczy głównie „nowych” wskaźników HRV, zarówno czasowych, jak i czasowo-częstotliwościowych. Sugeruje to, że „nowe” modele matematycznej interpretacji HRV wydają się być lepszym wskaźnikiem zaawansowania procesu miażdżycowego niż deskryptory klasyczne. Ponadto, uzyskane wyniki wskazują, że ocena nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini może ułatwić stratyfikację ryzyka u pacjentów ze stabilną CAD. Pełna ocena

przydatności klinicznej „nowych” parametrów HRV w ocenie zaawansowania miażdżycy naczyń wieńcowych, w tym ocena ich wartości predykcyjnej, wymaga dalszych badań.

3.2. Summary

The pathophysiologic basis of coronary artery disease (CAD) is atherosclerotic narrowing of the coronary arteries which restricts myocardial perfusion and increases the risk of adverse cardiovascular events. Ischemic damage of the autonomic cardiac nerve fibres causes a predominance of sympathetic activity and reduction in cardioprotective vagal control. Alterations in sympathovagal balance are reflected by HRV measures fluctuations. Many studies revealed that reduction of HRV indices is associated with increased mortality, especially in patients after myocardial infarction (MI). Furthermore, available data indicate that HRV indices may provide information on the severity of coronary atherosclerosis. However, their application in routine clinical practice is still insufficient, mainly due to inconsistent results and low specificity/sensitivity. Analysis of HRV by newer mathematical methods has offered a novel approach for studying the abnormalities in cardiovascular neural regulation in CAD. They provide a multidimensional and possibly more precise analysis of HRV.

The purpose of this study was to investigate the relations between HRV indices (traditional time-domain and spectral indices, as well as novel HRV measures) and the severity of coronary atherosclerosis. Furthermore, the goal of the study was to assess the influence of baseline severity of coronary atherosclerosis evaluated by the Gensini score on the incidence of adverse cardiovascular events in long-term observation.

139 consecutive patients (57 women and 82 men) with stable CAD scheduled for coronary angiography were enrolled. Each patient was interviewed and underwent physical examination. 5-minutes ECG recordings were taken using KARDIOGRAF KARDIO PC ® software (MEDEA Gliwice). The analog signal was converted by analog-digital converter with sampling rate of 500 Hz and analyzed using virtual instrument technology created in the LabView 7.1 Express environment (National Instruments). It provides precise and multidimensional analysis of ECG signal, R wave detection as well as HRV analysis in time, frequency and joint time-frequency domain. Analog-to-digital conversion was carried out in accordance with AHA recommendations. In the present study traditional time (SDNN, RMSSD) and frequency domain HRV indices were used. Spectral components of HRV were obtained by fast Fourier transform (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) as well as autoregressive analysis (AR TP, AR ULF, AR VLF, AR LF, AR HF, AR LF/HF). Additionally, HRV was analyzed by using “novel” indices that had been previously used to assess fetal heart rate. They include time-domain HRV measures (short-term and long-term indices) described by de

Hann, Yeh, Zugaib, Organ, Dalton, Huey, van Geijn, as well as OSC and joint time-frequency domain indices (the Allan factor and wavelet indices w1-w5).

Angiograms were scored using the method of Gensini, reflecting the severity of coronary atherosclerosis and the functional significance of myocardium affected by stenotic lesions. The Gensini score is calculated by multiplying the severity coefficient which was assigned to each coronary stenosis according to the degree of luminal narrowing (reductions of 25%, 50%, 75%, 90%, 99% and complete occlusion were given Gensini score of 1, 2, 4, 8, 16 and 32, respectively) by the coefficient based on the functional importance of the myocardial area supplied by that segment: 5 (the left main coronary artery), 2,5 (the proximal segment of the left anterior descending coronary artery and the proximal segment of the circumflex artery), 1,5 (the mid segment of the left anterior descending coronary artery), 1 (the distal segment of the left anterior descending coronary artery, the distal segment of the circumflex artery, the obtuse marginal branch, the first diagonal branch, the posterior descending artery, the proximal segment of the right coronary artery, the mid segment of the right coronary artery and the distal segment of the right coronary artery), 0,5 (the second diagonal branch, the posterolateral branch). The final Gensini score is expressed as the sum of all the individual coronary artery scores.

All patients were prospectively followed up for the incidence of following cardiovascular events: nonfatal stroke, nonfatal MI, cardiovascular death (CVD), unplanned PCI and MACE. MACE was defined as nonfatal MI, nonfatal stroke or CVD. Baseline severity of coronary atherosclerosis in patients who developed above mentioned clinical endpoints was compared with this in corresponding control groups. Furthermore, a comparison of HRV indices between groups with different severity of coronary atherosclerosis was made. In the present study analysis of correlation between angiographic severity of CAD and HRV indices was also performed.

Statistical analysis was performed using STATISTICA 7.0 software (StatSoft). After the assessment of data for normality, statistical comparisons were performed using nonparametric Mann-Whitney U test or Student's t-test for unpaired variables, according to the model of analysis. Correlations between the severity of coronary atherosclerosis and HRV indices were tested by Spearman's rank correlation coefficient. Statistical significance level was set at $\alpha = 0,05$.

During follow-up (mean $70,06 \pm 4,297$ months) 9 patients developed MI, 6 of them stroke, 11 patients died due to cardiovascular causes, 19 patients experienced MACE, 7 patients required unplanned PCI and 7 patients CABG. Patients with MI, CVD, MACE and

CABG had significantly greater baseline severity of coronary atherosclerosis compared with corresponding control groups. There were no statistically significant differences in baseline severity of coronary atherosclerosis between patients with stroke and control group, as well as between patients required unplanned PCI and their control subjects. Mean and median Gensini score were 44,02 and 20,0, respectively. Patients with baseline severity of coronary atherosclerosis greater than median Gensini score, compared with those equal or less than median Gensini score, had lower values of following HRV indices: de Hann STI, van Geijn ID and Huey LTV. There were no significant differences between above mentioned groups in other novel time-domain indices, traditional time-domain and spectral HRV measures, as well as in joint time-frequency domain indices. Furthermore, patients with baseline severity of coronary atherosclerosis greater than mean Gensini score, compared to those equal or less than mean Gensini score, had significantly lower values of following HRV indices: de Hann STI, van Geijn ID and wavelet parameter w5. No statistically significant differences in other novel time-domain HRV indices, traditional HRV measures (time-domain and spectral indices) and other joint time-frequency domain indices were observed. Compared to those in the first tertile of Gensini score, patients in the third tertile had significantly lower values of following HRV indices: de Hann STI, Yeh DI, Yeh II, van Geijn ID, Huey STV, Huey LTV, Dalton MABB, Dalton SD, Zugaib STV and Zugaib LTV. Other novel time-domain indices did not differ between the above mentioned groups. Furthermore, there were no statistically significant differences in novel time-domain HRV indices between the first and the second tertile and between the second and the third tertile of Gensini score. Traditional time-domain HRV measures (SDNN, RMSSD) did not differ between tertiles of Gensini score. Compared to the first tertile of Gensini score, patients in the second tertile had lower values of LF and higher values of AR VLF. Other spectral indices did not differ between tertiles of Gensini score. Among joint time-frequency domain HRV measures, only wavelet indices differed significantly between tertiles of Gensini score, i.e. first tertile vs. third tertile (w1, w2 and w5), first tertile vs. second tertile (w2 and w3) and second tertile vs. third tertile (w5). The severity of coronary atherosclerosis assessed by Gensini score was inversely correlated with the following novel time domain HRV indices: de Hann STI, van Geijn ID, Huey LTV, Dalton MABB. No correlation was observed between Gensini score and traditional time-domain and spectral indices, as well as joint time-frequency HRV indices.

The following conclusions can be drawn from the present study. First, coronary atherosclerosis in patients with stable CAD has influence on HRV indices. However, it seems that this effect mainly concerns “novel” HRV parameters (time-domain and joint time-

frequency domain indices). It suggests that new models of mathematical interpretation of HRV seem to be better indicators of the severity of coronary atherosclerosis compared with traditional indices. Second, results of the present study indicate that the severity of coronary atherosclerosis assessed using Gensini score may help to stratify the risk in patients with stable CAD. Further investigations are needed to assess the predictive value of novel HRV indices and their clinical usefulness in the evaluation of coronary atherosclerosis.

4. WSTĘP

Mimo intensywnego rozwoju diagnostyki i leczenia chorób układu krążenia, nadal stanowią one główną przyczynę chorobowości i śmiertelności na świecie. Obok nadciśnienia tętniczego (HA – arterial hypertension), jedną z najczęściej występujących jednostek chorobowych w grupie schorzeń układu sercowo-naczyniowego jest choroba wieńcowa (CAD – coronary artery disease). To właśnie ona plasuje się na pierwszym miejscu wśród kardiologicznych przyczyn zgonów [1,2]. Dane epidemiologiczne Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, że w samym 2002 roku CAD była przyczyną 7,1 miliona zgonów na świecie, a w 2020 roku liczba ta prawdopodobnie wzrośnie do 11,1 miliona [3]. Dane dotyczące Starego Kontynentu także nie napawają optymizmem. Szacuje się, że w większości krajów europejskich, na stabilną postać CAD cierpi od 20 000 do 40 000 osób na milion mieszkańców [4]. Poza wymiarem czysto medycznym, niesie to za sobą znaczące skutki ekonomiczne. Tylko w 2003 roku koszty związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego w krajach Unii Europejskiej sięgnęły 168 757 milionów euro [5]. Gros z nich to koszty leczenia CAD i jej powikłań.

W celu zmiany niekorzystnych trendów epidemiologicznych stale poszukuje się coraz skuteczniejszych metod diagnostyki i leczenia CAD. Efektem tego jest spektakularny rozwój współczesnej kardiologii, dysponującej coraz większym arsenałem metod diagnostycznych i terapeutycznych. Postęp ten jest szczególnie wyraźny w dziedzinie kardiologii interwencyjnej. Wzrost liczby zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych wykonywanych u chorych z CAD, przełożył się na istotny spadek śmiertelności krótko- i długoterminowej [6,7].

Etiopatogeneza CAD jest niezwykle złożona. Jednym z istotnych mechanizmów uczestniczących w rozwoju tej jednostki chorobowej oraz jej powikłań jest zwiększona aktywność układu współczulnego. Ta z kolei ma bezpośrednie przełożenie na współczulno-przywspółczulną równowagę w obrębie autonomicznego układu nerwowego (ANS – autonomic nervous system), a co za tym idzie zmienność rytmu serca (HRV – heart rate variability). Mimo, że upłynęło już wiele lat od fundamentalnych prac Wolfa i Kleigera dotyczących wartości rokowniczej HRV u pacjentów po zawale mięśnia sercowego (MI – myocardial infarction), metoda ta nie znalazła jak do tej pory szerszego zastosowania w codziennej praktyce klinicznej [8,9]. Wynika to między innymi z niezadowolającej czułości i swoistości omawianej metody. Ponadto, nie do końca poznany został patomechanizm zmian

HRV u pacjentów z CAD, a także związek zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej z zaawansowaniem i progresją miażdżycy naczyń wieńcowych.

Dynamiczny postęp w dziedzinie technik komputerowych stwarza możliwość opracowania nowych, dużo precyzyjniejszych metod pomiaru i cyfrowego przetwarzania sygnałów biomedycznych, w tym sygnału elektrokardiograficznego. Zabiegi diagnostyczne, jak i terapeutyczne na naczyniach wieńcowych, mimo, że stosunkowo bezpieczne, stanowią ingerencję w ludzki organizm, i jak każda taka procedura wiąże się z ryzykiem wystąpienia różnego rodzaju powikłań. Z tego też powodu atrakcyjną perspektywą byłoby opracowanie nieinwazyjnych metod wykrywania zmian miażdżycowych o odpowiedniej czułości i swoistości. Być może szansą okaże się postęp w komputerowej analizie HRV.

4.1. Rys historyczny badań nad HRV

Serce oraz jego czynność stanowiły obiekt zainteresowania badaczy od wieków. Mimo wielu błędów w rozumowaniu, niepodważalny wkład w rozwój wiedzy medycznej na tym polu miał najwybitniejszy po Hipokratesie lekarz starożytności - Galen. To właśnie jemu zawdzięczamy jeden z pierwszych opisów dotyczących zaburzeń w obrębie ANS, będących skutkiem uszkodzenia rdzenia kręgowego [10]. Poznanie autonomicznej regulacji czynności serca, w tym zagadnień HRV, nie byłoby możliwe bez prac pioniera elektrofizjologii Willema Einthovena, który poza stworzeniem podstaw elektrokardiografii, zajmował się także zjawiskami elektrycznymi układu nerwowego [11]. Z kolei Schlomka w 1937 roku zaobserwował, że u osób zdrowych zatokowa niemiarowość oddechowa jest większa niż u pacjentów chorujących na serce [12]. W 1965 roku Schneider i Castiloe wykazali, że pacjenci, u których w kilka miesięcy po zawale mięśnia sercowego (MI – myocardial infarction) doszło do zgonu, charakteryzowali się słabiej zaznaczoną niemiarowością zatokową [13]. Po raz pierwszy HRV w warunkach klinicznych wykorzystano w pierwszej połowie lat sześćdziesiątych. Wtedy to właśnie Hon i Lee wykazali, że możliwe jest wykrycie stanu zagrożenia płodu na podstawie odchyień w HRV, zanim jeszcze pojawią się zauważalne zmiany w częstości rytmu serca (HR – heart rate) [14]. W 1975 roku Ewing i wsp. wykorzystali pomiary HRV w diagnostyce cukrzycowej neuropatii autonomicznej [15]. Z kolei trzy lata później, w 1978 roku, Wolf i wsp. udowodnili, że obniżenie HRV u pacjentów po MI wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [8]. Kolejnym postępem było wprowadzenie w 1981 roku przez Akselrod i wsp. analizy spektralnej HRV [16]. Skutkiem rosnącego

zainteresowania HRV był lawinowy wzrost liczby publikacji dotyczących tego zagadnienia, co ostatecznie zaowocowało opublikowaniem w 1996 roku zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC – European Society of Cardiology) i Północnoamerykańskiego Towarzystwa Stymulacji Serca i Elektrofizjologii (NASPE – North American Society of Pacing and Electrophysiology) dotyczących HRV [17].

4.2. Autonomiczna regulacja czynności serca

Homeostaza, pojęcie związane ze stabilnością środowiska wewnętrznego, wprowadzone zostało do piśmiennictwa w 1939 roku przez Waltera Cannon'a. Oznacza ono ni mniej, ni więcej, jak zdolność do zachowania równowagi podstawowych parametrów w układzie biologicznym. Jednym z najważniejszych układów regulacyjnych, decydujących o zachowaniu homeostazy w organizmie człowieka, jest ANS. Jego działanie regulacyjne dotyczy szeregu narządów wewnętrznych, w tym układu krążenia, czego odzwierciedleniem między innymi jest HRV.

ANS dzieli się na część aferentną, centra integrujące (w podwzgórzu, pniu mózgu oraz rdzeniu przedłużonym) oraz część eferentną [18]. Na tę ostatnią składają się dwa przeciwstawne względem siebie układy, tj. współczulny, zwany sympatycznym, oraz przywspółczulny, określane mianem parasympatycznego. To podwójne, antagonistyczne unerwienie narządów, zwiększa możliwość regulacji układu a co za tym idzie adaptacji organizmu do zmieniających się warunków środowiska zewnętrznego i wewnętrznego. Ponadto, cechą charakterystyczną ANS są neurony i synapsy w zwojach autonomicznych, które położone są poza ośrodkowym układem nerwowym.

Centrum kontroli sercowo-naczyniowej zlokalizowane jest w brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego, z czego część współczulna w obszarze przednim a przywspółczulna w obszarze tylnym [18]. Współczulne neurony przedzwojowe zaopatrujące serce zlokalizowane są w jądrach pośrednio-bocznych rogów bocznych rdzenia kręgowego na poziomie (C8)Th1-Th4(Th5). Ich aksony, opuszczając rdzeń przez korzenie brzuszne, docierają do pnia współczulnego, gdzie poprzez synapsy łączą się z neuronami zazwojowymi. Aksony tych ostatnich, pod postacią nerwów sercowych i naczyniowych, docierają do narządów efektorowych. Z kolei za parasympatyczne unerwienie serca odpowiedzialne są nerwy błędne. W ich jądrach grzbietowych (być może także w jądrach dwuznacznych) znajdują się neurony przedzwojowe, których aksony docierają do splotu sercowego, łącząc się z neuronami

zazwojowymi. Autonomiczne unerwienie serca tworzy zatem splot sercowy, zaopatrywany przez współczulne nerwy sercowe szyjne i piersiowe oraz przywspółczulne gałązki sercowe, odchodzące bezpośrednio od nerwu błędnego lub pośrednio od nerwów krtaniowych (górnego i dolnego).

Prawidłowa czynność serca wywołana jest procesem spontanicznej depolaryzacji komórek bodźcotwórczych. Fizjologicznym rozrusznikiem mięśnia sercowego jest węzeł zatokowo-przedsionkowy (SAN – sinoatrial node), zlokalizowany w okolicy ujścia żyły głównej górnej do prawego przedsionka. Wygenerowane w nim pobudzenia przekazywane są do węzła przedsionkowo-komorowego. Następnie, przez pęczek Hisa, jego odnogi oraz włókna Purkinjego, docierają do komórek roboczych mięśnia sercowego i wywołują ich skurcz. Jednym z najważniejszych elementów wpływających na czynność układu bodźcoprzewodzącego serca jest ANS. Zakończenia włókien układu współczulnego, których najwięcej jest w okolicy SAN i węzła przedsionkowo-komorowego, uwalniają noradrenalinę [19]. Cechą charakterystyczną unerwienia współczulnego jest jego asymetria. Otóż włókna z lewego pnia współczulnego zaopatrują głównie komory, natomiast z pnia prawego głównie przedsionki oraz SAN. Jeśli chodzi o unerwienie przywspółczulne, to przedzwojowe włókna pochodzące z obu nerwów błędnych tworzą połączenia z komórkami zwojów parasympatycznych serca, zlokalizowanych głównie w okolicy SAN i węzła przedsionkowo-komorowego. Następnie, aksony neuronów zwojowych unerwiają komórki SAN, węzła przedsionkowo-komorowego i mięśnia roboczego przedsionków. Unerwienie przywspółczulne komór jest skąpe. Zarówno włókna przedzwojowe, jak i aksony neuronów zwojowych w układzie parasympatycznym, uwalniają acetylocholinę.

Praca serca zmienia się w zależności od napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego, które to podlegają dynamicznym zmianom. W warunkach fizjologicznych, u zdrowego człowieka, dominuje napięcie układu parasympatycznego. Wskazuje na to model farmakologicznego odnerwienia serca, który uzyskuje się poprzez podanie propranololu w dawce 0,2 mg/kg *iv* z prędkością 1 mg/min oraz atropiny w dawce 0,04 mg/kg podanej *iv* w ciągu 2 minut, w 10 minut po podaniu β -blokera. Po uzyskanej w ten sposób pełnej blokadzie ANS, HR utrzymuje się na poziomie około 100 uderzeń na minutę [20]. Ponadto, na dominującą rolę układu przywspółczulnego wskazuje także przyspieszenie HR po odnerwieniu serca u pacjentów z przeszczepionym narządem [21]. Impulsacja pochodząca z nerwu błędnego działa kardioprotekcyjne, podczas gdy stymulacja układu współczulnego, obserwowana między innymi w przebiegu CAD, niewydolności serca (CHF –

congestive heart failure) czy cukrzycy (DM – diabetes mellitus), niweluje ów ochronny wpływ napięcia wagalnego [22].

4.3. Zmienność rytmu serca

W warunkach fizjologicznych, nawet pomimo pozornie stałej HR, rytm ten charakteryzuje się ukrytą zmiennością. Fluktuacje rytmu zatokowego zdeterminowane są wpływem współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego na nadrzędny ośrodek bodźcotwórczy jakim jest SAN [23]. Wpływ obu części ANS na SAN zmienia się w czasie, co związane jest z szeregiem odruchów, których receptory zlokalizowane są w obrębie układu krążenia, płuc i mięśni (baroreceptory wysokociśnieniowe i niskociśnieniowe, chemoreceptory kłębków szyjnych, chemoreceptory kłębków aortalnych, chemoreceptory tętnic wieńcowych, mechanoreceptory płuc i ergoreceptory mięśni szkieletowych). Ponadto, na toniczną aktywność ANS wpływ mają również kora mózgu, układ limbiczny oraz ośrodki pnia mózgu [20]. Stymulacja parasympatyczna powoduje spowolnienie procesu powolnej spoczynkowej depolaryzacji a szybki rozkład acetylocholinę przez acetylocholinesterazę sprawia, że efekt wzrostu napięcia wagalnego jest szybki i krótkotrwały. Z kolei rozwijająca się wolniej zwiększona impulsacja ze strony układu współczulnego, przekłada się na wzrost uwalniania adrenaliny i noradrenaliny oraz zwiększenie szybkości narastania powolnej spoczynkowej depolaryzacji. Interakcje między układem sympatycznym i parasympatycznym sprawiają zatem, że rytm serca nie jest wielkością stałą. Ponadto, poza dominującą rolą ANS, na czynność serca wpływ mają także czynniki hormonalne, humoralne oraz układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS – renin-angiotensin-aldosteron system) [24,25].

HRV definiowana jest jako okresowe zmiany trwania następujących po sobie cykli rytmu zatokowego, odzwierciedleniem których w zapisie EKG są odstępów RR [20]. Ze względu na fakt, że analiza HRV dotyczy odstępów RR rytmu zatokowego, w literaturze przedmiotu definiuje się je jako odstępów NN (NN – normal-to-normal interval) [26]. Dynamiczne zmiany napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego, skutkujące zmianami odstępów NN, standardowo oceniane są za pomocą kilku metod. Wśród nich wyróżnia się metody analizy czasowej (zarówno statystyczne, jak i geometryczne) oraz analizy widmowej (zwanej także analizą spektralną lub częstotliwościową). Dodatkowo, poza wymienionymi wyżej tradycyjnymi metodami pomiaru HRV, w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień o potencjalnym zastosowaniu analizy w połączonych dziedzinach

czasu i częstotliwości, jak również metod opartych na dynamice nieliniowej, tj. teorii chaosu oraz analizie fraktalowej [27,28,29,30].

4.3.1. Klasyczne parametry HRV w dziedzinie czasu i częstotliwości

Bazę danych do analizy HRV stanowi zapis EKG z prawidłowym rytmem zatokowym. Zarejestrowane serie odstępów NN stanowią graficzną reprezentację sygnału generowanego przez mięsień sercowy. Pod pojęciem sygnału, w tym wypadku biomedycznego, rozumiemy pewną wielkość, która na ogół ulega zmianie w czasie [31]. Różne sygnały biomedyczne charakteryzują się odmienną dynamiką. Jedne, jak choćby zmiany temperatury ciała pacjenta, ulegają powolnym zmianom w czasie, podczas gdy inne, jak będący jednym z głównych zagadnień niniejszej pracy sygnał elektrokardiograficzny, wręcz przeciwnie. Niezależnie od tego, każdy z wymienionych sygnałów ma charakter analogowy, co oznacza, że mierzona wielkość ma naturę ciągłą, zaś stowarzyszony z nią sygnał analogowy dostarcza informacji o czasowym przebiegu tejże wielkości [31].

O ile do początku lat sześćdziesiątych dominowały metody analizy sygnałów oparte na technikach analogowych, to obserwowany w późniejszym okresie spektakularny rozwój technologii informatycznych umożliwił opracowanie cyfrowych metod przetwarzania sygnałów biomedycznych [32]. Pozwoliły one na konwersję sygnału analogowego na sygnał dyskretny, czyli taki, którego amplituda zdefiniowana jest wyłącznie w pewnych określonych chwilach i przedstawiona w postaci liczb [31]. Dzięki temu postępowi także zapis EKG, będący *per se* sygnałem analogowym, może zostać przetworzony na sygnał cyfrowy, co zapewnia powtarzalność przeprowadzanej analizy i zdecydowanie ułatwia pomiar takich zmiennych jak parametry HRV.

Analiza HRV w dziedzinie czasu jest już możliwa za pomocą tak prostych parametrów jak: średni odstęp NN, średnia HR, różnica pomiędzy najdłuższym i najkrótszym odstępem NN czy też różnica pomiędzy HR w ciągu dnia i w nocy [17]. Jednak znacznie częściej wykorzystuje się do tego celu bardziej zaawansowane metody analizy, które podzielić można na dwie grupy, tj. metody statystyczne oraz metody geometryczne. Każda z nich do obliczeń wykorzystuje czas trwania kolejnych odstępów NN lub też różnice pomiędzy nimi w wybranych przedziałach czasu [17,26,33,34]. Służą do tego celu zarówno 24-godzinne zapisy holterowskie, jak również krótsze rejestracje sygnału EKG [35]. Zaletą tych pierwszych jest duża wartość kliniczna oraz odzwierciedlenie HRV w dłuższym przedziale czasowym,

obejmującym całą dobową aktywność pacjenta. Z drugiej jednak strony, ich istotnym ograniczeniem jest brak stacjonarności sygnału, obecność artefaktów czy pobudzeń dodatkowych, które w celu uzyskania wiarygodnej analizy HRV muszą zostać z badanego zapisu usunięte, czy to poprzez wykorzystanie odpowiednich filtrów, czy też za pomocą korekty wzrokowej [36].

Wśród metod statystycznych w literaturze przedmiotu funkcjonuje cały szereg mniej lub bardziej użytecznych parametrów czasowych HRV (Tabela 1). Najbardziej znanym i najlepiej przebadanym parametrem jest SDNN (SDNN – standard deviation of the NN interval), będący globalnym odzwierciedleniem HRV. Co istotne, wartość tego parametru zależy od długości zapisu, tj. wzrasta wraz z długością rejestrowanego sygnału EKG [17]. Z tego też powodu błędem jest porównywanie SDNN pochodzącego z zapisów o różnej długości, co z kolei stwarza problemy w ustaleniu norm omawianego deskryptora HRV, jak również utrudnia porównywanie wyników między poszczególnymi badaniami. Wśród parametrów opierających się na analizie różnic między kolejnymi odstępami NN, jednym z najczęściej wykorzystywanych jest RMSSD (RMSSD – square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals) [17].

Tabela 1. Wybrane klasyczne parametry analizy czasowej HRV obliczane za pomocą metod statystycznych.

Deskryptor HRV	Definicja
SDNN	Odchylenie standardowe czasów trwania wszystkich odstępów NN w badanym okresie (zazwyczaj w ciągu doby)
SDNNI	Średnia z odchyleń standardowych kolejnych odstępów NN z kolejnych 5-minutowych okresów badania
SDANN	Odchylenie standardowe średnich wartości odstępów NN, mierzonych w kolejnych krótkich przedziałach (zwykle 5-minutowych) dłuższego okresu, zwykle doby
RMSSD	Pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN w badanym okresie
NN50	Liczba kolejnych odstępów NN różniących się o minimum 50 milisekund
pNN50	Odsetek odstępów NN różniących się od sąsiednich o ponad 50 ms względem liczby wszystkich odstępów NN w badanym okresie

Parametr ten dotyczy zmienności krótkoterminowej i koreluje ze składową HF (HF – high frequency) analizy widmowej HRV [37]. Badania wykazały, że jest on odzwierciedleniem aktywności układu parasympatycznego. Ponadto, opisuje on dobrze zjawiska podlegające zmianom okresowym, stąd idealnie różnicuje zmienność o charakterze liniowym bądź skokowym od oscylacji wokół wartości średnich [32]. Przy aktualnym stanie wiedzy jest on deskryptorem o lepszych właściwościach statystycznych niż NN50 czy pNN50, których aplikacja w praktyce klinicznej nie jest obecnie zalecana [17].

Innym sposobem analizy czasowej HRV są metody geometryczne [17,26]. Polegają one na wyznaczeniu w układzie dwóch współrzędnych histogramów odstępów NN lub różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN względem osi czasu, bądź też lokalizowaniu punktów odpowiadających kolejnym parom odstępów NN i tworzących graficzne wzory, tzw. rozkłady Lorenza. Przewagą metod geometrycznych nad metodami statystycznymi jest pewna niezależność od jakości zapisu [38]. Dzięki temu możliwa jest orientacyjna ocena HRV w przypadku zapisów o jakości technicznej zbyt słabej, by móc przeanalizować je za pomocą metod ilościowych. Z kolei ograniczeniem metod geometrycznych jest minimalny czas rejestracji sygnału, który wynosić powinien co najmniej 20 minut, preferowane są zaś zapisy 24-godzinne [17]. Ponadto, metody geometryczne nie pozwalają na właściwą ocenę zmian krótkoterminowych. Głównymi parametrami analizy czasowej, obliczanymi za pomocą metod geometrycznych, są TINN (TINN – triangular interpolation of NN interval) oraz wskaźnik trójkątny St. George’a (Tabela 2) [39]. Jeśli chodzi o konwersję odstępów NN do figur geometrycznych zwanych rozkładami Lorenza, to w przypadku prawidłowej HRV, rozkłady te, obrazujące w układzie współrzędnych relacje pomiędzy odstępami NN, mają kształt długiej torpedy, podczas gdy w stanach patologicznych przypominają kształtem motyla [26].

Tabela 2. Wybrane klasyczne parametry analizy czasowej HRV oznaczane za pomocą metod geometrycznych.

Deskryptor HRV	Definicja
TINN	Szerokość podstawy histogramu złożonego ze wszystkich odstępów NN otrzymanych przez interpolację trójkątną
Wskaźnik trójkątny St. George’a	Stosunek liczby odstępów NN zarejestrowanych w ciągu doby do liczby odstępów NN o najczęściej występującym czasie trwania

Niektóre informacje jakie niesie ze sobą sygnał elektrokardiograficzny, jak chociażby te dotyczące jego periodiczności, nie są odpowiednio reprezentowane w analizie czasowej [32]. Z pomocą przychodzą tu metody analizy częstotliwościowej, zwanej także analizą widmową lub spektralną [17]. Dzięki zastosowaniu skomplikowanych funkcji matematycznych, tj. szybkiej transformacji Fouriera (FFT – fast Fourier transform) lub metody autoregresji, uzyskać można widmo badanego sygnału elektrokardiograficznego, które następnie poddaje się estymacji [31]. Widmo to stanowi reprezentację zmienności cyklicznej rytmu serca w funkcji częstotliwości i pozwala na identyfikację poszczególnych częstotliwości składowych w całkowitej jego mocy [40]. Tym samym ujawnia ono ukrytą cykliczność w serii zmieniających się odstępów NN analizowanego zapisu, związaną z oddychaniem, czynnością baroreceptorów i chemoreceptorów, funkcją ośrodka naczynioruchowego i termoregulacji, jak również gospodarką hormonalną [39]. Ze względu na brak stacjonarności sygnału elektrokardiograficznego oraz wpływ takiego stanu rzeczy na wiarygodność wyników analizy spektralnej, w jej wypadku zaleca się stosowanie zapisów krótkotrwałych, najlepiej w kontrolowanych warunkach otoczenia [17,41]. Dzięki temu możliwie jest uzyskanie „czystego” zapisu, stanowiącego bazę danych do przeprowadzenia wiarygodnej analizy spektralnej HRV.

