

BEATA GRAFF, GRZEGORZ GRAFF, AGNIESZKA KOLESIAK (Gdańsk)

Entropia w badaniach zaburzeń rytmu serca

Streszczenie. Artykuł prezentuje zastosowanie *Approximate Entropy*, będącej miarą stopnia złożoności szeregów czasowych, do analizy zmienności rytmu serca.

Słowa kluczowe: entropia, miary złożoności, chaos, choroby serca, arytmie.

Motto: *Zdrowe serce tańczy, ciężko chore – miarowo maszeruje.*

A. Goldberger

1. Wprowadzenie. Mogłoby się wydawać, że miarowy rytm serca jest stanem najbardziej pożądanym – elektrokardiogram zdrowej osoby zdaje się ujawniać dość regularny typ zachowania pracy serca. Okazuje się jednak, że rzecz ma się dokładnie odwrotnie. Zmienność pracy zdrowego serca cechuje się wysokim stopniem skomplikowania, tyle że fakt ten można zaobserwować dopiero w małej skali rzędu kilku milisekund, niewidocznej gołym okiem na wykresie EKG.

Rodzi się zatem pytanie, w jaki sposób oceniać można stopień utraty złożoności, który stanowi zwiastun choroby. Idealnym rozwiązaniem byłoby znalezienie parametru, który nie tylko odróżnia pacjentów chorych od zdrowych, ale także informuje o stopniu zagrożenia chorobą i pozwala jednoznacznie zidentyfikować rodzaj schorzenia. Takie żądania pozostają na razie w sferze planów, tym niemniej trwają obecnie intensywne badania, których celem jest znalezienie różnorodnych mierników utraty złożoności. Ich stosowanie byłoby możliwe w warunkach klinicznych i byłyby jednocześnie łatwe do zinterpretowania.

Inspiracji w tej kwestii dostarczają przede wszystkim metody dynamiki nieliniowej i teorii chaosu, z którymi w kardiologii intensywnie eksperymentować zaczęto od wczesnych lat 90-tych [3], [5], [6], [7].

Problemy ze znalezieniem odpowiedniego parametru polegają między innymi na tym, że rytm serca nie ma wyłącznie deterministycznego charakteru. Najnowsze badania wskazują, że występuje w nim również pewna składowa losowa [13], której nie można pominąć.

Z tej przyczyny uwaga badaczy skupiła się w ostatnich latach na entropii, dobrze znanej w teorii chaosu jako miernik nieuporządkowania układu. Pewne jej wersje pozwalają także badać złożoność szeregów czasowych bez żadnych wstępnych założeń co do charakteru analizowanego procesu, a więc również w przypadku, gdy zawiera on elementy losowe.

Jednym z takich bardzo obiecujących parametrów jest wprowadzona w 1991 przez Pincusa *Approximate Entropy*, w skrócie *ApEn* (termin nie posiada jeszcze powszechnie przyjętego polskiego odpowiednika). Duża jej wartość odpowiada stanom o wysokiej złożoności, podczas gdy niski jej poziom jest tożsamy z regularnym, „sztywnym” zachowaniem układu. Dodatkowo niewątpliwą jej zaletą, jako narzędzia do oceny stanu zdrowia pacjentów, jest fakt, że daje się ona stosunkowo łatwo obliczyć na podstawie zapisów EKG, oraz że jako pojedyncza liczba, jest łatwa do interpretacji.

Approximate Entropy obliczana dla deterministycznych układów chaotycznych (np. określonych przez równanie logistyczne lub równanie Hénona) jest niższa niż dla procesów losowych, natomiast pośrednie wartości osiągane są dla danych zaczerpniętych z ludzkiego EKG.

