

# Mittelineaarsed meetodid südame löögisageduse muutlikkuse hindamisel kardioloogilistel patsientidel ambulatoorse EKG monitooringu andmetel

Meelis Vainu<sup>1</sup>, Jaan Kalda<sup>2</sup>, Mari Laan<sup>3</sup>, Maksim Säkki<sup>2</sup> – <sup>1</sup>Tallinna Diagnostikakeskus, <sup>2</sup>TTÜ küberneetika instituut, <sup>3</sup>Tallinna Lastehaigla

südame löögisageduse muutlikkus, HRV, ambulatoorne EKG monitooring, mittelineaarne dünaamika

Südame löögisagedus ja südame löögisageduse muutlikkus on südamehaiguste puhul olulised parameetrid, mida kasutatakse nii diagnostilistel eesmärkidel kui prognoosi määramisel. Seni on nimetatud otstarbel kasutatud valdavalt lineaarseid meetodeid standarditud eeskirjade alusel. Artiklis on antud teoreetiline ülevaade südame löögisageduse muutlikkuse mittelineaarsetest karakteristikutest ning tehtud kokkuvõtte autorite originaaluuringutest mittelineaarsete meetodite rakendamisel südame löögisageduse muutlikkuse määramisel südamehaigetel.

Tänapäeval kasutatakse hulgaliselt väga erinevaid meetodeid, et välja selgitada krooniliste haiguste seni veel tundmatuid riskitegureid. Paljud lihtsalt määratavad näitajad, mida on võimalik jälgida pikema aja vältel, on arvatud oluliste riskifaktorite hulka, kuigi nende usaldusväärsus ja prognostiline tähendus igapäevases arstipraktikas on sageli veenvalt tõestamata. Südame löögisagedus ja südame löögisageduse muutlikkus (SLM, *heart rate variability* – HRV) kui erinevate krooniliste haiguste riskitegurid on viimastel aastakümnetel olnud paljude uurimistööde huviobjektiks. SLMi mõõdetakse ja analüüsitakse standarditud eeskirjade alusel, kasutades selleks üldjuhul vaid lineaarseid meetodeid (1). SLM lineaarseid meetodeid ning nende osa erinevate südame- ja veresoonkonnahaiguste puhul on ka Eesti Arstis varem põhjalikult käsitletud (2). Mittelineaarsete meetodite osas on viimase kümne aasta jooksul toimunud olulised nihked arusaamades ja kohati on uurimistöö tulemused olnud väga paljulubavad. Artikli **eesmärgiks** on anda ülevaade olulisematest saavutustest selles valdkonnas ning teha kokkuvõtte oma originaaluuringutest, mille sihiks oli õppida mõõtma ja analüüsida diagnostilise tähenduse seisukohast selliseid SLM aspekte, mille

iseloomustamist pole seni tuntud meetodid võimaldanud.

SLM mittelineaarsed karakteristikud võib liigitada järgmiselt:

1. Rekonstrueeritud faasiruumil põhinevad mõõdud (mitmesugused entroopiad, korrelatsioonidimensioon, Ljapunovi astmenäitajad jms): suurused, mis kirjeldavad lühiajalist muutlikkust.
2. Mastaabi-invariantsed mõõdud (Hursti astmenäitaja, multifraktaalne spekter, multi-mastaabiline entroopia jms): mõõdud, mis kirjeldavad südame löögisageduse muutuste pikemaajalisi seoseid.
3. Mastaabi-spetsiifilised mõõdud: teatud kindla ajamastaabiga seotud lainekeste amplituud.
4. Juhumutlikke aspekte kirjeldavad mõõdud, mis tuginevad teatud ajaintervallide pikkusjaotusele (Zipfi seadus); ajaintervallid võivad olla saadud kas vähese muutlikkuse või keskmise südamelöögi intervalli alusel fragmenteerimise tulemusel.

Allpool on vastavalt toodud klassifikatsioonile vaadeldud neid mõõtte lähemalt.