Analiza spektralna ujawnia cztery pasma częstotliwości w obrębie widma całkowitej HRV, przy czym obecność poszczególnych pasm zdeterminowana jest czasem rejestracji sygnału elektrokardiograficznego (Tabela 3) [17]. W przypadku zapisów krótkotrwałych, tj. 2-5 minutowych, wyróżnić można pasmo HF, LF (LF – low frequency) oraz VLF (VLF – very low frequency). Z kolei dłuższe zapisy (np. 24-godzinne zapisy holterowskie) pozwalają dodatkowo na wyodrębnienie pasma ULF (ULF – ultralow frequency).

Tabela 3. Parametry analizy spektralnej HRV.

Deskryptor HRV	Definicja
TP	Całkowita moc widma ($\leq 0,4$ Hz)
HF	Składowa widma o wysokiej częstotliwości (0,15 – 0,4 Hz)
LF	Składowa widma o niskiej częstotliwości (0,04 – 0,15 Hz)
VLF	Składowa widma o bardzo niskiej częstotliwości (0,003 – 0,04 Hz)
ULF	Składowa widma o ultraniskiej częstotliwości ($\leq 0,003$ Hz)
LF / HF	Składowa o niskiej częstotliwości / składowa o wysokiej częstotliwości

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że oscylacje w zakresie HF odpowiadają rytmowi oddychania i są wykładnikiem aktywności układu parasympatycznego [40]. Świadczy o tym między innymi fakt, iż pod wpływem wagozomii, farmakologicznej blokady układu przywspółczulnego czy też selektywnego odnerwienia przedsionków, dochodzi do zaniku w obrębie HF [40,42,43]. W kwestii pasma LF nie ma już tak daleko idącej jednomyślności. Część z dostępnych danych zdaje się wskazywać, że decydujący wpływ na nią ma aktywność układu współczulnego [44,45,46]. Jednak większość badaczy stoi na stanowisku, że składowa LF widma jest odwzorowaniem zarówno aktywności sympatycznej, jak i parasympatycznej [40,47,48]. Podobne rozbieżności dotyczą wskaźnika LF/HF, który według jednych badaczy jest odzwierciedleniem stosunku napięcia sympatycznego do napięcia parasympatycznego, podczas gdy przez innych traktowany jest jako marker aktywności współczulnej [17,47]. Podłoże fizjologiczne pasm VLF i ULF, stanowiących w przypadku zapisów 24-godzinnych około 90% całkowitej mocy widma, nie zostało jak dotąd w pełni wyjaśnione [17]. Uważa się, że do czynników determinujących wymienione składowe zaliczyć można RAAS, układ przywspółczulny, ośrodek termoregulacji oraz aktywność baroreceptorów i chemoreceptorów, choć przeważa pogląd, że dominujący wpływ na pasma VLF i ULF wywiera pierwszy z wymienionych układów [16,32,39,42]. Ponadto, analiza spektralna pozwala na obliczenie całkowitej mocy widma (TP – total power), która może być odrębnym wskaźnikiem HRV lub też parametrem wykorzystywanym celem normalizacji poszczególnych jego składowych [17].

4.3.2. Analiza czasowo-częstotliwościowa

Analiza czasowa HRV dostarcza informacji odnośnie zmiany amplitudy badanego sygnału w jednostce czasu, podczas gdy analiza spektralna mówi o jego składowych częstotliwościowych. Zastosowanie każdej z wyżej wymienionych metod daje nieco inne, komplementarne informacje dotyczące HRV.

Dynamiczny rozwój technologii informatycznych pozwolił na opracowanie nowych metod analizy sygnału elektrokardiograficznego. Jedną z nich jest analiza w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości, mówiąca nam o zmianie częstotliwości amplitudy sygnału w jednostce czasu i, w porównaniu do metod klasycznych, umożliwiającą bardziej kompleksową analizę sygnałów biomedycznych [31,32,49,50]. Jedną z technik analizy czasowo-częstotliwościowej jest opracowana w połowie lat pięćdziesiątych przez Dennisa

Gabora, *nota bene* laureata Nagrody Nobla za badania z zakresu podstaw techniki holograficznej, technika JFTA (JFTA – joint time-frequency analysis) [31]. W latach pięćdziesiątych została ona wykorzystana przez firmę National Instruments w stworzonym przez nią oprogramowaniu LabView. Oprogramowanie to stanowi graficzne środowisko tworzenia aplikacji, służących akwizycji, przetwarzaniu oraz wizualizacji sygnałów. Dzięki nim możliwa jest analiza deskryptorów czasowo-częstotliwościowych, takich jak wskaźnik Allana czy wskaźniki falkowe w1-w5 [31,50]. Wstępne dane wskazują, że parametry te dają nowe możliwości oceny HRV u pacjentów z CAD [27,28,51].

4.3.3. Metody nieliniowe

Dotychczasowe rozważania nad mechanizmami regulującymi pracę serca bazowały na ugruntowanym w XX wieku paradygmacie homeostazy [52]. Skupiano się więc głównie na liniowych metodach analizy HRV, opierających się na założeniu o stacjonarności sygnału elektrokardiograficznego. Jednak rzeczywiste sygnały biomedyczne rzadko ów warunek spełniają [31]. Otóż okazuje się, że natura jest w swej złożoności nieliniowa a opisywanie jej za pomocą wspomnianych metod może stanowić daleko idące uproszczenie. W związku z powyższym, pod koniec XX wieku zainicjowano prace nad nowymi metodami analizy sygnału elektrokardiograficznego, z jednej strony opornymi na niestacjonarność badanych zjawisk, z drugiej strony takich, które uwzględniałyby nieliniowość regulacji rytmu serca [52]. Jako, że część złożonych i subtelnych mechanizmów kontrolujących rytm serca oraz odpowiedzialnych za jego zmienność działa według zależności nieliniowych, do analizy HRV zaimplementowano metody oparte na zasadach dynamiki nieliniowej (teoria chaosu, analiza fraktalna) [29,30,53,54,55]. Ich celem nie jest ocena wielkości zmienności rytmu, ale oszacowanie właściwości korelacyjnych, stopnia złożoności owej zmienności, jak również innych cech charakterystycznych dynamiki rytmu, których nie można zbadać metodami opartymi na obliczaniu wartości średnich i wariancji [37]. Wstępne dane wskazują, że metody te dają nowe możliwości badania HRV, niekiedy nawet dostarczając informacji prognostycznych, których nie można uzyskać za pomocą tradycyjnych metod pomiaru [30,56,57,58,59,60,61].

Podsumowując, wyniki badań nad wykorzystaniem metod nieliniowych do analizy HRV są zachęcające, jednak na obecną chwilę wiemy zbyt mało, by móc zastosować je w

praktyce klinicznej. Być może w przyszłości ich rola wzrośnie a ugruntowany w XX wieku paradygmat homeostazy zastąpiony zostanie paradygmatem homeodynamiki [52,62].

4.4. Choroba wieńcowa a zmienność rytmu serca

Etiopatogeneza CAD oraz jej powikłań jest niezwykle złożona a jednym z istotnych jej elementów są obserwowane zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej. Wykładnikiem owych zaburzeń jest między innymi zmniejszenie HRV, będące przejawem zwiększonego napięcia sympatycznego i obniżonego napięcia parasympatycznego. Owo zachwianie równowagi między obiema komponentami ANS okazuje się być bardzo istotne z punktu widzenia dalszych losów pacjenta. Świadczy o tym chociażby fakt, iż jednym z efektów przewagi impulsacji współczulnej nad kardioprotekcyjnym wpływem napięcia wagalnego, jest obniżenie progu migotania komór (VF – ventricular fibrillation), co z kolei przekłada się na zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego (SCD – sudden cardiac death) [63,64,65,66].

Pomimo dynamicznego rozwoju medycyny oraz szeregu badań dotyczących ANS i HRV, związek pomiędzy zaburzoną równowagą współczulno-przywspółczulną a CAD i jej powikłaniami, nie został w pełni wyjaśniony. Wymienia się cały szereg mechanizmów patofizjologicznych łączących tę jednostkę chorobową ze zmianami w obrębie ANS. Nadmierne napięcie układu współczulnego zwiększa HR, a to z kolei przyczynia się do wzrostu zapotrzebowania miokardium na tlen. Ponadto, jak wcześniej wspomniano, zwiększona impulsacja współczulna powoduje wzrost pobudliwości komór oraz obniżenie progu VF. Kolejnym efektem przewagi układu sympatycznego nad parasympatycznym może być obkurczanie naczyń i zwiększone ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego [67,68]. Dodatkowo, owo zachwianie równowagi w obrębie ANS może wpływać na zmiany w zakresie naprężenia ścinającego (ang. shear stress), co z kolei przyczynić się może do pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej, będącej wspólnym mianownikiem w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych (ACS – acute coronary syndrome) [65,66,69]. Co więcej, zwiększone napięcie układu współczulnego przyspiesza rozwój miażdżycy, poprzez nasilenie utleniania lipoprotein o małej gęstości (LDL – low density lipoprotein) [70,71,72]. Wykazano również istnienie związku pomiędzy obniżeniem HRV a nasileniem procesu zapalnego, zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z CAD. Mając na uwadze, że

miażdżycy jest procesem zapalnym, powiązanie między regulacją autonomiczną a zapaleniem może odgrywać istotną rolę z punktu widzenia patogenezy CAD [73,74,75,76,77].

Należy jednak zdawać sobie sprawę, że zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej, mające swoje odbicie w HRV, nie są tylko i wyłącznie jedną z przyczyn rozwoju CAD, ale mogą być także jej skutkiem. Świadczy o tym szereg badań doświadczalnych na zwierzętach oraz obserwacji, głównie z udziałem pacjentów z MI. Między innymi doświadczenia na zwierzętach wykazały istnienie pobudzającego odruchu współczulno-współczulnego w reakcji na zamknięcie lewej tętnicy wieńcowej [78,79]. Istnienie tego odruchu zaobserwowano także u pacjentów z MI ściany przedniej [20]. Z kolei u chorych z MI ściany dolnej lub tylnej dominuje impulsacja parasympatyczna, co najprawdopodobniej wiąże się z odruchem Bezolda-Jarisch [20]. Ponadto, zmiany HRV w przebiegu MI wynikają najprawdopodobniej z zaburzeń kurczliwości, ogólnoustrojowych i lokalnych zaburzeń neurohormonalnych, wahań ciśnienia tętniczego, zaburzeń funkcji baroreceptorów, jak również sercowych receptorów ANS [17,20,79,80]. Ważną rolę przypisuje się także upośledzonej kurczliwości, która łączy się dysfunkcją włókien ANS. Badania wykazały, że obniżenie HRV koreluje z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości mięśnia sercowego [81,82]. Postuluje się także udział zmniejszonej wrażliwości komórek SAN na modulację nerwową ze strony ANS [80,83]. Wyrazem powyższych zmian jest obniżenie wszystkich deskryptorów HRV, w tym zależnego od nerwu błędnego widma HF, oraz zwiększenie znormalizowanego wskaźnika LF. Sugeruje to przesunięcie impulsacji na korzyść układu współczulnego. Obniżenie parametrów HRV po przebytych MI utrzymuje się przez okres kilku tygodni, po czym w przeciągu 6-12 miesięcy ulegają one stopniowej, lecz niecałkowitej normalizacji [84].

Jeśli chodzi o HRV u pacjentów z CAD bez MI w wywiadzie, to badania nie dostarczają już tak jednoznacznych danych. Co więcej, często są to badania na małych grupach chorych, stąd tym bardziej należy wyciągać z nich ostrożne wnioski. W kilku badaniach wykazano występowanie zaburzeń HRV u pacjentów z niepowikłaną CAD, w tym jeszcze przed pojawieniem się objawów dławicowych [85]. W badaniu Huikuri i wsp. w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, u pacjentów z niepowikłaną CAD zaobserwowano zaburzenia rytmu okołodobowego w zakresie przywspółczulozależnego widma HF, z jego mniejszymi wartościami w godzinach nocnych [86]. Ponadto, w kilku badaniach wykazano, że zmniejszenie HRV u pacjentów z CAD korelowało z angiograficznym zaawansowaniem zmian miażdżycowych, podczas gdy w innych, takiej zależności nie zaobserwowano [72,87,88].

Obniżenie parametrów HRV stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu, przy czym większość badań potwierdzających predykcyjne znaczenie HRV u pacjentów z CAD dotyczyła chorych po przebytym MI. W badaniu ATRAMI (ATRAMI - Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction Study), z udziałem 1284 pacjentów po MI (< 28 dni) wykazano, że SDNN poniżej 70 ms jest niezależnym predyktorem zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowych [89]. Z kolei badacze uczestniczący w badaniu Framingham Heart Study przeanalizowali czasowe i częstotliwościowe wskaźniki HRV, oraz wykazali, że są one predyktorami zwiększonej śmiertelności ogólnej w obserwacji 4-letniej, niezależnymi od tradycyjnych czynników ryzyka [90]. W badaniu MPIP (MPIP – Multicenter Post Infarction Program) pacjenci z SDNN poniżej 50 ms charakteryzowali się 5,3 razy większą śmiertelnością w porównaniu do pacjentów z SDNN powyżej 100 ms i 2,8 razy większą śmiertelnością w porównaniu do chorych z SDNN równym lub większym niż 50 ms [9]. Co więcej, parametr ten okazał się najsilniejszym i niezależnym predyktorem zwiększonej śmiertelności, w tym niezależnym od wielkości EF. Dane z badania MPIP zostały także przeanalizowane przez Biggera i wsp. pod kątem parametrów analizy spektralnej [91,92,93]. Każdy ze wspomnianych parametrów był predyktorem śmiertelności ogólnej, śmiertelności z przyczyn sercowych oraz zgonów arytmicznych, przy czym najsilniejszym okazał się być wskaźnik ULF. Z kolei w badaniu GISSI-2 z udziałem 12 490 pacjentów z MI leczonych streptokinazą, obniżenie SDNN, RMSSD i NN50 korelowało ze zwiększonym ryzykiem zgonu w obserwacji odległej [94]. Szczególnie duża śmiertelność dotyczyła pacjentów z SDNN poniżej 70 ms. Ponadto, w innym badaniu, Rich i wsp. wykazali, że obniżenie HRV także u pacjentów bez MI w wywiadzie, poddawanych planowej koronarografii, było niezależnym predyktorem zgonu w obserwacji rocznej [95]. Dostępne dane wskazują, że nie tylko 24-godzinne zapisy holterowskie, ale również krótsze, w tym 5-minutowe rejestracje sygnału, stanowią wiarygodne źródło informacji na temat autonomicznej regulacji pracy serca oraz mogą być użyteczne w stratyfikacji ryzyka [96,97].

Dotychczasowe badania, analizujące zależności pomiędzy parametrami HRV i nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych u chorych z CAD, nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Co więcej, większość z nich przeprowadzona była wiele lat temu, kiedy to znacznie mniejszy odsetek pacjentów niż obecnie przyjmował leki wpływające na przebieg CAD. Ponadto, co wydaje się być najistotniejsze, brak jest na chwilę obecną badań analizujących zależności pomiędzy angiograficznym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych i ocenianymi w niniejszej pracy nowymi modelami matematycznej interpretacji HRV.

5. CEL PRACY

Celem pracy jest analiza zależności pomiędzy nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych a parametrami HRV (klasycznymi parametrami analizy czasowej, wskaźnikami analizy spektralnej, jak również nowymi modelami matematycznej interpretacji HRV) u pacjentów ze stabilną CAD. Ponadto, celem pracy jest ocena wpływu nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych wyrażonego w skali Gensini na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej.

6. MATERIAŁ I METODY

6.1. Grupa badana

Do badania o charakterze prospektywnym włączono 139 pacjentów (57 kobiet i 82 mężczyzn) ze stabilną CAD, których zakwalifikowano do planowego zabiegu koronarografii. Żaden z pacjentów nie przeżył ACS w ciągu ostatnich trzech miesięcy poprzedzających włączenie do badania. U każdego z nich przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe. Wykonano również 5-minutową rejestrację zapisu elektrokardiograficznego, jak również oceniono nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini. Uwzględniono także dostarczone przez pacjentów wyniki aktualnych badań dodatkowych, wcześniej wykonanych zabiegów angioplastyki wieńcowej (PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty) i pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG – coronary artery bypass graft). Ponadto, w trakcie pierwszej wizyty zweryfikowano dane teleadresowe pacjentów, a także uzgodniono sposób telefonicznego kontaktu z pacjentami i ich rodzinami. Następnie, po upływie kilku lat od wykonanej koronarografii (średnio $70,06 \pm 4,297$ miesięcy), przeprowadzono ankietę telefoniczną pod kątem ich aktualnego stanu czynnościowego oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Do ocenianych punktów końcowych należały: udar mózgu, MI, zgon sercowo-naczyniowy (CVD), CABG, nieplanowy zabieg PCI oraz poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE). MACE zdefiniowano jako MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub CVD. Wszystkie dane umieszczono w specjalnie utworzonym do tego celu formularzu, a następnie wprowadzono do komputerowej bazy danych. W przypadku pacjentów nieżyjących, badanie ankietowe

przeprowadzono z najbliższym członkiem rodziny. Charakterystyka badanej grupy przedstawiona została w tabeli 4.

Tabela 4. Charakterystyka grupy badanej.

Cecha		n	% całości	Średnia ± SD
Płeć	kobiety	57	41,01	
	mężczyźni	82	58,99	
Wiek (lata)				58,98±9,63
Gensini score				40,02±56,95
BMI (kg/m ²)				27,80± 3,71
Cukrzyca typu 2		30	21,58	
Nadciśnienie tętnicze		102	73,38	
Nikotynizm		49	35,25	
Hypercholesterolemia		90	64,75	
	brak danych	20	14,39	
Zawał serca w wywiadzie	zawał Q	40	28,78	
	zawał non Q	16	11,51	
Udar mózgu w wywiadzie		10	7,19	
TIA w wywiadzie		1	0,72	
CABG w wywiadzie		5	3,60	
PTCA w wywiadzie		15	10,79	
Stosowane leki	ACE inhibitory	92	66,19	
	ASA	139	100,0	
	diuretyki	41	29,50	
	Ca blokery	24	17,27	
	antyarytmiki	9	6,47	
	statyny	95	68,35	
	fibraty	6	4,32	
	β-blokery	92	66,19	
	digoksyna	2	1,44	
	nitraty	68	48,92	
Leczenie cukrzycy	dieta	4	2,88	
	insulina	11	7,91	
	leki doustne	11	7,91	
	insulina + leki doustne	4	2,88	

ACE /konwertaza angiotensyny/, ASA /kwas acetylosalicylowy/, BMI /wskaźnik masy ciała/, CABG /pomostowanie aortalno-wieńcowe/, PTCA /przezskórna angioplastyka naczyń wieńcowych/, SD /odchylenie standardowe/, TIA /przejściowe niedokrwienie mózgu/, n /liczność/

6.2. Zapisy elektrokardiograficzne i rejestracja danych

U każdego z pacjentów, w dniu przyjęcia do szpitala, w godzinach 7:30-10:00, wykonano 5-minutowy, 12-odprowadzeniowy zapis EKG. Badanie przeprowadzane było w pozycji leżącej, na wznak, z lekko uniesionym wezłowiem, w spokojnych warunkach otoczenia oraz z maksymalnym ograniczeniem wpływu czynników zewnętrznych. Pacjenci byli na czczo, jednak pod wpływem dotychczas stosowanych leków kardiologicznych. Ich wykaz umieszczono w specjalnie stworzonym do tego celu formularzu. Rejestracja sygnału elektrokardiograficznego odbywała się za pomocą systemu komputerowego Kardio PC ® (MEDEA Gliwice). Zarejestrowany analogowy sygnał elektrokardiograficzny poddawany był następnie przetworzeniu za pomocą konwertera analogowo-cyfrowego z częstotnością próbkowania 500 Hz. Proces konwersji na sygnał dyskretny był zgodny z zaleceniami American Heart Association dla filtracji analogowej.

Następnie, otrzymane sygnały analizowano w środowisku narzędzi wirtualnych LabView 7.1 Express, stworzonym przez firmę National Instruments. Oprogramowanie to umożliwia tworzenie aplikacji służących akwizycji, przetwarzaniu oraz wizualizacji różnego rodzaju sygnałów, w tym sygnałów biomedycznych [31,98,99]. Pozwala ono na precyzyjną i wielowymiarową analizę sygnału elektrokardiograficznego, detekcję załamek R, a także ocenę HRV w dziedzinie czasu, częstotliwości oraz w obu połączonych wymiarach. W całej badanej populacji oznaczano klasyczne deskryptory czasowe, wskaźniki analizy spektralnej, a także „nowe” parametry czasowe oraz czasowo-częstotliwościowe.

6.3. Ocena angiograficzna

Angiograficzna ocena nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych przeprowadzona została w oparciu o skalę Gensini, łączącej informacje dotyczące angiograficznej istotności zwężeń wraz z istotnością funkcjonalną obszaru zaopatrywanego przez dany segment tętnicy wieńcowej [100]. Procentowemu zwężeniu światła naczynia wieńcowego przypisana została konkretna liczba, tj. redukcja światła o 25% - 1, redukcja światła o 50% - 2, redukcja światła o 75% - 4, redukcja światła o 90% - 8, redukcja światła o 99% - 16, całkowite zamknięcie naczynia wieńcowego - 32. Dodatkowo, każdemu naczyniu wieńcowemu, w zależności od istotności obszaru miokardium, jakie ono zaopatruje, przypisany został konkretny współczynnik liczbowy, przez który następnie pomnaża się liczbę opisującą procentową

redukcję światła naczyń. Współczynnik ten wynosi odpowiednio: 5 (pień lewej tętnicy wieńcowej), 2,5 (proksymalny odcinek gałęzi przedniej zstępującej oraz proksymalny odcinek gałęzi okalającej), 1,5 (środkowy odcinek gałęzi przedniej zstępującej), 1 (dystalny odcinek gałęzi przedniej zstępującej, dystalny odcinek gałęzi okalającej, gałąź marginalna, pierwsza gałąź diagonalna, gałąź tylna zstępująca, a także prawa tętnica wieńcowa w odcinku proksymalnym, środkowym i dystalnym) i 0,5 (gałąź tylnoboczna, druga gałąź diagonalna). Ostatecznie, w celu otrzymania wyniku końcowego w skali Gensini, sumuje się wyniki ze wszystkich zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.

6.4. Parametry zmienności rytmu serca

W badaniu zastosowano klasyczne parametry HRV w dziedzinie czasu oraz w dziedzinie częstotliwości. Analizę widmową przeprowadzono za pomocą FFT, jak również przy wykorzystaniu metody modelowania autoregresyjnego. Z wyjątkiem wskaźnika TP, wyrażonego w ms^2 , w przypadku pozostałych parametrów spektralnych zastosowano jednostki względne, obliczone z ilorazu danego deskryptora do wskaźnika TP, umniejszonego o wartość ULF. Ponadto, analizę czasową HRV poszerzono o parametry, które do tej pory wykorzystywane były w ocenie czynności serca płodu (FHR – fetal heart rate), wśród których znajdują się wykładniki zarówno zmienności krótkoterminowej, jak i długoterminowej [101,102] (Zestawienie 1 w aneksie). Zastosowano także nowe modele matematycznej interpretacji HRV, oceniające rytm w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości (Zestawienie 2 w aneksie). Podsumowując, oceniono następujące deskrytory HRV:

- Klasyczne parametry analizy czasowej (SDNN, RMSSD),
- „Nowe” parametry analizy czasowej:
 - Wskaźniki zmienności długoterminowej:
 - wskaźnik de Haan LTI (Long Term Irregularity index) [101,103,104,105,106],
 - wskaźnik Huey LTV (Long Term Variability index) [107],
 - wskaźnik Dalton SD (Standard Deviation) [108],
 - wskaźnik Zugaib LTV [109],
 - wskaźnik Yeh II (Interval Index) [110],
 - wskaźnik Organ BAND (Long Term Variability index) [111],

- Parametry zmienności krótkoterminowej:
 - wskaźnik de Haan STI (Short Term Irregularity index) [101,103,104,105,106]
 - wskaźnik Huey STV (Short Term Variability index) [107],
 - wskaźnik Dalton MAAB [108],
 - wskaźnik Zugaib STV [109],
 - wskaźnik Yeh DI (Differential Index) [110],
 - wskaźnik van Geijn ID (Short Term Variability index) [112],
- Szerokość wstęgi oscylacyjnej (OSC) [101],
- Parametry analizy spektralnej obliczone metodą FFT (TP, VLF, LF, HF, LF/HF),
- Parametry analizy spektralnej obliczone metodą modelowania autoregresyjnego (AR TP, AR ULF, AR VLF, AR LF, AR HF, AR LF/HF)
- Parametry w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości (wskaźnik Allana, wskaźniki falkowe w1-w5) [31,50,101,102,113].

6.5. Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA 7.0 firmy StatSoft. Za pomocą testu Shapiro-Wilka dokonano oceny zgodności badanych zmiennych z rozkładem normalnym. W przypadku braku takiej zgodności, w celu porównania wskaźników HRV między poszczególnymi grupami, zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitneya dla zmiennych niepowiązanych. Z kolei w razie zaistnienia rozkładu normalnego, po stwierdzeniu równości wariancji, użyto testu t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. Wyniki parametrów HRV, będące zmiennymi wyrażonymi na skali interwałowej, przedstawiono pod postacią: średnia \pm SD. Nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini, będące zmienną opisywaną na skali porządkowej, przedstawiono pod postacią: mediana (dolny kwartył, górny kwartył). W porównaniach dotyczących skali Gensini użyto testu U Manna-Whitneya dla skali porządkowej. Korelacje pomiędzy nasileniem miażdżycy w skali Gensini a parametrami HRV obliczono przy wykorzystaniu współczynnika korelacji rangowej R Spearmana. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $\alpha = 0,05$.

6.6. Ocena bioetyczna

Protokół badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

7. WYNIKI

7.1. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej

Porównano wyjściowe nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów, u których w trakcie obserwacji trwającej średnio $70,06 \pm 4,297$ miesięcy zanotowano wystąpienie określonego punktu końcowego, z nasileniem miażdżycy u chorych bez niekorzystnych zdarzeń (celem uproszczenia nazewnictwa, w każdym z porównań grupę bez ocenianego zdarzenia sercowo-naczyniowego określano mianem grupy kontrolnej). Jako, że wynik w skali Gensini jest zmienną opisywaną na skali porządkowej, punktowe nasilenie miażdżycy przedstawiono za pomocą mediany oraz dolnego i górnego kwartyła. Wyniki wszystkich porównań umieszczono w aneksie (Zestawienia 3-9).

7.1.1. Pacjenci z MI vs. bez MI w obserwacji odległej

Spośród wszystkich 139 pacjentów, u 9 z nich, w trakcie obserwacji, doszło do wystąpienia MI. Pacjenci ci, w porównaniu do chorych bez wspomnianego zdarzenia sercowo-naczyniowego, charakteryzowali się wyjściowo większym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini [**mediana 97,0 (67,0; 153,0) vs. 18,0 (3,0 ; 63,0), $p < 0,05$**].

Podobnych porównań dokonano w podgrupach chorych z MI i bez MI, z DM i bez DM, oraz z HA i bez HA przed włączeniem do badania. W 56-osobowej podgrupie pacjentów z MI w wywiadzie, u 8 z nich, w trakcie obserwacji, doszło do kolejnego MI. Jednak wyjściowe nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini, w porównaniu do pacjentów, u których kolejny MI nie wystąpił, nie różniło się w sposób statystycznie istotny [mediana 31,0 (5,0 ; 95,0 vs. 52,5 (18,5 ; 105,5), NS]. W liczącej 102 pacjentów podgrupie chorych z HA, w trakcie obserwacji MI wystąpił u 7 spośród nich. Nasilenie miażdżycy w tej

grupie chorych było istotnie wyższe w porównaniu do grupy, w której nie doszło do wspomnianego punktu końcowego [**mediana 135,0 (45,0 ; 246,0) vs. 20,0 (4,0 ; 67,0), $p<0,05$**]. Z kolei w analizie ograniczonej do 109-osobowej podgrupy pacjentów bez DM, MI wystąpił u 7 spośród nich. Wyjściowe nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych u tych chorych było istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej [**mediana 81,0 (45,0 ; 153,0) vs. 11,5 (3,0 ; 51,0), $p<0,05$**].

W każdej z następujących podgrup pacjentów, tj. bez MI w wywiadzie (n=83), bez HA (n=37) oraz z DM (n=30), w obserwacji odległej MI wystąpił tylko u jednego chorego (Zestawienie 5, 6 i 9 w aneksie), stąd analiza statystyczna była bezprzedmiotowa.

7.1.2. Pacjenci z udarem vs. bez udaru mózgu w obserwacji odległej

W trakcie obserwacji, do udaru mózgu doszło u 6 spośród 139 badanych pacjentów. Porównując wyjściowe nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u osób z udarem oraz bez udaru mózgu w obserwacji odległej, nie zanotowano statystycznie istotnych różnic między grupami [mediana 53,0 (7,0 ; 87,0) vs. 19,0 (4,0 ; 67,0), NS]. Analogicznie, statystycznie istotnej różnicy odnośnie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z udarem i bez udaru mózgu w obserwacji odległej nie zaobserwowano także w następujących podgrupach chorych: 56-osobowej podgrupie z MI w wywiadzie – udar mózgu u 4 pacjentów [mediana 31,0 (5,0 ; 95,0) vs. 52,5 (18,5 ; 105,5), NS], 83-osobowej podgrupie bez MI w wywiadzie – udar mózgu u 2 pacjentów [mediana 69,0 (51,0 ; 87,0) vs. 5,0 (3,0 ; 36,0), NS], 30-osobowej podgrupie z DM – udar mózgu u 5 pacjentów [mediana 55,0 (51,0 ; 87,0) vs. 39,0 (12,0 ; 78,0), NS] i w liczącej 102 osoby podgrupie z HA w wywiadzie – (mediana 53,0 (7,0 ; 87,0) vs. 22,0 (4,0 ; 75,0), NS]. W podgrupach chorych bez HA (n=37) oraz bez DM (n=109), udar mózgu wystąpił u tylko jednego pacjenta, stąd wykonywanie obliczeń statystycznych było bezprzedmiotowe.