Już wkrótce po opublikowaniu pracy Pincusa rozpoczęły się próby wykorzystania *ApEn* w kardiologii. Nowa metoda okazała się skutecznym narzędziem badania zmienności rytmu serca. Między innymi wykazano istotne zmiany *ApEn* poprzedzające wystąpienie zaburzeń rytmu serca, a szczególnie napadów migotania przedsionków [10], [14]. Stwierdzono ponadto przydatność *ApEn* do wykrywania stanu zagrożenia płodu [1], a także do oceny zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby [2]. U chorych z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (urządzeniem do przerywania groźnych dla życia arytmii) *ApEn* pozwala na lepsze rozpoznanie typu arytmii i umożliwia dzięki temu optymalizację zużycia baterii [11].

W dalszej części artykułu przedstawimy konstrukcję *ApEn* oraz zilustrujemy jej przydatność do wczesnego wykrywania stanów patologicznych na przykładzie przewidywania napadów migotania przedsionków.

2. Approximate Entropy. Konstrukcja *ApEn* opiera się na następującej idei: należy wziąć fragment łańcucha danych o ustalonej długości m (zwanego wzorcem) i zliczyć wszystkie fragmenty podobne o tej samej długości (spełniające zadane kryterium podobieństwa r). Entropia określać będzie miarę zmiany ilości fragmentów podobnych przy wydłużeniu wzorca o jeden element.

Dla ustalonej liczby naturalnej N rozpatrujemy skończony ciąg $\{S_n\}_{n=1}^N = (RR(1), RR(2), \dots, RR(N))$. W naszym przypadku jego elementami są odstępy RR , które odpowiadają długościom trwania poszczególnych cykli pracy serca, czyli odstępy pomiędzy kolejnymi uderzeniami serca. Algorytm

obliczania Approximate Entropy przedstawiony zostanie w kilku krokach.

(I) W pierwszym kroku dokonujemy wyboru parametrów $m \in \mathbb{N}$ (*długość wzorca*) i $r \in \mathbb{R}$ (*kryterium podobieństwa*).

(II) Następnie tworzymy wektor $p_m(i)$ o m współrzędnych:

$$(1) \quad p_m(i) = (RR(i), \dots, RR(i + m - 1)),$$

określający fragment m kolejnych elementów wyjściowego ciągu S_N począwszy od miejsca i -tego, oczywiście $i \leq N - m + 1$, bo dla większych i w ciągu $\{S_n\}_{n=1}^N$ nie mieszczą się już żadne fragmenty m elementowe.

(III) Definiujemy teraz zbiór P_m , składający się ze wszystkich wektorów $p_m(i)$ w S_N .

$$(2) \quad P_m = \{p_m(1), p_m(2), \dots, p_m(N - m + 1)\}.$$

(IV) W zbiorze P_m określamy relację r -podobieństwa pomiędzy $p_m(i)$ i $p_m(j)$, gdzie r jest parametrem ustalonym w punkcie (I).

Najpierw definiujemy odległość dwóch wektorów ze zbioru P_m równą największej różnicy (co do modułu) między odpowiednimi współrzędnymi, czyli:

$$(3) \quad d[p_m(i), p_m(j)] = \max_{0 \leq k \leq m-1} \{|RR(i + k) - RR(j + k)|\}.$$

Mówimy, że $p_m(i) \sim p_m(j)$ (są r -podobne) gdy

$$(4) \quad d[p_m(i), p_m(j)] \leq r.$$

(V) Definiujemy kluczowy ciąg $C_i^m(r)$ (przypomnijmy, że m i r są ustalone).

$$(5) \quad C_i^m(r) = \frac{n_i^m(r)}{N - m + 1},$$

gdzie $n_i^m(r)$ – ilość wektorów $p_m(j)$ r -podobnych do $p_m(i)$ w P_m , dla $1 \leq j \leq N - m + 1$.