**1. Rekonstrueeritud faasiruumil põhinevad mõõdud.** See et siinussõlme ja atrioventrikulaarse sõlme poolt moodustuv südamerütmi genereeriv süsteem on vaadeldav seostatud mittelineaarsete

ostsillaatoritena (piltlikult nagu kaks pendlit, mis on omavahel kummipaelaga ühendatud), on üldtunnustatud asjaolu (3, 4). See mudel kirjeldab edukalt mitmeid nähtusi (nt Wenckebachi ja Mobitzi II tüüpi südame-rütmihäireid ja bistabiilset käitumist (4)).

Niisiis võiks arvata, et mittelineaarse dünaamika meetodid on sobilikud ka SLM kirjeldamiseks. Selliseks meetodiks on näiteks korrelatsioonidimensiooni arvutamine: see on suurus, mis kirjeldab dünaamilise kaootilise süsteemi vabadusastmete arvu ja mida võib vaadelda ka süsteemi keerulisuse määrana. Teisteks olulisteks mõõtudeks on Ljapunovi eksponendid ja Kolmogorovi entroopia (s.o suurima Ljapunovi eksponendi keskväärts). Suurim Ljapunovi eksponent kirjeldab seda, kui tundlik on süsteem algtingimuste suhtes (s.t kui muuta vähesel määral algtingimusi, siis millise aja pärast on see muutus kasvanud oluliselt tuntavaks); neid võib vaadelda kui kaootilisuse määrasid. Ka Shannoni, ligikaudne (*approximate*), kujundi- (*pattern*) jt entroopiad on süsteemi kaootilisuse mõõtudeks.

Esimesed südame löögisageduse mittelineaarsust uurivad tööd olidki pühendatud mainitud suurustele, sh teedrajav uurimus (5). Jõuti järeldusele, et terve süda on kaootilisem kui haige süda. Terve südame puhul leiti, et korrelatsioonidimensioon on vahemikus 3,6 kuni 5,2.

Tänaseks päevaks on aga aru saadud, et tegelikult mängivad SLM korral määravat rolli autonoomsest närvisüsteemist saabuval impulsil, mis oma loomult ei ole deterministlikud (s.t ei ole pendli või muu mehaanilise süsteemi sarnase käitumisega) ja mida on kõige õigem vaadelda juhu- muutliku mürana. Niisiis, formaalselt võib küll arvutada mittelineaarse dünaamika mõõte (korrelatsioonidimensiooni jt), kuid need ei kirjelda seda, mille kirjeldamiseks nad on välja mõeldud.

On küll tõsi, et terve süda käitub üldjuhul haigest südamest näiliselt kaootilisemalt, kuid see pole tingitud mitte sellest, et mittelineaarsel ostsillaatoril südame sees on vabadusastmeid rohkem või Ljapunovi astmenäitaja on suurem. Põhjuseks on

see, et terve süda suudab kohaneda märksa ulatuslikuma autonoomsest närvisüsteemist saabuva südame löögisagedust reguleeriva signaalidevooga, kui seda teeb haige süda. Seega suudab terve süda muuta löögisagedust kiiremini ja suuremas vahemikus. Nimetatud asjaolu tõttu on ka terve südame korrelatsioonidimensioon (jmt parameetrid) suurem. Korrelatsioonidimensioon on konstrueeritud, et kirjeldada teistsugust füüsilist olukorda, seega pole ta kaugeltki optimaalseks SLMi kirjeldavaks suuruseks ja allpool kirjeldatud suurused on märksa adekvaatsemad.

Vaadeldud suuruste arvutamiseks kasutatakse nn rekonstrueeritud faasiruumi, mille dimensioonide arv  $N$  võib olla milline tahes (kuid mitte väga suur,  $N > 6$  puhul muutub arvutatavate suuruste statistiline usaldatavus faktiliselt olematuks). Korrelatsioonidimensiooni arvutamisel tuleb vaadelda mitmeid  $N$  väärtusi ( $N = 2, 3, 4, 5, 6$ ). Sageli piirduakse kolmemõõtmelise ruumiga (nt mitmesuguste entroopiate arvutamisel). Kolmemõõtmelise rekonstrueeritud faasiruumi puhul määravad kolm järjestikust südamelöögi intervalli ära ruumipunkti: esimene neist on punkti  $x$ -koordinaadiks, teine  $y$ -koordinaadiks ja kolmas  $z$ -koordinaadiks. Mõnikord kasutatakse rekonstrueeritud faasiruumi asendajana sümbolarvutust: südamelöögi intervallile omistatakse teatav täht ( $a, b$  jne) vastavalt intervalli pikkusele; järjestikused tähed moodustavad sõna.

