

Άρθρο Σύνταξης

Θεωρία του Χάους και Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας: Βασικές Αρχές και Κλινικές Εφαρμογές

ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ Κ. ΚΥΡΛΑΓΚΙΤΣΗΣ, ΘΕΟΔΩΡΟΣ Γ. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Α. ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ, ΗΛΙΑΣ Ι. ΓΙΑΛΛΑΦΟΣ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ Ι. ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α., Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Μη-γραμμικοί δείκτες, μη-γραμμική ανάλυση, φράκταλ, holter ρυθμού, αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Θεόδωρος
Παπαϊωάννου

Μονάδα Βιοϊατρικής
Τεχνολογίας, Α΄
Πανεπιστημιακή
Καρδιολογική Κλινική,
ΓΝΑ Ιπποκράτειο
Βασ. Σοφίας 114,
115 28 Αθήνα
e-mail: thepap@med.uoa.gr

Τα βιολογικά σήματα εμφανίζουν διακυμάνσεις οι οποίες συχνά λαμβάνουν χώρα σε διαφορετικές χρονικές κλίμακες. Τις περισσότερες φορές οι διακυμάνσεις αυτές είναι ιδιαίτερα ανομοιογενείς και εμφανίζουν «ανώμαλη» και πολύπλοκη μορφολογία. Στην ιατρική συχνά χαρακτηρίζονται ως θόρυβος και αγνοούνται παρόλο που μπορεί να περιέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την υποκείμενη δομή και τη λειτουργία των συστημάτων (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, νευρικό κ.ά.).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει εκδηλωθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ, heart rate variability). Ως ΜΚΣ ορίζουμε τις μεταβολές της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού. Η μεταβλητότητα αυτή καθορίζεται από φυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως π.χ. η αναπνευστική λειτουργία, το αυτόνομο νευρικό σύστημα, οι ιδιότητες του φλεβοκόμβου, αλλά και από παθολογικούς ή περιβαλλοντικούς εξωγενείς μηχανισμούς. Τα τελευταία χρόνια, οι επιστήμονες του ιατρικού χώρου μελετούν τη ΜΚΣ χρησιμοποιώντας ένα πρόσφατο επίτευγμα της Φυσιομαθηματικής επιστήμης, τη θεωρία του Χάους, προσπαθώντας να αναδείξουν

νέες πληροφορίες για την παθοφυσιολογία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το παρόν άρθρο πραγματεύεται μαθηματικές τεχνικές για τη μελέτη της ΜΚΣ με στόχο την ανάδειξη φυσιολογικών και παθολογικών παραμέτρων που την επηρεάζουν. Στόχος είναι η εξοικείωση με πολύπλοκες και δυσνόητες μαθηματικές έννοιες οι οποίες όμως εφαρμόζονται στην κλινική έρευνα και πράξη.

Ποιές είναι οι βασικές αρχές της θεωρίας του χάους;

Στα μαθηματικά και τη φυσική, η **Θεωρία του Χάους** μελετά τη συμπεριφορά ορισμένων μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων, τα οποία κάτω από ορισμένες συνθήκες παρουσιάζουν το φαινόμενο που είναι γνωστό ως χάος. Χαρακτηρίζεται κυρίως από ευαίσθητη εξάρτηση από τις αρχικές συνθήκες και ακολούθως από μη περιοδικότητα. Η ευαισθησία αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη φαινομενική τυχαιότητα της παρατηρούμενης συμπεριφοράς των συστημάτων, παρ' όλο που τα συστήματα αυτά είναι αιτιοκρατικά, υπό την έννοια ότι είναι καλώς ορισμένοι οι νόμοι εξέλιξής τους και δεν περιέχουν τυχαίες παραμέτρους. Αυτή η τεχνική χρήση του όρου «χάος» διαφωνεί με την καθομιλου-

μένη, στην οποία το χάος υποδηλώνει την παντελή έλλειψη τάξης. Στα συστήματα αυτού του είδους περιλαμβάνονται η ατμόσφαιρα, το ηλιακό σύστημα, οι τεκτονικές πλάκες, τα οικονομικά συστήματα, η εξέλιξη (μεταβολή) των πληθυσμών κ.ά.

