

**Jakub RADLIŃSKI, Zbigniew BARAN, Waldemar TOMALAK**

ZAKŁAD FIZJOPATOLOGII UKŁADU ODDYCHANIA, INSTYTUT GRUŹLICY I CHOROÓB PŁUC, ODDZIAŁ W RABCE-ZDROJU,  
ul. Prof. Jana Rudnika 3b, 34-700 Rabka - Zdrój

## Analiza wpływu wybranych czynników na entropię wieloskalową rytmu pracy serca w populacji badanych pochodzącej z laboratorium snu

**Dr n. tech. Jakub RADLIŃSKI**

Absolwent Wydziału Matematyki i Fizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego kierunku informatyka. Doktoryzował się w zakresie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej w Instytucie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN. Obecnie pracownik Zakładu Fizjopatologii Układu Oddychania. Jego zainteresowania naukowe obejmują techniki analizy sygnałów rejestrowanych w czasie snu, techniki pomiaru własności oddechowych, zastosowanie metod dynamiki nieliniowej oraz algorytmów ewolucyjnych w analizie danych pomiarowych.

e-mail: jradlins@zpigichp.edu.pl



**Lek. med. Zbigniew BARAN**

Absolwent Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, po uzyskaniu dyplomu i odbyciu stażu pracownik Oddziału Laryngologii Instytutu Gruźlicy Chorób Płuc Oddziału w Rabce - Zdroju. Specjalista II stopnia z otorynolaryngologii. Zainteresowania zawodowe skupiają się wokół zaburzeń oddychania w czasie snu.

e-mail: zbaran@zpigichp.edu.pl



### Streszczenie

Celem pracy jest wstępna analiza wpływu czynników: fizjologicznego – wieku oraz chorobowych – zaburzeń oddychania, na entropię wieloskalową (Multiscale Entropy) rytmu pracy serca. W pracy dokonano analizy wpływu wieku na dwóch szerokich grupach badanych: osobach zdrowych (wiek od 1,5 do 63 lat) oraz grupie w wąskim przedziale wiekowym (40-50 lat) o różnym zakresie występowania zaburzeń oddychania w czasie snu (wskaźnik liczby zaburzeń oddychania RDI – Respiratory Disturbance Index 0,5 – 111 1/h). Wykazano wpływ wieku na wartość entropii (zmniejszanie), szczególnie w grupie osób dorosłych, oraz wpływ zaburzeń oddychania i zjawisk im towarzyszących (wybudzenia).

**Słowa kluczowe:** entropia, entropia wieloskalowa, rytm pracy serca, EKG, zaburzenia oddychania.

### Multiscale entropy analysis of the influence of selected factors on heart rate time series in sleep laboratory based cohort

#### Abstract

High costs and complication of standard polysomnography (PSG) lead to attempts to develop cheaper and less complicated methods. The analysis of heart rate complexity using non-linear dynamics methods seems to be promising, however the dynamics of heart rate is biased by several physiological factors. The aim of that study was to check the influence of a physiological factor – age and of respiratory disorders during sleep on heart rate variability analysed by multiscale entropy (MSE). The two groups were selected from archived measurements from the Sleep Laboratory of Institute for TBC and Lung Diseases Rabka Branch: a healthy group and a group of semi-constant age but without limitations to those disorders (Table 1). In both groups the full night diagnostics PSG according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) rules was performed. The R-R intervals were detected in the recorded ECG signal (250Hz), and the multiscale entropy (Goldberg's MSE) was calculated. We found high correlation between the entropy and age (Figs. 1, 2, 3) in adults, however in the children group (age<15) there was no such relation. Similar results were found in analysis of the influence of respiratory disorders on the RR time series entropy (Figs. 4, 5, 6, 7). The results lead to a conclusion that heart rate complexity described with use of the MSE analysis is strongly biased by age. MSE could also detect changes in RR time series associated with respiratory disorders during sleep. The further investigations should

**Dr hab. inż. Waldemar TOMALAK**

Profesor w IGiChP Oddział w Rabce Zdroju, kierownik Zakładu Fizjopatologii Układu Oddychania. Zainteresowania naukowe obejmują: techniki pomiarowe stosowane w badaniach diagnostycznych układu oddechowego; jakość badań diagnostycznych; modelowanie układu oddechowego; epidemiologię, diagnostykę i leczenie chorób układu oddechowego i zaburzeń oddychania; nieliniowe techniki pomiarów własności układu oddechowego ze szczególnym uwzględnieniem badań u dzieci.

e-mail: wtomalak@zpigichp.edu.pl



be performed to explain the lack of correlation between the age and RR time series entropy in a children subgroup.