Kokkuvõtteks: kõik rekonstrueeritud faasiruumil põhinevad suurused mõõdavad südamerütmi lühiajalist (mõne sekundi jooksul toimuvat) muutlikkust, pakkudes seega alternatiivi lineaarsele mõõdule pNN50 ning sellega seoses võivad omada teatavat (kuid mitte revolutsiooniliselt uut) diagnostilist väärtust (vt nt viide 6).

**2. Mastaabi-invariantsed, Hursti astmenäitajal põhinevad mõõdud** annavad lineaarsete suurustega võrreldes uudset informatsiooni, kirjeldades seda, kuidas toimub ajamastaabi kasvades löögisageduse muutlikkuse kasv. Uurimaks keskmise löögiintervalli dünaamikat

vabanetakse esmalt muutlikkuse kõrgsageduslikust (mõnesekundilisest) komponendist. Edasi uuritakse, kuidas sõltub ajavahemiku  $T$  jooksul täheldatava löögiintervalli muutuse ruutkeskmine väärtus  $\Delta t$  ajavahemikust  $T$ . Kui  $\Delta t$  on võrdeline  $T$  teatava astmega  $H$ , siis nimetatakse  $H$ -d Hursti astmenäitajaks. Mitmed uurimused kinnitavad, et kas vahetult või teatud täiustatud tehnikat kasutades leitud  $H$  väärtus võimaldab prognoosida südamepuudulikkusega patsientide suremust (7–9). Täiustatud tehnikana mainigem trendi eemaldavat fluktuatsioonianalüüsi (*detrended fluctuation analysis*, DFA) (8) ja lainekeste teisenduse meetodit (9).

Veelgi täiuslikumaks meetodiks on Hursti astmenäitaja multifraktaalse spektri arvutamine (10, 11). Kui iga ajaahetke jaoks arvutada lokaalne (väikest aja-akent kirjeldav) Hursti astmenäitaja  $h$ , siis võib arvutada teatava  $h$  väärtusega punktide hulga fraktaalse dimensiooni  $f$ . Funktsiooni  $f(h)$  nimetataksegi multifraktaalseks spektriks (ka Lipschitzi-Hölder'i astmenäitajaks). Selle spektri leidmiseks kasutatakse harilikult nn massi-astmenäitajaid  $\tau(q)$ , mis kirjeldavad lainekeste teisenduse amplituudi  $q$ -nda astme keskväärtuse sõltuvust lainekeste pikkusest (s.t ajamastaabist). On leitud, et massi-astmenäitajad ise võivad olla heaks prognostiliseks mõõduks (11). Massiastmenäitajaga on väga tihedalt seotud  $q$ -ndat järku struktuurifunktsiooni astmenäitaja  $\zeta(q)$  (12), mille erinevus funktsioonist  $\tau(q)$  on peamiselt tehnilist laadi. Struktuurifunktsiooni mõiste on pärit tugeva turbulentsi teooriast.

Mastaabi-invariantseks mõõduks on ka nn multi-mastaabiline entroopia (13), mis on eespool mainitud astmenäitajatest suhteliselt sõltumatu, sarnanedes nendega siiski selle poolest, et kirjeldab samuti üle ajaperioodi  $T$  keskmistatud südamelöögi intervalli muutlikkuse taset sõltuvuses perioodist  $T$ . On leitud, et see suurus võimaldab hästi eristada südamepuudulikkusega patsiente.