(VI) Wyznaczamy średnią logarytmów z $C_i^m(r)$, określaną jako $\phi^m(r)$:

$$(6) \quad \phi^m(r) = \frac{\sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r)}{N - m + 1}.$$

(VII) Definiujemy $ApEn$ dla ilości danych N jako różnicę powstałą przy przejściu ze wzorców długości m do $m + 1$:

$$(7) \quad ApEn(m, r, N) = \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r).$$

(VIII) Ostatecznie przyjmujemy:

$$(8) \quad ApEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} ApEn(m, r, N).$$

W praktyce, z uwagi na skończoną ilość danych jakimi dysponujemy, stosuje się wzór (7). Dla dużych N przyjmuje się wówczas $N - m + 1 \approx N - m$

co daje:

$$(9) \quad ApEn(m, r, N) \approx \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \left[-\ln \frac{n_i^{m+1}(r)}{n_i^m(r)} \right].$$

Różnica między wartościami entropii ze wzorów (7) oraz (9) maleje do zera przy wzroście N , gdyż:

$$(10) \quad \left| \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r) - \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \left[-\ln \frac{n_i^{m+1}(r)}{n_i^m(r)} \right] \right| =$$

$$= \left| \frac{1}{(N-m+1)(N-m)} \sum_{i=1}^{N-m} \ln n_i^m(r) - \frac{\ln n_{N-m+1}^m(r)}{N-m+1} + \ln \frac{N-m+1}{N-m} \right|$$

$$\leq \frac{1}{N-m+1} \left| \frac{1}{(N-m)} \sum_{i=1}^{N-m} \ln n_i^m(r) - \ln n_{N-m+1}^m(r) \right| + \ln \frac{N-m+1}{N-m}$$

$$\leq \frac{1}{N-m+1} \max \left[\frac{1}{(N-m)} \sum_{i=1}^{N-m} \ln n_i^m(r), \ln n_{N-m+1}^m(r) \right] + \ln \frac{N-m+1}{N-m}$$

$$\leq \frac{\ln(N-m+1)}{N-m+1} + \ln \frac{N-m+1}{N-m}.$$

W ostatniej nierówności wykorzystaliśmy fakt, że dla każdego i zachodzi: $n_i^m(r) \leq N-m+1$.

Dla dużych wartości $N-m+1$ różnica (10) jest zaniedbywalna, na przykład jest ona mniejsza od 0,05 dla $N-m+1 \geq 115$.

2.1. Przykład. Weźmy ciąg liczbowy $a_1 = 1, a_2 = 2, a_3 = 3, a_4 = 4, a_5 = 5, a_6 = 6, a_7 = 7, a_8 = 8, a_9 = 9, a_{10} = 10$.

(I) Ustalamy $m = 2$ i $r = 2$. Mamy 10 danych, więc $N = 10$.

(II)–(III) Określamy

$$P_2 = \{p_2(1), p_2(2), \dots, p_2(9)\} = \{(1, 2), (2, 3), \dots, (9, 10)\}.$$

(IV) Weźmy $p_2(1)$ i znajdziemy wszystkie wzorce do niego r -podobne, czyli takie $p_2(j)$, dla których

$$d[p_2(1), p_2(j)] = \max_{0 \leq k \leq 1} \{|a_{1+k} - a_{j+k}|\} = \max\{|1 - a_j|, |2 - a_{j+1}|\} \leq 2.$$

Takie wzorce to $p_2(1) = (1, 2)$, $p_2(2) = (2, 3)$, $p_2(3) = (3, 4)$, zatem przy wprowadzonych oznaczeniach $n_1^2 = 3$.

W ten sam sposób znajdujemy wzorce r -podobne do $p_2(2)$

$$p_2(2) = (2, 3) \sim (1, 2) \sim (2, 3) \sim (3, 4) \sim (4, 5),$$

a więc $n_2^2 = 4$.

Po dalszych wyliczeniach otrzymujemy: $n_3^2 = n_4^2 = n_5^2 = n_6^2 = n_7^2 = 5$, $n_8^2 = 4$, $n_9^2 = 3$.