**Keywords:** entropy, multiscale entropy, heart rate, ECG, respiratory disorders.

### 1. Wprowadzenie

Analiza zmienności rytmu pracy serca jest często stosowanym wskaźnikiem diagnostycznym o uznanej wartości, umożliwiającym badanie autonomicznej regulacji układu krążenia [1, 2]. Obecnie wiadomo, że zredukowana zmienność pracy serca wskazuje wpływ różnych czynników, takich jak procesy chorobowe czy starzenie się organizmu. Najszerzej stosowane dotychczas podejście opiera się na wylczeniu typowych wskaźników (odchylenia standardowe) czy widma sygnału [3]. Pomimo stosowania różnych, nieraz zaawansowanych metod, klasyczne podejście ma swoje wady. Jedną z podstawowych jest problem różnic pomiędzy złożonością i zmiennością sygnału – klasyczne podejścia często utożsamiają zmienność ze złożonością, natomiast w systemach biologicznych złożoność niesie podstawowe informacje, a jej obniżenie związane jest z degradacją systemu [4].

Rozwiązaniem może być zastosowanie narzędzi dynamiki nieliniowej [5, 6] takich jak wymiary fraktalne czy entropie.

#### Rytm pracy serca

Ośrodkiem narzucającym rytm pracy serca jest węzeł zatokowo-przedsiolkowy, który inicjuje skurcz przedsionków rozpoczynających cykl pracy serca. Dalej sygnał przekazywany jest przez węzeł przedsionkowo-komorowy i układ His-Purkinje, inicjując i synchronizując skurcz komór. Zarówno fazy skurczu tkanek (ich depolaryzacja) jak i późniejszy rozkurcz (repolaryzacja) rejestrowane są w zapisie EKG. W zapisie tym wyróżniamy różne punkty charakterystyczne (P,Q,R,S,T) związane z aktywacją poszczególnych ośrodków i układów w sercu. Charakterystyczne na pierwszy rzut oka są kompleksy QRS, z najbardziej widocznym załamkiem R – wysoką wąską szpiłą odpowiadającą skurczowi komór. Rytm pracy serca określa się jako szereg odstępów czasowych pomiędzy załawkami R (RR). Rytm ten podlega drobnym fluktuacjom z nie do końca poznanych przyczyn, natomiast intensywne zmiany rytmu są związane z wysiłkiem lub procesami chorobowymi. Podobnie zmienność rytmu pracy serca maleje w trakcie procesów patologicznych, wysiłku, czy też starzenia.

#### Entropia i entropia wieloskalowa

Entropia jest pojęciem pochodzącym z termodynamiki i określającym stopień nieuporządkowania układu. W latach 40 i 50 dokonano uogólnienia pojęcia entropii w związku z wykorzystaniem pojęcia w teorii informacji, zakładając, że entropia może

charakteryzować również pojemność informacyjną sygnału. Największy wkład miały prace Shannona, Renyi i Kołmogorowa.

Jednym z częściej stosowanych algorytmów służących do oszacowania entropii w sposób zgodny z entropią metryczną Kołmogorow-Sinai jest algorytm zaproponowany w latach 90-tych przez Pincusa [7,8] określany jako „approximate entropy” (AE). AE mierzy regularność sygnału w sposób bliski do entropii w sensie Kołmogorowa. Ogólnie rzecz biorąc dla zbioru  $N$  punktów, rodzina statystyk  $AE(m,r,N)$  jest w przybliżeniu równa ujemnemu logarytmowi naturalnemu z prawdopodobieństwa warunkowego, że dwie sekwencje, które są podobne dla  $m$  punktów pozostaną podobne z tolerancją  $r$  w następnym punkcie. W związku z tym niskie wartości AE odzwierciedlają wysoką regularność w zbiorze punktów. Niestety AE wykazuje wady:

1. Zliczanie elementów samopodobnych, co może zniekształcać wynik.
2. Wartość AE jest silnie zależna od długości serii danych – dla małych  $N$  wartości są mocno zaniżone.
3. Brak też względnej zgodności, tj. przy porównywaniu dwóch szeregów czasowych jest ona bardzo wrażliwa na zmiany parametrów.