7.1.3. Pacjenci z CVD vs. bez CVD w obserwacji odległej

Z całej 139-osobowej populacji pacjentów, u 11 z nich w trakcie obserwacji doszło do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CVD). W porównaniu do grupy kontrolnej, chorzy ci charakteryzowali się wyjściowo większym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini [**mediana 97,0 (12,0 ; 135,0) vs. 18,0 (3,0 ; 60,0), $p<0,05$**]. Statystycznie istotną różnicę w wyjściowym nasileniu miażdżycy naczyń

wieńcowych między grupą z CVD i bez CVD w obserwacji odległej zanotowano również w liczącej 102 osoby podgrupie pacjentów z HA – CVD wystąpił u 8 spośród nich [**mediana 111,0 (43,0 ; 190,5) vs. 20,5 (4,0 ; 67,0), p<0,05**]. Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnej różnicy w wyjściowym nasileniu miażdżycy w skali Gensini między pacjentami z CVD i bez CVD w obserwacji odległej w następujących podgrupach chorych: z MI w wywiadzie (n=56) – CVD u 8 pacjentów [mediana 103,5 (39,5 ; 123,5) vs. 46,5 (18,0 ; 87,0), NS]; bez MI w wywiadzie (n=83) – CVD u 3 pacjentów [mediana 74,0 (5,0 ; 334,0) vs. 5,5 (2,5 ; 37,5), NS]; z DM (n=30) – CVD u 7 pacjentów [mediana 110,0 (12,0 ; 135,0 vs. 39,0 (5,0 ; 77,0), NS]; bez DM (n=109) – CVD u 4 pacjentów [mediana 82,0 (36,0 ; 171,5) vs. 13,0 (3,0 ; 52,0), NS]; bez HA (n=37) – CVD u 3 pacjentów [mediana 67,0 (5,0 ; 97,5) vs. 9,0 (3,0 ; 36,0), NS].

7.1.4. Pacjenci z MACE vs. bez MACE w obserwacji odległej

Z grupy 139 chorych, w trakcie obserwacji MACE (zdefiniowane jako MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub CVD) wystąpiło u 19 spośród nich. Pacjenci ci, w porównaniu do chorych bez wspomnianego wyżej punktu końcowego, charakteryzowali się wyjściowo istotnie większym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini [**mediana 74,0 (12,0 ; 112,0) vs. 17,5 (3,0 ; 57,0), p<0,05**]. Istotną różnicę w wyjściowym nasileniu miażdżycy między grupą kontrolną i chorymi z MACE w obserwacji odległej zanotowano także w analizie ograniczonej do podgrupy chorych bez MI w wywiadzie (n=83), w której to MACE wystąpiło u 5 pacjentów [**mediana 74,0 (51,0 ; 87,0) vs. 5,0 (2,0 ; 33,0), p<0,05**]. Z kolei w 109-osobowej podgrupie pacjentów bez DM, MACE wystąpiło u 9 chorych, u których również wyjściowe nasilenie procesu miażdżycowego w naczyniach wieńcowych było większe aniżeli u pacjentów bez wymienionego zdarzenia w obserwacji odległej [**mediana 67,0 (10,0 ; 97,0) vs. 12,5 (3,0 ; 51,5), p<0,05**]. Podobna sytuacja miała miejsce w liczącej 102 osoby podgrupie z HA. W trakcie obserwacji MACE wystąpiło u 16 pacjentów, którzy prezentowali wyjściowo bardziej nasiloną miażdżycę naczyń wieńcowych w skali Gensini w porównaniu do chorych bez MACE [**mediana 77,5 (28,5 ; 123,5) vs. 19,5 (4,0 ; 63,0), p<0,05**].

Nie zanotowano statystycznie istotnej różnicy w wyjściowym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych między pacjentami z MACE i bez MACE w obserwacji odległej w następujących podgrupach chorych: w podgrupie z MI w wywiadzie (n=56) – MACE u 14 pacjentów [mediana 74,0 (12,0 ; 112,0) vs. 45,0 (18,0 ; 93,0), NS], w podgrupie z DM (n=30)

– MACE u 10 pacjentów [mediana 80,5 (51,0 ; 112,0) vs. 28,0 (4,5 ; 76,5), NS] oraz w podgrupie bez HA (n=37) – MACE u 3 pacjentów [mediana 67,0 (5,0 ; 97,0) vs. 9,0 (3,0 ; 36,0), NS].

7.1.5. Pacjenci z nieplanową PCI vs. bez nieplanowej PCI w obserwacji odległej

Z całej, 139 osobowej populacji chorych, w trakcie obserwacji nieplanowy zabieg PCI wykonano u 7 osób, u których wyjściowe nasilenie miażdżycy w skali Gensini nie różniło się istotnie w porównaniu do grupy, która nie wymagała pilnego leczenia przezskórnego [mediana 36,0 (13,0 ; 80,0) vs. 19,5 (3,0 ; 67,0), NS]. Statystycznie istotną różnicę w nasileniu miażdżycy między pacjentami z nieplanową i bez nieplanowej PCI w obserwacji odległej zanotowano jedynie w analizie ograniczonej do 83-osobowej podgrupy pacjentów bez MI w wywiadzie, w której to wykonania nieplanowej procedury wymagało 4 chorych [**mediana 58,0 (24,4 ; 80,5) vs. 5,0 (2,0 ; 39,0), p<0,05**]. W pozostałych analizowanych podgrupach, statystycznie istotnych różnic w wyjściowym nasileniu miażdżycy między grupą wymagającą i niewymagającą wykonania wymienionego wyżej zabiegu nie zaobserwowano: podgrupa z MI w wywiadzie (n=56) – PCI u 3 chorych [mediana 18,0 (10,0 ; 42,0) vs. 55,0 (19,0 ; 110,0), NS], podgrupa z HA (n=102) – PCI u 6 osób [mediana 39,0 (13,0 ; 80,0) vs. 22,0 (4,0 ; 75,0), NS], podgrupa bez DM (n=109) – PCI u 7 pacjentów [mediana 36,0 (13,0 ; 80,0) vs. 11,5 (3,0 ; 57,0), NS]. W podgrupach pacjentów z DM (n=30) oraz bez HA (n=37), wykonania nieplanowego zabiegu PCI wymagał tylko jeden pacjent, stąd wykonywanie obliczeń statystycznych było bezprzedmiotowe.

7.1.6. Pacjenci z CABG vs. bez CABG w obserwacji odległej

W trakcie obserwacji, w liczącej 139 osób populacji pacjentów, 7 z nich wymagało wykonania zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Chorzy poddani chirurgicznej rewaskularyzacji, w porównaniu do grupy, która nie wymagała takiego postępowania, charakteryzowali się wyjściowo większym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini [**mediana 93,0 (67,0 ; 148,0) vs. 18,0 (3,0 ; 63,0), p<0,05**]. Podobne wnioski wypływają z analiz ograniczonych do następujących podgrup pacjentów: bez MI w wywiadzie (n=83), bez DM (n=109) i bez HA (n=37). W pierwszej z nich, w trakcie obserwacji CABG wykonano u 3 pacjentów. Chorzy ci, w porównaniu do pacjentów, którzy nie wymagali wykonania wymienionego wyżej zabiegu

kardiochirurgicznego, prezentowali wyjściowo istotnie większe nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini [**mediana 68,0 (36,0 ; 148,0) vs. 5,0 (2,5 ; 36,0), $p<0,05$**]. Z kolei w podgrupie pacjentów bez DM, w trakcie obserwacji CABG wykonano u 6 spośród nich. Wyjściowe nasilenie miażdżycy u tych chorych także było większe niż u pacjentów, którzy nie wymagali leczenia za pomocą chirurgicznej rewaskularyzacji [**mediana 80,5 (67,0 ; 133,0) vs. 11,0 (3,0 ; 51,0), $p<0,05$**]. W podgrupie bez HA (n=37), CABG przeprowadzono u 3 chorych. W porównaniu do grupy kontrolnej, wyjściowo charakteryzowali się oni większym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini [**mediana 133,0 (68,0 ; 148,0) vs. 6,0 (3,0 ; 30,0), $p<0,05$**].

Nie zanotowano statystycznie istotnej różnicy w wyjściowym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych między pacjentami z CABG i bez CABG w obserwacji odległej w następujących podgrupach chorych: w podgrupie z MI w wywiadzie (n=56) – CABG u 4 pacjentów [mediana 113,0 (80,0 ; 146,5) vs. 46,5 (17,5 ; 99,0), NS] oraz w podgrupie z HA (n=102) – CABG u 4 pacjentów [mediana 80,0 (51,5 ; 126,5) vs. 20,5 (4,0 ; 74,0), NS]. W przypadku liczącej 30 osób podgrupy chorych z DM, w trakcie obserwacji CABG przeprowadzono tylko u jednej z nich, stąd wykonywanie obliczeń statystycznych było bezprzedmiotowe.

7.2. Porównanie parametrów HRV u pacjentów o różnym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini

Dokonano porównania parametrów HRV między grupami pacjentów o różnym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini. Wyznaczono w tym celu medianę oraz średnią punktów w skali Gensini, które wynosiły odpowiednio 20,0 i 44,02. Ponadto, pacjentów podzielono w zależności od liczby punktów w skali Gensini na tercyle, które kształtowały się w sposób następujący: poniżej 6 punktów w skali Gensini (pierwszy tercyl, 46 pacjentów), 6-50 punktów w skali Gensini (drugi tercyl, 46 pacjentów) i powyżej 50 punktów w skali Gensini (trzeci tercyl, 47 pacjentów).

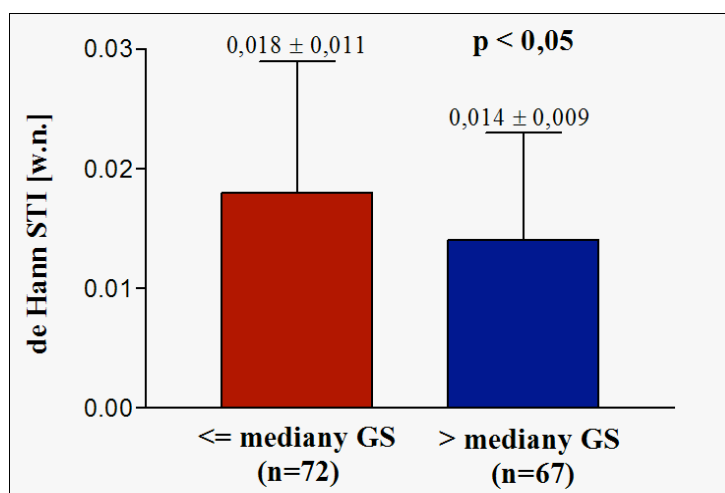
7.2.1. Parametry analizy czasowej HRV

7.2.1.1. Klasyczne parametry analizy czasowej HRV

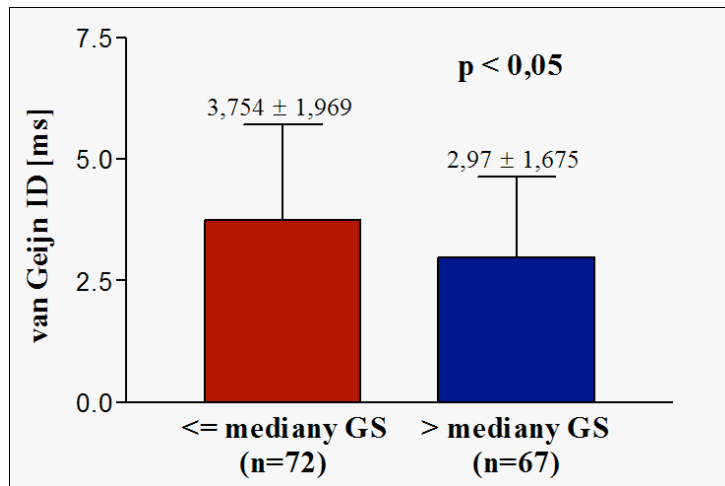
Nie zanotowano statystycznie istotnej różnicy w zakresie klasycznych parametrów analizy czasowej HRV między grupami pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych o nasileniu poniżej oraz powyżej mediany punktów w skali Gensini, jak również poniżej oraz powyżej średniej punktów w tejże skali (Zestawienie 10 i 13 w aneksie). Ponadto, nie zaobserwowano różnic we wspomnianych wskaźnikach HRV pomiędzy pacjentami w poszczególnych tercylach punktacji w skali Gensini (Zestawienie 19 w aneksie).

7.2.1.2. „Nowe” parametry analizy czasowej

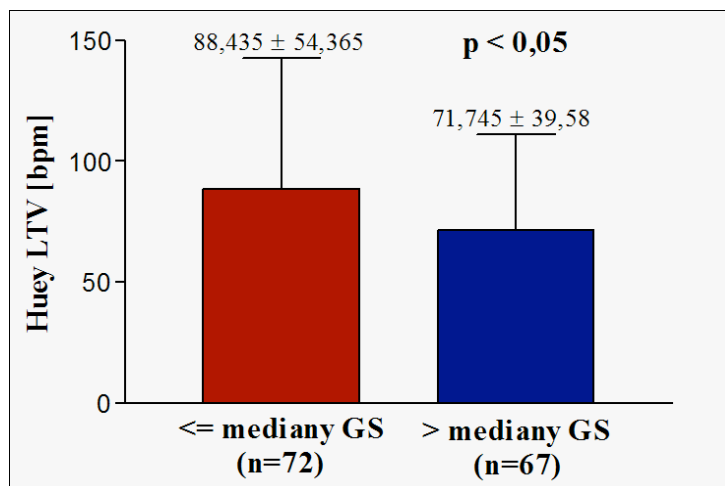
Pacjenci z miażdżycą naczyń wieńcowych, z punktacją powyżej mediany w skali Gensini, w porównaniu do pacjentów z punktacją poniżej mediany, charakteryzowali się istotnie niższymi wartościami wskaźników: **de Hann STI ($0,014 \pm 0,009$ vs. $0,018 \pm 0,011$, $p < 0,05$)**, **van Geijn ID ($2,97 \pm 1,675$ vs. $3,754 \pm 1,969$, $p < 0,05$)** i **Huey LTV ($71,745 \pm 39,58$ vs. $88,435 \pm 54,365$, $p < 0,05$)** (Ryciny 1-3). Dwa pierwsze parametry były również istotnie niższe u pacjentów z punktacją powyżej średniej w skali Gensini, w porównaniu do chorych z ilością punktów poniżej średniej w skali Gensini. Wynosiły one odpowiednio: **de Hann STI ($0,014 \pm 0,009$ vs. $0,017 \pm 0,01$, $p < 0,05$)** i **van Geijn ($2,973 \pm 1,769$ vs. $3,602 \pm 1,894$, $p < 0,05$)** (Ryciny 4 i 5). W pozostałych, „nowych” deskryptorach czasowych HRV, nie zanotowano statystycznie istotnej różnicy między powyższymi grupami (Zestawienie 10 i 13 w aneksie).



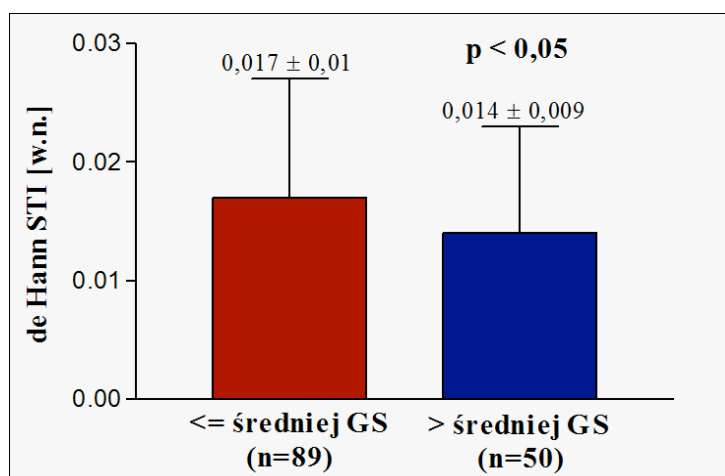
Ryc. 1. Porównanie wskaźnika de Hann STI u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq oraz $>$ mediany Gensini score (mediana GS = 20 pkt).



Ryc. 2. Porównanie wskaźnika van Geijn ID u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ≤ oraz > mediany Gensini score (mediana GS = 20 pkt).

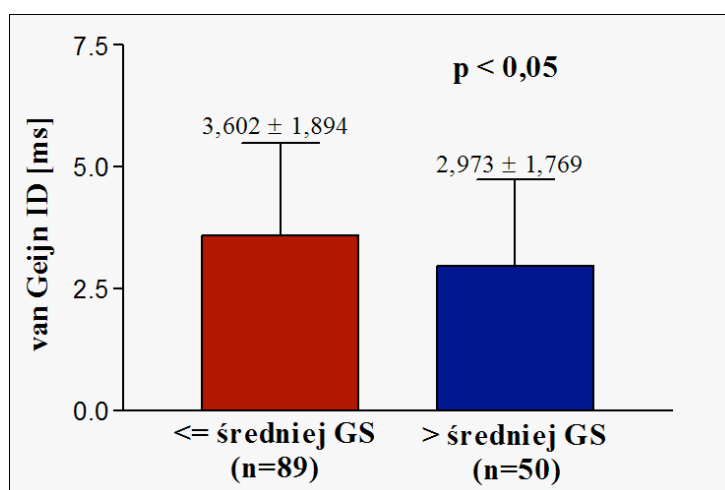


Ryc 3. Porównanie wskaźnika Huey LTV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ≤ oraz > mediany Gensini score (mediana GS = 20 pkt).



Ryc. 4. Porównanie wskaźnika de Hann STI u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ≤ oraz > średniej Gensini score (średnia GS = 44,02 pkt).

Porównując „nowe” deskryptory czasowe HRV między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score, nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w żadnym z parametrów między pacjentami w pierwszym i drugim, oraz w drugim i trzecim tercylu Gensini score. Natomiast pacjenci w trzecim tercylu Gensini score, w porównaniu do pacjentów w pierwszym tercylu, charakteryzowali się istotnie niższymi wartościami większości „nowych” parametrów analizy czasowej: **de Hann STI (0,013±0,006 vs. 0,019±0,011, p<0,05)**, **Yeh DI (0,012±0,011 vs. 0,016±0,011, p<0,05)**, **Yeh II (0,029±0,015 vs. 0,036±0,017, p<0,05)**, **van Geijn ID (2,8±1,364 vs. 3,955±2,11, p<0,05)**, **Huey STV (85,027±58,642 vs. 109,103±69,72, p<0,05)**, **Huey LTV (68,939±33,641 vs. 95,431±61,075, p<0,05)**, **Dalton MABB (7,381±4,292 vs. 11,026±7,246, p<0,05)**, **Dalton SD (26,056±14,717 vs. 33,131±17,379, p<0,05)**, **Zugaib STV (0,005±0,003 vs. 0,007±0,005, p<0,05)** i **Zugaib LTV (0,022±0,01 vs. 0,028±0,013, p<0,05)** (Zestawienie 19 w aneksie).



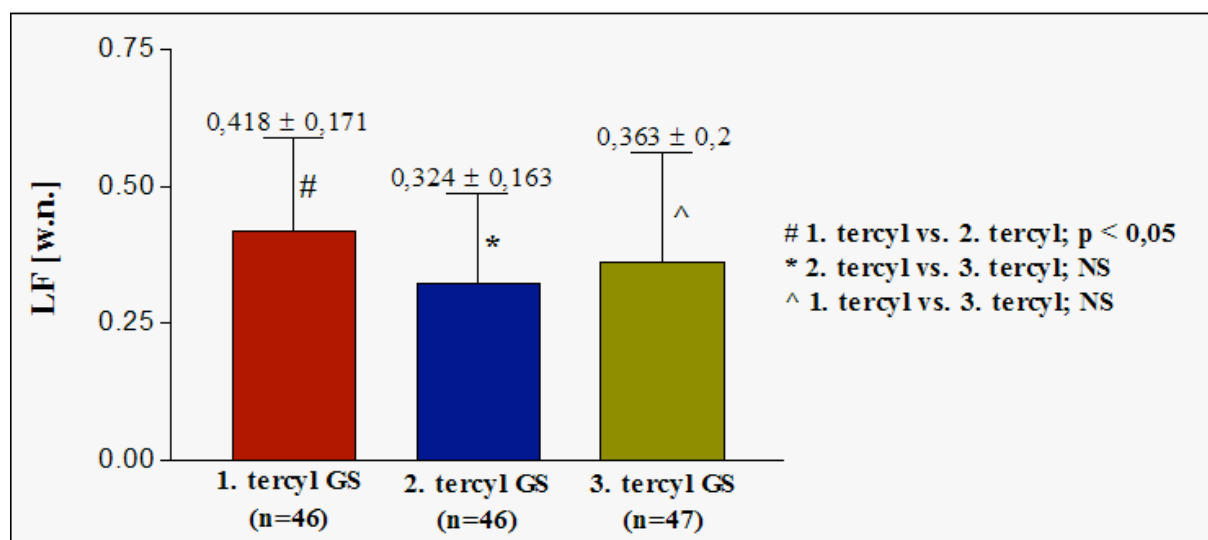
Ryc. 5. Porównanie wskaźnika van Geijn ID u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq oraz $>$ średniej Gensini score (średnia GS = 44,02 pkt).

7.2.2. Parametry częstotliwościowe HRV

7.2.2.1. Parametry spektralne HRV obliczane z wykorzystaniem FFT

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie parametrów spektralnych HRV uzyskanych metodą FFT między grupami o nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych poniżej i powyżej mediany Gensini score, jak również poniżej i powyżej średniej Gensini score (Zestawienie 11 i 14 w aneksie). Analogicznie, nie zanotowano różnic w

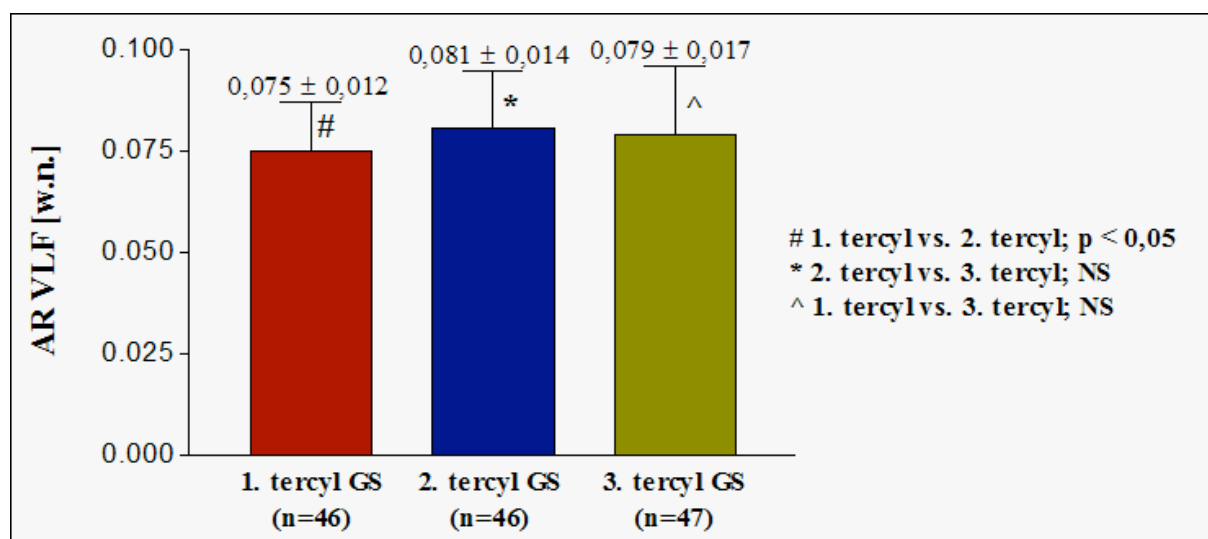
zakresie powyższych wskaźników między pacjentami w pierwszym i drugim tercylu Gensini score, oraz między chorymi w pierwszym i trzecim tercylu Gensini score (Zestawienie 20 w aneksie). Z kolei pacjenci w drugim tercylu Gensini score, w porównaniu do pacjentów w pierwszym tercylu, prezentowali istotnie niższe wartości wskaźnika LF (**0,324±0,163 vs. 0,418±0,171, p<0,05**) (Rycina 6). Pozostałe deskryptory spektralne HRV uzyskane na drodze FFT nie różniły się istotnie między wymienionymi wyżej grupami.



Ryc. 6. Porównanie wskaźnika LF między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score (pierwszy tercyl: < 6 punktów w skali Gensini; drugi tercyl: 6-50 punktów w skali Gensini; trzeci tercyl: > 50 punktów w skali Gensini).

7.2.2.2. Parametry spektralne HRV obliczane metodą autoregresji

Nie zanotowano statystycznie istotnych różnic w parametrach widmowych HRV uzyskanych metodą autoregresji między grupami o nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych poniżej i powyżej mediany Gensini score, jak również poniżej i powyżej średniej Gensini score (Zestawienie 11 i 14 w aneksie). Nie zaobserwowano także istotnych różnic między pacjentami w pierwszym i drugim tercylu Gensini score, oraz między chorymi w pierwszym i trzecim tercylu Gensini score (Zestawienie 20 w aneksie). Natomiast w porównaniu do chorych w pierwszym tercylu Gensini score, pacjenci w drugim tercylu charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem AR VLF (**0,081±0,014 vs. 0,075±0,012, p<0,05**) (Rycina 7). Pozostałe wskaźniki spektralne, uzyskane na drodze modelowania autoregresyjnego, nie różniły się istotnie między wymienionymi wyżej grupami.

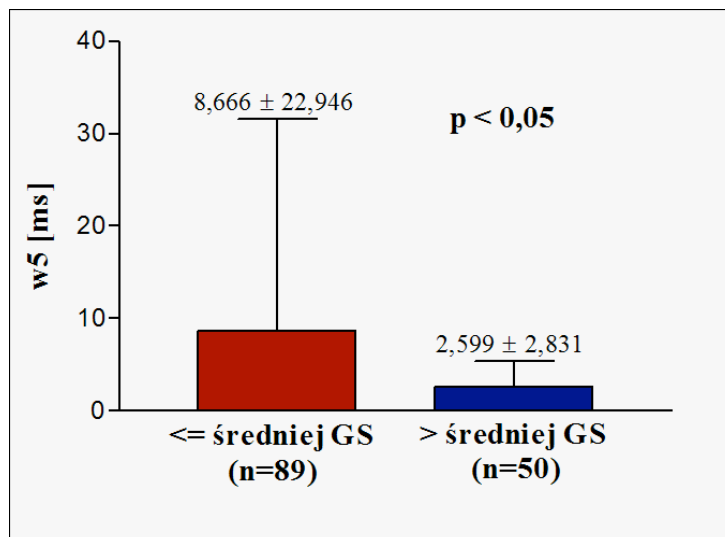


Ryc. 7. Porównanie wskaźnika AR VLF między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score (pierwszy tercyl: < 6 punktów w skali Gensini; drugi tercyl: 6-50 punktów w skali Gensini; trzeci tercyl > 50 punktów w skali Gensini).

7.2.3. Analiza czasowo-częstotliwościowa HRV

Nie wykazano różnic w zakresie parametrów czasowo-częstotliwościowych między pacjentami z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych poniżej i powyżej mediany Gensini score (Zestawienie 12 w aneksie). Z kolei jedynym parametrem różniącym się w sposób istotny między pacjentami z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych poniżej i powyżej średniej Gensini score był wskaźnik falkowy w_5 (Zestawienie 15 w aneksie). Parametr ten prezentował niższe wartości w grupie chorych o większym nasileniu miażdżycy naczyń wieńcowych ($2,599 \pm 2,831$ vs. $8,666 \pm 22,946$, $p < 0,05$) (Rycia 8). Pozostałe parametry nie różniły się istotnie między wymienionymi wyżej grupami.

Pacjenci w drugim tercylu Gensini score, w porównaniu do pacjentów w pierwszym tercylu, charakteryzowali się istotnie niższym wskaźnikiem falkowym w_2 ($1,474 \pm 0,876$ vs. $2,091 \pm 1,332$, $p < 0,05$) i w_3 ($2,203 \pm 1,377$ vs. $2,976 \pm 1,876$, $p < 0,05$). Z kolei pacjenci w trzecim tercylu Gensini score, w porównaniu do chorych w pierwszym tercylu, prezentowali niższe wartości wskaźników falkowych: w_1 ($0,757 \pm 0,375$ vs. $1,173 \pm 0,804$, $p < 0,05$), w_2 ($1,468 \pm 0,864$ vs. $2,091 \pm 1,332$, $p < 0,05$) i w_5 ($2,471 \pm 2,761$ vs. $7,487 \pm 20,578$, $p < 0,05$). Pacjenci w trzecim tercylu, w porównaniu do chorych w drugim tercylu, charakteryzowali się istotnie niższym wskaźnikiem falkowym w_5 ($2,471 \pm 2,761$ vs. $9,555 \pm 24,565$, $p < 0,05$). Pozostałe parametry czasowo-częstotliwościowe nie różniły się istotnie między wymienionymi wyżej grupami (Zestawienie 21 w aneksie).



Ryc. 8. Porównanie wskaźnika falkowego w5 u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq oraz $>$ średniej Gensini score (średnia GS = 44,02 pkt).

7.3. Korelacje między parametrami HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini

7.3.1. Korelacje między klasycznymi parametrami analizy czasowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini

Nie wykazano statystycznie istotnych korelacji między klasycznymi parametrami analizy czasowej HRV (SDNN, RMSSD) a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini, zarówno w całej populacji badanych pacjentów, jak i w poszczególnych podgrupach. Wyniki powyższej analizy korelacyjnej przedstawione zostały w tabeli 5.