(V) Podstawiając powyższe wyniki do wzoru (5) otrzymujemy:

$$C_i^2(2) = \begin{cases} \frac{3}{9}, & \text{jeżeli } i = 1 \text{ lub } i = 9, \\ \frac{4}{9}, & \text{jeżeli } i = 2 \text{ lub } i = 8, \\ \frac{5}{9}, & \text{jeżeli } 3 \leq i \leq 7. \end{cases}$$

Stąd

$$\phi^2(2) = \frac{\sum_{i=1}^9 \ln C_i^2(2)}{9} = \frac{2 \cdot \ln \frac{3}{9} + 2 \cdot \ln \frac{4}{9} + 5 \cdot \ln \frac{5}{9}}{9} \approx -0,751.$$

Analogicznie wyznaczamy $\phi^{m+1}(r)$, czyli $\phi^3(2)$.

W tym przypadku

$$P_3 = \{p_3(1), p_3(2), \dots, p_3(8)\} = \{(1, 2, 3), (2, 3, 4), \dots, (8, 9, 10)\}.$$

Znajdujemy: $n_2^3 = 4$, $n_3^3 = n_4^3 = n_5^3 = n_6^3 = 5$, $n_7^3 = 4$, $n_8^3 = 3$.

$$C_i^3(2) = \begin{cases} \frac{3}{8}, & \text{jeżeli } i = 1 \text{ lub } i = 8, \\ \frac{4}{8}, & \text{jeżeli } i = 2 \text{ lub } i = 7, \\ \frac{5}{8}, & \text{jeżeli } 3 \leq i \leq 6. \end{cases}$$

Stąd

$$\phi^3(2) = \frac{\sum_{i=1}^8 \ln C_i^3(2)}{8} = \frac{2 \cdot \ln \frac{3}{8} + 2 \cdot \ln \frac{4}{8} + 4 \cdot \ln \frac{5}{8}}{8} \approx -0,654.$$

Ostatecznie zatem:

$$ApEn(2, 2, 10) = \phi^2(2) - \phi^3(2) \approx -0,751 + 0,654 = -0,097.$$

$ApEn$ jest bardzo bliska zeru, co oznacza, że układ nie jest nieuporządkowany.

Stosując natomiast wzór przybliżony

$$ApEn(m, r, N) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \left[-\ln \frac{n_i^{m+1}}{n_i^m} \right],$$

otrzymujemy:

$$\begin{aligned} ApEn(2, 2, 10) &= \frac{1}{8} \sum_{i=1}^8 \left[-\ln \frac{n_i^3}{n_i^2} \right] \\ &= \frac{1}{8} \left(-\ln \frac{3}{3} - \ln \frac{4}{4} - 4 \cdot \ln \frac{5}{5} - \dots - \ln \frac{4}{5} - \ln \frac{3}{4} \right) = 0,064. \end{aligned}$$

Jak więc widać, przy tak wysoce uporządkowanym zbiorze danych wzór przybliżony również dobrze się sprawdza, mimo tego, że N jest małe.

2.2. Parametry m i r . Stosowanie $ApEn$ w badaniach chorób serca wymaga właściwego doboru parametrów m i r . Wartości r nie przyjmuje się zwykle jako jednej, ustalonej dla wszystkich pacjentów wartości, ale wyraża się jako odsetek odchylenia standardowego średniej odstępów RR uzyskanych od danego pacjenta, tzn. $r = a \cdot SD$, gdzie $a \in (0, 1)$ jest wspólne dla wszystkich chorych, natomiast SD oznacza odchylenie standardowe analizowanego fragmentu EKG danej osoby. Na przykład w podrozdziale (2.1) przyjęliśmy $r = 1$. Moglibyśmy jednak uzależnić r od odchylenia standardowego: SD wynosi w tym przypadku 3.03, rozpatrując $r = a \cdot SD = 0,2 \cdot 3.03 = 0.606$ i przyjmując $m = 2$ otrzymamy wówczas $ApEn(2, 0.606, 10) \approx -0.18$.