**3. Mastaabi-invariantsete muutlikkuse mõõtude** puhul arvatakse, et kuivõrd nad iseloomustavad muutlikkuse trendi ja ei ole seotud

ühegi konkreetse ajamastaabiga, siis ei sõltu nad patsiendispetsiifilistest detailidest, vaid näitavad eeskätt patoloogilisi muutusi (11). Samas on juhitud tähelepanu, et mõned patoloogiad võivad mõjutada südamelöögi intervalli muutlikkust teatud kindla ajamastaabi juures ja sellisel korral tuleks kasutada just mastaabispetsiifilisi mõõte (14). Nii on leitud, et lainekeste spektri amplituud teatava lainekese pikkuse (nt 5 min) juures annab häid prognostilisi tulemusi (14). Võrreldes lineaarsete mõõtudega ei anna see amplituud aga kardinaalselt uut informatsiooni; pigem on tegemist suuruse SDANN peenviimistletud variandiga. Sõltumatud uurimused (15) on siiski näidanud, et mastaabi-invariantsed suurused annavad prognostiliselt paremaid tulemusi.

**4. Juhumuutlikke aspekte kirjeldavad mõõdud.** SLM on tugevalt mittestatsionaarne ja juhumuutlik. Veidi lihtsustatult tähendab see, et olles uurinud tema dünaamikat teatava ajavahemiku jooksul, on võimatu usaldusväärset ennustada järgmise samasuguse perioodi jooksul toimuvat. Teatud perioodi jooksul võib olla löögisageduse muutlikkus hästi väike, seejärel aga võib löögisagedus hakata kiiresti muutuma. Keskmine löögisagedus võib olla pikka aega väike, seejärel hüpata sageli üles-alla. Sellise käitumise kirjeldamiseks on uuritud niisuguste perioodide pikkusjaotust, mille kestel on keskmine löögisagedus enam-vähem konstantne (16). Nähtuse teine aspekt on see, et ka väikse muutlikkusega perioodid jaotuvad pikkuse järgi suhteliselt keerulisel moel ning vastavat jaotusseadust kirjeldavaid parameetreid võib kasutada diagnostilistel eesmärkidel (17). Informatsioon, mida need parameetrid pakuvad, on uudne, sest vaadeldav jaotusseadus kirjeldab SLM niisuguseid aspekte, mida ei kirjelda ei lineaarsed ega ka teised mittelineaarsed mõõdud – seda, kuidas käitub lühiajaline muutlikkus pikema perioodi jooksul. Oma uurimistöös (vt allpool) oleme kasutanud juhumuutlikke aspekte kirjeldavate mõõtude hulka kuuluvaid SLM parameetreid.

Füsioloogiliste signaalide keerukuse (*complexity*) määramine tervetel isikutel ja teatud haiguste (sh ka südamehaiguste) korral on olnud väga paljude kliiniliste uurimistööde huviobjektiks (13, 19). Selleks on kasutatud lisaks traditsioonilistele SLM parameetritele ka uuemaid meetodeid, mida on rakendatud eelkõige mittelineaarse dünaamika (kaoseteooria) ja fraktaalanalüüsi valdkonnas (19–21). Ka meditsiinis on kasutusele võetud aproksimaalse entroopia (ApEn) mõiste kui süsteemi “keerukust” iseloomustav näitaja (22). Seda on rakendatud inimloote südametegevuse ning loote üldseisundi hindamisel kliinilises praktikas enam kui 15 aasta vältel (23, 24). Peale traditsiooniliste uurimismeetodite on näiteks uuritud patsientide hingamissageduse karakteristikuid mittelineaarse dünaamika meetoditega avastamiseks erinevusi normaalsete isikute ning paanikahäiretega patsientide vahel (25). Lisaks tavapärastele meetoditele rakendatakse mittelineaarseid SLM parameetreid edukalt ka südamelihase infarkti põdenud haigete prognoosi määramiseks (26, 27). Analüüsiks kasutatakse nii EKG lühiajalise registreerimise (5 min, 15 min, 1000 QRS-kompleksi) kui ka 24tunnise ambulatoorse EKG monitooringu tulemusi (21).