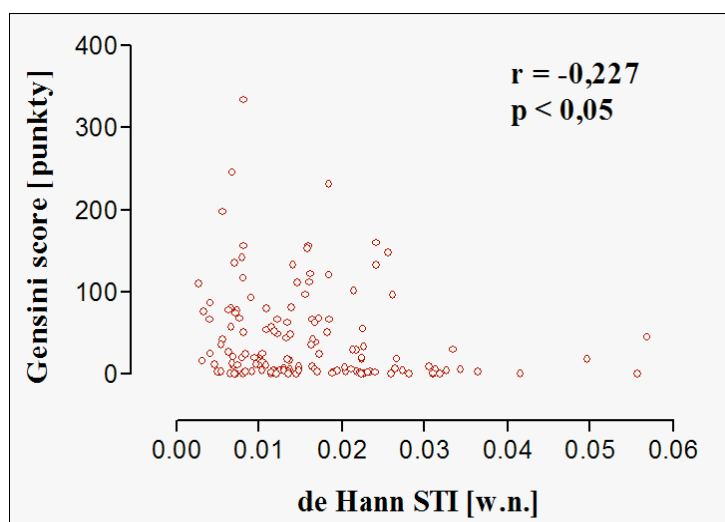
7.3.2. Korelacje między „nowymi” parametrami analizy czasowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini

Wykazano istnienie statystycznie istotnych ujemnych korelacji między nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini a następującymi „nowymi” parametrami HRV: **de Hann STI** ($r=-0,227$, $p<0,05$), **van Geijn ID** ($r=-0,232$, $p<0,05$), **Huey LTV** ($r=-0,167$, $p<0,05$) i **Dalton MABB** ($r=-0,169$, $p<0,05$) (Ryciny 9-12).

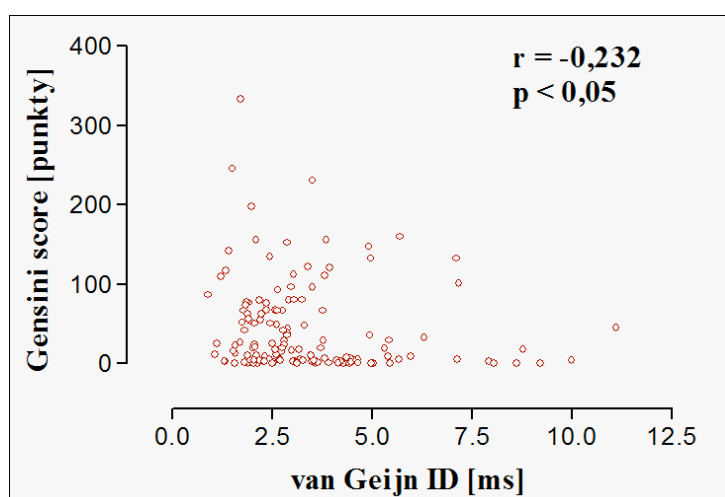
Tabela 5. Analiza korelacji między klasycznymi parametrami analizy czasowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.

Wskaźnik HRV	Wszyscy (n=139)		MI+ (n=56)		MI- (n=83)		DM+ (n=30)		DM- (n=109)		HA+ (n=102)		HA- (n=37)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0,046	NS	0,185	NS	-0,145	NS	-0,137	NS	0,036	NS	-0,023	NS	-0,068	NS
RMSSD	0,013	NS	0,121	NS	-0,043	NS	-0,013	NS	0,07	NS	-0,028	NS	0,196	NS

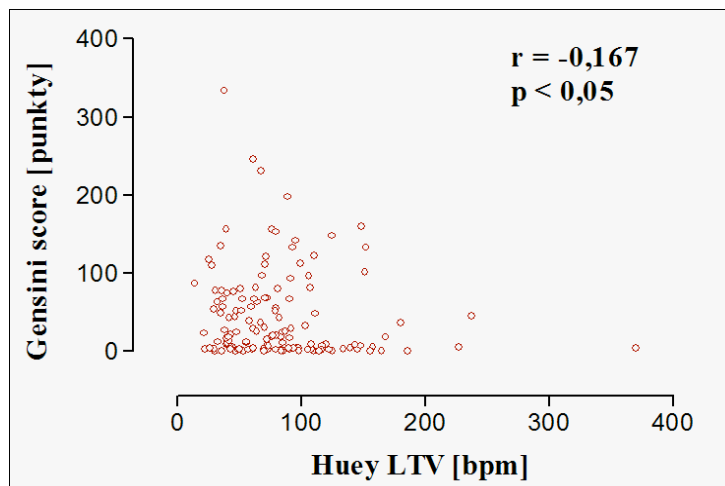
DM+ /pacjenci z cukrzycą/, **DM-** /pacjenci bez cukrzycy/, **HA+** /pacjenci z nadciśnieniem tętniczym/, **HA-** /pacjenci bez nadciśnienia tętniczego/, **HRV** /zmiennosc rytmu serca/, **MI+** /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, **MI-** /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, **n** /liczność/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **r** /współczynnik korelacji rangowej Spearmana/, **RMSSD** / pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN/, **SDNN** / odchylenie standardowe odstępów NN/



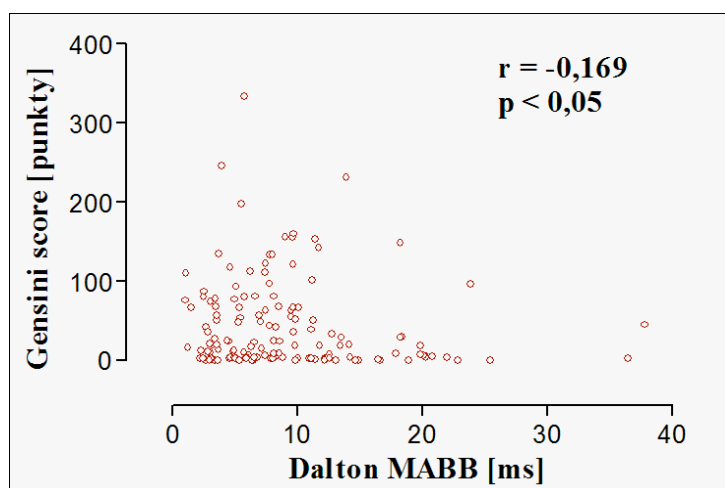
Ryc. 9. Wykres rozrzutu wskaźnika de Hann STI względem nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.



Ryc. 10. Wykres rozrzutu wskaźnika van Geijn ID względem nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.



Ryc. 11. Wykres rozrzutu wskaźnika Huey LTV względem nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.



Ryc. 12. Wykres rozrzutu wskaźnika Dalton MABB względem nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.

Ponadto, poza powyższymi korelacjami, obliczonymi dla całej 139-osobowej grupy badanej, zaobserwowano również korelacje między wybranymi „nowymi” parametrami HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini w poszczególnych podgrupach pacjentów. W analizie korelacyjnej ograniczonej do podgrupy chorych z HA, wykazano istnienie ujemnej korelacji między nasileniem miażdżycy w skali Gensini a następującymi „nowymi” parametrami analizy czasowej HRV: **de Hann STI** ($r=-0,251$, $p<0,05$) oraz **van Geijn ID** ($r=-0,275$, $p<0,05$). W przypadku analizy ograniczonej do pacjentów bez DM, jedynym parametrem korelującym z miażdżycą naczyń wieńcowych był wskaźnik **de Hann STI** ($r=-0,213$, $p<0,05$). Ponadto, w grupie chorych bez MI w wywiadzie, nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini było skorelowane ujemnie z następującymi

deskryptorami HRV: **de Hann STI** ($r=-0,277$, $p<0,05$), **van Geijn ID** ($r=-0,258$, $p<0,05$), **Yeh DI** ($r=-0,246$, $p<0,05$), **Huey STV** ($r=-0,287$, $p<0,05$), **Huey LTV** ($r=-0,222$, $p<0,05$), **Dalton MABB** ($r=-0,224$, $p<0,05$) i **Zugaib STV** ($r=-0,225$, $p<0,05$). Pełne wyniki analizy korelacyjnej między „nowymi” wskaźnikami analizy czasowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini przedstawione zostały w tabeli 6.

Tabela 6. Analiza korelacji między „nowymi” parametrami analizy czasowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.

Wskaźnik HRV	Wszyscy (n=139)		MI+ (n=56)		MI- (n=83)		DM+ (n=30)		DM- (n=109)		HA+ (n=102)		HA- (n=37)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	P
de Hann STI	-0,227	<0,05	0,029	NS	-0,277	<0,05	-0,16	NS	-0,213	<0,05	-0,251	<0,05	-0,141	NS
de Hann LTI	-0,087	NS	0,055	NS	-0,114	NS	-0,074	NS	-0,071	NS	-0,051	NS	-0,159	NS
Yeh DI	-0,131	NS	0,066	NS	-0,246	<0,05	-0,185	NS	-0,068	NS	-0,112	NS	-0,128	NS
Yeh II	-0,098	NS	0,119	NS	-0,175	NS	-0,142	NS	-0,037	NS	-0,052	NS	-0,172	NS
Organ BAND	-0,087	NS	0,089	NS	-0,196	NS	-0,206	NS	-0,012	NS	-0,042	NS	-0,224	NS
van Geijn ID	-0,232	<0,05	-0,1	NS	-0,258	<0,05	-0,286	NS	-0,182	NS	-0,275	<0,05	-0,079	NS
Huey STV	-0,137	NS	0,074	NS	-0,287	<0,05	-0,217	NS	-0,078	NS	-0,145	NS	-0,114	NS
Huey LTV	-0,167	<0,05	-0,06	NS	-0,222	<0,05	-0,27	NS	-0,11	NS	-0,149	NS	-0,182	NS
Dalton MABB	-0,169	<0,05	0,009	NS	-0,224	<0,05	-0,127	NS	-0,146	NS	-0,151	NS	-0,151	NS
Dalton SD	-0,091	NS	0,116	NS	-0,16	NS	-0,109	NS	-0,045	NS	-0,059	NS	-0,128	NS
Zugaib STV	-0,142	NS	0,041	NS	-0,225	<0,05	-0,191	NS	-0,079	NS	-0,12	NS	-0,144	NS
Zugaib LTV	-0,124	NS	0,068	NS	-0,179	NS	-0,163	NS	-0,11	NS	-0,099	NS	-0,186	NS
OSC	-0,078	NS	0,092	NS	-0,17	NS	-0,236	NS	0,014	NS	-0,04	NS	-0,173	NS

DM+ /pacjenci z cukrzycą/, **DM-** /pacjenci bez cukrzycy/, **HA+** /pacjenci z nadciśnieniem tętniczym/, **HA-** /pacjenci bez nadciśnienia tętniczego/, **HRV** /zmiennosc rytmu serca/, **MI+** /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, **MI-** /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, **n** /licznosc/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **OSC** /szerokosc wstęgi oscylacyjnej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **r** /współczynnik korelacji rangowej Spearmana/

7.3.3. Korelacje między parametrami analizy spektralnej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini

Żaden spośród wybranych parametrów analizy widmowej HRV, zarówno tych obliczonych za pomocą FFT, jak i na drodze modelowania autoregresyjnego, nie korelował z

nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini. Dotyczyło to zarówno całej, 139-osobowej populacji badanych pacjentów, jak i poszczególnych podgrup chorych. Pełne wyniki analizy korelacyjnej między wskaźnikami spektralnymi HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini przedstawione zostały w tabeli 7.

Tabela 7. Analiza korelacji między parametrami analizy spektralnej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.

Wskaźnik HRV	Wszyscy (n=139)		MI + (n=56)		MI – (n=83)		DM + (n=30)		DM- (n=109)		HA+ (n=102)		HA- (n=37)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TP	-0,091	NS	0,077	NS	-0,164	NS	-0,222	NS	-0,027	NS	-0,064	NS	-0,158	NS
VLF	0,034	NS	-0,02	NS	0,068	NS	0,063	NS	0,027	NS	0,035	NS	-0,049	NS
LF	-0,125	NS	-0,015	NS	-0,1	NS	0,023	NS	-0,165	NS	-0,119	NS	-0,098	NS
HF	-0,11	NS	-0,006	NS	-0,11	NS	0,028	NS	-0,117	NS	-0,063	NS	-0,205	NS
LF/HF	0,036	NS	0,029	NS	0,025	NS	-0,063	NS	0,031	NS	0,016	NS	0,071	NS
AR TP	-0,132	NS	0,03	NS	-0,186	NS	-0,252	NS	-0,088	NS	-0,127	NS	-0,139	NS
AR ULF	0,102	NS	-0,073	NS	0,178	NS	-0,075	NS	0,109	NS	0,097	NS	0,136	NS
AR VLF	0,12	NS	-0,06	NS	0,186	NS	-0,042	NS	0,124	NS	0,115	NS	0,166	NS
AR LF	0,032	NS	-0,06	NS	0,075	NS	0,101	NS	-0,002	NS	0,016	NS	0,051	NS
AR HF	-0,065	NS	0,067	NS	-0,126	NS	-0,053	NS	-0,045	NS	-0,061	NS	-0,097	NS
AR LF/HF	-0,028	NS	-0,12	NS	0,054	NS	0,159	NS	-0,044	NS	-0,094	NS	0,111	NS

AR /parametry obliczone metodą autoregresji/, **DM+** /pacjenci z cukrzycą/, **DM-** /pacjenci bez cukrzycy/, **HA+** /pacjenci z nadciśnieniem tętniczym/, **HA-** /pacjenci bez nadciśnienia tętniczego/, **HF** /składowa widma o wysokiej częstotliwości/, **HRV** /zmiennosc rytmu serca/, **LF** /składowa widma o niskiej częstotliwości/, **LF/HF** /stosunek składowej widma o niskiej częstotliwości do składowej o wysokiej częstotliwości/, **MI+** /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, **MI-** /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, **n** /licznosc/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **OSC** /szerokosc wstęgi oscylacyjnej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **r** /współczynnik korelacji rangowej Spearmana/, **TP** /moc całkowita/, **ULF** /składowa widma o ultra niskiej częstotliwości/, **VLF** /składowa widma o bardzo niskiej częstotliwości/

7.3.4. Korelacje między parametrami czasowo-częstotliwościowymi HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini

W całej, 139-osobowej populacji badanych pacjentów, nie zaobserwowano korelacji między jakimkolwiek z parametrów czasowo-częstotliwościowych HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini. W analizie ograniczonej do podgrupy pacjentów z DM, wykazano istnienie ujemnej korelacji między nasileniem

miażdżycy naczyń wieńcowych a wskaźnikiem falkowym w_5 ($r=-0,406$, $p<0,05$). Ponadto, w podgrupie pacjentów bez MI w wywiadzie, nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini było ujemnie skorelowane ze wskaźnikiem falkowym w_1 ($r=-0,239$, $p<0,05$) i w_2 ($r=-0,224$, $p<0,05$). Pełne wyniki analizy korelacyjnej między wskaźnikami analizy czasowo-częstotliwościowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych ocenianej w skali Gensini przedstawione zostały w tabeli 8.

Tabela 8. Analiza korelacji między parametrami analizy czasowo-częstotliwościowej HRV a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini.

Wskaźnik HRV	Wszyscy (n=139)		MI+ (n=56)		MI- (n=83)		DM+ (n=30)		DM- (n=109)		HA+ (n=102)		HA- (n=37)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Wskaźnik Allana	-0,06	NS	-0,143	NS	0,011	NS	-0,234	NS	-0,075	NS	-0,051	NS	-0,135	NS
w₁	-0,154	NS	0,076	NS	-0,239	<0,05	-0,126	NS	-0,111	NS	-0,106	NS	-0,251	NS
w₂	-0,151	NS	0,011	NS	-0,224	<0,05	-0,218	NS	-0,119	NS	-0,104	NS	-0,22	NS
w₃	-0,1	NS	0,096	NS	-0,167	NS	-0,158	NS	-0,075	NS	-0,09	NS	-0,129	NS
w₄	-0,47	NS	-0,006	NS	-0,102	NS	-0,114	NS	0,027	NS	0,011	NS	-0,223	NS
w₅	-0,134	NS	-0,197	NS	-0,021	NS	-0,406	<0,05	-0,076	NS	-0,158	NS	-0,038	NS

DM+ /pacjenci z cukrzycą/, **DM-** /pacjenci bez cukrzycy/, **HA+** /pacjenci z nadciśnieniem tętniczym/, **HA-** /pacjenci bez nadciśnienia tętniczego/, **HRV** /zmiennosc rytmu serca/, **MI+** /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, **MI-** /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, **n** /licznosc/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **r** /współczynnik korelacji rangowej Spearmana/, **w₁ - w₅** /wskaźniki falkowe/

8. DYSKUSJA

8.1. Akwizycja, przetwarzanie oraz interpretacja sygnału elektrokardiograficznego

Serce, poza aktywnością hemodynamiczną, przejawiającą się nieustannym pompowaniem krwi na obwód, jest również generatorem potencjału czynnościowego. Cykliczna i samoistna depolaryzacja naturalnego rozrusznika, jakim jest SAN, skutkuje powstaniem potencjału, którego odzwierciedleniem jest sygnał elektrokardiograficzny. Dominujący wpływ na aktywność SAN wywiera impulsacja ze strony ANS. Z tego też powodu, wypadkowa napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego, jest główną determinantą takiej, a nie innej charakterystyki sygnału elektrokardiograficznego.

Z fizycznego punktu widzenia, sygnał, jako zmieniająca się w czasie wielkość, stanowi pewien nośnik informacji. Na podstawie rodzaju energii, która ową informację niesie, zaklasyfikować go można do odpowiedniej kategorii. Sygnał elektrokardiograficzny, poza tym, że jest sygnałem biologicznym, należy do kategorii sygnałów bioelektrycznych. Będąc wyjściowo sygnałem o charakterze analogowym, przed procesem analizy, podlega on konwersji na sygnał dyskretny. W badaniach własnych, owo przetworzenie odbyło się przy użyciu konwertera analogowo-cyfrowego, z częstością próbkowania 500 Hz. Proces dyskretyzacji sygnału analogowego był zgodny z zaleceniami American Heart Association dla filtracji analogowej. Przy częstości próbkowania równej 500 Hz, każda sekunda rejestrowanego sygnału analogowego, opisywana jest 500 wartościami sygnału dyskretnego, a okres próbkowania wynosi 2 ms ($f = 1 / 2 \text{ ms} = 500 \text{ Hz}$). Przeprowadzona dyskretyzacja, oparta na metodzie próbkowania równomiernego, polega na określeniu wartości sygnału analogowego dla równooddalonych momentów czasu, a wspomniany okres próbkowania jest miarą precyzji ustalenia czasu wystąpienia załamka R [20]. Rejestrując sygnał przez 5 minut, z częstotliwością próbkowania 500 Hz, uzyskuje się $5 \times 60 \times 500 = 150\,000$ liczb. Przy takiej częstotliwości, błąd względny pomiaru dla odstępu $NN = 500\text{-}1000$ ms wynosi 0,5%, co stanowi wartość dopuszczalną [32]. Dzięki zmianie reprezentacji sygnału z analogowego na cyfrowy, jego amplituda definiowana jest w ściśle określonych chwilach oraz pod postacią dyskretnego szeregu liczb, a to z kolei zapewnia powtarzalność przeprowadzanej analizy [31].

Istnieje kilka możliwości zdefiniowania sygnału dyskretnego obrazującego rytm serca [20]. Jedną z metod jest użycie ciągu liczb, będących kolejnymi wartościami czasu, w których występowały pobudzenia zatokowe (tzw. ciąg impulsów jednostkowych). W ten sposób sygnał elektrokardiograficzny przedstawiony jest pod postacią funkcji, w której momentom

wystąpienia załamka R przyporządkowany jest impuls jednostkowy, podczas gdy pozostałym momentom, przypisywana jest wartość zero. Można także użyć ciągu liczb, opisujących odstęp RR (tzw. ciąg odstępów jednostkowych). Jednak najbardziej naturalną reprezentacją sygnału elektrokardiograficznego jest ciąg liczb, powstałych z próbkowania funkcji HR (tzw. funkcja chwilowej częstości akcji serca). W pracy użyto zarówno algorytmów opartych na odstępach RR, jak i bazujących na funkcji HR. Istotnym ograniczeniem w badaniach dotyczących HRV jest zależność jej wskaźników od HR. Jest to czynnik utrudniający analizę badanego zjawiska, mogący mieć istotny wpływ na wartość uzyskiwanych wyników [114,115].

W badaniu zastosowano różne metody matematycznej interpretacji sygnału elektrokardiograficznego, tj. metodę analizy czasowej, spektralnej, jak również czasowo-częstotliwościowej. Każda z nich dostarcza nieco innych informacji na temat jego charakterystyki. Analiza czasowa oznacza analizę zmian zachodzących w badanym sygnale zgodnie z upływem czasu [31]. Ośią zmiennej niezależnej jest czas, zaś amplituda sygnału reprezentowana jest na osi zmiennej zależnej. W badaniu zastosowano dwa parametry klasycznej analizy czasowej HRV, tj. SDNN oraz RMSSD. Należy mieć świadomość, że parametry te, dedykowane były pierwotnie dla dłuższych rejestracji sygnału elektrokardiograficznego, stąd ich interpretacja w przypadku zapisów 5-minutowych musi być traktowana z pewną rezerwą. Z drugiej jednak strony, zastosowanie optymalnych w ich wypadku zapisów 24-godzinnych, praktycznie uniemożliwiłoby spełnienie tak istotnego z punktu widzenia analizy HRV warunku stacjonarności sygnału. Zgodnie z definicją warunek ten jest spełniony, gdy wartość średnia sygnału nie ulega zmianie a funkcja autokorelacji zależy tylko od przesunięcia w czasie. Ponadto, zaletą analizy opartej na rejestracjach 5-minutowych jest fakt, że incydenty niedokrwienne u pacjentów z CAD (zarówno bólowe, jak i klinicznie nieme) wywołują przemijające zmiany napięcia ANS [20]. Te zaś najłatwiej jest uwidocznić w analizie krótkich fragmentów EKG. W zapisach 24-godzinnych stanowiłyby one znikomy fragment całości zarejestrowanych danych, stąd ich wpływ na ostateczne wyniki deskryptorów HRV byłby minimalny. Zasadność wykorzystania krótszych rejestracji sygnału elektrokardiograficznego w ocenie HRV potwierdzono między innymi w badaniach Biggera i wsp. Wskazują one, że krótkie zapisy, w tym także 5-minutowe, mogą stanowić wiarygodne źródło informacji na temat autonomicznej regulacji pracy serca, w tym mogące ułatwiać stratyfikację ryzyka [17,96,97,116,117,118]. Co więcej, pojawiają się doniesienia o ewentualnej przydatności wskaźników HRV uzyskanych z ultrakrótkich rejestracji elektrokardiograficznych [119].

Należy zdawać sobie sprawę, że wykorzystane w badaniu liniowe metody analizy HRV mają istotne ograniczenie. Otóż opierają się na założeniu o wspomnianej stacjonarności badanego sygnału elektrokardiograficznego. W rzeczywistości jednak sygnały biomedyczne, w tym także sygnał elektrokardiograficzny, rzadko ów warunek spełniają. Okazuje się, że natura jest w swej złożoności nieliniowa, stąd próba jej opisanie za pomocą metod liniowych może stanowić daleko idące uproszczenie. W niniejszej pracy nie posłużono się metodami uwzględniającymi nieliniowość regulacji rytmu serca, które opierają się na zasadach dynamiki nieliniowej (teoria chaosu, analiza fraktalna) [54]. Dostępne dane wskazują, że metody te dają nowe możliwości oceny HRV, stąd można domniemywać, że zastosowanie ich mogłoby dostarczyć potencjalnie interesujących danych. Z pewnością należy ten fakt uwzględnić przy planowaniu kolejnych badań, analizujących zależności między miazdżycą naczyń wieńcowych i HRV.

Wykorzystany w badaniu wskaźnik SDNN opiera się na odchyleniu standardowym odstępów NN i długość zarejestrowanego zapisu ma istotny wpływ na jego ostateczną wartość. Im dłuższy jest zapis, tym parametr SDNN przyjmuje większe wartości [17,35]. Mimo, że wskaźnik ten dedykowany był pierwotnie dłuższym zapisom sygnału, to w kilku badaniach wykazano przydatność oceny deskryptora SDNN pochodzącego z krótkich rejestracji sygnału elektrokardiograficznego [120,121]. Z kolei RMSSD, jest wskaźnikiem bardziej stabilnym, uważanym za marker zmienności krótkoterminowej, odzwierciedlający aktywność układu przywspółczulnego [38]. Świadczy o tym chociażby fakt, że koreluje on ze składową HF analizy spektralnej HRV. „Struktura” matematyczna parametru RMSSD sprawia jednak, że jest on zależny od kwadratów różnic odstępów NN. Można zatem domniemywać, że w przypadku krótkich rejestracji sygnału elektrokardiograficznego, jego wiarygodność także może być nieco niższa.

Krótszym rejestracjom sygnału dedykowane są parametry analizy widmowej. Co prawda w wypadku deskryptorów uzyskiwanych na drodze FFT, estymacja widma uzależniona jest od długości sygnału. Im jest on krótszy, tym gorsza jest uzyskiwana rozdzielczość częstotliwościowa. Z kolei zastosowanie metody modelowania autoregresyjnego, pozwala na właściwą analizę widma, uzyskanego na bazie krótszych rejestracji sygnału, a co z tym idzie mniejszej liczby zarejestrowanych odstępów RR. Spośród parametrów widmowych, wskaźnikami, których wiarygodna analiza opierać się może na zapisach kilkuminutowych, są wskaźniki HF i LF. Pozostałe wymagają dłuższych rejestracji (np. dla VLF lepsze wydają się być rejestracje kilkudziesięciominutowe), stąd w omawianej pracy, w celu lepszego dostosowania metody do warunków badania, użyto również metody

modelowania autoregresyjnego, cechującej się wyższą rozdzielczością częstotliwościową, stabilnością estymatorów widmowych i niewielką zależnością od stacjonarności sygnału [20,28]. Dzięki wymienionym wyżej zaletom, technika ta pozwala na przeprowadzenie prawidłowej interpretacji widma, przy stosunkowo niewielkiej liczbie próbek. W przypadku ULF wyniki należy jednak traktować z dużo większą rezerwą. Otóż należy zdawać sobie sprawę, że czas rejestracji sygnału winien być odpowiednio długi, by móc rozpoznać fluktuacje o takiej, a nie innej periodyce. Dostępne dane wskazują, że dla stwierdzenia określonych oscylacji, należy rejestrować sygnał przez czas około 10-krotnie dłuższy od czasu jednego cyklu interesującej nas składowej widma [20]. Dla ULF będzie to powyżej 3300 sekund. Stąd, zastosowany w badaniu własnym czas zapisu sprawia, że analiza pasma ULF może być nieinterpretowalna. Użyty w badaniu program komputerowy wyznacza powyższe pasmo na podstawie ekstrapolacji widma uzyskanego metodą autoregresyjną. Z całą pewnością wartość tych obliczeń byłaby nieporównywalnie większa, gdyby opierał je na dłuższych rejestracjach sygnału elektrokardiograficznego.

Poza wymienionymi wyżej deskryptorami HRV, w omawianym badaniu użyto „nowych”, dotychczas niemal niebadanych w kardiologii, parametrów analizy czasowej HRV. Każdy z nich ma nieco inną „strukturę” matematyczną, co pozwala na ocenę innych właściwości badanego sygnału. Część z nich opiera się na rozstępie międzykwartylowym, inne z kolei na medianie czy wartości średniej. Co ważne, poszczególne „nowe” parametry analizy czasowej odnoszą się do różnych „okien czasowych”. Jedne, oceniając HRV, bazują na określonej liczbie kolejnych interwałów (wskaźniki Zugaib’a, de Haan’a, Huey’a i Dalton MABB), inne z kolei na 30-sekundowym (wskaźniki Yeh’a, Organ’a i van Geijn’a), 60-sekundowym (OSC) czy 2-minutowym przedziale czasowym (wskaźnik Dalton SD). Stąd, w omawianym badaniu, celem uzyskania możliwości porównania poszczególnych parametrów, zastosowano standaryzację sygnału względem jednej minuty. Ponadto, część „nowych” parametrów opisuje zmienność krótkoterminową (odzwierciedlającą zmiany HR o wysokiej częstotliwości), inne natomiast długoterminową (odzwierciedlającą zmiany HR o niskiej częstotliwości). Patrząc na „strukturę” matematyczną powyższych wskaźników, zarówno deskryptory zmienności krótko-, jak i długoterminowej, opierają się na stosunkowo niewielkiej ilości odstępów NN. Wydaje się więc, na co zwracają także uwagę w swych pracach Pawlak-Buś oraz Janowska-Kulińska, że naturalnie nasuwająca się wątpliwość co do możliwości oceny zmienności długoterminowej na podstawie krótkich zapisów sygnału, może zostać rozwiana [122,123].

Jako, że badania wskazują, że sygnały biomedyczne, a takim właśnie jest sygnał elektrokardiograficzny, zmieniają swoją zawartość spektralną w czasie, analizy sygnału w dziedzinie czasu i częstotliwości nie pozwalają na pełną interpretację badanego zjawiska [31]. Stąd, w badaniach własnych zastosowano również parametry w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości, tj. wskaźnik Allana i wskaźniki falkowe. Zaletą tego pierwszego jest niezależność od funkcji HR oraz „struktura” matematyczna, która pozwala na wiarygodną ocenę sygnału, nawet pomimo problemów z uzyskaniem jego stacjonarności [101,102]. Analiza falkowa z kolei, wykorzystuje funkcje skalowane w czasie zwane falkami [28]. Charakteryzuje się ona dobrą rozdzielczością czasową dla wysokich częstotliwości oraz dobrą rozdzielczością częstotliwościową dla niskich częstotliwości [31]. Przeprowadzone przez Torzyńską i wsp. badanie wskazuje, że wskaźniki falkowe w_1 i w_2 są istotnie niższe u pacjentów ze stabilną CAD i DM typu 2, w porównaniu do chorych z CAD i bez DM typu 2 [28]. Sugeruje to ewentualną przydatność analizy falkowej HRV w dyskryminacji pacjentów z DM typu 2. Ponadto, autorzy badania wskazują, że obniżenie wymienionych wyżej parametrów falkowych może być wykładnikiem początkowego stadium neuropatii autonomicznej u pacjentów ze stabilną CAD i DM typu 2 [28]. Z kolei Pawlak-Buś i wsp. badali przydatność innego parametru analizy czasowo-częstotliwościowej HRV, tj. wskaźnika Allana [27]. Wyniki wstępne wykazały, że parametr ten istotnie odróżniał chorych ze stabilną CAD od zdrowych ochotników. Jednak ani w badaniu Torzyńskiej, ani w pracy Pawlak-Buś, nie analizowano zależności między parametrami czasowo-częstotliwościowymi HRV i angiograficznym zaawansowaniem miażdżycy naczyń wieńcowych.