Propozycją mającą zlikwidować powyższe wady jest entropia „próbkowana” (Sample Entropy – SE) [9]. Zdaniem twórców lepiej nadaje się ona do analizy sygnałów pochodzenia biologicznego.

Powyższe podejścia zapewniają analizę zjawisk, które uwidaczniają się w krótkim horyzoncie czasowym, w analizie rytmu pracy serca w zakresie zmian pomiędzy poszczególnymi interwałami RR. Aby umożliwić kompleksową analizę zagadnienia Costa i Goldberg zaproponowali w 2002 obliczanie entropii wieloskalowej (Multiscale Entropy – MSE) [10, 11]. W metodzie tej entropię liczymy dla zagregowanych punktów sygnału w wybranych skalach  $s = 1 \dots S$ . Dla każdej skali tworzymy nowy sygnał którego wartościami są średnie arytmetyczne podzbiorów punktów o długości  $s$ .

Dla sygnału utworzonego dla każdej skali  $s$  liczymy entropię sygnału  $SE(s)$ . Zastosowanie powyższego zabiegu umożliwia śledzenie zmian entropii sygnału zarówno w skali szybkich zmian (niskie wartości współczynnika skali) jak i zmian długofalowych (wysokie wartości współczynnika skali).

Już cytowane powyżej artykuły wprowadzające algorytmy obliczania entropii wskazywały na możliwość zastosowania entropii do analizy rytmu pracy serca. Do tej pory zagadnienie było analizowane wielokrotnie, badano wpływ wieku i zaburzeń kardiologicznych [12, 13, 14], możliwość wykorzystania rytmu pracy serca uzyskanego z zapisu fali pletyzmograficznej tętna do szacowania zaburzeń oddychania w czasie snu [15], szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego według skali SCORE [16] czy nawet przewidywania zgonu u pacjentów w stanie krytycznym [17].

### Zaburzenia oddychania w czasie snu

Chorobę polegającą na pojawianiu się w czasie snu epizodów słyceń i zatrzymań oddychania, którym towarzyszą spadki wysycenia krwi tlenem oraz wybudzenia, określamy jako Obturacyjny Bezdech Śródsenny (OBS) [18, 19]. Podstawowym parametrem służącym do diagnostyki OBS jest liczba zaobserwowanych zaburzeń oddychania na godzinę snu pacjenta, tzw. wskaźnik RDI (Respiratory Disturbance Index), dla oceny stanu pacjenta stosuje się również wskaźniki oparte na liczbie obniżenia wysycenia krwi tlenem (ODI) czy wybudzeń (AI). OBS jest obserwowany u ponad 4% dorosłych mężczyzn i 2% kobiet w populacji. Epizody zaburzeń oddychania prowadzą do wybudzeń, podczas których następuje akceleracja rytmu pracy serca oraz zwiększenie ciśnienia krwi. Najważniejszym następstwem choroby jest fragmentacja snu prowadząca do zaburzeń jego architektury, a w konsekwencji do dolegliwości takich jak problemy z koncentracją i pamięcią krótkoterminową oraz nadmierną sennością dzienną. Diagnostyka OBS wymaga obecnie kosztownego i skomplikowanego badania jakim jest pełna polisomnografia, stąd poszukiwanie wspomnianych powyżej, nowych metod szacowania obecności zaburzeń oddychania w czasie snu. Wykorzystanie analizy rytmu pracy

serca (pochodzącego z zapisów EKG lub analizy pulsu) wygląda obiecująco, wymaga jednak oceny wpływu różnych czynników fizjologicznych i patologicznych.

## 2. Materiał i metody

Badanie było prowadzone w sposób retrospektywny, ze zbiorów danych zgromadzonych w Pracowni Polisomnografii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce wyselekcjonowano dwie grupy pacjentów:

1. Grupa „zdrowych” w rozumieniu niewystępowania u nich kwalifikowanych zaburzeń oddychania w czasie snu ( $RDI < 5$ , u dzieci  $RDI < 1$ ).
2. Grupa „czterdziestolatków” (osób od 40 do 50 roku życia) wybranych bez względu na rozpoznane zaburzenia oddychania w czasie snu.

Charakterystykę obu grup przedstawia tabela 1.