**Uurimistöö eesmärk** on rakendada uusi ja seni veel kasutamata mittelineaarseid SLM parameetreid erinevate südamehaiguste puhul registreeritud 24 tunni ambulatoorse EKG monitorjälgimise andmete analüüsil.

### Uurimismaterjal ja -meetodika

Uuringusse kuulus 156 patsienti. Patsiendid jagati vastavalt kliinilisele diagnoosile kuude rühma: I rühm (n = 103) – terved isikud; II (n = 8) – südame isheemiatõvega haiged; III (n = 11) – siinussõlme nõrkuse sündroomiga haiged; IV (n = 16) – ventrikulaarse ekstrasüstooliaga haiged; V (n = 7) – müokardiinfarkti põdenud haiged, VI (n = 11) – hüpertooniatõbe põdevad haiged. Andmed uuritavate rühmade kohta on esitatud tabelis 1. Patsiendid kasutasid uuringu vältel ravimeid tavapärasel annusel ja režiimis.

**Tabel 1. Uuritud patsientirühmad**

	Terved	IHD	SND	VES	PCI	RR
Patsientide arv	103	8	11	16	7	11
Keskmine vanus	45,5	65,4	50,0	55,9	47,3	55,5
Vanuse standardhälve	20,5	11,4	19,3	14,3	11,6	14,4
24 t keskmine südame löögisagedus	72,7	68,4	64	74,5	65,7	63,2
Sageduse standardhälve	10,7	7,4	11,3	9,8	8,5	9,8

IHD – südame isheemiatõvega haiged, SND – siinussõlme nõrkuse sündroomiga haiged, VES – ventrikulaarse ekstrasüstooliaga haiged, PCI – müokardiinfarkti põdenud haiged, RR – hüpertooniatõbe põdevad haiged.

Kõigile uuritavatele tehti 24 tunni ambulatoorne EKG monitorjälgimine (Holteri monitooring) Tallinna Diagnostikakeskuses. Kasutati firma Rozinn (USA) kolmekanalist jälgimissüsteemi modifitseeritud lülitustega II, V1 ja V5. EKG signaali mõõtmisagedus (*sampling rate*) oli 180 Hz ja signaali ajaline lahutusvõime (*resolving power*) 6 ms. Kasutades komertstarkvara, toimus rütmihäirete ning artefaktide elimineerimine kardioloogi poolt enne RR-intervallide määramist (NN). Andmete analüüsimisel rakendati 24 tunni vältel registreeritud parameetreid. Andmeid töödeldi vastavalt joonisel 1 esitatud skeemile.

Uuriti vähese muutlikkusega perioodide pikkusjaotust (17). Esmalt tehti kindlaks väikse muutlikkusega intervalli kui sellise intervalli, mille suhteline erinevus libisevast keskmisest on suurem kui teatav fikseeritud väärtus  $\delta_0$ . Libisev keskmine leitakse lühiajalise, 5sekundilise aknaga; allpool toodud tulemuste puhul on kasutatud väärtust  $\delta_0 = 5\%$ . Väikse muutlikkusega perioodiks nimetame järjestikuste väikse muutlikkusega intervallide hulka (s.t suure muutlikkusega intervall lõpetab väikse muutlikkusega perioodi). Järjestades väikse muutlikkusega perioodid pikkuse I järgi (kus I on perioodis sisalduvate intervallide arv) ning omistades igale perioodile järjekorranumbri r (nii et pikim periood omab järjekorranumbrit r = 1), saame sõltuvuse r(I). Joonisel 2 on toodud see sõltuvus logaritmilises teljestikus, kus astmeseadusele  $r = A I^\gamma$  vastaks sirgjoon (sirge tõus on määratud astmenäitajaga  $\gamma$ ). Paljudel patsientidel ongi väikse muutlikkusega perioodide pikkusjaotuseks astmeseadus, kuid sageli on sellest ka