Περιγραφή της θεωρίας

Ένα μη γραμμικό δυναμικό σύστημα, σε γενικές γραμμές, μπορεί να παρουσιάζει μία ή περισσότερες από τις παρακάτω συμπεριφορές:

- να καταλήγει σε ηρεμία (ακινησία)
- να επεκτείνεται συνεχώς (για μη φραγμένα συστήματα) - συμπεριφορά που περιγράφεται ως «έκρηξη»
- να εκτελεί περιοδική κίνηση
- να εκτελεί ημιπεριοδική κίνηση
- να εκτελεί χαοτική κίνηση
- να εκτελεί τυχαία κίνηση

Η δυναμική των φυσιολογικών συστημάτων μπορεί και μεταβαίνει μεταξύ περιοδικότητας, ημιπεριοδικότητας και χάους (*bifurcation*). Η συμπεριφορά που μπορεί να παρουσιάσει ένα σύστημα εξαρτάται από την αρχική του κατάσταση και τις τιμές των παραμέτρων του, αν υπάρχουν. Η πιο δύσκολη στην παρατήρηση και πρόβλεψη είναι η χαοτική κίνηση, μια σύνθετη, μη περιοδική κίνηση, που έχει δώσει και το όνομά της στη θεωρία.

Φασικός χώρος

Φασικός χώρος ονομάζεται ένας χώρος με συντεταγμένες τις βασικές παραμέτρους που περιγράφουν ένα σύστημα. Σε αυτόν το χώρο, η κατάσταση του εκάστοτε συστήματος κάθε δεδομένη χρονική στιγμή αναπαρίστανται με ένα σημείο. Η διαδικασία της μαθηματικής μετατροπής και αντιστοίχισης πειραματικών δεδομένων σε σημείο του φασικού χώρου καλείται *εμβύθιση*. Ο αριθμός των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό ενός σημείου καθορίζει και τη διάσταση *εμβύθισης* m . Δεδομένης της διαρκούς μεταβολής ενός δυναμικού συστήματος, αντιστοιχίζοντας όλες τις δυνατές καταστάσεις του σε ένα διάγραμμα φάσης, λαμβάνεται η γραφική αναπαράστασή του και αποκαλύπτεται η γεωμετρική συμπεριφορά του.

Χαοτική κίνηση

Δεν υπάρχει γενικώς αποδεκτός ορισμός της χαοτικής κίνησης. Ο πιο διαδεδομένος είναι αυτός του Devaney¹, που διατυπώνει ότι για να χαρακτηριστεί η

συμπεριφορά ενός συστήματος ως χαοτική, το σύστημα πρέπει να παρουσιάζει τις παρακάτω ιδιότητες:

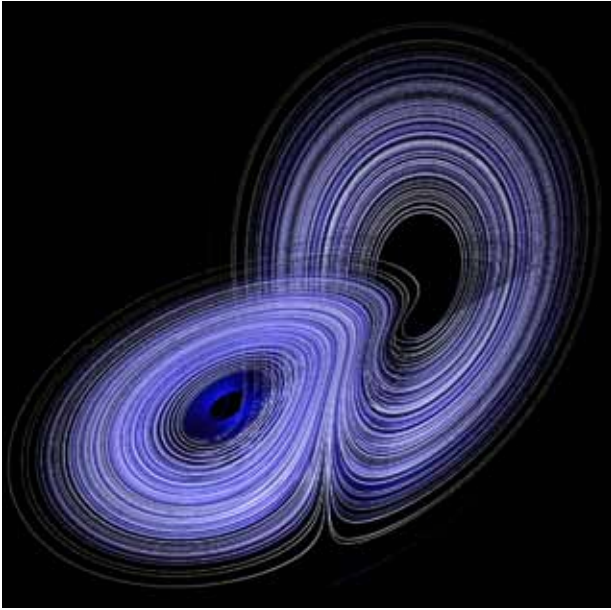
- πρέπει να παρουσιάζει ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες
- πρέπει να είναι τοπολογικά μεταβατικό
- το σύνολο των περιοδικών του τροχιών πρέπει να είναι πυκνό

Ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες σημαίνει ότι δύο σημεία σε ένα τέτοιο σύστημα μπορούν να ακολουθήσουν ριζικά διαφορετικές τροχιές στο φασικό χώρο, ακόμα και αν η διαφορά στις αρχικές συνθήκες είναι εξαιρετικά μικρή. Ουσιαστικά δηλαδή, πρέπει κανείς να προσδιορίσει τις αρχικές συνθήκες με απεριορίστη ακρίβεια, προκειμένου να προβλέψει πώς θα συμπεριφερθεί το σύστημα πέρα από έναν περιορισμένο «χρονικό ορίζοντα».