Podsumowując, zastosowana w badaniach własnych cyfrowa analiza sygnału elektrokardiograficznego za pomocą technik instrumentacji wirtualnej, pozwala na opisanie zjawiska HRV z wykorzystaniem różnorodnych modeli, do tej pory w kardiologii niemal niebadanych. Dotychczasowe badania nad tradycyjnymi wskaźnikami HRV oraz zależnościami pomiędzy nimi i miażdżycą naczyń wieńcowych, nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Analiza klasycznych deskryptorów HRV nie daje możliwości precyzyjnego wyselekcjonowania chorych ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych oraz oceny zaawansowania procesu chorobowego, i nie stanowi jak dotąd istotnego elementu w diagnostyce nieinwazyjnej pacjentów ze stabilną CAD. Zastosowana w badaniach własnych wielowymiarowa analiza sygnału elektrokardiograficznego (w dziedzinie czasu, częstotliwości oraz w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości), mimo ograniczeń każdej z metod, jest próbą jak najbardziej kompleksowego podejścia do oceny HRV oraz jednocześnie stanowi próbę zidentyfikowania

wskaźników, które najlepiej korelują z angiograficznym zaawansowaniem miażdżycy naczyń wieńcowych.

8.2. Miażdżycy naczyń wieńcowych a parametry HRV

Proces miażdżycowy, leżący u podstaw całego szeregu jednostek chorobowych, stanowi najczęstszą przyczynę zgonów na świecie. Poza chorobą wieńcową, miażdżycy między innymi odpowiedzialna jest za chorobę tętnic obwodowych czy udar mózgu. Przez całe lata byliśmy świadkami toczącej się dyskusji na temat patofizjologii tego zjawiska. W chwili obecnej zdecydowanie dominującym jest pogląd, w świetle którego miażdżycy jest skomplikowanym procesem, w którym kluczową rolę odgrywa zapalenie [77]. Jednak o ile patofizjologia miażdżycy, w tym miażdżycy naczyń wieńcowych, jest stosunkowo dobrze poznana, to zależności między nią i aktywnością ANS nadal stanowią obszar intensywnych dociekań i sporów naukowych. Bez wątplenia zaburzenia w obrębie ANS stanowią ważny element historii naturalnej chorób układu krążenia, w tym CAD, a niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zmiany napięcia ANS są ze sobą wzajemnie powiązane. Wiadomo wszak, że aktywacja układu współczulnego może predysponować do niedokrwienia miokardium, z drugiej strony niedokrwienie mięśnia sercowego skutkuje aktywacją neurohormonalną, w tym uwolnieniem noradrenaliny z sercowych zakończeń nerwów współczulnych [124]. Jednak złożona struktura i liczne powiązania czynnościowe sprawiają, że ANS stanowi wyjątkowo trudny obszar badań naukowych [40]. W związku z powyższym, wiele pytań nurtujących badaczy przedmiotu pozostaje nadal bez odpowiedzi.

Wymienia się cały szereg mechanizmów patofizjologicznych łączących zaburzoną równowagę współczulno-przywspółczulną i CAD. Zwiększona impulsacja ze strony układu współczulnego wywiera dodatni wpływ chronotropowy na mięsień sercowy. To z kolei przekłada się na zwiększoną miokardialną konsumpcję tlenu. Ponadto, poprzez działanie wazokonstrykcyjne w obrębie krążenia wieńcowego, pobudzenie układu sympatycznego może skutkować upośledzeniem perfuzji wieńcowej i zmniejszeniem podaży tlenu dla kardiomiocytów [67,68]. Nie bez znaczenia jest również powiązanie aktywacji współczulnej z progresją procesu miażdżycowego. Badania wskazują, że dzieje się to między innymi poprzez wpływ na zjawisko tzw. naprężenia ścinającego (*ang. shear stress*) [65]. Co więcej, badania wykazały, że pobudzenie układu sympatycznego przyspiesza utlenianie LDL oraz może odgrywać rolę w nasileniu procesu zapalnego [70,71,72]. Ponadto, zmiany aktywności ANS

mogą być również skutkiem CAD i wynikać między innymi z zaburzeń kurczliwości, zaburzeń neurohormonalnych czy uszkodzenia receptorów ANS [17,20,79,80].

Badania nad zależnościami pomiędzy nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych i parametrami HRV nie zakończyły się powodzeniem. Sprzeczne wyniki, jakich dostarczają, nie pozwalają na wykorzystanie analizy HRV w różnicowaniu pacjentów z angiograficznie istotnymi zmianami miażdżycowymi, zaś atrakcyjna perspektywa wykorzystania tego typu diagnostyki nieinwazyjnej w detekcji oraz ocenie zaawansowania zmian miażdżycowych pozostaje jak na razie jedynie mrzonką. Poza bardzo złożonym charakterem omawianego zagadnienia, wynika to także z odmiennego profilu pacjentów kwalifikowanych do poszczególnych badań, jak również istotnych różnic metodologicznych, utrudniających analizę porównawczą ich rezultatów.

Jako pierwsi, zmniejszenie impulsacji ze strony nerwu błędnego u pacjentów z CAD, wykazali Airaksinen i wsp. [125]. We wspomnianym badaniu spadek napięcia nerwu błędnego nie korelował jednak z ilością czy lokalizacją zwężeń w naczyniach wieńcowych. Angiograficzna ocena zwężeń w tętnicach wieńcowych polegała w tym wypadku na identyfikacji zmian istotnych (zdefiniowanych jako redukujące średnicę światła naczynia o ponad 50%) oraz podziale chorych na pacjentów z chorobą jednego, dwóch lub trzech naczyń, bądź też z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej. Nie posiłkowano się zatem skalą Gensini lub jakąkolwiek inną punktową skalą zaawansowania procesu miażdżycowego, w przypadku której wykazanie istnienia powyższych korelacji mogłoby być bardziej prawdopodobne. Brak korelacji mógł również wynikać z niewielkiej, 63-osobowej grupy pacjentów z angiograficznie potwierdzoną CAD, oraz rozkładu badanej cechy w populacji. Otóż aż 62% pacjentów z CAD w badanej grupie stanowili chorzy z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub chorobą trzech naczyń, 17% z chorobą dwóch naczyń a 20% z chorobą jednego naczynia. Co więcej, aktywność układu parasympatycznego oceniano na podstawie oceny zmienności rytmu serca podczas głębokiego oddychania, a nie przywspółczulozależnych wskaźników HRV. Opierało się to na pomiarze średniej z różnic między najdłuższym i najkrótszym odstępem RR podczas sześciu głębokich oddechów, wykonanych w ciągu jednej minuty. Badania wykazały, że test ten jest czułym wskaźnikiem aktywności nerwu błędnego. Wskazuje na to chociażby fakt, iż wago-tomia czy podanie atropiny, skutkują zmniejszeniem oddechowej zmienności rytmu serca. Mimo, że w badaniu Airaksinen i wsp., wykazującym obniżenie napięcia układu parasympatycznego u pacjentów z CAD, nie potwierdzono istnienia jakiegokolwiek korelacji między spadkiem napięcia wagalnego a ilością czy lokalizacją zwężeń w naczyniach wieńcowych, to praca ta stanowiła asumpt do dalszych

badania nad zależnościami między autonomiczną regulacją pracy serca i miażdżycą naczyń wieńcowych.

W badaniach własnych przeanalizowano zależności pomiędzy nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów ze stabilną CAD i parametrami HRV. W odróżnieniu od wymienionej wyżej pracy Airaksinen i wsp., nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych oceniono w skali Gensini, która łączy informacje dotyczące angiograficznej istotności zwężeń, wraz z istotnością funkcjonalną obszaru miokardium zaopatrywanego przez konkretny segment tętnicy wieńcowej. W porównaniu do klasyfikacji klasycznej, skala Gensini lepiej odzwierciedla rozsiały charakter zmian miażdżycowych oraz, poprzez przypisanie wyższych współczynników liczbowych proksymalnym odcinkom tętnic wieńcowych, dużo precyzyjniej określa obszar miokardium zagrożony niedokrwieniem. Wielkość tego ostatniego z kolei, może mieć istotny wpływ na wykładniki HRV. Co więcej, poza klasycznymi deskryptorami HRV, w badaniach własnych uwzględniono nowe modele matematycznej interpretacji HRV, których do tej pory nie analizowano w odniesieniu do angiograficznego zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych (Zestawienie 1 i 2 w aneksie). Nie zanotowano statystycznie istotnej różnicy między pacjentami z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych powyżej i poniżej mediany Gensini score, jak również powyżej i poniżej średniej Gensini score, w zakresie tradycyjnych parametrów czasowych (SDNN, RMSSD) i spektralnych HRV, zarówno tych otrzymanych na drodze szybkiej transformacji Fouriera (TP, VLF, LF, HF, LF/HF), jak i za pomocą modelowania autoregresyjnego (AR TP, AR ULF, AR VLF, AR LF, AR HF, AR LF/HF). Ponadto, nie zaobserwowano różnicy w zakresie klasycznych deskryptorów czasowych HRV między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score. Spośród deskryptorów spektralnych, jedynie wyższe wartości LF i niższe AR VLF odróżniały pacjentów w pierwszym tercylu Gensini score od pacjentów w drugim tercylu. Biorąc pod uwagę, że te dwa parametry nie pozwalały na rozróżnienie pacjentów w pierwszym i trzecim tercylu Gensini score, a więc o dużo większych różnicach w zaawansowaniu miażdżycy naczyń wieńcowych, można domniemywać, że różnice w LF i AR VLF między chorymi w pierwszym i drugim tercylu wynikają z innego czynnika aniżeli z nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych wyrażonego za pomocą skali Gensini. Żaden z klasycznych parametrów czasowych i częstotliwościowych HRV nie korelował z angiograficznym zaawansowaniem CAD. Wyniki te wydają się kwestionować ewentualną przydatność klasycznych parametrów HRV w ocenie zaawansowania miażdżycy naczyń wieńcowych. Jest to zgodne z wynikami badania Tseng i wsp., obejmującego 25 chorych poddawanych PCI, w którym nie wykazano korelacji między

wyjściowymi klasycznymi parametrami HRV (LF/HF, SDNN, wskaźnik SDANN, RMSSD) i nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini [88]. Z kolei w badaniach Hayano i wsp., bazujących na 5-10 minutowych zapisach sygnału elektrokardiograficznego, wykazano istnienie ujemnej korelacji pomiędzy zaawansowaniem miażdżycy w naczyniach wieńcowych a wykładnikami napięcia nerwu błędnego [72,87]. Nie zanotowano natomiast korelacji między wskaźnikami napięcia wagalnego a przebytych MI, funkcją lewej komory czy lokalizacją zmian miażdżycowych. Wydaje się jednak, na co zwracają także uwagę w swoich pracach Nolan i wsp. oraz Rich i wsp., że był to bardziej efekt upośledzonej funkcji lewej komory oraz wpływu czynników ryzyka, aniżeli nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych *per se* [95,127]. W badaniu Rich i wsp. autorzy wykazali, że obniżenie HRV u pacjentów ze stabilną CAD poddanych planowej koronarografii, nie było skorelowane z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych [95]. Ocena HRV opierała się w tym wypadku na 24-godzinnych zapisach sygnału elektrokardiograficznego. Innym badaniem, porównującym parametry HRV u pacjentów z CAD bez MI w wywiadzie i w zdrowej grupie kontrolnej, była praca Huikuri i wsp. [86]. Okazało się w niej, że nasilenie miażdżycy naczyń wieńcowych, wyrażone ilością zajętych tętnic wieńcowych, nie miało wpływu na wielkość parametrów spektralnych HRV, uzyskanych na bazie 24-godzinnych zapisów sygnału elektrokardiograficznego. Zarówno w pracy Rich i wsp., jak również Huikuri i wsp., istotne znaczenie dla wyników końcowych mógł mieć długi czas zapisu. Otóż jak wcześniej wspomniano, nie można wykluczyć, że incydenty niedokrwienne, wywołując jedynie przemijające zmiany w autonomicznej regulacji pracy serca, mogły stanowić na tyle znikomy fragment zapisu dobowego, że nie miało to swojego odzwierciedlenia w wynikach końcowych parametrów HRV. Co ciekawe, badacze z tego samego ośrodka, na bazie 12-godzinnych rejestracji sygnału wykazali, że obniżenie HRV wyrażone spadkiem SDNN, pozwala przewidzieć progresję miażdżycy naczyń wieńcowych [126]. Związek pomiędzy obniżonym SDNN i postępem miażdżycy naczyń wieńcowych, wydawał się być niezależny od wyjściowego nasilenia miażdżycy czy jej tradycyjnych czynników ryzyka. Wartość predykcyjna SDNN dotyczyła progresji zmian zlokalizowanych w proksymalnych odcinkach tętnic wieńcowych, nie zaś rozwoju zmian nowych lub zmian o charakterze rozszianym. Leczenie hipolipemizujące natomiast najefektywniej zapobiegało progresji zmian w naczyniach wieńcowych u pacjentów w tercylu o najniższym SDNN, mimo braku istotnych różnic w poziomie lipidów między pacjentami w poszczególnych tercylach. Z kolei w pracy Nolan i wsp., również nie stwierdzono zależności pomiędzy aktywnością układu przywspółczulnego i miażdżycą naczyń wieńcowych [127]. Autorzy w swoim badaniu

bazowali na 24-godzinnych zapisach sygnału elektrokardiograficznego. Ponadto, w badaniu tym chorych podzielono na pacjentów z chorobą jednego, dwóch lub trzech naczyń na podstawie obecności zwężeń przekraczających 70% średnicy światła tętnicy wieńcowej. Brano pod uwagę tylko i wyłącznie zmiany zlokalizowane w 1.-3. segmencie prawej tętnicy wieńcowej, 6. i 7. segmencie gałęzi przedniej zstępującej, 11. i 12. segmencie gałęzi okalającej oraz w 5. segmencie, czyli w pniu lewej tętnicy wieńcowej [128]. Nie uwzględniano zatem zmian w następujących segmentach: 4. - w gałęzi tylnej zstępującej prawej tętnicy wieńcowej, 8. - w dystalnej części gałęzi przedniej zstępującej, 9. - w pierwszej gałęzi diagonalnej, 10. - w drugiej gałęzi diagonalnej, 13. - w dystalnej części gałęzi okalającej oraz 14. - drugiej gałęzi marginalnej. Co także istotne, prawie połowa włączonych do badania pacjentów miała chorobę trzech naczyń, stąd w rozkładzie badanej zmiennej przeważali pacjenci z bardzo zaawansowanym procesem miażdżycowym. Mimo to, wyniki nie potwierdziły wpływu miażdżycy naczyń wieńcowych na parametry HRV. Ponadto, chcąc jak najlepiej ocenić wpływ miażdżycy naczyń wieńcowych na napięcie układu parasympatycznego, wyłączono z badania pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku MI, upośledzonej funkcji lewej komory, HA oraz DM. Dla odmiany, w cytowanych wcześniej pracach Rich i wsp., Airaksinen i wsp. oraz Hayano i wsp., nawet do 50% chorych miało co najmniej jeden z wymienionych czynników obciążających wywiad i wpływających na autonomiczną regulację pracy serca. Trudno zatem jednoznacznie stwierdzić, na ile ich obecność zaważyła na wynikach końcowych badań. W badaniach własnych z kolei, 40,3% pacjentów miało MI w wywiadzie (40 pacjentów MI typu Q, 16 pacjentów MI typu non-Q), zaś niecałe 22% (30 pacjentów) chorowało na DM typu II. W innej pracy, autorstwa Feng i wsp., oceniono wpływ miażdżycy tętnic wieńcowych (ocenianej zarówno w klasyfikacji klasycznej, jak i w skali Gensini) na HRV u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, wyłączając z badania chorych po MI czy z DM [129]. Bazując na 24-godzinnych zapisach holterowskich wykazano, że w porównaniu do grupy kontrolnej, pacjenci z miażdżycą tętnic wieńcowych i Gensini score równym lub mniejszym niż 32 punkty, prezentowali niższe wartości SDNN, wskaźnika SDNN i RMSSD, zaś pacjenci z Gensini score powyżej 32 punktów dodatkowo niższe wartości pNN50. Zanotowano również istotne różnice w parametrach HRV między grupą kontrolną i pacjentami ocenianymi w klasyfikacji klasycznej (w porównaniu do grupy kontrolnej, niższe wartości SDNN u pacjentów z chorobą jednego naczynia oraz SDNN i SDANN u pacjentów chorobą dwóch i trzech naczyń). Być może zarejestrowane różnice wynikały z dłuższego niż w badaniu własnym czasu zapisu, dedykowanego właśnie parametrom czasowym HRV. W ramach badań własnych nie

przeprowadzono również rutynowej oceny echokardiograficznej (nie dysponowano zatem aktualnym badaniem echokardiograficznym, zaś jeśli takowe wykonane było np. w ośrodku kierującym, nie weryfikowano jego wyniku), stąd nie uwzględniono potencjalnie istotnego wpływu zaburzeń kurczliwości na parametry HRV (vide „Ograniczenia badania”). Element ten uwzględniono natomiast w pracy Wachowiak-Baszyńskiej i Ochotnego, w której oceniono wpływ zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych i ich następstw na wartość parametrów HRV u pacjentów ze stabilną postacią CAD [130]. Wykorzystano do tego celu 24-godzinne zapisy holterowskie. Autorzy wykazali, że obniżenie TP i skorelowanych z nią deskryptorów czasowych HRV (SDNN, wskaźnika SDANN, TINN) może być odzwierciedleniem obecności istotnych zmian miażdżycowych w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych, niezależnie od MI. Co więcej, u pacjentów po przebytych ponad 3 miesiące wcześniej MI, stwierdzono obniżenie wskaźników przywspółczulozależnych (RMSSD, pNN50, HF), co przypuszczalnie związane było z obecnością niedrożnej tętnicy wieńcowej. Nie badano natomiast korelacji między poszczególnymi wskaźnikami HRV i nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych, w tym wypadku mierzonej za pomocą klasyfikacji klasycznej oraz skali Coronary Artery Jeopardy Score. Ta ostatnia dzieli krążenie wieńcowe na 6 segmentów, w których wykrycie zmiany istotnej, skutkuje przydzieleniem 2 punktów. W przypadku zwężeń umiejscowionych w odcinkach proksymalnych tętnic wieńcowych, sumuje się punkty dla wszystkich zagrożonych segmentów (np. zmiana w pniu lewej tętnicy wieńcowej – 10 punktów, zmiana w odcinku proksymalnym gałęzi przedniej zstępującej – 6 punktów, zmiana w odcinku proksymalnym gałęzi okalającej – 4 punkty). W przypadku dominującej lewej tętnicy wieńcowej, pomija się zmiany w prawej tętnicy wieńcowej, W innym wypadku, zwężeniu w jakimkolwiek odcinku prawej tętnicy wieńcowej przydziela się 2 punkty. W trzeciej części tej samej pracy, autorzy udowodnili, że u pacjentów z chorobą wielonaczyniową w klasyfikacji klasycznej lub dużą rozległością zmian miażdżycowych, mierzoną za pomocą skali Coronary Artery Jeopardy Score, wartości parametrów HRV były niższe niż u osób bez zmian w tętnicach wieńcowych czy z chorobą jednego naczynia [131]. W podgrupach utworzonych na podstawie podziału klasycznego, istotne różnice dotyczyły parametrów czasowych (SDNN, wskaźnik SDNN, RMSSD, pNN50 i TINN), TP, LF i HF. Z kolei w podgrupach stworzonych na podstawie klasyfikacji Coronary Artery Jeopardy Score, różnice zaobserwowano w następujących deskryptorach: SDNN, wskaźniku SDNN, RMSSD, TINN, TP, LF i HF. Duże różnice w wartościach SDNN i RMSSD odróżniały pacjentów bez zmian w naczyniach i chorobą jednego naczynia, od chorych z chorobą dwóch i trzech tętnic wieńcowych. Klasyfikacja Coronary Artery Jeopardy

Score charakteryzowała się bardziej proporcjonalnym rozkładem większości parametrów HRV względem grup o coraz większym stopniu rozległości zmian miażdżycowych niż klasyfikacja klasyczna. Ponadto, w powyższej pracy, bardzo istotnym elementem wpływającym na parametry HRV okazały się być odcinkowe zaburzenia kurczliwości (istotnie niższe wartości SDNN, wskaźnika SDNN, RMSSD, pNN50, TINN, TP, ULF, LF i HF u pacjentów ze wspomnianymi zaburzeniami w badaniu echokardiograficznym). Autorzy konkludują, że zmiany parametrów HRV mogą być pomocne w sekwencyjnej diagnostyce chorych ze stabilną postacią CAD. Dotyczyło to szczególnie rozpoznawania choroby wielonaczyniowej na podstawie obniżenia SDNN u pacjentów ze stabilną CAD, bez cech niewydolności serca.

Wyniki badań własnych wskazują, że klasyczne parametry HRV, zarówno w dziedzinie czasu, jak i w dziedzinie częstotliwości, uzyskane na bazie 5-minutowych rejestracji sygnału elektrokardiograficznego, nie stanowią pomocnego narzędzia w ocenie zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Z tego powodu, analizę HRV poszerzono o „nowe” deskryptory, które do tej pory wykorzystywane były głównie do oceny czynności serca płodu. Wśród nich są zarówno parametry czasowe HRV, jak i wskaźniki oceniające rytm w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości, w tym wskaźniki analizy falkowej. Pacjenci z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych powyżej średniej w skali Gensini, prezentowali niższe wartości wskaźników de Hann STI, van Geijn ID oraz wskaźnika falkowego w5, w porównaniu do chorych z punktacją poniżej średniej w skali Gensini. Z kolei chorzy z nasileniem miażdżycy powyżej mediany Gensini score, w porównaniu do pacjentów z nasileniem miażdżycy poniżej wspomnianej mediany, dodatkowo prezentowali niższe wartości wskaźnika Huey LTV. Ponadto, po podziale chorych w zależności od liczby punktów w skali Gensini na tercyle (poniżej 6 punktów w skali Gensini - pierwszy tercyl, 6-50 punktów w skali Gensini - drugi tercyl, powyżej 50 punktów w skali Gensini - trzeci tercyl) okazało się, że pacjenci w trzecim tercylu, w porównaniu do chorych w pierwszym tercylu, prezentowali istotnie niższe wartości większości „nowych” parametrów analizy czasowej, tj. de Hann STI, Yeh DI, Yeh II, van Geijn ID, Huey SYV, Huey LTV, Dalton MABB, Dalton SD, Zugaib STV i Zugaib LTV. Także większość wskaźników analizy falkowej różniła się między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score (Zestawienie 21 w aneksie). Przeprowadzone do tej pory badania wskazywały na potencjalną przydatność wskaźników falkowych w1 i w2, które to w badaniu Torzyńskiej i wsp. okazały się być niższe u chorych ze stabilną CAD i DM typu 2, w porównaniu do pacjentów z CAD i bez DM typu 2 [28]. Autorzy nie konfrontowali jednak wyników analizy HRV z obrazem

angiograficznym tętnic wieńcowych, stąd ewentualna przydatność analizy falkowej w ocenie zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych nie była do tej pory przedmiotem dogłębnych badań. W badaniach własnych, w całej analizowanej grupie pacjentów zanotowano istnienie ujemnej korelacji pomiędzy nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini i następującymi „nowymi” wskaźnikami czasowymi HRV: de Hann STI, van Geijn ID, Huey LTV i Dalton MABB. W analizie ograniczonej do podgrupy chorych bez MI w wywiadzie, ujemną korelację zanotowano także w przypadku wskaźnika Yeh DI, Huey STV i Zugaib STV. Co ciekawe, w podgrupach złożonych z pacjentów z MI w wywiadzie oraz z chorych z DM w wywiadzie, żaden z „nowych” parametrów czasowych HRV nie korelował z angiograficznym zaawansowaniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini. W przypadku wskaźników falkowych, jedynie w podgrupie z DM zaobserwowano korelację ze wskaźnikiem falkowym w5, zaś w przypadku chorych bez MI w wywiadzie – ze wskaźnikami w1 i w2. Do tej pory wymienione „nowe” parametry analizy czasowej HRV nie były przedmiotem dogłębnych badań u pacjentów ze stabilną CAD. W pracy Janowskiej-Kulińskiej, oceniającej wpływ PCI na parametry HRV wykazano, że zabieg wykonany w obrębie gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej, skutkuje spadkiem wskaźnika Yeh DI, Yeh II, Organ BAND, Huey STV, Dalton MABB, Dalton SD i Zugaib STV [123]. Zabieg w obrębie tętnic wieńcowych nie wiązał się natomiast z istotnymi zmianami w zakresie któregokolwiek ze wskaźników analizy falkowej HRV.

Osobnym zagadnieniem pozostaje, na ile miażdżycy tętnic wieńcowych *per se* wywołuje zmiany w zakresie parametrów HRV a na ile jest to efekt skutków owej miażdżycy, czyli niedokrwienia mięśnia sercowego bądź niedokrwiennego uszkodzenia miokardium, jak to ma miejsce u pacjentów po MI. W badaniu Simula i wsp., z udziałem pacjentów z bezobjawową miażdżycą tętnic wieńcowych, u których za pomocą scyntygrafii perfuzyjnej z użyciem izotopu technetu-99m wykluczono niedokrwienie mięśnia sercowego (zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku), wykazano, że miażdżycy tętnic wieńcowych w tej grupie chorych skutkuje przesunięciem aktywności ANS w kierunku dominacji współczulnej [132]. Co więcej, zanotowano występowanie ujemnej korelacji pomiędzy parametrami pNN50 i HF oraz nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych. Ponadto, w nieliniowej analizie HRV z wykorzystaniem rozkładu Poincaré (*ang. Poincaré plot*) wykazano, że parametr SD1/SD2 (SD1 - oś mała elipsy, opisująca zmienność krótkoczasową, SD2 - oś duża elipsy, opisująca zmienność długoczasową) koreluje z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych. Okazało się zatem, że zmiany w tętnicach wieńcowych u chorych bez udokumentowanego niedokrwienia miokardium *per se* powodują przesunięcie ANS w stronę dominacji współczulnej. Ci sami

autorzy wykazali także, że u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku CAD i bezobjawową miażdżycą tętnic wieńcowych, u których za pomocą scyntyigrafii perfuzyjnej wykluczono niedokrwienie mięśnia sercowego (zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku), obniżenie czułości odruchu z baroreceptorów (BRS – baroreflex sensitivity) powiązane było z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych w proksymalnych segmentach tętnic wieńcowych [133]. W badaniach własnych nie posłużono się żadną z metod obrazowych, pozwalających na potwierdzenie bądź wykluczenie niedokrwienia mięśnia sercowego. Z całą pewnością uwzględnienie tego typu diagnostyki pozwoliłoby na pełniejsze zrozumienie zależności pomiędzy CAD i wskaźnikami HRV, w tym nowymi modelami matematycznej interpretacji tego zjawiska.

Z kolei w badaniu Celik i wsp. oceniono przydatność wskaźników HRV i turbulencji rytmu serca (HRT – heart rate turbulence) w wyselekcjonowaniu pacjentów z CAD spośród chorych poddanych testowi wysiłkowemu, u których zarejestrowano obniżenie odcinka ST, jednak bez towarzyszących dolegliwości dławicowych [134]. W badaniu tym okazało się, że ocena HRV i HRT pozwala na odróżnienie chorych z CAD od pacjentów z fałszywie dodatnim wynikiem testu wysiłkowego, ułatwiając tym samym podjęcie decyzji o wykonaniu diagnostyki koronarograficznej. Pacjenci ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych charakteryzowali się obniżonymi wskaźnikami HRV (SDNN, pNN50, LF i HF). Obniżenie parametrów HRV było szczególnie wyraźne w grupie ze zwężeniami przekraczającymi 50% średnicy naczynia. Ponadto, nasilenie miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini skorelowane było ze wskaźnikami czasowymi (SDNN, pNN50, RMSSD) i spektralnymi HRV (TP, LF, HF), jak również wskaźnikami HRT, tj. początkiem turbulencji (TO – turbulence onset) oraz nachyleniem turbulencji (TS – turbulence slope). W odróżnieniu od zastosowanych w badaniu własnym 5-minutowych rejestracji sygnału elektrokardiograficznego, autorzy bazowali na 24-godzinnych zapisach holterowskich. Wykorzystali również stosunkowo nową, jednak bardzo obiecującą metodę nieinwazyjnej stratyfikacji ryzyka, jaką jest HRT [135]. Zastosowanie jej wykraczało jednak poza tematykę badań własnych, stąd w niniejszej pracy nie uwzględniono jej w odniesieniu do angiograficznego zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Podobnych wniosków dostarczyła praca Kotecha i wsp. [136]. Okazało się w niej, że ocena HRV u pacjentów zakwalifikowanych do planowej koronarografii, tym razem bazująca na 5-minutowych rejestracjach sygnału, pozwalała na podstawie obniżenia wskaźnika LF przewidzieć występowanie zwężeń w tętnicach wieńcowych, niezależnie od ich lokalizacji. Z kolei w pracy Miyase i wsp., także opierającej analizę HRV na krótkich, 5-minutowych zapisach

sygnału okazało się, że stwierdzenie obniżonego LF/HF bezpośrednio przed koronarografią, pozwalało przewidzieć wystąpienie zwężeń przekraczających 50% światła tętnicy wieńcowej [137]. Wskaźniki LF i HF nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentami z CAD i grupą kontrolną.

Co ciekawe, w literaturze przedmiotu parametry HRV oceniane były w aspekcie angiograficznego obrazu tętnic wieńcowych nie tylko u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych. Otóż Turker i wsp. wykazali, że pacjenci z ektazjami tętnic wieńcowych, w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, charakteryzują się obniżeniem wskaźników czasowych HRV (SDNN, SDANN) [138]. Badania własne nie obejmowały pacjentów z wymienionymi anomaliami tętnic wieńcowych. Jest to jednak interesujące doniesienie, mogące wskazywać na potencjalne powiązania pomiędzy aktywnością ANS i ektazjami w naczyniach wieńcowych.

Podsumowując, dotychczas przeprowadzone badania na temat zależności pomiędzy miażdżycą tętnic wieńcowych i wskaźnikami HRV nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. W świetle wyników badania własnego należy stwierdzić, że klasyczne parametry analizy czasowej i spektralnej HRV, uzyskane na bazie 5-minutowych rejestracji sygnału elektrokardiograficznego, nie pozwalają na ocenę zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Obiecującą alternatywą wydają się być nowe modele matematycznej interpretacji HRV. Dotyczy to zwłaszcza „nowych” parametrów analizy czasowej HRV, ze szczególnym uwzględnieniem wskaźnika de Hann STI i van Geijn ID. Parametry te, nie tylko pozwalały na zróżnicowanie pacjentów o różnym zaawansowaniu miażdżycy tętnic wieńcowych, ale również skorelowane były z jej angiograficznym nasileniem wyrażonym za pomocą skali Gensini. Mimo to, należy z całą mocą podkreślić, że analiza zależności między parametrami HRV i nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych jest zagadnieniem niezwykle trudnym. Wynika to po części z całej masy czynników wpływających na wielkość parametrów HRV (w tym wpływu samych czynników ryzyka CAD), jak również charakteru analizowanych zmiennych. Otóż wykorzystywane w badaniach skale zaawansowania miażdżycy naczyń wieńcowych operują wartościami będącymi cechami skokowymi, natomiast wskaźniki HRV są cechami o charakterze ciągłym. Dodatkową trudność w rozumieniu owych zależności przysparza fakt, że w przypadku „nowych” parametrów analizy HRV, trudno jest przyporządkować konkretnemu wskaźnikowi określoną część ANS (jak to ma miejsce chociażby w przypadku parametru HF analizy widmowej czy RMSSD w analizie czasowej HRV, będących wykładnikami aktywności układu parasympatycznego).