U wszystkich badanych wykonano pełną polisomnografię (AASM 2007) obejmującą rejestrację EEG, EOG, napięcie mięśni (EMG) podbródkowych i mięśni łydek, EKG, ciśnienie powietrza w wylocie dróg oddechowych, przepływ powietrza metodą termiczną, ruchy oddechowe brzucha i klatki piersiowej, pozycję ciała, wysycenie krwi tlenem, dźwięki chrapania. Wszystkie zapisy PSG były ręcznie oceniane przez wykwalifikowaną osobę zgodnie z międzynarodowymi kryteriami. Podstawowe wskaźniki takie jak AHI (wskaźnik zatrzymań i słyceń oddychania), ODI (wskaźnik desaturacji), AI (wskaźnik wybudzeń) zostały wyrażone jako liczba zdarzeń na godzinę snu. Zarejestrowany sygnał EKG (250Hz) został przeanalizowany za pomocą oprogramowania utworzonego w systemie Scilab, z wykorzystaniem biblioteki WFDB [20]. Interwały R-R zostały wyznaczone na podstawie oznaczonych fal R w programie ECGPUWAVE [21, 22]. Sygnałem wejściowym dla dalszych obliczeń był zbiór danych złożony z interwałów R-R, dla ciągów których wyliczono entropię wieloskalową (MSE) w ujęciu Goldberga w zakresie skal 1-20 ( $m=2$ ,  $r=0,15$ ).

Tab. 1. Charakterystyka badanych grup  
Tab. 1. Characteristic of the examined groups

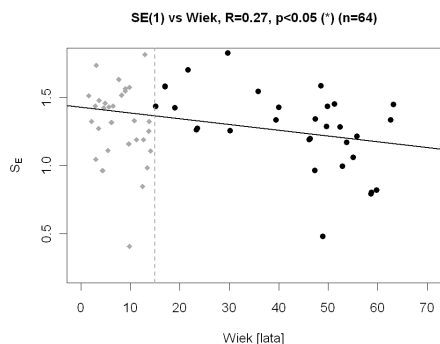
	Grupa „zdrowych”	Grupa „czterdziestolatków”
Liczba badanych	64	52
Płeć	36 M, 28 K	44M, 8K
Wiek [lata] zakres średnia $\pm$ sd	1,5 – 63 25,2 $\pm$ 20	40 – 49,9 45,8 $\pm$ 3
RDI [1/h] zakres średnia $\pm$ sd	0 – 4,9 1,9 $\pm$ 1,5	0,5 – 111 42 $\pm$ 35

## 3. Wyniki

Podstawowym zagadnieniem, które interesowało badających, była kwestia wpływu wieku na wartość entropii w poszczególnych skalach, zwłaszcza entropii w skali 1 odpowiadającej klasycznie rozumianej dynamice pracy serca (beat-to-beat). Przeprowadzona analiza korelacji dla całej grupy wykazała, że taki związek istnieje ( $R=0,27$ ,  $p < 0,05$ ) (rysunek 1), jednakże zauważono wyraźny podział wartości na dwie grupy: dzieci i młodzieży (do ok. 15 roku życia) oraz dorosłych.

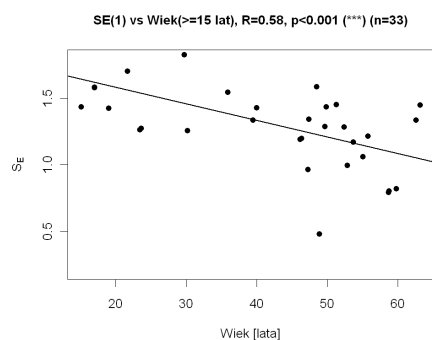
Ograniczenie grupy do osób o wieku  $> 15$  lat zwiększyło korelację do poziomu  $R=0,58$ ,  $p < 0,001$ .

Podobny związek, o malejącej istotności statystycznej, zaobserwowano dla skal entropii  $< 6$ . W celu zobrazowania zmian entropii z wiekiem w sposób reprezentatywny dla entropii wieloskalowej czyli umożliwiającym zaobserwowanie zmiany na poziomie różnych skal, wybrano dwie równoliczne grupy badanych, pierwszą o wieku mniejszym od 1 kwartyla, a drugą o wieku większym od 2 kwartyla. Porównanie obydwu obrazuje rysunek 3.