Η μεταβατικότητα, τα πυκνά περιοδικά σημεία και η ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες μπορούν να επεκταθούν σε έναν αυθαίρετο μετρικό χώρο. Ο J. Banks και οι συνεργάτες του έδειξαν το 1992 ότι στα πλαίσια ενός γενικού μετρικού χώρου, η μεταβατικότητα και τα πυκνά περιοδικά σημεία υπονοούν την ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες.²

Ελκυστές (Attractors)

Ένας τρόπος να παρουσιάσουμε οπτικά τη χαοτική κίνηση ή οποιαδήποτε άλλη κίνηση, είναι η κατασκευή ενός διαγράμματος φάσης της κίνησης. Σε ένα τέτοιο διάγραμμα υπεισέρχεται σιωπηρά ο χρόνος και σε κάθε άξονα αναπαρίστανται μια μεταβλητή του συστήματος. Για παράδειγμα, θα μπορούσε κάποιος να αναπαράσχει τη θέση ενός εκκρεμούς σε σχέση με την ταχύτητά του. Ένα εκκρεμές σε ακινησία θα σχεδιαστεί ως ένα σημείο και ένα σε περιοδική κίνηση θα σχεδιαστεί ως απλή κλειστή καμπύλη. Όταν ένα τέτοιο σχέδιο σχηματίζει κλειστή καμπύλη, η καμπύλη λέγεται *τροχιά*. Συχνά τα διαγράμματα φάσης αποκαλύπτουν ότι στα χαοτικά συστήματα, η πλειοψηφία των τροχιών καταλήγουν να πλησιάζουν ένα κοινό όριο. Το σύστημα τελικά εκτελεί την ίδια ασυμπτωτική κίνηση για όλες τις αρχικές καταστάσεις σε μια περιοχή γύρω από την κίνηση, σχεδόν σα να έλκεται το σύστημα σε αυτή την κίνηση. Μια τέτοια ελκυστική κίνηση καλείται *ελκυστής* του συστήματος. Ο ελκυστής ενός χαοτικού συστήματος λόγω της πολύπλοκης δομής του ονομάζεται *παράξενος ελκυστής* (*strange attractor*) (Εικόνα 1). Όταν ένα σύστημα μεταβαίνει μεταξύ περιοδικής, ημιπεριοδικής και χαοτικής συμπεριφοράς, αλλάζει αντίστοιχα και η μορφή του ελκυστή του. Το φαινόμενο αυτό καλείται «διακλάδωση» (*bifurcation*).



Εικόνα 1. Διάγραμμα φάσης χαοτικού συστήματος (ελκυστής) που περιγράφεται από τις εξισώσεις του Lorenz.

Ντετερμινισμός - Determinism

Η **αιτιοκρατία** (ντετερμινισμός) (*Determinism*) είναι μια φιλοσοφική τάση που επηρέασε ιδιαίτερος την επιστημονική σκέψη από την αρχαιότητα μέχρι και σήμερα. Σύμφωνα με τις αρχές του ντετερμινισμού, τα πάντα στον κόσμο γίνονται με μια αιτιώδη συνάφεια - αιτιοκρατία. Δεν υπάρχουν ανεξήγητα ή τυχαία γεγονότα.

Στο σύγχρονο δυτικό κόσμο, η φιλοσοφία του ντετερμινισμού είναι συνδεδεμένη με τη Νευτώνεια φυσική η οποία υποστηρίζει ότι οι θεμελιώδεις συνθήκες στο σύμπαν προϋπήρχαν και η εξέλιξη με μονοσήμαντο τρόπο ήταν αναπόφευκτη. Αν ήταν δυνατόν να γνωρίζουμε το σύνολο της ύλης και τους νόμους που διέπουν το σύμπαν, θα ήταν εφικτό να προσομοιάσουμε κάθε σημείο σε οποιοδήποτε χρόνο του σύμπαντος.³ Η νευτώνεια φυσική και η τάξη του ντετερμινισμού υπηρέτησαν και υπηρετούν την επιστήμη και τη θεωρητική σκέψη με μεγάλη επιτυχία, έως ότου τα προβλήματα μεταφερθούν στην κλίμακα του σύμπαντος ή του ατόμου, εκεί όπου η νευτώνεια φυσική αδυνατεί να δώσει λύσεις.