Taki sposób ustalania r umożliwia porównywanie wyników pochodzących od różnych osób, mimo że każda z nich ma swój indywidualny rytm serca, a dzięki temu $ApEn$ staje się miarą niezależną od wyboru skali. Dodajmy, że najczęściej w badaniach kardiologicznych przyjmuje się wartości $m = 2$ i $a = 0,2$.

Powyższy wybór parametrów zasugerowany został przez Pincusa i wsp. [8], którzy szczegółowo analizowali wpływ doboru m i r na wartość $ApEn$. Okazuje się, że już $m = 2$ daje w pełni zadowalające rezultaty, nie ma więc potrzeby sięgania po wyższe wartości. Natomiast ustalenie współczynnika a wyznaczającego r na poziomie 0,2 stanowi swoisty kompromis: dla mniejszych wartości do głosu dochodzą nieistotne drobne zakłócenia, a dla większych zbyt wiele znaczących danych może zostać utraconych.

Naturalne pytanie jakie się narzuca w tej sytuacji brzmi: jakie wartości przyjmować może $ApEn(2, 0, 2SD, N)$ i jak zależą one od rodzaju rozpatrywanego układu. Eksperymenty potwierdzają w tym przypadku obserwację, że bardzo niska jest entropia układów uporządkowanych, znacznie wyższa chaotycznych, jeszcze wyższa fizjologicznych (np. generowanych przez rytm serca), a najwyższa losowych. Na przykład dla odwzorowania logistycznego $3,5x(1 - x)$ i danych otrzymanych przez 500 iteracji punktu 0,7 $ApEn(2, 0, 2SD, 500)$ jest bardzo bliska zera. Biorąc z kolei chaotyczne odwzorowanie logistyczne postaci $4x(1 - x)$ dostajemy wartość entropii równą ok. 0,65. Dla danych generowanych przez 500 odstępów RR w ludzkim EKG entropia jest bliska 1. Wreszcie dla liczb losowych mających rozkład normalny $ApEn(2, 0, 2SD, 500)$ sytuuje się w okolicach 1,3-1,4.

3. Entropia a migotanie przedsionków. U osób zdrowych pobudzenie elektryczne prowadzące do aktywacji całego serca i jego skurczu powstaje w tzw. węźle zatokowym, dalej przewodzone jest do przedsionków, a potem do komór serca. Migotanie przedsionków (AF, atrial fibrillation) to rodzaj arytmii charakteryzującej się całkowicie zdeorganizowaną aktywnością elektryczną przedsionków. W ich obrębie jednocześnie powstaje i krąży wiele fal pobudzenia, z których część jest również przewodzona do komór.

Skutkiem tego jest nieefektywny skurcz przedsionków oraz szybka i nieregularna praca komór serca. Często pojawiają się wówczas objawy niewydolności serca, szczególnie u chorych z wcześniejszym uszkodzeniem mięśnia serca. Obecnie obserwuje się stały wzrost częstości występowania AF, a już teraz jest ono najczęstszą, spośród wszystkich arytmii, przyczyną hospitalizacji.

Stosowanie długotrwałej rejestracji elektrokardiogramu (tzw. badanie EKG metodą Holtera) umożliwia obserwację rytmu serca również tuż przed wystąpieniem arytmii. Obok oceny zmienności rytmu serca za pomocą tradycyjnych parametrów w ostatnich latach zwrócono uwagę na metody wykorzystywane w teorii chaosu. Okazuje się że właśnie entropia może być przydatnym narzędziem do przewidywania momentu wystąpienia napadu migotania przedsionków jeszcze w trakcie normalnego, to znaczy zatokowego rytmu. W pracy Shin i wsp. [10] badano pacjentów, u których podczas 24-godzinnej zapisu EKG występowały epizody migotania przedsionków – analizowano 60-minutowy odcinek EKG tuż przed wystąpieniem arytmii. Obserwowano zmiany $ApEn$ z parametrami $m = 2$ i $r = 0,2SD$ w kolejnych 10-minutowych przedziałach czasowych. Wyniki okazały się bardzo obiecujące: stwierdzono stopniowy liniowy spadek entropii niezależnie od typu klinicznego AF. Podobne rezultaty otrzymali także Vikman i wsp. [14].