**Tabel 2. p-väärtused vastavalt Studenti testile**

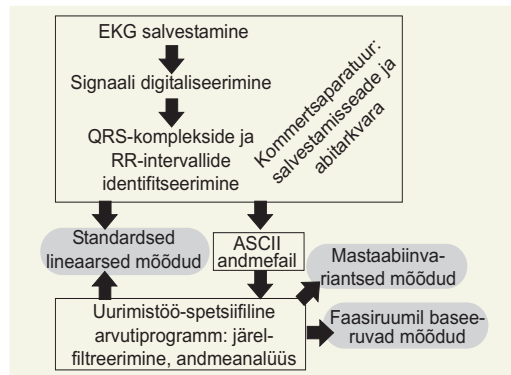
p (%)	Terved	IHD	SND	VES	PCI	RR	
Terved	B	A	0,06	17,21	0,02	0,07	1,59
IHD			0,36	2,85	96,79	97,62	21,93
SND			2,99	59,10	2,10	3,04	25,77
VES			0,08	91,60	63,79	94,18	17,59
PCI			25,27	21,61	46,37	22,89	22,50
RR			0,14	73,57	77,69	80,49	28,90
Terved	D	C	7,01	10,01	0,01	0,98	4,34
IHD			3,89	2,70	45,88	62,20	74,98
SND			0,64	0,10	1,44	3,40	3,23
VES			8,83	64,71	0,15	3,46	16,26
PCI			14,93	0,99	3,31	1,98	12,63
RR			21,58	1,07	1,94	2,38	70,25

Kolmnurgas A toodud arvud vastavad karakteristikule  $\ln(l_{end})$ , kolmnurgas B  $\ln(r_{max})$ -le, kolmnurgas C pnn50-le ja kolmnurgas D SDNN-le. Arvu taust on hall siis, kui modifitseeritud Bonferroni meetodi järgi korrigeeritud p-väärtus jääb alla 10%.

märgatavaid kõrvalekaldeid (vt jn 2). Selgub, et astmeseaduse olemasolu või selle puudumine ei ole diagnoosiga märkimisväärses korrelatsioonis, vaid sõltub eeskätt patsiendi igapäevastest tegevustest ja harjumustest – sellest, millises vahekorras on kehaliselt aktiivne tegevus, istumine, söömine, lamamine jm (vt ka 18); siiski peitub vaadeldavas jaotusseaduses ka olulist diagnostilist informatsiooni. Loomulikult mõjutavad igapäevased harjumused ka kõiki teisi eelmainitud mittelinearsete mõõte, see asjaolu on aga sageli jäänud piisava tähelepanuta. Võib öelda, et teatud SLM mõõt on seda parem, mida tundlikum on see patoloogiate suhtes ning mida vähem tundlik patsiendi igapäevaste harjumuste ja tegevuste suhtes.

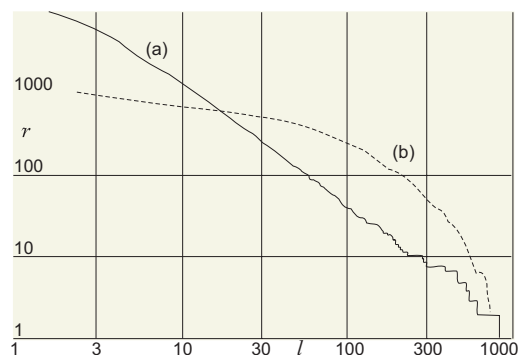
### Uurimistulemused ja arutelu

Tabelis 2 on toodud Studenti testi tulemused väikse muutlikkusega perioodide jaotust kirjeldavate parameetrite  $\ln(l_{end})$  ja  $\ln(r_{max})$  järgi (tegemist on naturaallogaritmidega suurusest  $l_{end}$  ja  $r_{max}$ ; esimene neist on logaritmilises teljestikus lineaarse osa lõpp-punkti l-koordinaat, teine aga suurim järjekorranumber, mis on seda väiksem, mida rohkem on väikse muutlikkusega pikki perioode). Võrdluseks on toodud kaks lineaarset karakteristikut, pnn50 ja SDNN. Võtmaks arvesse nn nullhüpoteesi võimalikkust (reaalset korrelatsiooni pole, väikesed