Τι είναι τα Fractals;

Με το διεθνή όρο **φράκταλ** (*fractal*, ελλ. *μορφόκλασμα* ή *μορφοκλασματικό σύνολο*) στα Μαθηματικά, τη Φυσική αλλά και πολλές άλλες επιστήμες ονομά-

ζεται ένα γεωμετρικό σχήμα που επαναλαμβάνεται αυτούσιο σε άπειρο βαθμό μεγέθυνσης, κι έτσι συχνά αναφέρεται σαν «απείρως περίπλοκο». Το *fractal* παρουσιάζεται ως «μαγική εικόνα» που όσες φορές και να μεγεθυνθεί, οποιοδήποτε τμήμα του θα συνεχίζει να παρουσιάζει ένα εξίσου περίπλοκο σχέδιο με μερική ή ολική επανάληψη του αρχικού. Χαρακτηριστικό επομένως των *fractals* είναι η λεγόμενη *αυτο-ομοιότητα* (*self-similarity*) σε κάποιες δομές τους, η οποία εμφανίζεται σε διαφορετικά επίπεδα μεγέθυνσης (Εικόνα 2).

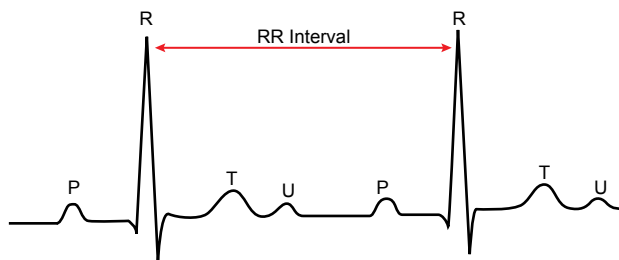
Η πιο χαρακτηριστική ιδιότητα των *fractals* είναι ότι είναι γενικά περίπλοκα ως προς τη μορφή τους, δηλαδή εμφανίζουν ανωμαλίες στη μορφή σε σχέση με τα συμβατικά γεωμετρικά σχήματα. Κατά συνέπεια, δεν είναι αντικείμενα τα οποία μπορούν να οριστούν με τη βοήθεια της ευκλείδειας γεωμετρίας. Ως παραδείγματα *fractal* στη φύση, αναφέρονται το σχέδιο των νιφάδων του χιονιού, τα φύλλα των φυτών ή οι διακλαδώσεις των αιμοφόρων αγγείων. Ο όρος προτάθηκε από το Μπενουά Μαντελμπρό (*Benoît Mandelbrot*) το 1975⁴ και προέρχεται από τη λατινική λέξη *fractus*, που σημαίνει «σπασμένος», «κατακερματισμένος».

Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας

Ο όρος μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας αναφέρεται στη χρονική διακύμανση της περιόδου μεταξύ δύο διαδοχικών καρδιακών παλμών. Η ΜΚΣ προσδι-



Εικόνα 2. Χαρακτηριστικό των φράκταλ, είναι η επανάληψη ίδιων σχηματισμών σε διάφορες μεγεθύνσεις.



Εικόνα 3. Τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών κορυφών R των συμπλεγμάτων QRS (R-R) χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας.

ορίζεται μέσω των χρονικών διαστημάτων μεταξύ των κορυφώσεων R (RR διαστήματα) του συμπλέγματος QRS που απεικονίζεται σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (Εικόνα 3) και περιγράφει τις μεταβολές στα RR διαστήματα ή ισοδύναμα, στο στιγμιαίο καρδιακό ρυθμό. Τα RR διαστήματα εκφράζονται σε δευτερόλεπτα ή χιλιοστά του δευτερολέπτου (*msec*) ως συνάρτηση του αριθμού των καρδιακών παλμών.

Σήμερα, με τη δυνατότητα του ψηφιακού ΗΚΓ είναι δυνατόν να μετρηθεί και να εξαχθεί μια συνεχής ακολουθία από R-R διαστήματα που αποτελεί το πλέον συχνά αναλυόμενο σήμα, καθώς η ΜΚΣ είναι άμεσα συνυφασμένη με την αντίγνωση αρρυθμιών αλλά και τη δυναμική της καρδιακής λειτουργίας γενικότερα.