Należy wspomnieć w tym miejscu o pewnym ważnym aspekcie oceny $ApEn$ w badaniach klinicznych. Chodzi o problem istotności tzw. pobudeń ektopowych, to znaczy zakłóceń normalnego rytmu serca przez pojedyncze, mniej lub bardziej liczne, dodatkowe pobudzenia powstające poza węzłem zatokowym. W ramach stosowanej dotąd klasycznej analizy zmienności rytmu serca stosuje się edycję, czyli usunięcie wszystkich ektopowych pobudeń przed rozpoczęciem oceny EKG. Zadanie to może być wprawdzie wykonywane przy pomocy programu komputerowego, rezultaty wymagają jednak weryfikacji przez doświadczonego lekarza.

Innym problemem jest fakt, iż taka modyfikacja danych może powodować ich zubożenie, utratę pewnych istotnych informacji. Istnieje również problem wypełnienia „dziur” po wyciętych odcinkach. Można połączyć pozostałe fragmenty EKG lub wypełnić luki stosując uśrednione odstępów RR . W przypadku migotania przedsionków jest to istotny problem, często bowiem zwiększa się ilość pobudeń ektopowych przed napadem arytmii. W pracach [10], [12], [14] analizowano zarówno edytowane zapisy EKG jak i „surowe” dane. Okazało się, że $ApEn$ nie jest bardzo wrażliwa na dodatkowe pobudzenia. Co więcej zmniejszenie $ApEn$ przed epizodem arytmii było nawet bardziej zauważalne, jeżeli badano odcinki EKG bez uprzedniej edycji. Informacja ta jest bardzo cenna, gdyż wskazuje na możliwość zastosowania całkowicie automatycznej metody obliczania $ApEn$, bez konieczności angażowania lekarza do oceny zapisu EKG.

Spektakularnym zastosowaniem $ApEn$ może stać się w przyszłości prze-

widywanie napadu migotania przedsionków u pacjentów, u których prowadzona jest ciągła rejestracja rytmu serca. Taką grupę stanowią na przykład chorzy z wszczepionym stymulatorem serca. Rozpoznanie przez stymulator dużego prawdopodobieństwa wystąpienia AF, a następnie automatyczna zmiana parametrów stymulacji zapobiegałoby pojawieniu się arytmii, co spowodowałoby zmniejszenie liczby epizodów AF i znaczną poprawę jakości życia pacjenta.

4. Ograniczenia i perspektywy. Zwrócić należy uwagę na fakt, że *ApEn* mimo swych niewątpliwych zalet, posiada także różnorodne ograniczenia:

- Podstawową wadą *ApEn* jest zliczanie elementów samopodobnych, które jest rezultatem faktu, że w relacji podobieństwa z danym $p_m(i)$ jest zawsze samo $p_m(i)$. Gwarantuje to wprowadzić, że $n_i^m \geq 1$, co pozwala uniknąć „ $\ln 0$ ” we wzorze na entropię, ale nie ma to głębszego teoretycznego uzasadnienia i w związku z tym może zniekształcać wynik.
- *ApEn*(m, r, N) jest silnie zależna od długości łańcucha – dla małych N wartości są mocno zaniżone.
- *ApEn*(m, r, N) brak też *względnej zgodności*, tj. przy porównywaniu dwóch szeregów czasowych jest ona bardzo wrażliwa na zmiany parametrów. Może się zdarzyć, że jeden z szeregów ma niższe *ApEn*(m, r, N) przy pewnym ustalonym m , a po zmianie parametru wartość Approximate Entropy jest już wyższa. Brak tej własności utrudnia dokonywanie wiarygodnych porównań.