8.3. Znaczenie oceny zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych za pomocą skali Gensini

W literaturze przedmiotu funkcjonuje cały szereg systemów punktowych, które w sposób ilościowy oceniają nasilenie i rozległość zwężeń w naczyniach wieńcowych [139,140]. Nie stanowią one tylko i wyłącznie narzędzia opisującego angiograficzne zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych, ale niosą ze sobą także informacje o charakterze prognostycznym. Wśród nich, poza najszerzej stosowaną klasyfikacją klasyczną, dzielącą pacjentów z CAD na tych z chorobą jednego, dwóch czy trzech naczyń wieńcowych, wymienia się wiele innych skal, służących ilościowej ocenie omawianego procesu chorobowego. Każda z nich, w tym zastosowana w badaniu własnym skala Gensini, stanowi próbę jak najdokładniejszej kwantyfikacji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Dostępne dane wydają się wskazywać, że różnice pomiędzy nimi opierają się raczej na odmiennej terminologii, aniżeli na możliwościach uzyskania unikatowych danych o charakterze prognostycznym. Otóż 80% danych prognostycznych z jednej skali punktowej, można było uzyskać z innych systemów punktowych, różniących się nieznacznie pod względem metodologicznym [139]. Co więcej, w badaniu CASS wykazano, że w 6-letniej obserwacji, 80% informacji prognostycznych dostarczają następujące czynniki: liczba chorych naczyń, liczba chorych segmentów proksymalnych oraz funkcja skurczowa komory lewej [141].

W badaniach własnych, angiograficzna ocena nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych przeprowadzona została w oparciu o skalę Gensini, łączącą informacje dotyczące angiograficznej istotności zwężeń wraz z istotnością funkcjonalną obszaru zaopatrywanego przez dany segment tętnicy wieńcowej [100]. Wybór tej skali podyktowany był między innymi tym, że przyporządkowując wyższe współczynniki proksymalnym odcinkom tętnic wieńcowych, wydaje się ona dobrze odzwierciedlać obszar miokardium zagrożony niedokrwieniem, co z kolei może przekładać się na zmiany w zakresie parametrów HRV. Ponadto, należy mieć na uwadze, że poszczególne naczynia wieńcowe dostarczają różną objętość krwi do poszczególnych partii mięśnia sercowego. W konsekwencji można zatem mówić o różnej randze ważności poszczególnych naczyń dla funkcjonowania mięśnia sercowego, a w przypadku zajęcia ich przez proces chorobowy, o potencjalnie różnym wpływie na rokowanie. Uwzględniono to przyporządkowując poszczególnym tętnicom wieńcowym różne współczynniki liczbowe (w tym przypisując wyższe współczynniki zmianom w pniu lewej tętnicy wieńcowej oraz w proksymalnym i środkowym odcinku gałęzi

przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej), co przekłada się na ostateczny wynik w omawianej skali. Ponadto, zastosowana skala Gensini uwzględnia również zwężenia w mniejszych gałęziach a nie tylko w głównych tętnicach wieńcowych. Wydaje się zatem, że umożliwia bardziej kompleksową ocenę łożyska wieńcowego objętego procesem chorobowym. Każdy z wymienionych aspektów może mieć istotne znaczenie w kontekście jednoczesnego pomiaru wskaźników HRV oraz poszukiwania powiązań pomiędzy tymi parametrami i angiograficznym nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych.

Celem badania własnego nie była ocena wartości prognostycznej angiograficznego nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych ocenianej w skali Gensini, stąd nie podejmowano w niej próby obliczenia punktów odcięcia o określonej czułości i swoistości. Oceniono w niej natomiast (poza analizą zależności między wskaźnikami HRV a nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini), czy pacjenci, u których w obserwacji odległej doszło do wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, charakteryzowali się wyjściowo większym angiograficznym nasileniem zmian w tętnicach wieńcowych, w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych. W świetle uzyskanych wyników wydaje się, że ocena angiograficzna naczyń wieńcowych w oparciu o skalę Gensini, może być pomocna w stratyfikacji ryzyka odległego w grupie chorych ze stabilną CAD. Jest to informacja o tyle istotna, że w ostatnich latach mamy do czynienia z coraz bardziej agresywnym leczeniem pacjentów z CAD (w tym ze stosowaniem na szerszą skalę niż kiedyś statyn, β -blokerów czy procedur z zakresu kardiologii interwencyjnej), mogącym w sposób istotny zmieniać historię naturalną choroby. Mimo to wydaje się, że skala Gensini może być pomocnym narzędziem w ocenie ryzyka u pacjentów ze stabilną CAD.

Wyniki omawianego badania wskazują, że pacjenci, u których w obserwacji odległej wystąpiły następujące zdarzenia sercowo-naczyniowe, tj. MI, CVD, MACE (zdefiniowany jako MI niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub CVD) i CABG, prezentowali wyjściowo bardziej zaawansowany obraz miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini, w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych. Jest to po części zgodne z wynikami badania Huang i wsp., w którym nasilenie miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z ACS, okazało się być niezależnym czynnikiem ryzyka MACE (obejmującego zgon sercowy, udar mózgu, niewydolność serca, MI niezakończony zgonem oraz ponowną hospitalizację z powodu objawów dławicowych), zgonu sercowego i udaru mózgu [142]. Jest to zrozumiałe z patofizjologicznego punktu widzenia, jeśli wziąć pod uwagę, że zaobserwowano korelację pomiędzy nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini oraz wykładnikami dysfunkcji śródbłonna naczyniowego [143]. Ta ostaniam z

kolei, powodując przewagę mechanizmów prozakrzepowych nad przeciwzakrzepowymi, *per se* zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto, wykazano również, że u pacjentów z ACS, zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini skorelowane jest z wynikiem TIMI score, wykorzystywanym w stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych [144]. Zaobserwowano także występowanie silnej korelacji pomiędzy zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini i poziomem BNP u chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST, także bez wykładników dysfunkcji skurczowej lewej komory [145]. Dostępne dane wskazują, że wspomniany parametr biochemiczny ma także istotne znaczenie prognostyczne u pacjentów z ACS. W odróżnieniu od zacytowanej wcześniej pracy Huang i wsp., w badaniach własnych nie zaobserwowano natomiast różnicy w wyjściowym nasileniu miażdżycy tętnic wieńcowych między grupą kontrolną i pacjentami, u których w trakcie obserwacji doszło do wystąpienia udaru mózgu. Należy jednak mieć na uwadze, że zacytowana praca Huang i wsp. obejmowała pacjentów z ACS, a nie ze stabilną postacią CAD, co *a priori* sprawia, że chorzy ci prezentują odmienny profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Co ciekawe, w jednym z doniesień okazało się również, że nasilenie miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z MI powikłanym pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia, może mieć potencjalne znaczenie rokownicze nie tylko w odniesieniu do ryzyka zgonu w obserwacji 30-dniowej, ale również stanu neurologicznego ocenianego za pomocą skali CPC (CPC – Cerebral Performance Category) [146]. W badaniu własnym nie zanotowano także różnicy w wielkości Gensini score między pacjentami, u których w trakcie obserwacji zaistniała konieczność wykonania nieplanowego zabieg PCI, w porównaniu do odpowiedniej grupy kontrolnej. Być może wynika to z faktu, że skala Gensini dostarcza jedynie informacji na temat zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych, nie mówiąc nic na temat stabilności/niestabilności obserwowanych blaszek miażdżycowych, a co za tym idzie ich podatności na pęknięcie. W analizie ograniczonej do podgrupy pacjentów z DM oraz z MI w wywiadzie (Zestawienie 4 i 6 w aneksie), nie zanotowano różnic między odpowiednimi grupami kontrolnymi i pacjentami, u których wystąpiły oceniane punkty końcowe. Przepuszczalnie wynikało to z niewielkiej próby, odpowiednio 56- i 30-osobowej, a co za tym idzie małej ilości zdarzeń odnotowanych w obserwacji odległej.

Jeśli chodzi o badania traktujące na temat zastosowania skali Gensini u pacjentów ze stabilną CAD, to wykazano w nich, że istnieje niezależny związek pomiędzy nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini oraz wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych [147]. Ten ostatni parametr angiograficzny z kolei okazał się być czynnikiem predykcyjnym, związanym z występowaniem poważnych zdarzeń sercowych. W badaniach

własnych nie oceniano łożyska wieńcowego pod kątem zwapnień naczyniowych oraz ich związku z punktacją w skali Gensini. Ponadto, w innym badaniu autorstwa Pan i wsp. wykazano, że w porównaniu do grupy kontrolnej, u pacjentów ze stabilną CAD, u których w trakcie obserwacji doszło do wystąpienia MACE (zdefiniowanego jako śmiertelność całkowita, udar mózgu, MI lub nieplanowa rewaskularyzacja), zanotowano wyjściowo istotnie wyższy poziom hs-CRP [148]. Z kolei analizie wieloczynnikowej, czynnikiem predykcyjnym wystąpienia MACE, poza wyjściowym poziomem hs-CRP i dodatnim wywiadem w kierunku DM, okazało się być zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych, także oceniane przy użyciu skali Gensini. Niewykluczone, że patofizjologicznym ogniwem, łączącym nasilenie miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini z niekorzystnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, jest aktywność płytek krwi. Otóż w jednym z badań, z udziałem pacjentów ze stabilną CAD, wykazano zależność korelacyjną pomiędzy punktacją w skali Gensini i średnią objętością płytki krwi (MPV – mean platelet volume) [149]. Wspomniany parametr hematologiczny, jest jednym ze wskaźników służących ocenie aktywności trombocytów, odgrywających kluczową rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem ACS.

Osobnym zagadnieniem jest to, na ile wystąpienie zdarzeń niepożądanych w obserwacji odległej, wynikające z zaawansowania miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini, powiązane jest ze zmianami w zakresie parametrów HRV. Mając na uwadze wyniki badań własnych wydaje się, że powiązanie takie może występować i dotyczyć w szczególności „nowych” parametrów analizy czasowej HRV. Jednak dokładny charakter tych powiązań, wzajemny wpływ miażdżycy i wymienionych parametrów HRV, jak również rozwiązanie tzw. dylematu przyczynowo-skutkowego między odchyleniami parametrów HRV i CAD (klasyczny przykład tzw. „chicken-and-egg question”), jest zadaniem niezwykle trudnym i wymagającym dalszych badań.

8.4. Ograniczenia badania

Przy ocenie wyników omawianego badania, należy mieć na uwadze cały szereg jego istotnych ograniczeń. Po pierwsze należy podkreślić, że omawiane badanie miało charakter jednoośrodkowy. Kolejnym z jego istotnych ograniczeń był sposób weryfikacji wystąpienia punktów końcowych. Otóż opierał się on na przeprowadzeniu ankiety telefonicznej z pacjentem bądź jego rodziną, co mogło mieć istotny wpływ na wiarygodność uzyskiwanych danych. W celu minimalizacji ryzyka uzyskania błędnych odpowiedzi, za każdym razem

starano się, by osoba ankietowana, przed ich udzieleniem, zapoznała się z odpowiednią dokumentacją medyczną. Jednak jak wcześniej wspomniano, nierzadko były to osoby starsze, stąd nie można wykluczyć, że część uzyskanych odpowiedzi mogło być błędnych. Ostatecznie, przy stosunkowo niewielkiej ilości odnotowanych zdarzeń, mogło mieć to potencjalnie istotny wpływ na „moc statystyczną” wyników końcowych. Z całą pewnością bezpośrednie zebranie wywiadu z pacjentem odnośnie wystąpienia ewentualnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które miały miejsce przez cały okres obserwacji, z metodologicznego punktu widzenia byłoby rozwiązaniem bardziej poprawnym. Z drugiej jednak strony, mając na uwadze nierzadko zaawansowany wiek chorych, byłoby to nieporównywalnie trudniejsze pod względem logistycznym i organizacyjnym. Część pacjentów mogłaby się nie stawić na badaniu kontrolnym, co byłoby równoznaczne z dalszym zmniejszeniem liczebności grupy badanej (*ang. lost to follow-up*).

Kolejnym ograniczeniem badania jest to, że nawet przy zastosowaniu wywiadu telefonicznego, mamy do czynienia ze stosunkowo niewielką liczbą badanych pacjentów. To także może mieć istotne znaczenie z punktu widzenia uzyskanych wyników końcowych. Być może poprzez objęcie badaniem liczniejszej grupy chorych, a co za tym idzie odnotowanie większej ilości ocenianych punktów końcowych, część uzyskanych wyników, które nie osiągnęły istotności statystycznej, po zwiększeniu grupy badanej, mogłyby ową istotność osiągnąć. To tylko hipoteza, jednak z całą pewnością nie można jej zlekceważyć. Ponadto, należy sobie zdać sprawę, że do ostatecznej analizy włączono tylko tych chorych, z którymi udało się zebrać dane z wywiadu telefonicznego. Z częścią pacjentów nie udało się skontaktować, co z jednej strony mogło wynikać z czysto prozaicznych przyczyn, jak chociażby zmiana operatora telefonicznego, zmiana miejsca zamieszkania, etc. Z drugiej jednak strony, mogło być to także wynikiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, które poprzedziły wywiad telefoniczny, ze zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych włącznie. Mimo to, wszyscy ci chorzy, niezależnie od przyczyny jaka stała za utratą kontaktu z pacjentem, byli wyłączani z dalszej analizy. W jakim stopniu wpłynęło to na wyniki końcowe omawianego badania, trudno jednoznacznie przesądzać. W moim przekonaniu jest to jednak kwestia, o której nie należy zapominać.

Kolejnym ograniczeniem, również mogącym mieć istotne znaczenie jest fakt, że analiza HRV opierała się na krótkich, 5-minutowych zapisach sygnału elektrokardiograficznego. Jak wcześniej wspomniano, ułatwiło to spełnienie warunku stacjonarności sygnału. Z drugiej jednak strony, krótkie rejestracje dedykowane są raczej ocenie parametrów analizy spektralnej niż czasowej. Zastosowanie dłuższych rejestracji

sygnału elektrokardiograficznego z jednej strony sprawiłoby, że epizody niedokrwienia stanowiłyby znikomą część zapisanego sygnału. Z drugiej jednak strony dostarczyłyby one wiarygodniejszych wyników pasma VLF i ULF. Jest to o tyle istotne, że w zapisach 24-godzinnych, stanowią one aż 90% widma całkowitego, zaś parametr ULF w badaniach Biggera i wsp. okazał się mieć największe znaczenie predykcyjne [17,91,92,93].

Ponadto, wśród ograniczeń omawianego badania wymienić należy sposób, w jaki dokonywano angiograficznej oceny zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Otóż ocena ta przeprowadzona była przez jednego operatora, który odpowiedzialny był za wykonanie konkretnego badania koronarograficznego. Co więcej, opis angiografii naczyń wieńcowych opierał się tylko i wyłącznie na ocenie wzrokowej zwężeń, bez posilkowania się techniką cyfrowej angiografii ilościowej QCA. Jak wykazały badania, wzrokowa analiza zmian miażdżycowych, w szczególności tych zbliżonych do granicy angiograficznej istotności oraz zlokalizowanych w miejscach o utrudnionej ocenie wzrokowej (np. w bifurkacjach, w odcinkach tętnic o krętym przebiegu, w zmianach ostialnych czy też w tętnicach z rozsianą miażdżycą, nieposiadających segmentów referencyjnych) charakteryzuje się stosunkowo dużą dozą subiektywizmu, co także mogło mieć istotny wpływ na ostateczną punktację w skali Gensini [150,151]. Z pewnością dodatkowa ocena zmian miażdżycowych przez innego lekarza czy kilku lekarzy, mogłaby się przyczynić do większej wiarygodności uzyskiwanych wyników analizy angiograficznej.

Ponadto, należy pamiętać, że punktowe systemy zaawansowania miażdżycy naczyń wieńcowych, takie jak chociażby zastosowana w omawianym badaniu skala Gensini, mówią nam o ciężkości choroby jedynie w oparciu o stopień redukcji światła tętnic wieńcowych w odcinku nasierdziowym. Nie dostarczają natomiast informacji odnośnie naczyń mniejszego kalibru, jak również stabilności ocenianych blaszek miażdżycowych. Ta ostatnia z kolei wydaje się mieć kluczowe znaczenie z punktu widzenia ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Innym istotnym ograniczeniem omawianego badania jest również to, że w analizie nie uwzględniono faktu, iż u części pacjentów po koronarografii wykonano zabieg jednoczasowej PCI, która w sposób istotny wpływa na historię naturalną choroby. Ponadto, w protokole nie uwzględniono wykonania badania echokardiograficznego. Stąd, nie oceniano wielkości frakcji wyrzutowej czy też odcinkowych zaburzeń kurczliwości, które jak wcześniej wspomniano, mogą wywierać bardzo istotny wpływ na parametry HRV [131]. Z całą pewnością poszerzenie badań o echokardiograficzną ocenę kurczliwości w omawianej grupie

chorych, mogłoby dostarczyć wielu interesujących danych oraz zwiększyć wartość uzyskanych wyników.

Należy również mieć świadomość, że wskaźniki HRV nie stanowią bezpośredniego odzwierciedlenia aktywności wegetatywnej, a są jedynie odbiciem modulującego wpływu ANS na aktywność SAN. W związku z tym badanie nie potwierdzenia, ani nie wyklucza istnienia jakiegokolwiek bezpośredniego związku pomiędzy obniżeniem HRV i miażdżycą naczyń wieńcowych. Ilość czynników, kształtujących pośrednio lub bezpośrednio HRV, jest olbrzymia. Nie można zatem wykluczyć, że spadek HRV towarzyszy jakiemuś innemu czynnikowi, np. genetycznemu, który sprzyjać może rozwojowi miażdżycy naczyń wieńcowych.

9. WNIOSKI

1. Ocena nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych w skali Gensini może ułatwić stratyfikację ryzyka u pacjentów ze stabilną CAD.
2. Miażdżycza tętnic wieńcowych u pacjentów ze stabilną CAD wywiera wpływ na parametry HRV.
3. „Nowe” modele matematycznej interpretacji HRV (szczególnie wskaźniki analizy czasowej de Hann STI oraz van Geijn ID) wydają się być lepszym wskaźnikiem zaawansowania procesu miażdżycowego aniżeli deskryptory klasyczne.
4. Pełna ocena przydatności klinicznej analizowanych modeli, wraz z określeniem ich wartości predykcyjnej oraz związku z miażdżycą tętnic wieńcowych, wymaga dalszych badań.

10. PIŚMIENICTWO

1. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, i wsp. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol* 2010; 35(2): 72-115
2. Anderson GF, Chu E. Expanding priorities – confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med* 2007; 356: 209-211
3. Frycz-Kurek AM, Buchta P, Szkodziński J. Stabilna choroba wieńcowa – epidemiologia, diagnostyka, wybór postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 2008; 5(3): 125-133
4. Dharampal AS, Rossi A, de Feyter PJ. Computed tomography-coronary angiography in the detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Med* 2011; 12: 554-561
5. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, i wsp. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610-1609
6. Ziółkowski M, Kubica A, Sinkiewicz W, i wsp. Zmniejszenie umieralności na chorobę niedokrwienną serca w Polsce – sukces terapii czy prozdrowotnego stylu życia? *Folia Cardiol Excerpta* 2009; 4, 5: 265-272
7. Meier P, Lansky AJ, Baumbach A. Almanac 2013: acute coronary syndromes. *Heart* 2013; 99: 20 1488-1493
8. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, i wsp. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2: 52-53
9. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, i wsp. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262
10. Zakrzewska-Pniewska BZ. Elektrofizjologiczne metody oceny dysautonomii w chorobach układu nerwowego. *Pol Przegl Neur* 2008; 4 (2): 58-64
11. Moukabary T. Willem Einthoven (1860-1927): Father of electrocardiography. *Cardiol J* 2007; 14: 316-317
12. Schlomka G. Untersuchugen über die physiologische Unregeimassigkeit des Herzschlages. *Kreislaufforsch* 1937; 29: 510
13. Schneider RA, Castiloe JP. Relationship of sinus arrhythmia to age and its prognostic significance in ischaemic heart disease. *Clin Res* 1965; 13: 219-224
14. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 814-826
15. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, i wsp. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498

16. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, i wsp. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222
17. 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. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381
18. Ptaszyński P, Kaczmarek K, Wranicz JK. Ocena funkcji układu autonomicznego w kardiologii. *Post N Med.* 2014; 27 (7): 439446
19. Lewartowski B. Fizjologia serca. W: Traczyk WZ, Trzebski A (red.). Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie III, Warszawa 2007, 479
20. Piotrowicz R. Zmienność rytmu serca. *Via Medica*, Gdańsk 1995
21. Squires RW. Exercise therapy for cardiac transplant recipients. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 53 (6): 429-436
22. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 141 (2): 122-131
23. Chappleau MW, Sabharwal R. Methods of assessing vagus nerve activity and reflexes. *Heart Fail Rev* 2011; 16 (2): 109-127
24. Parati G, Di Rienzo M. Determinants of heart rate and heart rate variability. *J Hypertens* 2003; 21: 477-480
25. Strauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R927-R931
26. Dąbrowska B. Zmienność rytmu serca. W: Dąbrowska B., Dąbrowski A., Piotrowicz R. *Elektrokardiografia holterowska*. *Via Medica*, Gdańsk 2004, s. 179-226
27. Pawlak-Buś K, Kołodziejczyk-Feliksik M, Kramer L, i wsp. The Allan factor: a new model of mathematical interpretation of heart rate variability in stable coronary artery disease. Preliminary results. *Kardiologia Pol* 2005; 63 (2): 125-132
28. Torzyńska K, Janowska-Kulińska A, Markiewicz-Grochowalska A, i wsp. Analiza zmienności rytmu serca u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą – przydatność wskaźników falkowych. *Pol Przegl Kardiol* 2009; 11, 2, 104-109
29. Pivatelli FC, Dos Santos MA, Fernandes GB, i wsp. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med* 2012; 5 (1): 31

30. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis, i wsp. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35 (5): 622-638
31. Moczko J, Kramer L. *Cyfrowe metody przetwarzania sygnałów biomedycznych*. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2001.
32. Pawlak-Buś K, Kołodziejczyk-Feliksik M, Czerwiński-Mazur P, i wsp. Zmienność rytmu zatokowego – interpretacja patofizjologiczna i metodologia pomiarów. *Folia Cardiol* 2003; 10, 6: 719-726
33. Billman GE. Heart rate variability – a historical perspective. *Front Physiol* 2011; 2: 86
34. Ranpuria N, Hall M, Chan CT. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (2): 444-449
35. Voss A, Schroeder R, Vallverdu M, i wsp. Short-term vs. long-term heart rate variability in ischemic cardiomyopathy risk stratification. *Front Physiol* 2013; 4: 364
36. Acharya UR, Joseph KP, Kannanthal N. Heart rate variability: a review. *Med bio Eng Comput* 2006; 44: 1031-1051
37. Krauze T, Guzik P, Wysocki H. Zmienność rytmu serca: aspekty techniczne. *Nowiny Lekarskie* 2001; 70, 9, 973-984
38. Malik M, Xia R, Odemuyiwa O, i wsp. Influence of the recognition artefact in the automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput* 1993; 31: 539-544
39. Gwizdała A, Guzik P. Zmienność rytmu serca – podłoże patofizjologiczne i zastosowanie kliniczne. *Nowiny Lekarskie* 2001; 70, 6, 601-614
40. Rydlewska A, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, i wsp. Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego związanej z odruchową regulacją układu sercowo-naczyniowego i oddychania. *Kardiologia Pol* 2010; 68 (8): 951-957
41. Pumpria J, Howorka K, Groves D, i wsp. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical implications. *Int J Cardiol* 2002; 84: 1-14
42. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-153
43. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, i wsp. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482-1492
44. Kamath MW, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability, a non invasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Revs Biomed Eng* 1993; 21: 245-311

45. Montano N, Gneccchi Ruscone T, Porta A, i wsp. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-1831
46. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, i wsp. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in men and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178
47. Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Front Physiol* 2011; 2: 95
48. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10 (1): 88-101
49. Qian S, Chen D. Joint time-frequency analysis: method and applications. PTR Prentice Hal 1996
50. Akay M. Time frequency and wavelets in biomedical signal processing. IEEE Press 1998
51. Kuzemczak M, Białek-Ławniczak P, Torzyńska K, i wsp. The Allan factor – a novel heart rate variability parameter predicting long-term risk of cardiovascular death among patients with stable coronary artery disease. XV Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wrocław, 6-8 października 2011 roku
52. Żebrowski J.J. Chaos a medycyna: fizyka w diagnostyce zaburzeń rytmu serca. Materiały XXXVI Zjazdu Fizyków Polskich, Toruń 2001. *Postępy Fizyki* 2002; 53D: 169-172
53. Gałąska R. Analiza fraktalna zmienności rytmu zatokowego u pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory mięśnia sercowego. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 2006 r.
54. Gao J, Gurbaxani BM, Hu J, i wsp. Multiscale analysis of heart rate variability in non-stationary environments. *Front Physiol* 2013; 4: 119
55. Krstacic G, Parati G, Gamberger D, i wsp. Heart rate variability and nonlinear dynamic analysis in patients with stress-induced cardiomyopathy. *Med Biol Eng Comput* 2012; 50 (10): 1037-1046
56. Huikuri HV, Perkiömäki JS, Maestri R, i wsp. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009; 367 (1892): 1223-1238
57. de Godoy MF, Takakura IT, Correa PR, i wsp. Preoperative nonlinear behavior in heart rate variability predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Med Sci MOnit* 2009; 15 (3): 117-122

58. Lombardi F. Chaos Theory, Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10
59. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, i wsp. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47-54
60. Mäkikallio TH, Høiber S, Køber L, i wsp. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRandolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 836-839
61. Perikiömäki JS. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol* 2011; 2: 81
62. Lloyd D, Aon MA, Cortassa S. Why homeodynamics, not homeostasis? *ScientificWorldJournal* 2001; 1: 133-145
63. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 56 (6): 404-419
64. Brack KE, Winter J, André Ng G. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation – tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Fail Rev* 2013; 18 (4): 389-408
65. Pozzati A, Pancaldi GL, Di Pasquale G, i wsp. Transient sympathovagal imbalance triggers „ischemic” sudden death in patients undergoing electrocardiographic Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 847-852
66. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, i wsp. Evidence of selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618-624
67. Lanza G, Pedrotti P, Pasceri V, i wsp. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28; 1249-1256
68. Momen A, Mascarenhas V, Gahremanpour A, i wsp. Coronary blood flow responses to physiological stress in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296 (3): H854-61
69. Finn AV, Nakano M, Narula J, i wsp. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (7): 1282-1292
70. Hu XX, Goldmuntz EA, Brosnan CF. The effect of norepinephrine (NE) on endotoxin-mediated macrophage activation. *J Neuroimmunol* 1991; 31: 35-42
71. Fisher M. Atherosclerosis: cellular aspects and potential interventions. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; 3: 114-133

72. Hayano J, Yamada A, Mukai S, i wsp. Severity of coronary atherosclerosis correlates with the respiratory component of heart rate variability. *Am Heart J* 1991; 121: 1070-1079
73. von Känel R, Carney RM, Zhao S, i wsp. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol* 2011; 100 (3): 241-247
74. Papaioannou V, Pneumatikos I, Maglaveras N. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations. *Front Physiol* 2013; 4: 174
75. Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, i wsp. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2014 Dec 22; doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.017.
76. Jarczok MN, Koenig J, Mauss D, i wsp. Lower heart rate variability predicts increased level of C-reactive protein 4 years later in healthy nonsmoking adults. *J Intern Med* 2014; 276 (6): 667-671
77. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
78. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969; 217: 703-709
79. Brown AM, Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol* 1971; 212: 685-05
80. Malliani A. Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982; 94: 11-74
81. Petretta M, Marciano F, Migaux ML, i wsp. Effects of coronary angioplasty on heart rate variability explored in the domain of time and frequency in patients with one-vessel coronary disease. *J Ital Cardiol* 1994; 24: 973-984
82. Szydło K, Trusz-Gluza M, Filipecki A, i wsp. Heart rate variability: its association with hemodynamic function of the left ventricle in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1877-1881
83. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, i wsp. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from the analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-979
84. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, i wsp. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 61: 729-736
85. Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci* 2001; 90: 95-101

86. Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, i wsp. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994; 90: 121-161
87. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, i wsp. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-1224
88. Tseng CD, Wang TL, Lin JL, i wsp. The cause - effect relationship of sympathovagal activity and the outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Heart J* 1996; 37: 455-462
89. La Rovera MT, Bigger JT, Marcus FI, i wsp. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction: ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484
90. Tsuzi H, Venditti FJ, Manders ES, i wsp. Reduced heart rate variability, mortality risk in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 878-883
91. Bigger JT, Albrecht P, Steinman RC, i wsp. Comparison of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 538
92. Bigger JT, Fleiss J, Steinman RC, i wsp. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164
93. Bigger JT, Fleiss J, Steinman RC, i wsp. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891
94. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, i wsp. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation* 1996; 94: 432-436
95. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, i wsp. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am. J Cardiol* 1988; 62: 714-717
96. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-934