**Joonis 1. Mittelineaarsete karakteristikute uurimisel kasutatav andmetöötluse tüüpskeem.**

p-väärtused on juhuslik tulemus: kui on arvatud palju p-väärtusi, siis need jaotuvad ühtlaselt skaalal nullist üheni ning seega on mõned neist üsna väikesed) on rakendatud modifitseeritud Bonferroni korrigeerimise, kus korrigeeritud p-väärtuse leidmiseks korrutatakse algne p-väärtus testide arvuga (siin 60) ning jagatakse n-ga, kus n näitab mitmes väiksusel on antud p-väärtus. Tabelis tähistab hall taust seda, et korrigeeritud p-väärtus on alla 10%. Et Studenti test eeldab normaaljaotust, siis kontrolliti, kas see eeldus on põhjendatud. Selleks arvutati vaadeldud suuruste jaotuse asümmeetria ja ekstsess. Tulemused näitasid, et normaaljaotus on tõepoolest piisavalt heaks



**Joonis 2. Madala muutlikkusega perioodide järjekorranumbri r sõltuvus pikkusest l on esitatud logaritmilises teljestikus. Patsiendil (a) on tegemist astmeseadusega (graafik on lähedane sirgjoonele), patsiendil (b) on aga märgata olulist kõrvalekallet astmeseadusest.**

aproksimatsiooniks (näiteks tervete rühma ja suuruse  $\ln(I_{\text{end}})$  korral oli asümmeetria 0,24 ja asümmeetria -0,58).

Nagu tabelist näha, võimaldavad vaadeldud mittelineaarsete suurused eristada tervete rühma kõigist teistest rühmadest peale SND-grupi. Samal ajal võimaldasid klassikalised meetodid eristada just nimelt SND-rühma tervetest (ja mõnest patoloogiast – IHD ja VES rühmast). Niisiis võib vaadeldud lähtematerjali põhjal väita, et väikse muutlikkusega perioodide jaotusseadus pakub võrreldes klassikaliste SLM karakteristikutega olulist lisainformatsiooni, võimaldades eristada eeskätt just terveid patsiente.

### Kokkuvõte

Mittelineaarsete SLM karakteristikute hulgas on kahtlemata väga perspektiivikaid suurusi (nii prognostilisi kui ka diagnostilisi eesmärke silmas

pidades). Osa neist valgustavad täiesti uusi SLM aspekte, osa aga dubleerivad suures osas lineaarsete mõõtude poolt pakutavat infot (võimalik, et pakuvad siiski veidi paremat patoloogiatesse puutuva ja patsiendispetsiifilise info suhet just tänu peenviimistletud matemaatilisele käsitlusele). Kliinilised rakendused on takerdunud sellele, et pole tehtud piisavalt laiaulatuslikke ja homogeenseid patsiendirühmi hõlmavaid uuringuid. Väikse muutlikkusega perioodide jaotust kirjeldavad suurused kuuluvad diagnostiliselt perspektiivsete karakteristikute hulka, mille edasisel uurimisel tuleks keskenduda 1) prognostilisele infarktjärgsete patsientide juures; 2) suuruse  $\ln(I_{\text{end}})$  jaoks lihtsamini arvatava alternatiivi otsimisele; 3) laiemate patsiendigruppide vaatlemisele.