W związku z powyższymi ograniczeniami *ApEn*, wciąż trwają prace nad jej ulepszonymi wersjami. Jedną z nich jest na przykład *Sample Entropy* [9], która została stworzona, by uniknąć zliczania wyrazów samopodobnych. Zachowuje ona względną zgodność dla pewnych układów parametrów, dla których *ApEn* nie posiada tej własności. Z drugiej strony *Sample Entropy* ma zalety *ApEn* – pozwala zmierzyć nieuporządkowanie układu i nadaje się do stosowania w warunkach klinicznych. Przypuszczać trzeba jednak, że nie zawsze użycie *ApEn* lub jej odmian prowadzi do jednoznacznych i zadowalających rezultatów. Na przykład w badaniach dotyczących przewidywania zgonu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca [4], okazało się, że entropia nie stanowi parametru mającego wartość prognostyczną w ocenie śmiertelności. Trudno zresztą przypuszczać, aby dla różnych patologii udało się znaleźć jeden uniwersalny parametr diagnostyczny. W prowadzonych obecnie badaniach równolegle stosuje się różnorodne metody związane z dynamiką nieliniową i miarami złożoności, a więc otrzymuje się nie jeden, ale cały zestaw wskaźników i dopiero w oparciu o taki, poszerzony wachlarz parametrów dokonywana jest ocena stopnia zagrożenia chorobą. Większość eksperymentów zdecydowanie potwierdza jednak dużą skuteczność nowych

metod, a więc można się spodziewać, że w niedalekiej przyszłości to na ich podstawie będą podejmowane decyzje dotyczące leczenia pacjentów.

Literatura

- [1] M. Ferrario, M.G. Signorini, G. Magenes, S. Cerutti, *Comparison of entropy-based regularity estimators: application to the fetal heart rate signal for the identification of fetal distress*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering 53, (2006), No. 1, 119–125.
- [2] L. Fleisher, J. Fleckenstein, S. Frank, P. Thuluvath, *Heart rate variability as a predictor of autonomic dysfunction in patients awaiting liver transplantation* Dig. Dis. Sci. 45 (2000), 340–344.
- [3] A. Goldberger, *Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside*, Lancet 347 (1996), 1312–1314.
- [4] K. Ho, G. Moody, C. Peng, J. Mietus, M. Larson, D. Levy, A. Goldberger, *Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics*, Circulation 96 (1997), 842–848.
- [5] P. Ivanov, L. Amaral, A. Goldberger, S. Havlin, M. Rosenblum, Z. Struzik, H. Stanley, *Multifractality in Human Heartbeat Dynamics*, Nature 399 (1999), 461–465.
- [6] P. Mansier, J. Clairambault, N. Charlotte, C. Médigue, C. Vermeiren, G. LePape, F. Carré, A. Gounaropoulou, B. Swynghedauw, *Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview*, Cardiovascular Research, 31 (1996), 371–379.
- [7] C. Peng, S. Halvin, H. Stanley, A. Goldberger, *Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heart-beat time series*, Chaos 5 (1995), 82–87.
- [8] S. Pincus, *Approximate entropy as a measure of system complexity*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991), 2297–2301.
- [9] J. Richman, J. Moorman, *Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 278 (2000), No 6, H2039–H2049.
- [10] D-G. Shin, C-S. Yoo, S-H. Yi, J-H. Bae, Y-J. Kim, J-S. Park, G-R. Hong, *Prediction of Paroxysmal Atrial Fibrillation Using Nonlinear Analysis of the R-R Intervals Dynamics Before the Spontaneous Onset of Atrial Fibrillation*, Circulation J. 70 (2006), 94–99.
- [11] S. Schuckers, *Use of approximate entropy measurements to classify ventricular tachycardia and fibrillation*, J. Electrocardiol. 31 (1998) Suppl, 101–105.
- [12] T. Tarkkainen, T. Kuusela, K. Tahvanainen, J. Hartikainen, P. Tiittanen, K. Timonen, E. Vanninen, *Comparison of methods for editing of ectopic beats in measurements of short-term non-linear heart rate dynamics*, Clin. Physiol. Funct. Imaging. 27 (2007), 126–133.
- [13] K. Urbanowicz, J. Żebrowski, R. Baranowski, J. Hołyst, *How random is your heart beat?*, Physica A 384 (2007), 439–447.
- [14] S. Vikman, T. Mikkilä, S.Yli-Myrsky, S. Pikkujäms, A. Koivisto, P. Reinikainen, K. Airaksinen, H. Huikuri, *Altered Complexity and Correlation Properties of R-R Interval Dynamics Before the Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation*, Circulation 100 (1999), 2079–2084.