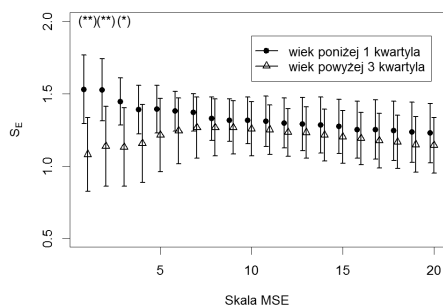
Rys. 1. Związek pomiędzy SE(1) interwałów RR a wiekiem badanych. Widać wyraźnie różnicę się grupę dzieci (wiek <15 lat)

Fig. 1. Correlation between SE(1) of RR intervals and age. The difference of child group (grey dotted age <15 years) is clearly visible



Rys. 2. Zmiana entropii SE(1) interwałów RR z wiekiem badanych dla dorosłych (wiek  $\geq 15$  lat)

Fig. 2. Decrease in the entropy SE(1) RR intervals with age (for age  $\geq 15$  years)



Rys. 3. Analiza za pomocą entropii wieloskalowej (skala 1 – 20) interwałów RR dla grup wiekowych (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )

Fig. 3. MSE (scale 1-20) analysis of RR intervals for age groups (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )

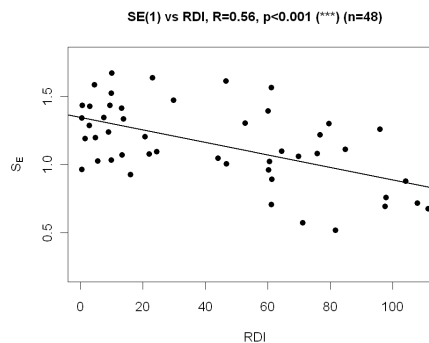
Można zaobserwować różnice zarówno w poziomie entropii dla obu grup (istotne statystycznie dla skal 1-3) jak i różnice w kształcie krzywej.

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że istnieje wpływ wieku na wartość entropii rytmu pracy serca. Aby sprawdzić obecność wpływu innych czynników, w tym przypadku zaburzeń oddychania w czasie snu, należy starać się wpływ wieku wyeliminować. W tym celu przeprowadzono analizę na grupie pacjentów o stosunkowo wąskim przedziale wiekowym (10 lat) od 40 do 50 roku życia.

Analogicznie jak w poprzednim przypadku rozpoczęto od analizy związku entropii w skali 1 SE(1) z poziomem wskaźnika RDI. Odnotowano związek pomiędzy wartością RDI a entropią rytmu pracy serca, dla skali 1 i całej grupy  $R=0,43$ ,  $p < 0,005$ . Zauważono jednak u 4 badanych wyraźnie niższe wartości entropii – po dokładnym sprawdzeniu danych medycznych okazało się, że mają oni rozpoznane schorzenia kardiologiczne. Po ich usunięciu kore-

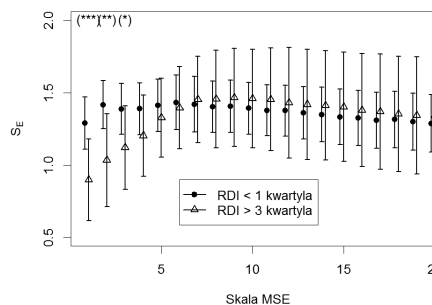
lacja pomiędzy RDI a entropią rytmu pracy serca, dla skali 1 wzrosła:  $R=0,56$ ,  $p < 0,001$  (rysunek 4).

Dzieląc grupę pod względem kwartyli dla RDI, uzyskano możliwość reprezentacji zmian dla wszystkich skal entropii (rysunek 5).



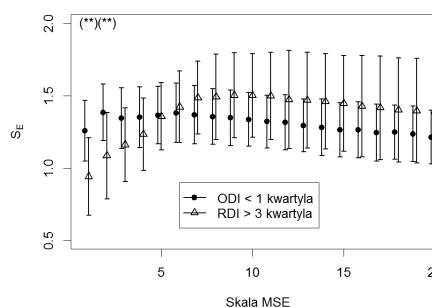
Rys. 4. Zmiana entropii SE(1) interwałów RR ze zwiększeniem wskaźnika częstości zaburzeń oddychania RDI

Fig. 4. Decrease in the entropy SE(1) RR intervals with increase in RDI



Rys. 5. Analiza za pomocą entropii wieloskalowej (skala 1 – 20) interwałów RR grup podzielonych wg wskaźnika RDI w skalach entropii 1-20 (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )

Fig. 5. MSE (scale 1-20) analysis of RR intervals for RDI groups (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )



Rys. 6. Analiza za pomocą entropii wieloskalowej (skala 1 – 20) interwałów RR grup podzielonych wg wskaźnika ODI w skalach entropii 1-20 (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )

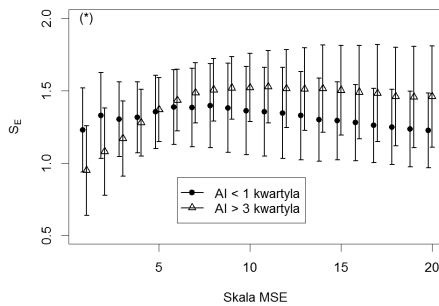
Fig. 6. MSE (scale 1-20) analysis of RR intervals for ODI groups (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )

Podobną analizę wykonano dla wskaźnika desaturacji ODI (Oxygen Desaturation Index – liczba kwalifikowanych spadków wysycenia krwi tlenem na godzinę snu) oraz wskaźnika AI (Arousal Index – liczba wybudzeń na godzinę snu). Rezultaty przedstawiono na rysunkach 6 i 7.

#### 4. Dyskusja

Zaobserwowane zmiany entropii polegające na jej obniżaniu wraz z wiekiem w grupie dorosłych są zgodne z dotychczasowymi doniesieniami i teorią [11, 12, 13, 14]. Pewnym zaskoczeniem jest brak

takiego związku oraz wyraźna separacja grupy dziecięcej (wiek <15 lat). Obecnie autorzy nie są w stanie podać wytłumaczenia tego fenomenu, konieczne są znacznie bardziej szczegółowe badania obejmujące szerszą populację (populacja pacjentów laboratorium snu jest z konieczności populacją w pewien sposób profilowaną).



Rys. 7. Analiza za pomocą entropii wieloskalowej (skala 1–20) interwałów RR grup podzielonych wg wskaźnika AI w skalach entropii 1-20 (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )

Fig. 7. MSE (scale 1-20) analysis of RR intervals for AI groups (t-test: \* -  $p < 0.05$ , \*\* -  $p < 0.01$ , \*\*\* -  $p < 0.001$ )

Analiza wpływu zaburzeń oddychania w czasie snu wskazuje na wpływ tychże na entropię rytmu pracy serca. Im cięższa choroba (reprezentowana przez wskaźnik RDI) tym entropia niższa. Wskazuje to na negatywny wpływ zaburzeń oddychania na pracę serca, co jest znanym zjawiskiem – Obturacyjny Bezdech Senny jest istotnym czynnikiem ryzyka dla chorób sercowo-naczyniowych. Zwraca uwagę zmiana kształtu krzywej w zależności od skali entropii, dla niskich wartości skali wzrost wartości wskaźników RDI, ODI, AI powodował zmniejszenie entropii rytmu pracy serca, dla wyższych wiązał się z jej wzrostem. Najlepiej widoczne jest to dla wskaźnika AI reprezentującego liczbę wybudzeń na godzinę snu, pomimo braku istotności statystycznej. Wytłumaczeniem tego zjawiska jest fakt akceleracji rytmu pracy serca podczas wybudzeń, które to okresy stanowią powtarzalne wzorce mogące wprowadzać dodatkową złożoność widoczną w większych skalach MSE. Ponieważ nie każde zdarzenie oddechowe, czy też desaturacja kończy się wybudzeniem efekt ten jest słabiej widoczny w odniesieniu do wskaźników RDI i ODI. Ciekawym jest, że w badaniu [23] wykazano, że eliminacja zaburzeń oddychania w czasie snu (RDI) za pomocą terapii CPAP widoczna jest w analizie rytmu pracy serca za pomocą MSE w jej większych skalach (powyżej skali 10), natomiast nie zanotowano zmian w niższych wartościach skali. Brak zmian w niższych wartościach skali (których obecność sugerowałyby wyniki niniejszej pracy) jest łatwo wytłumaczalnym faktem, że badanie odbywało się w warunkach ustalania ciśnienia czyli praktycznie pierwszej nocy terapii – można wnioskować, że poprawa czynności układu krążenia dokonują się po dłuższym okresie terapii.