97. Perikiömäki JS. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol* 2011; 2: 81
98. Olsan JB, Rosow E. *Virtual Bio-Instrumentation. Biomedical, clinical and healthcare applications in LabVIEW.* Prentice Hall PTR 2002
99. Chugani ML, Sammant AR, Cerna M. *LabVIEW Signal Processing.* Prentice Hall PTR 1998
100. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1993; 51: 606
101. Moczko J. Advanced methods of heart rate signals processing and their usefulness in diagnosis support I. Mathematical heart rate descriptors and virtual instrumentation. *Computational Methods in Science and Technology* 2002; 8(2):65-76
102. Akay M. *Nonlinear biomedical signal processing.* IEEE Press 2001; Vol. II; 6: 159-167
103. de Haan J. Short and Long-Term variability in Fetal Heart Rate Pattern and Its relation to Basal Heart Frequency. *Fetal Heart Rate Monitoring.* Ed. By Kunzel; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1985; 191-200
104. de Haan J, van Bommel JH, Stolte LAM, i wsp. Quantitative evaluation of fetal heart rate patterns III. Beat-to-beat arrhythmia. *Europ. J. Obstet. Gynec.* 1971; 4: 137-146
105. de Haan J, van Bommel JH, Stolte LAM, i wsp. Quantitative evaluation of fetal heart rate patterns II. The significance of the fixed heart rate during pregnancy and labor. *Eur J Obstet Gynecol* 1971; 3: 103-110
106. de Haan J, van Bommel JH, Versteeg B, i wsp. Quantitative evaluation of fetal heart rate patterns I. Processing methods. *Eur J Obstet Gynecol* 1971; 3: 95-102
107. Huey JR, Paul RH, Hadjiev AA, i wsp. Fetal heart rate variability: An approach to automated assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134(6): 691-695
108. Dalton KJ, Dawes GS, Patrick JE. Diurnal respiratory and other rhythms of fetal heart rate in lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127 (4): 414-424
109. Zugaib M, Forsythe AB, Nuwayhid B, i wsp. Mechanisms of beat-to-beat variability in heart rate of the neonatal lamb I. Influence of the autonomic nervous system. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138(4): 444-452
110. Yeh SY, Forsythe A, Hon EH. Quantification of fetal heart rate beat-to-beat interval differences. *Obstet Gynecol* 1973; 41(3): 355-363
111. Organ LW, Hawrylyshyn PA, Goodwin JW, i wsp. Quantitative indices of short- and long-term heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130 (1): 20-27

112. van Geijn HP. Analysis of heart rate and beat-to-beat variability. Interval differences index. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138 (3): 246-252
113. Qian S, Chen D. *Joint Time-Frequency Analysis*. PTR Prentice Hall 1996
114. Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19 (3): 207-216
115. Sacha J. Heart rate contribution to the clinical value of heart rate variability. *Kardiol Pol* 2014; 72 (10): 919-924
116. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol* 2005; 103: 238-247
117. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *PACE* 2010; 33: 1407-1417
118. Ha JH, Parks S, Yoon D, i wsp. Short-term heart rate variability in older patients with newly diagnosed depression. *Psychiatry Res* 2015; 226 (2-3): 2-3
119. Baek HJ, Cho CH, Cho J, i wsp. Reliability of Ultra-Short-Term Analysis as a Surrogate of Standard 5-Min Analysis of Heart Rate Variability. *Telemed J E Health* 2015 Mar 25 [Epub ahead of print]
120. Chen JY, Lee YL, Tsai WC, i wsp. Cardiac autonomic functions derived from short-term recordings associated with nondiagnostic results of treadmill exercise testing. *Int Heart J* 2010; 51 (2): 105-110
121. Chen JY, Lee YL, Tsai WC, i wsp. Cardiac autonomic functions derived from short-term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals. *Heart Vessels* 2011; 26 (3): 282-288
122. Pawlak-Buś K. Zmienność rytmu serca u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Nowe modele interpretacji zjawiska zmienności w ocenie równowagi autonomicznej. Rozprawa doktorska. Biblioteka Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, 2006 r.
123. Janowska-Kulińska A. Wpływ angioplastyki wieńcowej na zmienność rytmu serca. Rozprawa doktorska. Biblioteka Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, 2008 r.
124. Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl F): F62-71
125. Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJ, Linnaluoto MK, i wsp. Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br Heart J* 1987; 58: 592-597
126. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, i wsp. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1979-1985

127. Nolan J, Flapan AD, Reid J, i wsp. Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. *Br Heart J* 1994; 71: 515-520
128. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, i wsp. AHA Committee Report: a reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975; 51: 5-40
129. Feng J, Wang A, Gao C, i wsp. Altered heart rate variability depends on the characteristics of coronary lesions in stable angina pectoris. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014 Jul 17; doi: 10.5152/akd.2014.5642
130. Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R. Zmienność rytmu zatokowego w chorobie niedokrwiennej serca. Część II: Parametry zmienności rytmu zatokowego a przebyty zawał serca i obecność zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u osób ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. *Folia Cardiol* 2001; 3: 277-284
131. Wachowiak-Baszyńska H, Ochotny R. Zmienność rytmu zatokowego w chorobie niedokrwiennej serca. Część III: Parametry zmienności rytmu zatokowego a funkcja lewej komory i zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca. *Folia Cardiol* 2001; 4: 355-361
132. Simula S, Vanninen E, Lehto S, i wsp. Heart rate variability associates with asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clin Auton Res* 2014; 24 (1): 31-37
133. Simula S, Laitinen T, Vanninen E, i wsp. Baroreflex sensitivity in asymptomatic coronary atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013; 33 (1): 70-74
134. Celik A, Ozturk A, Ozbek K, i wsp. Heart rate variability and heart rate turbulence to determine true coronary artery disease in patients with ST segment depression without angina during exercise stress testing. *Clin Invest Med* 2011; 34 (6): E349-E357
135. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56 (2): 160-171
136. Kotecha D, New G, Flather MD. Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *Heart* 2012; 98 (5): 395-401
137. Miyase Y, Miura S, Shiga Y, i wsp. The ratio of low-frequency to high-frequency in ambulatory electrocardiographic monitoring immediately before coronary angiography as a predictor of the presence of coronary artery disease. *J Clin Med Res* 2014; 6 (1): 36-43
138. Turker Y, Ozaydin M, Yucel H. Heart rate variability and heart rate recovery in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2010; 21 (1): 8-12
139. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, i wsp. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Wydanie VIII, Wydawnictwo WB Saunders, 2007

140. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, i wsp. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1055-1063
141. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, i wsp. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983; 71: 1854-1866
142. Huang G, Zhao J-l, Du H, i wsp. Coronary score adds prognostic information for patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2010; 74: 490-495
143. Gümüşel HK, Catakoglu AB, Yildirimtürk O, i wsp. Relationship between endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors and the extent and severity of coronary artery disease. *Arch Turk Soc Cardiol* 2014; 42 (5): 435-443
144. Iscanli MD, Metin Aksu N, Evranos B, i wsp. Comparison of TIMI and Gensini score in patients admitted to the emergency department with chest pain, who underwent coronary angiography. *Med Sci Monit* 2014; 20: 343-349
145. Goyal BM, Sharma SM, Walia M. B-type natriuretic peptide levels predict extent and severity of coronary artery disease in non-ST elevation acute coronary syndrome and normal left ventricular function. *Indian Heart J* 2014; 66 (2): 183-187
146. Kokubu N, Hase M, Nishida J, i wsp. Impacts of Gensini score for coronary angiographic severity on outcomes of out-of-hospital cardiac arrest due to acute myocardial infarction. *JACC* 2011; 57 (14): E1786
147. Kucukdurmaz Z, Sezen Y, Ulas T, i wsp. The relationship between the existence of angiographic coronary artery calcification and the severity of coronary artery disease. *Postep Kardiol Inter* 2012; 8, 2 (28): 91-95
148. Pan HC, Sheu WH, Lee WJ, i wsp. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study). *Clin Chim Acta* 2015; 445: 93-100
149. Abali G, Akpınar O, Söylemez N. Correlation of the coronary severity scores and mean platelet volume in diabetes mellitus. *Adv Ther* 2014; 31 (1): 140-148
150. Girasis C, Onuma Y, Schuurbiers JC, i wsp. Validity and variability in visual assessment of stenosis severity in phantom bifurcation lesions: a survey in experts during the fifth meeting of the European Bifurcation Club. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79: 361-368
151. Radomski M, Rychter M, Sukiennik A, i wsp. Graniczne zwężenia tętnic wieńcowych – kiedy interweniować a kiedy leczyć zachowawczo? Rola ultrasonografii wewnątrznaczyniowej w kwalifikacji do leczenia zabiegowego. *Postep Kardiol Inter* 2006; 2, 4 (6): 294-301

11. ANEKS

Zestawienie 1. „Nowe” wskaźniki analizy czasowej HRV.

Wskaźniki HRV	Równanie matematyczne	Opis
Model de Hann’a	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej de Hann STI:</p> $STI = IQR(\varphi_i)$ <p>Gdzie:</p> $\varphi_i = atan\left(\frac{T_{RR}(i)}{T_{RR}(i-1)}\right)$	<p>W modelu de Hann’a mamy do czynienia z graficznym modelem rozkładu interwałów (T_i) w biegunowym układzie współrzędnych. Pary kolejnych interwałów nanoszone są na układ współrzędnych pod postacią punktów, których oddalenie od początku tegoż układu definiowane jest jako moduł (r_i). Kąt zawarty pod krzywą łączącą owe punkty z początkiem układu współrzędnych określany mianem argumentu (φ_i). Wskaźnik zmienności krótkoterminowej de Hann STI jest to rozstęp międzykwartyłowy argumentów, wyznaczony w odniesieniu do 128 kolejnych załamek R (jednostka – wartość niemianowana).</p>
	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej de Hann LTI:</p> $LTI = IQR(r_i)$ <p>Gdzie:</p> $r_i = \sqrt{T_{RR}^2(i-1) + T_{RR}^2(i)}$	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej de Hann LTI jest to rozstęp międzykwartyłowy modułów, wyznaczony w odniesieniu do 128 kolejnych załamek R (jednostka – milisekunda).</p>
Model Huey’a	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej Huey STV:</p> $HueySTV = \sum_{i=2}^{N-1} k \cdot HR_{i+1} - HR_i $ <p>$k = 1$ gdy</p> $(HR_{i-1} - HR_i) \cdot (HR_i - HR_{i+1}) < 0$ <p>$k = 0$ gdy</p> $(HR_{i+1} - HR_i) \cdot (HR_i - HR_{i+1}) \geq 0$ <p>$N = 100$</p>	<p>Modela Huey’a opiera się na chwilowej HR oraz analizie tendencji zmian jej kolejnych wartości w przedziale czasowym równym stu okresom RR. Wskaźnik zmienności długoterminowej Huey STV stanowi sumę modułów różnic kolejnych wartości HR w przypadku obecności zmiany monotoniczności poddawanego analizie sygnału (jednostka – bpm).</p>

<p>Model Huey'a</p>	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Huey LTV:</p> $HueyLTV = \sum_{i=2}^{N-1} l \cdot HR_{i+1} - HR_i $ <p>$l = 1$ gdy $(HR_{i-2} - HR_{i-1}) \cdot (HR_{i-1} - HR_i) \cdot (HR_i - HR_{i+1}) > 0$</p> <p>$l = 0$ gdy $(HR_{i-2} - HR_{i-1}) \cdot (HR_{i-1} - HR_i) \cdot (HR_i - HR_{i+1}) \leq 0$</p> <p>$N = 100$</p>	<p>Modela Huey'a opiera się na chwilowej HR oraz analizie tendencji zmian jej kolejnych wartości w przedziale czasowym równym stu okresom RR. O zmienności długoterminowej Huey LTV mowa jest wówczas, gdy przez co najmniej trzy kolejne interwały nie zaobserwowano zmiany znaku różnicy sąsiednich wartości HR (jednostka – bpm).</p>
<p>Model Dalton'a</p>	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej Dalton MABB:</p> $MABB = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{ T_i - T_{i+1} }{2}$ <p>N – liczba interwałów w zapisie</p>	<p>Wskaźnik Dalton MABB, będący parametrem oceny ilościowej zmian częstości uderzeń serca w zakresie zmienności krótkoterminowej, definiowany jest jako wartość średnia z bezwzględnej różnicy dwóch kolejnych interwałów TRR, podzielona przez 2, mierzona w dwuminutowym interwale czasowym (jednostka – milisekunda).</p>
	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Dalton SD:</p> $SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (T_i - \bar{T})^2}$ $\bar{T} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i$ <p>N – liczba interwałów w zapisie \bar{T} – wartość średnia interwałów T_i</p>	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Dalton SD stanowi odchylenie standardowe kolejnych interwałów T_i w estymacji sygnału HR o długości 2 minut (jednostka – milisekunda).</p>

<p>Model Zugaib'a</p>	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej Zugaib STV:</p> $STV = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N D_i - Md $ $D_i = \frac{ T_{i+1} - T_i }{T_{i+1} + T_i}$ <p>N – liczba interwałów T Md – mediana ciągu wartości D_i</p>	<p>Zmienność krótkoterminowa według Zugaib'a definiowana jest na podstawie wartości interwałów czasowych T_i. Celem wyliczenia wskaźnika Zugaib STV, należy w pierwszej kolejności wyznaczyć współczynnik D_i, będący stosunkiem różnicy interwałów do ich sumy. Wskaźnik Zugaib STV stanowi średnią wartość bezwzględnych różnic kolejnych wartości D_i i ich mediany w odniesieniu do kolejnych 128 interwałów T_{RR} (jednostka – wartość niemianowana).</p>
	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Zugaib LTV:</p> $ZLTV = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{ T_{RR}(i) - Md[T_{RR}(i)] }{Md[T_{RR}(i)]}$ <p>N – liczba interwałów T_i Md – mediana ciągu wartości T_i</p>	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Zugaib LTV stanowi średnie odchylenie wartości interwałów z ciągu 128 kolejnych T_{RR} (jednostka – wartość niemianowana).</p>
<p>Model Yeh'a</p>	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej Yeh DI:</p> $DI = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (d_i - \bar{d})^2}$ <p>Gdzie:</p> $d(i) = \frac{T_{RR}(i) - T_{RR}(i+1)}{T_{RR}(i) + T_{RR}(i+1)}$ $\bar{d} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} d(i)$ <p>N – liczba uderzeń w ciągu kolejnych 30 s</p>	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej Yeh'a określany jest na podstawie odchylenia standardowego wyznaczanych pomocniczo współczynników d_i, które stanowią stosunek różnicy dwóch kolejnych interwałów $T_{RR}-T_i$ do ich sumy. Algorytm wykorzystywany do obliczenia wskaźnika Yeh DI odnosi się do 30-sekundowego przedziału czasowego. Wskaźnik ten opisuje składową wysokoczęstotliwościową (jednostka – wartość niemianowana)</p>

<p>Model Yeh'a</p>	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Yeh II:</p> $II = \frac{\sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (T_i - \bar{T})^2}}{\bar{T}}$ <p>Gdzie:</p> $\bar{T} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i$ <p>N – liczba kolejnych uderzeń w ciągu kolejnych 30 s</p>	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Yeh II opisuje komponentę niskoczęstotliwościową. Parametr ten równy jest ilorazowi odchylenia standardowego kolejnych interwałów T_i, w stosunku do średniej tych interwałów. Parametr ten odnosi się do 30-sekundowego przedziału czasowego (jednostka – wartość niemianowana).</p>
<p>Wskaźnik Organ BAND</p>	<p>Wskaźnik zmienności długoterminowej Organ BAND:</p> $BAND = 2 \cdot \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (HR_i - \overline{HR})^2}$ <p>N – liczba uderzeń w ciągu kolejnych 30 s \overline{HR} – wartość średnia częstości HR_i</p>	<p>W celu obliczenia wskaźnika zmienności długoterminowej Organ BAND dokonuje się porównania każdej chwilowej wartości HR odpowiadającej interwałowi RR ze średnią wartością HR, obliczoną w przedziale czasowym równym 30 sekund. Przedział ten został wybrany jako optymalny z punktu widzenia wartości niesionej informacji o zmienności (jednostka – bpm).</p>
<p>Wskaźnik van Geijn'a</p>	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej van Geijn'a:</p> $ID = IQR \{g_i (T_{RR}(i) - T_{RR}(i-1))\}$ <p>Gdzie:</p> <p>IQR - rozstęp międzykwartyłowy</p> $g_i = \left(\frac{180}{\overline{T}_{RR}(i) - 320} \right)^{1,5}$ $\overline{T}_{RR}(i) = \frac{T_{RR}(i) + T_{RR}(i-1)}{2}$ <p>dla $\overline{T}_i < 381$ ms g_i jest stałe i równe 5</p>	<p>Wskaźnik zmienności krótkoterminowej van Geijn'a definiowany jest jako rozstęp międzykwartyłowy różnic długości kolejnych interwałów T_{RR} ocenianych w 30-sekundowym przedziale czasowym (jednostka – milisekunda).</p>

<p>Szerokość wstęgi oscylacyjnej</p>	<p>Szerokość wstęgi oscylacyjnej:</p> $OSC = \max(HR(i)) - \min(HR(i))$ <p>Gdzie:</p> $i = 1 \dots N$ <p>N – liczba zarejestrowanych próbek HR w 60-sekundowym przedziale czasowym</p>	<p>Szerokość wstęgi oscylacyjnej (OSC) jest parametrem czułym na wszystkie źródła zmienności, zarówno krótkoterminowej, jak i długoterminowej (jednostka – bpm). Wskaźnik ten zdefiniowany jest jako zakres częstości rytmu serca, zarejestrowany w przedziale czasowym równym 60 sekund i przy zachowanej stacjonarności sygnału (brak akceleracji lub deceleracji).</p>
--------------------------------------	--	---

bpm – liczba uderzeń na minutę

Zestawienie 2. Wskaźniki czasowo-częstotliwościowe HRV.

Wskaźniki HRV	Równanie matematyczne	Opis
Wskaźniki falkowe w1-w5	$\sigma_{wav}(m) = \left\{ E \left[\left W_{m,n}(m) \right ^2 \right] \right\}^{1/2}$ <p style="text-align: center;">Gdzie:</p> <p style="text-align: center;">E - wartość oczekiwana</p> $W_{m,n}(m) = \frac{1}{\sqrt{m}} \sum_{i=1}^N T_{RR}(i) \psi \left(\frac{i-1}{m} - n \right)$ <p style="text-align: center;">N – liczba interwałów T_{RR} n – wartość translacji m – wartość skalowania ψ – bazowa funkcja falkowa</p>	<p>Analiza falkowa wykorzystuje dla rozwinięcia sygnału zestawu funkcji elementarnych skalowanych w czasie zwanych falkami, przy czym wzrost parametru skalowania redukuje szerokość falki, co poprawia rozdzielczość czasową, przy jednoczesnym pogorszeniu rozdzielczości częstotliwościowej. Z tego powodu analiza falkowa charakteryzuje się dobrą rozdzielczością czasową dla wysokich częstotliwości i dobrą rozdzielczością częstotliwościową dla niskich częstotliwości (jednostka – milisekunda).</p>
Wskaźnik Allana	$A(T) = \frac{E \{ [N_{i+1}(T) - N_i(T)]^2 \}}{2 E \{ N_{i+1}(T) \}}$ <p style="text-align: center;">Gdzie:</p> <p>T – szerokość okna czasowego (tutaj 2s), zliczającego załamki R E – wartość oczekiwana; dla rozkładu normalnego ekwiwalent wartości średniej N_i – liczba zliczeń określająca liczbę załamków R znalezionych w oknie czasowym o określonej długości</p>	<p>Deskryptor w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości, bazujący na transformacji falkowej Haar'a. Jest on wskaźnikiem zależnym od skali, równym stosunkowi wariancji Allana (zmiennosc kolejnych zliczeń $N_i(T)$) do podwojonej wartości średniej. „Struktura” matematyczna wskaźnika Allana pozwala uniknąć problemów związanych z niestacjonarnością analizowanego sygnału (jednostka – wartość niemianowana).</p>

Zestawienie 3. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza wykonana na całej populacji pacjentów, n=139).

OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE	PUNKT KOŃCOWY -			PUNKT KOŃCOWY +			PORÓWNANIE GRUP	
	GENSINI SCORE			GENSINI SCORE				
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	p	test
MI- (n=130) vs. MI+ (n=9)	18,0	3,0	63,0	97,0	67,0	153,0	p<0,05	U Manna-Whitneya
S- (n=133) vs. S+ (n=6)	19,0	4,0	67,0	53,0	7,0	87,0	NS	U Manna-Whitneya
CVD- (n=128) vs. CVD+ (n=11)	18,0	3,0	60,0	97,0	12,0	135,0	p<0,05	U Manna-Whitneya
MACE- (n=120) vs. MACE+ (n=19)	17,5	3,0	57,0	74,0	12,0	112,0	p<0,05	U Manna-Whitneya
PCI- (n=132) vs. PCI+ (n=7)	19,5	3,0	67,0	36,0	13,0	80,0	NS	U Manna-Whitneya
CABG- (n=132) vs. CABG+ (n=7)	18,0	3,0	63,0	93,0	67,0	148,0	p<0,05	U Manna-Whitneya

MI+ /zawał serca w obserwacji odległej/, MI- /brak zawału serca w obserwacji odległej/, S+ /udar mózgu w obserwacji odległej/, S- /brak udaru mózgu w obserwacji odległej/, CVD+ /zgon sercowo-naczyniowy w obserwacji odległej/, CVD- /brak zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji odległej/, MACE+ /poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej/, MACE- /brak poważnego zdarzenia w obserwacji odległej/, PCI+ /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, PCI- /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, CABG+ /pomostowanie aortalno-wieńcowe w obserwacji odległej/, CABG- /brak pomostowania aortalno-wieńcowego w obserwacji odległej/, n /liczność/, p /poziom istotności statystycznej/, NS /brak istotności statystycznej/

Zestawienie 4. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów z MI w wywiadzie, n=56).

OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE	PUNKT KOŃCOWY -			PUNKT KOŃCOWY +			PORÓWNANIE GRUP	
	GENSINI SCORE			GENSINI SCORE				
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	p	test
MI- (n=48) vs. MI+ (n=8)	45,0	17,5	97,0	89,0	56,0	144,0	NS	U Manna-Whitneya
S- (n=52) vs. S+ (n=4)	52,5	18,5	105,5	31,0	5,0	95,0	NS	U Manna-Whitneya
CVD- (n=48) vs. CVD+ (n=8)	46,5	18,0	87,0	103,5	39,5	123,5	NS	U Manna-Whitneya
MACE- (n=42) vs. MACE+ (n=14)	45,0	18,0	93,0	74,0	12,0	112,0	NS	U Manna-Whitneya
PCI- (n=53) vs. PCI+ (n=3)	55,0	19,0	110,0	18,0	10,0	42,0	NS	U Manna-Whitneya
CABG- (n=52) vs. CABG+ (n=4)	46,5	17,5	99,0	113,0	80,0	146,5	NS	U Manna-Whitneya

MI+ /zawał serca w obserwacji odległej/, MI- /brak zawału serca w obserwacji odległej/, S+ /udar mózgu w obserwacji odległej/, S- /brak udaru mózgu w obserwacji odległej/, CVD+ /zgon sercowo-naczyniowy w obserwacji odległej/, CVD- /brak zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji odległej/, MACE+ /poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej/, MACE- /brak poważnego zdarzenia w obserwacji odległej/, PCI+ /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, PCI- /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, CABG+ /pomostowanie aortalno-wieńcowe w obserwacji odległej/, CABG- /brak pomostowania aortalno-wieńcowego w obserwacji odległej/, n /liczność/, p /poziom istotności statystycznej/, NS /brak istotności statystycznej/

Zestawienie 5. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów bez MI w wywiadzie, n=83).

OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE	PUNKT KOŃCOWY -			PUNKT KOŃCOWY +			PORÓWNANIE GRUP	
	GENSINI SCORE			GENSINI SCORE				
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	p	test
MI- (n=82) vs. MI+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#
S- (n=81) vs. S+ (n=2)	5,0	3,0	36,0	69,0	51,0	87,0	NS	U Manna-Whitneya
CVD- (n=80) vs. CVD+ (n=3)	5,5	2,5	37,5	74,0	5,0	334,0	NS	U Manna-Whitneya
MACE- (n=78) vs. MACE+ (n=5)	5,0	2,0	33,0	74,0	51,0	87,0	p<0,05	U Manna-Whitneya
PCI- (n=79) vs. PCI+ (n=4)	5,0	2,0	39,0	58,0	24,5	80,5	p<0,05	U Manna-Whitneya
CABG- (n=80) vs. CABG+ (n=3)	5,0	2,5	36,0	68,0	36,0	148,0	p<0,05	U Manna-Whitneya

MI+ /zawał serca w obserwacji odległej/, MI- /brak zawału serca w obserwacji odległej/, S+ /udar mózgu w obserwacji odległej/, S- /brak udaru mózgu w obserwacji odległej/, CVD+ /zgon sercowo-naczyniowy w obserwacji odległej/, CVD- /brak zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji odległej/, MACE+ /poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej/, MACE- /brak poważnego zdarzenia w obserwacji odległej/, PCI+ /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, PCI- /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, CABG+ /pomostowanie aortalno-wieńcowe w obserwacji odległej/, CABG- /brak pomostowania aortalno-wieńcowego w obserwacji odległej/, n /liczność/, p /poziom istotności statystycznej/, NS /brak istotności statystycznej/, # /zdarzenie wystąpiło tylko u jednego pacjenta, stąd analiza statystyczna była niemożliwa/

Zestawienie 6. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów z DM, n=30).

OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE	PUNKT KOŃCOWY -			PUNKT KOŃCOWY +			PORÓWNANIE GRUP	
	GENSINI SCORE			GENSINI SCORE				
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	p	test
MI- (n=29) vs. MI+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#
S- (n=25) vs. S+ (n=5)	39,0	12,0	78,0	55,0	51,0	87,0	NS	U Manna-Whitneya
CVD- (n=23) vs. CVD+ (n=7)	39,0	5,0	77,0	110,0	12,0	135,0	NS	U Manna-Whitneya
MACE- (n=20) vs. MACE+ (n=10)	28,0	4,5	76,5	80,5	51,0	112,0	NS	U Manna-Whitneya
PCI- (n=29) vs. PCI+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#
CABG- (n=29) vs. CABG+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#

MI+ /zawał serca w obserwacji odległej/, MI- /brak zawału serca w obserwacji odległej/, S+ /udar mózgu w obserwacji odległej/, S- /brak udaru mózgu w obserwacji odległej/, CVD+ /zgon sercowo-naczyniowy w obserwacji odległej/, CVD- /brak zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji odległej/, MACE+ /poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej/, MACE- /brak poważnego zdarzenia w obserwacji odległej/, PCI+ /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, PCI- /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, CABG+ /pomostowanie aortalno-wieńcowe w obserwacji odległej/, CABG- /brak pomostowania aortalno-wieńcowego w obserwacji odległej/, n /liczność/, p /poziom istotności statystycznej/, NS /brak istotności statystycznej/, # /zdarzenie wystąpiło tylko u jednego pacjenta, stąd analiza statystyczna była niemożliwa/

Zestawienie 7. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów bez DM, n=109).

OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE	PUNKT KOŃCOWY -			PUNKT KOŃCOWY +			PORÓWNANIE GRUP	
	GENSINI SCORE			GENSINI SCORE				
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	p	test
MI- (n=102) vs. MI+ (n=7)	11,5	3,0	51,0	81,0	45,0	153,0	p<0,05	U Manna-Whitneya
S- (n=108) vs. S+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#
CVD- (n=105) vs. CVD+ (n=4)	13,0	3,0	52,0	82,0	36,0	171,5	NS	U Manna-Whitneya
MACE- (n=100) vs. MACE+ (n=9)	12,5	3,0	51,5	67,0	10,0	97,0	p<0,05	U Manna-Whitneya
PCI- (n=102) vs. PCI+ (n=7)	11,5	3,0	57,0	36,0	13,0	80,0	NS	U Manna-Whitneya
CABG- (n=103) vs. CABG+ (n=6)	11,0	3,0	51,0	80,5	67,0	133,0	p<0,05	U Manna-Whitneya

MI+ /zawał serca w obserwacji odległej/, MI- /brak zawału serca w obserwacji odległej/, S+ /udar mózgu w obserwacji odległej/, S- /brak udaru mózgu w obserwacji odległej/, CVD+ /zgon sercowo-naczyniowy w obserwacji odległej/, CVD- /brak zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji odległej/, MACE+ /poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej/, MACE- /brak poważnego zdarzenia w obserwacji odległej/, PCI+ /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, PCI- /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, CABG+ /pomostowanie aortalno-wieńcowe w obserwacji odległej/, CABG- /brak pomostowania aortalno-wieńcowego w obserwacji odległej/, n /liczność/, p /poziom istotności statystycznej/, NS /brak istotności statystycznej/, # /zdarzenie wystąpiło tylko u jednego pacjenta, stąd analiza statystyczna była niemożliwa/

Zestawienie 8. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów z HA, n=102).

OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE	PUNKT KOŃCOWY -			PUNKT KOŃCOWY +			PORÓWNANIE GRUP	
	GENSINI SCORE			GENSINI SCORE				
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	p	test
MI- (n=95) vs. MI+ (n=7)	20,0	4,0	67,0	135,0	45,0	246,0	p<0,05	U Manna-Whitneya
S- (n=96) vs. S+ (n=6)	22,0	4,0	75,0	53,0	7,0	87,0	NS	U Manna-Whitneya
CVD- (n=94) vs. CVD+ (n=8)	20,5	4,0	67,0	111,0	43,0	190,5	p<0,05	U Manna-Whitneya
MACE- (n=86) vs. MACE+ (n=16)	19,5	4,0	63,0	77,5	28,5	123,5	p<0,05	U Manna-Whitneya
PCI- (n=96) vs. PCI+ (n=6)	22,0	4,0	75,0	39,0	13,0	80,0	NS	U Manna-Whitneya
CABG- (n=98) vs. CABG+ (n=4)	20,5	4,0	74,0	80,0	51,5	126,5	NS	U Manna-Whitneya

MI+ /zawał serca w obserwacji odległej/, MI- /brak zawału serca w obserwacji odległej/, S+ /udar mózgu w obserwacji odległej/, S- /brak udaru mózgu w obserwacji odległej/, CVD+ /zgon sercowo-naczyniowy w obserwacji odległej/, CVD- /brak zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji odległej/, MACE+ /poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej/, MACE- /brak poważnego zdarzenia w obserwacji odległej/, PCI+ /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, PCI- /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, CABG+ /pomostowanie aortalno-wieńcowe w obserwacji odległej/, CABG- /brak pomostowania aortalno-wieńcowego w obserwacji odległej/, n /liczność/, p /poziom istotności statystycznej/, NS /brak istotności statystycznej/, # /zdarzenie wystąpiło tylko u jednego pacjenta, stąd analiza statystyczna była niemożliwa/

Zestawienie 9. Porównanie wyjściowego nasilenia miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini u pacjentów z i bez niekorzystnych zdarzeń w obserwacji odległej (analiza ograniczona do pacjentów bez HA, n=37).

OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE	PUNKT KOŃCOWY -			PUNKT KOŃCOWY +			PORÓWNANIE GRUP	
	GENSINI SCORE			GENSINI SCORE				
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	p	test
MI- (n=36) vs. MI+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#
S- (n=36) vs. S+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#
CVD- (n=34) vs. CVD+ (n=3)	9,0	3,0	36,0	67,0	5,0	97,5	NS	U Manna-Whitneya
MACE- (n=34) vs. MACE+ (n=3)	9,0	3,0	36,0	67,0	5,0	97,0	NS	U Manna-Whitneya
PCI- (n=36) vs. PCI+ (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	#
CABG- (n=34) vs. CABG+ (n=3)	6,0	3,0	30,0	133,0	68,0	148,0	p<0,05	U Manna-Whitneya

MI+ /zawał serca w obserwacji odległej/, MI- /brak zawału serca w obserwacji odległej/, S+ /udar mózgu w obserwacji odległej/, S- /brak udaru mózgu w obserwacji odległej/, CVD+ /zgon sercowo-naczyniowy w obserwacji odległej/, CVD- /brak zgonu sercowo-naczyniowego w obserwacji odległej/, MACE+ /poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej/, MACE- /brak poważnego zdarzenia w obserwacji odległej/, PCI+ /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, PCI- /nieplanowa PCI w obserwacji odległej/, CABG+ /pomostowanie aortalno-wieńcowe w obserwacji odległej/, CABG- /brak pomostowania aortalno-wieńcowego w obserwacji odległej/, n /liczność/, p /poziom istotności statystycznej/, NS /brak istotności statystycznej/, # /zdarzenie wystąpiło tylko u jednego pacjenta, stąd analiza statystyczna była niemożliwa/

Zestawienie 10. Porównanie parametrów czasowych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq mediany oraz $>$ mediany Gensini score (mediana=20).

PARAMETR HRV	\leq mediany Gensini score (n=72)			$>$ mediany Gensini score (n=67)			Porównanie grup	
	średnia \pm SD	min.	max.	średnia \pm SD	min.	max.	p	test
SDNN	16,118 \pm 9,732	2,176	53,648	16,68 \pm 13,339	2,848	67,291	NS	U Manna-Whitneya
RMSSD	47,642 \pm 17,105	23,554	115,678	48,104 \pm 17,277	16,742	106,015	NS	U Manna-Whitneya
de Hann STI	0,018 \pm 0,011	0,003	0,056	0,014 \pm 0,009	0,003	0,057	p<0,05	U Manna-Whitneya
de Hann LTI	47,425 \pm 24,887	5,422	120,787	44,428 \pm 26,759	10,418	153,038	NS	U Manna-Whitneya
Yeh DI	0,015 \pm 0,01	0,003	0,047	0,013 \pm 0,011	0,002	0,064	NS	U Manna-Whitneya
Yeh II	0,034 \pm 0,017	0,007	0,087	0,031 \pm 0,015	0,007	0,083	NS	U Manna-Whitneya
Organ BAND	4,606 \pm 2,375	1,476	13,363	4,286 \pm 2,294	0,738	13,757	NS	U Manna-Whitneya
van Geijn ID	3,754 \pm 1,969	1,07	9,981	2,97 \pm 1,675	0,905	11,097	p<0,05	U Manna-Whitneya
Huey STV	99,189 \pm 62,314	22,294	299,64	85,273 \pm 56,727	12,835	373,831	NS	U Manna-Whitneya
Huey LTV	88,435 \pm 54,365	22,139	369,756	71,745 \pm 39,58	13,732	237,096	p<0,05	U Manna-Whitneya
Dalton MABB	10,2 \pm 6,806	1,247	36,435	8,076 \pm 5,728	1,027	37,76	NS	U Manna-Whitneya
Dalton SD	30,881 \pm 17,438	4,387	90,012	27,689 \pm 15,703	5,011	85,052	NS	U Manna-Whitneya
Zugaib STV	0,007 \pm 0,004	0,001	0,02	0,006 \pm 0,004	0,001	0,025	NS	U Manna-Whitneya
Zugaib LTV	0,026 \pm 0,012	0,005	0,067	0,023 \pm 0,011	0,005	0,064	NS	U Manna-Whitneya
OSC	11,504 \pm 7,417	2,878	42,745	11,437 \pm 9,395	1,562	57,628	NS	U Manna-Whitneya

HRV /zmienność rytmu serca/, **max.** /wartość maksymalna/, **min.** /wartość minimalna/, **n** /liczność/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **OSC** /szerokość wstęgi oscylacyjnej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **RMSSD** /pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN/, **SDNN** /odchylenie standardowe odstępów NN/

Zestawienie 11. Porównanie parametrów spektralnych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq mediany oraz $>$ mediany Gensini score (mediana=20).

PARAMETR HRV	\leq mediany Gensini score (n=72)			$>$ mediany Gensini score (n=67)			Porównanie grup	
	średnia \pm SD	min.	max.	średnia \pm SD	min.	max.	p	test
TP	5,017 \pm 5,238	0,262	31,719	4,128 \pm 3,94	0,134	22,79	NS	U Manna-Whitneya
VLF	0,161 \pm 0,124	0,009	0,502	0,168 \pm 0,132	0,001	0,635	NS	U Manna-Whitneya
LF	0,387 \pm 0,173	0,096	0,795	0,349 \pm 0,191	0,026	0,871	NS	U Manna-Whitneya
HF	0,179 \pm 0,12	0,024	0,524	0,161 \pm 0,136	0,01	0,575	NS	U Manna-Whitneya
LF/HF	3,444 \pm 2,947	0,33	14,483	4,508 \pm 5,06	0,091	27,406	NS	U Manna-Whitneya
AR TP	17,959 \pm 2,005	13,039	22,931	17,341 \pm 2,383	9,023	23,004	NS	t - Studenta dla zmiennych niepowiązanych
AR ULF	0,005 \pm 0,001	0,003	0,007	0,005 \pm 0,001	0,003	0,01	NS	U Manna-Whitneya
AR VLF	0,077 \pm 0,013	0,045	0,11	0,08 \pm 0,017	0,048	0,156	NS	U Manna-Whitneya
AR LF	0,274 \pm 0,031	0,214	0,37	0,274 \pm 0,037	0,21	0,445	NS	U Manna-Whitneya
AR HF	0,638 \pm 0,044	0,511	0,733	0,634 \pm 0,054	0,377	0,727	NS	U Manna-Whitneya
AR LF/HF	0,432 \pm 0,076	0,28	0,725	0,461 \pm 0,283	0,258	2,602	NS	U Manna-Whitneya

AR /parametry obliczone metodą autoregresji/, **HF** /składowa widma o wysokiej częstotliwości/, **HRV** /zmienność rytmu serca/, **LF** /składowa widma o niskiej częstotliwości/, **LF/HF** /stosunek składowej widma o niskiej częstotliwości do składowej o wysokiej częstotliwości/, **MI+** /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, **MI-** /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, **max.** /wartość maksymalna/, **min.** /wartość minimalna/, **n** /liczność/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **SD** /odchylenie standardowe/, **TP** /moc całkowita/, **ULF** /składowa widma o ultra niskiej częstotliwości/, **VLF** /składowa widma o bardzo niskiej częstotliwości/

Zestawienie 12. Porównanie parametrów HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq mediany oraz $>$ mediany Gensini score (mediana=20).

PARAMETR HRV	\leq mediany Gensini score (n=72)			$>$ mediany Gensini score (n=67)			Porównanie grup	
	średnia \pm SD	min.	max.	średnia \pm SD	min.	max.	p	test
Wsk. Allana	0,113 \pm 0,02	0,063	0,147	0,11 \pm 0,019	0,065	0,141	NS	U Manna-Whitneya
w₁	1,077 \pm 0,725	0,199	3,883	0,809 \pm 0,441	0,198	2,264	NS	U Manna-Whitneya
w₂	1,829 \pm 1,204	0,403	7,424	1,512 \pm 0,906	0,301	4,254	NS	U Manna-Whitneya
w₃	2,627 \pm 1,778	0,67	8,882	2,369 \pm 1,385	0,577	6,811	NS	U Manna-Whitneya
w₄	2,896 \pm 2,093	0,23	9,662	2,616 \pm 1,967	0,121	8,459	NS	U Manna-Whitneya
w₅	8,555 \pm 22,911	0,247	101,0	4,256 \pm 12,305	0,068	101,0	NS	U Manna-Whitneya

HRV /zmiennosc rytmu serca/, max. /wartosc maksymalna/, min. /wartosc minimalna/, n /licznosc/, NS /brak istotnoscii statystycznej/, p /poziom istotnoscii statystycznej/, r /wspolczynnik korelacji rangowej Spearmana/, SD /odchylenie standardowe/, w₁ - w₅/wskaźniki falkowe/

Zestawienie 13. Porównanie parametrów czasowych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq średniej oraz $>$ średniej Gensini score (średnia=44,02).

PARAMETR HRV	\leq średniej Gensini score (n=89)			$>$ średniej Gensini score (n=50)			Porównanie grup	
	średnia \pm SD	min.	max.	średnia \pm SD	min.	max.	p	test
SDNN	16,208 \pm 9,441	2,176	53,648	16,711 \pm 14,727	2,848	67,291	NS	U Manna-Whitneya
RMSSD	47,765 \pm 16,49	16,742	115,678	48,043 \pm 18,378	22,334	106,015	NS	U Manna-Whitneya
de Hann STI	0,017 \pm 0,01	0,003	0,056	0,014 \pm 0,009	0,003	0,057	p<0,05	U Manna-Whitneya
de Hann LTI	46,568 \pm 24,168	5,422	120,787	44,935 \pm 28,592	10,418	153,038	NS	U Manna-Whitneya
Yeh DI	0,015 \pm 0,01	0,003	0,047	0,013 \pm 0,012	0,002	0,064	NS	U Manna-Whitneya
Yeh II	0,033 \pm 0,016	0,007	0,087	0,03 \pm 0,016	0,007	0,083	NS	U Manna-Whitneya
Organ BAND	4,517 \pm 2,224	1,476	13,363	4,336 \pm 2,536	0,738	13,757	NS	U Manna-Whitneya
van Geijn ID	3,602 \pm 1,894	1,07	9,981	2,973 \pm 1,769	0,905	11,097	p<0,05	U Manna-Whitneya
Huey STV	94,366 \pm 58,54	22,294	299,64	89,127 \pm 62,653	12,835	373,831	NS	U Manna-Whitneya
Huey LTV	84,84 \pm 51,715	21,56	369,756	72,467 \pm 41,072	13,732	237,096	NS	U Manna-Whitneya
Dalton MABB	9,87 \pm 6,513	1,247	36,435	7,941 \pm 5,992	1,027	37,76	NS	U Manna-Whitneya
Dalton SD	30,629 \pm 16,618	4,387	90,012	27,052 \pm 16,602	5,011	85,052	NS	U Manna-Whitneya
Zugaib STV	0,007 \pm 0,004	0,001	0,02	0,006 \pm 0,004	0,001	0,025	NS	U Manna-Whitneya
Zugaib LTV	0,025 \pm 0,012	0,005	0,067	0,023 \pm 0,012	0,005	0,064	NS	U Manna-Whitneya
OSC	11,524 \pm 7,321	2,878	42,745	11,378 \pm 10,116	1,562	57,628	NS	U Manna-Whitneya

HRV /zmienność rytmu serca/, **max.** /wartość maksymalna/, **min.** /wartość minimalna/, **n** /liczność/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **OSC** /szerokość wstęgi oscylacyjnej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **RMSSD** /pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN/, **SDNN** /odchylenie standardowe odstępów NN/

Zestawienie 14. Porównanie parametrów spektralnych HRV u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq średniej oraz $>$ średniej Gensini score (średnia=44,02).

PARAMETR HRV	\leq średniej Gensini score (n=89)			$>$ średniej Gensini score (n=50)			Porównanie grup	
	średnia \pm SD	min.	max.	średnia \pm SD	min.	max.	p	test
TP	4,756 \pm 4,821	0,262	31,719	4,291 \pm 4,399	0,134	22,79	NS	U Manna-Whitneya
VLF	0,168 \pm 0,137	0,009	0,635	0,159 \pm 0,11	0,001	0,482	NS	U Manna-Whitneya
LF	0,373 \pm 0,175	0,065	0,795	0,36 \pm 0,195	0,026	0,871	NS	U Manna-Whitneya
HF	0,178 \pm 0,125	0,017	0,562	0,156 \pm 0,132	0,01	0,575	NS	U Manna-Whitneya
LF/HF	3,408 \pm 2,963	0,274	14,483	4,934 \pm 5,53	0,091	27,406	NS	U Manna-Whitneya
AR TP	17,774 \pm 2,112	13,039	23,004	17,461 \pm 2,38	9,023	21,387	NS	U Manna-Whitneya
AR ULF	0,005 \pm 0,001	0,003	0,007	0,005 \pm 0,001	0,003	0,01	NS	U Manna-Whitneya
AR VLF	0,078 \pm 0,014	0,045	0,11	0,079 \pm 0,017	0,048	0,156	NS	U Manna-Whitneya
AR LF	0,274 \pm 0,032	0,21	0,37	0,273 \pm 0,038	0,214	0,445	NS	U Manna-Whitneya
AR HF	0,636 \pm 0,045	0,511	0,733	0,636 \pm 0,055	0,377	0,727	NS	U Manna-Whitneya
AR LF/HF	0,422 \pm 0,074	0,258	0,725	0,489 \pm 0,323	0,285	2,602	NS	U Manna-Whitneya

AR /parametry obliczone metodą autoregresji/, **HF** /składowa widma o wysokiej częstotliwości/, **HRV** /zmienność rytmu serca/, **LF** /składowa widma o niskiej częstotliwości/, **LF/HF** /stosunek składowej widma o niskiej częstotliwości do składowej o wysokiej częstotliwości/, **MI+** /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, **max.** /wartość maksymalna/, **MI-** /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, **min.** /wartość minimalna/, **n** /liczność/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **SD** /odchylenie standardowe/, **TP** /moc całkowita/, **ULF** /składowa widma o ultra niskiej częstotliwości/, **VLF** /składowa widma o bardzo niskiej częstotliwości/

Zestawienie 15. Porównanie parametrów HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości u pacjentów z nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych \leq średniej oraz $>$ średniej Gensini score (średnia=44,02).

PARAMETR HRV	\leq średniej Gensini score (n=89)			$>$ średniej Gensini score (n=50)			Porównanie grup	
	średnia \pm SD	min.	max.	średnia \pm SD	min.	max.	p	test
Wsk. Allana	0,112 \pm 0,02	0,063	0,147	0,109 \pm 0,021	0,065	0,138	NS	U Manna-Whitneya
w₁	1,043 \pm 0,691	0,199	3,883	0,779 \pm 0,413	0,198	2,11	NS	U Manna-Whitneya
w₂	1,762 \pm 1,141	0,403	7,424	1,523 \pm 0,949	0,301	4,254	NS	U Manna-Whitneya
w₃	2,561 \pm 1,668	0,669	8,882	2,399 \pm 1,482	0,577	6,811	NS	U Manna-Whitneya
w₄	2,77 \pm 2,023	0,121	9,662	2,744 \pm 2,064	0,145	8,459	NS	U Manna-Whitneya
w₅	8,666 \pm 22,946	0,188	101,0	2,599 \pm 2,831	0,068	16,466	p<0,05	U Manna-Whitneya

HRV /zmiennosc rytmu serca/, max. /wartosc maksymalna/, min. /wartosc minimalna/, n /licznosc/, NS /brak istotnosc statystycznej/, p /poziom istotnosc statystycznej/, r /wspolczynnik korelacji rangowej Spearmana/, SD /odchylenie standardowe/, w₁ - w₅/wskaźniki falkowe/

Zestawienie 16. Analiza korelacji między parametrami czasowymi HRV i nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini w poszczególnych grupach pacjentów.

PARAMETR HRV	WSZYSCY (n=139)		MI + (n=56)		MI – (n=83)		DM + (n=30)		DM- (n=109)		HA+ (n=102)		HA- (n=37)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0,046	NS	0,185	NS	-0,145	NS	-0,137	NS	0,036	NS	-0,023	NS	-0,068	NS
RMSSD	0,013	NS	0,121	NS	-0,043	NS	-0,013	NS	0,07	NS	-0,028	NS	0,196	NS
de Hann STI	-0,227	p<0,05	-0,029	NS	-0,277	p<0,05	-0,16	NS	-0,213	p<0,05	-0,251	p<0,05	-0,141	NS
de Hann LTI	-0,087	NS	0,055	NS	-0,114	NS	-0,074	NS	-0,071	NS	-0,051	NS	-0,159	NS
Yeh DI	-0,131	NS	0,066	NS	-0,246	p<0,05	-0,185	NS	-0,068	NS	-0,112	NS	-0,128	NS
Yeh II	-0,098	NS	0,119	NS	-0,175	NS	-0,142	NS	-0,037	NS	-0,052	NS	-0,172	NS
Organ BAND	-0,087	NS	0,089	NS	-0,196	NS	-0,206	NS	-0,012	NS	-0,042	NS	-0,224	NS
van Geijn ID	-0,232	p<0,05	-0,1	NS	-0,258	p<0,05	-0,286	NS	-0,182	NS	-0,275	p<0,05	-0,079	NS
Huey STV	-0,137	NS	0,074	NS	-0,287	p<0,05	-0,217	NS	-0,078	NS	-0,145	NS	-0,114	NS
Huey LTV	-0,167	p<0,05	-0,06	NS	-0,222	p<0,05	-0,27	NS	-0,11	NS	-0,149	NS	-0,182	NS
Dalton MABB	-0,169	p<0,05	0,009	NS	-0,224	p<0,05	-0,127	NS	-0,146	NS	-0,151	NS	-0,151	NS
Dalton SD	-0,091	NS	0,116	NS	-0,16	NS	-0,109	NS	-0,045	NS	-0,059	NS	-0,128	NS
Zugaib STV	-0,142	NS	0,041	NS	-0,225	p<0,05	-0,191	NS	-0,079	NS	-0,12	NS	-0,144	NS
Zugaib LTV	-0,124	NS	0,068	NS	-0,179	NS	-0,163	NS	-0,11	NS	-0,099	NS	-0,186	NS
OSC	-0,078	NS	0,092	NS	-0,17	NS	-0,236	NS	0,014	NS	-0,04	NS	-0,173	NS

DM+ /pacjenci z cukrzycą/, DM- /pacjenci bez cukrzycy/, HA+ /pacjenci z nadciśnieniem tętniczym/, HA- /pacjenci bez nadciśnienia tętniczego/, HRV /zmiennosc rytmu serca/, MI+ /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, MI- /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, n /licznosc/, NS /brak istotności statystycznej/, OSC /szerokosc wstęgi oscylacyjnej/, p /poziom istotności statystycznej/, r /współczynnik korelacji rangowej Spearmana/, RMSSD /pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic pomiędzy kolejnymi odstępami NN/, SDNN /odchylenie standardowe odstępów NN/

Zestawienie 17. Analiza korelacji między parametrami spektralnymi HRV i nasileniem miażdżycy w skali Gensini w poszczególnych grupach pacjentów.

PARAMETR HRV	WSZYSCY (n=139)		MI + (n=56)		MI – (n=83)		DM + (n=30)		DM- (n=109)		HA+ (n=102)		HA- (n=37)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TP	-0,091	NS	0,077	NS	-0,164	NS	-0,222	NS	-0,027	NS	-0,064	NS	-0,158	NS
VLF	0,034	NS	-0,02	NS	0,068	NS	0,063	NS	0,027	NS	0,035	NS	-0,049	NS
LF	-0,125	NS	-0,015	NS	-0,1	NS	0,023	NS	-0,165	NS	-0,119	NS	-0,098	NS
HF	-0,11	NS	-0,006	NS	-0,11	NS	0,028	NS	-0,117	NS	-0,063	NS	-0,205	NS
LF/HF	0,036	NS	0,029	NS	0,025	NS	-0,063	NS	0,031	NS	0,016	NS	0,071	NS
AR TP	-0,132	NS	0,03	NS	-0,186	NS	-0,252	NS	-0,088	NS	-0,127	NS	-0,139	NS
AR ULF	0,102	NS	-0,073	NS	0,178	NS	-0,075	NS	0,109	NS	0,097	NS	0,136	NS
AR VLF	0,12	NS	-0,06	NS	0,186	NS	-0,042	NS	0,124	NS	0,115	NS	0,166	NS
AR LF	0,032	NS	-0,06	NS	0,075	NS	0,101	NS	-0,002	NS	0,016	NS	0,051	NS
AR HF	-0,065	NS	0,067	NS	-0,126	NS	-0,053	NS	-0,045	NS	-0,061	NS	-0,097	NS
AR LF/HF	-0,028	NS	-0,12	NS	0,054	NS	0,159	NS	-0,044	NS	-0,094	NS	0,111	NS

AR /parametry obliczone metodą autoregresji/, **DM+** /pacjenci z cukrzycą/, **DM-** /pacjenci bez cukrzycy/, **HA+** /pacjenci z nadciśnieniem tętniczym/, **HA-** /pacjenci bez nadciśnienia tętniczego/, **HF** /składowa widma o wysokiej częstotliwości/, **HRV** /zmiennosc rytmu serca/, **LF** /składowa widma o niskiej częstotliwości/, **LF/HF** /stosunek składowej widma o niskiej częstotliwości do składowej o wysokiej częstotliwości/, **MI+** /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, **MI-** /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, **n** /liczność/, **NS** /brak istotności statystycznej/, **OSC** /szerokość wstęgi oscylacyjnej/, **p** /poziom istotności statystycznej/, **r** /współczynnik korelacji rangowej Spearmana/, **TP** /moc całkowita/, **ULF** /składowa widma o ultra niskiej częstotliwości/, **VLF** /składowa widma o bardzo niskiej częstotliwości/

Zestawienie 18. Analiza korelacji między parametrami HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości a nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych w skali Gensini w poszczególnych grupach pacjentów.

PARAMETR HRV	WSZYSCY (n=139)		MI + (n=56)		MI – (n=83)		DM + (n=30)		DM- (n=109)		HA+ (n=102)		HA- (n=37)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Wsk. Allana	-0,06	NS	-0,143	NS	0,011	NS	-0,234	NS	-0,075	NS	-0,051	NS	-0,135	NS
w₁	-0,154	NS	0,076	NS	-0,239	p<0,05	-0,126	NS	-0,111	NS	-0,106	NS	-0,251	NS
w₂	-0,151	NS	0,011	NS	-0,224	p<0,05	-0,218	NS	-0,119	NS	-0,104	NS	-0,22	NS
w₃	-0,1	NS	0,096	NS	-0,167	NS	-0,158	NS	-0,075	NS	-0,09	NS	-0,129	NS
w₄	-0,47	NS	-0,006	NS	-0,102	NS	-0,114	NS	0,027	NS	0,011	NS	-0,223	NS
w₅	-0,134	NS	-0,197	NS	-0,021	NS	-0,406	p<0,05	-0,076	NS	-0,158	NS	-0,038	NS

DM+ /pacjenci z cukrzycą/, DM- /pacjenci bez cukrzycy/, HA+ /pacjenci z nadciśnieniem tętniczym/, HA- /pacjenci bez nadciśnienia tętniczego/, HRV /zmiennosc rytmu serca/, MI+ /pacjenci z zawałem serca w wywiadzie/, MI- /pacjenci bez zawału serca w wywiadzie/, n /licznosc/, NS /brak istotnosc statystycznej/, p /poziom istotnosc statystycznej/, r /wspolczynnik korelacji rangowej Spearmana/, w₁ - w₅ /wskaźniki falkowe/

Zestawienie 19. Porównanie parametrów czasowych HRV między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score.

PARAMETR HRV	GENSINI SCORE pierwszy tercyl (n=46)			GENSINI SCORE drugi tercyl (n=46)			GENSINI SCORE trzeci tercyl (n=47)		
	średnia ± SD	min.	max.	średnia ± SD	min.	max.	średnia ± SD	min.	max.
SDNN	17,475±10,186	4,409	53,648	15,261±9,187	2,176	41,938	16,429±14,669	2,848	67,291
RMSSD	48,619±17,642	27,596	115,678	47,273±15,958	16,742	86,689	47,706±18,042	22,334	106,015
de Hann STI	0,019±0,011#	0,005	0,056	0,016±0,011	0,003	0,057	0,013±0,006#	0,003	0,026
de Hann LTI	50,949±25,581	18,763	120,787	44,252±27,113	5,422	153,038	42,809±24,348	10,418	96,285
Yeh DI	0,016±0,011#	0,004	0,047	0,014±0,01	0,003	0,051	0,012±0,011#	0,002	0,064
Yeh II	0,036±0,017#	0,011	0,087	0,031±0,015	0,007	0,083	0,029±0,015#	0,007	0,073
Organ BAND	5,022±2,511	1,531	13,363	4,147±2,029	1,476	10,543	4,191±2,377	0,738	13,757
van Geijn ID	3,955±2,11#	1,305	9,981	3,385±1,913	1,07	11,097	2,8±1,364#	0,905	7,166
Huey STV	109,103±69,72#	22,294	299,64	83,476±46,862	27,09	263,622	85,027±58,642#	12,835	373,831
Huey LTV	95,431±61,075#	22,139	369,756	77,047±43,964	21,56	237,096	68,939±33,641#	13,732	151,858
Dalton MABB	11,026±7,246#	2,251	36,435	9,160±6,818	1,247	37,76	7,381±4,292#	1,027	23,84
Dalton SD	33,131±17,379#	8,872	90,012	28,912±17,313	4,387	85,052	26,056±14,717#	5,011	70,743
Zugaib STV	0,007±0,005#	0,002	0,02	0,006±0,004	0,001	0,025	0,005±0,003#	0,001	0,02
Zugaib LTV	0,028±0,013#	0,009	0,067	0,023±0,011	0,005	0,064	0,022±0,01#	0,005	0,047
OSC	12,364±7,414	2,878	42,745	10,935±7,393	3,896	39,595	11,124±10,154	1,562	57,628

HRV /zmiennosc rytmu serca/, max. /wartosc maksymalna/, min. /wartosc minimalna/, n /licznosc/, NS /brak istotnosc statystycznej/, OSC /szerokosc wstepi oscylacyjnej/, RMSSD / pierwiastek kwadratowy sredniej z sumy kwadratow roznic pomiedzy kolejnymi odstepami NN/, SD /odchylenie standardowe/, SDNN / odchylenie standardowe odstepow NN/, # /statystycznie istotna roznic miedzy pierwszym i trzecim tercylem/

Zestawienie 20. Porównanie parametrów spektralnych HRV między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score.

PARAMETR HRV	GENSINI SCORE pierwszy tercyl (n=46)			GENSINI SCORE drugi tercyl (n=46)			GENSINI SCORE trzeci tercyl (n=47)		
	średnia ± SD	min.	max.	średnia ± SD	min.	max.	średnia ± SD	min.	max.
TP	5,8±5,881	0,446	31,719	4,141±4,214	0,262	22,79	3,841±3,432	0,134	13,814
VLF	0,154±0,126	0,023	0,502	0,181±0,144	0,009	0,635	0,16±0,112	0,001	0,482
LF	0,418±0,171*	0,096	0,795	0,324±0,163*	0,065	0,696	0,363±0,2	0,026	0,871
HF	0,177±0,119	0,046	0,119	0,178±0,132	0,017	0,562	0,155±0,133	0,009	0,575
LF/HF	3,833±3,27	0,371	14,483	2,937±2,497	0,274	11,28	5,077±5,665	0,091	27,406
AR TP	18,155±1,985	13,039	1,985	17,479±2,2	13,173	23,004	17,357±2,384	9,023	21,387
AR ULF	0,005±0,001	0,003	0,007	0,005±0,001	0,004	0,007	0,005±0,001	0,003	0,01
AR VLF	0,075±0,012*	0,045	0,106	0,081±0,014*	0,054	0,11	0,079±0,017	0,048	0,156
AR LF	0,274±0,034	0,214	0,37	0,274±0,029	0,21	0,333	0,273±0,039	0,214	0,445
AR HF	0,64±0,046	0,511	0,733	0,633±0,043	0,542	0,727	0,636±0,056	0,377	0,727
AR LF/HF	0,437±0,083	0,28	0,725	0,468±0,335	0,258	2,602	0,433±0,086	0,285	0,608

AR /parametry obliczone metodą autoregresji/, HF /składowa widma o wysokiej częstotliwości/, HRV /zmiennosc rytmu serca/, LF /składowa widma o niskiej częstotliwości/, LF/HF /stosunek składowej widma o niskiej częstotliwości do składowej o wysokiej częstotliwości/, max. /wartość maksymalna/, min. /wartość minimalna/, n /licznosc/, SD /odchylenie standardowe/, TP /moc całkowita/, ULF /składowa widma o ultra niskiej częstotliwości/, VLF /składowa widma o bardzo niskiej częstotliwości/, * /statystycznie istotna różnica między pierwszym i drugim tercylem/

Zestawienie 21. Porównanie parametrów HRV w połączonych dziedzinach czasu i częstotliwości między pacjentami w poszczególnych tercylach Gensini score.

PARAMETR HRV	GENSINI SCORE pierwszy tercyl (n=46)			GENSINI SCORE drugi tercyl (n=46)			GENSINI SCORE trzeci tercyl (n=47)		
	średnia ± SD	min.	max.	średnia ± SD	min.	max.	średnia ± SD	min.	max.
Wsk. Allana	0,112±0,022	0,063	0,147	0,111±0,018	0,065	0,142	0,11±0,02	0,065	0,138
w₁	1,173±0,804#	0,199	3,883	0,917±0,538	0,276	2,264	0,757±0,375#	0,198	1,663
w₂	2,091±1,332*#	0,403	7,424	1,474±0,876*	0,42	4,254	1,468±0,864#	0,301	3,64
w₃	2,976±1,876*	0,754	8,882	2,203±1,377*	0,669	7,409	2,332±1,429	0,577	6,811
w₄	3,107±2,298	0,23	9,662	2,613±1,976	0,121	8,459	2,566±1,791	0,145	7,705
w₅	7,487±20,578#	0,25	101,0	9,555±24,565§	0,188	101,0	2,471±2,761#§	0,068	16,466

HRV /zmiennosc rytmu serca/, **max.** /wartosc maksymalna/, **min.** /wartosc minimalna/, **n** /licznosc/, **SD** /odchylenie standardowe/, **w₁ - w₅** /wskaźniki falkowe/, * /statystycznie istotna różnica między pierwszym i drugim tercylem/, # /statystycznie istotna różnica między pierwszym i trzecim tercylem/, § /statystycznie istotna różnica między drugim i trzecim tercylem/