Beata Graff

I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku
Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
E-mail: bgraff@amg.gda.pl

Grzegorz Graff

Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej
Politechnika Gdańska
Narutowicza 11/12, 80-952 Gdańsk
E-mail: graff@mif.pg.gda.pl

Agnieszka Kolesiak

Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej
Politechnika Gdańska
Narutowicza 11/12, 80-952 Gdańsk
E-mail: aga.kolesiak@gmail.com

Entropy analysis in cardiac arrhythmias

Abstract. Healthy human heart rate is characterized by oscillations observed in intervals between consecutive heartbeats (RR intervals). Conventional methods of heart rate variability analysis measure the overall magnitude of RR interval fluctuations around its mean value or the magnitude of fluctuations in predetermined frequencies.

The new methods of chaos theory and nonlinear dynamics provide powerful tools, which allow to predict clinical outcome in patients with cardiovascular diseases.

The main aim of our article is to present *Approximate Entropy (ApEn)*, a measure of system regularity and complexity, introduced by Pincus in 1991. ApEn estimation used for clinical purposes is applied for finite number of records, divided in vectors, and depends on two fixed parameters m and r . Then *Approximate Entropy* may be interpreted as the average of negative natural logarithms of conditional probability, that two vectors of length $m + 1$ are similar (we define here r -similarity), if two vectors of the length m are similar. The article provides a formal mathematical description of ApEn and presents a simple algorithm for its assessment.

The choice of input parameters m and r is also discussed. In vast majority of publications r depends on standard deviation (SD) of average of all records, when individual features of heart rhythm are taken into account. The fraction of r , equal to $0,2SD$, and $m = 2$ are usually chosen on the basis of previous findings of good statistical validity. With the above set of parameters we can avoid the influence of outliers and do not lose too much information.

ApEn has also some disadvantages - the main is counting self similarities. To reduce this kind of bias some improvements of the methods based on Pincus' algorithm were developed. For example *Sample Entropy (SampEn)*, which has similar algorithm but does not count self-matches, was proposed and easily applied to clinical time-series.

In the article we present also an application of *ApEn* in predicting atrial fibrillation (AF), a type of arrhythmia which is the most common sustained heart rhythm disturbance. Both ApEn and SampEn decrease before the spontaneous onset of AF. What is more, ApEn is not sensitive to ectopy beats and therefore can be assessed fully automatically.

The potential application of ApEn is the possibility to detect an increased vulnerability to AF before the onset of arrhythmia during continuous heart rate recording, for example for patients with implantable pacemakers. The recognition of the higher risk of AF would be followed by immediate pacemaker reprogramming to prevent an episode of arrhythmia. It would result not only in better quality of life of the patient but also in decreased number of hospitalization and cost of treatment.

Key words: Entropy, measures of complexity, chaos, cardiovascular diseases, arrhythmias.

(wpłynęło 8 stycznia 2008 r.)