## 5. Wnioski

Przedstawione wyniki prowadzą do następujących wniosków:

1. Wyniki są zgodne z przewidywaniami oraz teorią mówiącą o zmniejszaniu się dynamiki zmian rytmu pracy serca wraz z wiekiem w grupie osób starszych niż 15 lat. Oznacza to, że analizując wpływ innych czynników na entropię rytmu pracy serca należy wziąć pod uwagę wiek.
2. Dla podgrupy dziecięcej nie odnotowano związków entropii SE(1) z wiekiem.
3. Zaburzenia oddychania w czasie snu wpływają negatywnie na dynamikę (złożoność) rytmu pracy serca, dla osób z większym RDI entropia w małych skalach jest mniejsza. Widoczny jest także efekt okresowej akceleracji rytmu pracy serca towarzyszącej wybudzeniom, aczkolwiek nie jest on istotny statystycznie.

Brak odnotowanych zmian SE(1) w grupie dziecięcej w stosunku do wieku wskazuje na konieczność dokonania analizy na szerszej grupie, być może wychodzącej poza populację trafiającą do

laboratorium snu, a także o poszerzonej dokumentacji medycznej mogącej dać odpowiedzi na pytanie o wpływ innych schorzeń czy czynników fizjologicznych. Obecnie w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce planowane jest przeprowadzenie tak zdefiniowanego badania na populacji dziecięcej.

## 6. Literatura

- [1] Huikuri H.V.: Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;34:1878-1883.
- [2] Tulppo M., Huikuri H.V.: Origin and significance of heart rate variability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:2278-2280.
- [3] Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology *Circulation* 93, 1043-1065, 1996.
- [4] Goldberger A.L. *Overture: Why is Physiologic Variability Important?*, HRV 2006: Techniques, Applications and Future directions, Boston, April 2006.
- [5] Ott E.: *Chaos w układach dynamicznych*, WNT, Warszawa 1997.
- [6] Kantz H., Schreiber T.: *Nonlinear time series analysis*. Cambridge University Press, Cambridge 2000, 2003.
- [7] Pincus SM.: Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 2297–2301, 1991.
- [8] Pincus SM.: Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 5, 110–117, 1995.
- [9] Richman JS, Moorman JR.: Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy *Am J Physiol Heart Circ* 278, H2039-H2049, 2000.
- [10] Costa M., Goldberger A.L., Peng C.K.: Multiscale entropy analysis of physiologic time series. *Phys Rev Lett* 89, 062102, 2002.
- [11] Costa M., Goldberger A.L., Peng C.K.: Multiscale entropy analysis of biologic signals. *Phys Rev E* 71, 021906, 2005.
- [12] Costa M., Healey JA.: Multiscale Entropy Analysis of Complex Heart Rate Dynamics: Discrimination of Age and Heart Failure Effects. *Computers in Cardiology*, 30:705-708, 2003.
- [13] Viola AU, Tobaldini E, Chellappa SL, Casali KR, Porta A, et al.: Short-Term Complexity of Cardiac Autonomic Control during Sleep: REM as a Potential Risk Factor for Cardiovascular System in Aging. *PLoS ONE* 6(4): e19002. doi:10.1371/journal.pone.0019002, 2011.
- [14] Beckers F., Verheyden B., Aubert AE.: Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:2560-2570, 2006.
- [15] Zamarrón C. et al.: Heart rate regularity analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 10(2):83-9, 2006.
- [16] Radliński J. et al.: Analiza wieloskalowa entropii rytmu pracy serca potencjalnym predyktorem ryzyka sercowo – naczyniowego, *Materiały IX Sympozjum „Modelowanie i Pomiary w Medycynie”*, Wydawnictwo AGH, 83-88, 2009.
- [17] Norris PR, Stein PK, Morris JA Jr: Reduced heart rate multiscale entropy predicts death in critical illness: a study of physiologic complexity in 285 trauma patients. *J Crit Care* 23(3), 399-405, 2008.
- [18] *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual*. 2 ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- [19] Zieliński J., Pływaczewski R., Bednarek M.: *Zaburzenia oddychania w czasie snu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1997, Wydanie II.
- [20] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* 101(23), e215-e220, [Circulation Electronic Pages; <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>]; 2000.
- [21] <http://www.physionet.org/physiotools/wag/ecgppw-1.htm>
- [22] Jan R, Blasi A, Garcia J, and Laguna P.: Evaluation of an automatic threshold based detector of waveform limits in Holter ECG with the QT database. *Computers in Cardiology* 24, 295-298, 1997.
- [23] Radliński J., Tomalak W., Baran Z. Heart rate analysis using multiscale entropy in OSA patients under CPAP treatment – pilot study. *European Respiratory Journal*, 38, suppl. 55: 393, 2011.