**Tänuavaldus.** Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond (tehnikateaduste grant nr 4151).

### Kirjandus

1. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043–65.
2. Ristimäe T, Teesalu R. Südame löögisageduse muutlikkus. *Eesti Arst* 1999;1:34–40.
3. West BJ, Goldberger AL, Roemer G, Bhargava V. Nonlinear dynamics of the heartbeat. 1. The av junction: passive conduct on active oscillator. *Physica D* 1985; 17:198–206.
4. Engelbrecht J, Kongas O. Driven oscillators in modelling of heart dynamics. *Applicable Anal.* 1995;57:119–44.
5. Babloyantz A, Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern.* 1988;58:203–11.
6. Zebrowski JJ, Poplawska W, Baranowski R, Buchner T. Symbolic dynamics and complexity in a physiological time series. *Chaos, Solitons, Fractals* 2000;11:1061–75.
7. Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Log-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys Rev Lett* 1993;70:1343–7.
8. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;5:82–7.
9. Ashkenazy Y, Lewkowicz M, Levitan J, Moelgaard H, Bloch Thomsen PE, Saermark K. Discrimination of the healthy and sick cardiac autonomic nervous system by a new wavelet analysis of heartbeat intervals. *Fractals* 1998;6:197–203.
10. Ivanov PCh, Rosenblum MG, Amaral LAN, Struzik Z, Havlin S, Goldberger AL, Stanley HE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature* 1999;399:461–5.
11. Amaral LAN, Goldberger AL, Ivanov PCh, Stanley HE. Scale-independent measures and pathologic cardiac dynamics. *Phys Rev Lett* 1998;81:2388–91.
12. Lin DC, Hughson RL. Modeling Heart Rate Variability in Healthy Humans: A Turbulence Analogy. *Phys Rev Lett* 2001;86:1650–3.
13. Costa M, Goldberger AL, Peng C-K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett* 2002;89:068102–1–4.
14. Thurner S, Feurstein MC, Teich MC. Multiresolution wavelet analysis of heartbeat intervals discriminates healthy patients from those with cardiac pathology. *Phys Rev Lett* 1998;80:1544–7.
15. Saermark K *et al.* Comparison of recent methods of analyzing heart rate variability. *Fractals* 2000;8:315–22.
16. Bernaola-Galván P, Ivanov PCh, Amaral LAN, Stanley HE. Scale invariance in the nonstationarity of human heart rate. *Phys Rev Lett* 2001;87:168105–14.

17. Kalda J, Säkki M, Vainu M, Laan M. Zipf's law in human heartbeat dynamics. e-print 2001; physics/0110075 (<http://arxiv.org/abs/physics/0110075>, 4 pages).
18. Struzik ZR. Revealing local variability properties of human heartbeat intervals with the local effective hölder exponent. *Fractals* 2001;9:77-93.
19. De Vito G, Galloway SDR, Nimmo MA, Maas P, McMurray JJV. Effects on central sympathetic inhibition on heart rate variability during steady-state exercise in healthy humans. *Clin Physiol & Func Im* 2002;22:32-38.
20. Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability - a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 2002;27:85-92.
21. Pikkujamsa S, Makikallio T, Sourander L et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999;100:393-99.
22. Pincus SM, Viscarello RR. Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:249-55.
23. Groome L, Mooney D, Holland S, Smith L, Atterbury J, Loizou P. Human fetuses have nonlinear cardiac dynamics. *J Appl Physiol*. 1999;87;2:530-37.
24. Lake D, Richman J, Griffin P, Morman R. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:789-97.
25. Yeragani VK, Radhakrishna RKA, Tancer M, Uhde T. Nonlinear measures of respiration: Respiratory irregularity and increased chaos of respiration in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46;3:111-20.
26. Sosnowski M, MacFarlane PW, Czyz Z, Skrzypek-Wanha J, Boczkowska-Gaika E, Tendera M. Age-adjustment of HRV measures and its prognostic value for risk assessment in patients late after myocardial infarction. *Inter J Cardiol* 2002;86(2-3):249-58.
27. Perkiomäki J, Zareba W, Daubert J, Couderc JP, Corsello A, Kremer K. Fractal correlation properties of heart rate dynamics and adverse events in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2001;88:17-22.

## Summary

### Nonlinear methods of heart rate variability in patients with heart disease using ambulatory ECG monitoring

Heart rate and heart rate variability are important tools used in patients with heart disease for obtaining diagnostic and prognostic information. So far mainly standardized linear methods of heart rate variability have been employed in clinical practice. The present

article reviews the nonlinear aspects of heart rate variability and presents the results of the authors' studies based on nonlinear methods of heart rate variability in patients with heart disease.

meelis@dk.ee