Η ακολουθία (χρονοσειρά) των RR διαστημάτων δεν είναι σταθερή, αλλά χαρακτηρίζεται από ταλαντώσεις-διακυμάνσεις γύρω από μία μέση τιμή, οι οποίες είναι αποτέλεσμα της διαρκούς ρύθμισης της καρδιάς και του κυκλοφορικού συστήματος από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Επομένως, η ΜΚΣ αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την κατανόηση του ΑΝΣ, εφόσον αντικατοπτρίζει την προσαρμοστικότητα της καρδιάς στις απρόσμενες διεγέρσεις, από ποικίλους παράγοντες, που διαχειρίζεται το ΑΝΣ. Η σταθμισμένη δράση συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ και ΠΝΣ, αντίστοιχα), κλάδων του ΑΝΣ, είναι αυτή που καθορίζει τον καρδιακό ρυθμό.

Φυσιολογικοί παράγοντες που προκαλούν μεταβλητότητα στην καρδιακή συχνότητα

Η συνεχής χρονική διακύμανση μεταξύ των υφιστάμενων καρδιακών παλμών αντανακλά την απόκριση του οργανισμού (καρδιαγγειακά συστήματα ελέγχου) σε μία σειρά τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων φυσιολογικών παραγόντων.

Α. Τροποποιήσιμοι βιολογικοί παράγοντες

Υπέρταση

Η υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν αντιμετωπίζεται, μπορεί να δημιουργήσει σοβαρές καταστάσεις στην καρδιά και τα αγγεία, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ακόμα και νεφρική ανεπάρκεια ή θάνατο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπέρταση είναι ιδιοπαθής, που σημαίνει ότι δεν οφείλεται σε κάποιο γνωστό αίτιο, ενώ σε μικρό ποσοστό (5%) είναι δευτεροπαθής, δηλαδή οφείλεται σε κάποιο αίτιο που με κατάλληλες εξετάσεις μπορεί να βρεθεί και να θεραπευτεί (άπνοια ύπνου, παθήσεις των νεφρών - επινεφριδίων).

Μία μεγάλη προοπτική μελέτη στις ΗΠΑ, έδειξε πως οι παράμετροι της αυτόνομης λειτουργίας που προσδιορίστηκαν από την ανάλυση της ΜΚΣ, βρέθηκαν μειωμένοι στους υπερτασικούς σε σχέση με τους υγιείς, ενώ η παρασυμπαθητική λειτουργία υγιών συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης μετά από τρία έτη.⁵ Στα πλαίσια της ίδιας μελέτης με επανέλεγχο ύστερα από εννέα έτη, ελαττωμένη ΜΚΣ προβλέπει αυξημένες πιθανότητες για την ανάπτυξη της νόσου σε υγιείς, ωστόσο οι μεταβολές στο ΑΝΣ υγιών και υπερτασικών συντελούνται με τον ίδιο ρυθμό.⁶ Μια άλλη προοπτική μελέτη στην Αμερική διαπίστωσε μειωμένη ΜΚΣ στους υπερτασικούς, ενώ συνδέσε τη μειωμένη ΜΚΣ σε υγιείς άνδρες με τη μελλοντική (μετά από τέσσερα έτη) εμφάνιση υπέρτασης, βελτιώνοντας την πρόγνωση της νόσου και ενισχύοντας την υπόθεση ότι τα πρώιμα στάδια της νόσου συνάδουν με απορυθμισμένο ΑΝΣ.⁷

Διαβήτης

Η πρώτη μελέτη που διερευνήσε τη σχέση της ΜΚΣ με το διαβήτη διαπίστωσε μειωμένη παρασυμπαθητική λειτουργία στους διαβητικούς, καθώς και αρνητική συσχέτιση της παρασυμπαθητικής συνιστώσας του ΑΝΣ με τη συγκέντρωση ινσουλίνης στο αίμα μη διαβητικών, υποδεικνύοντας την πιθανή εμπλοκή της ινσουλίνης στο μηχανισμό γένεσης της διαβητικής νευροπάθειας.⁸ Αργότερα, η ΜΚΣ συσχετίστηκε αρνητικά και με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ ορισμένα μέτρα της βρέθηκαν ελαττωμένα σε διαβητικούς έναντι ατόμων με κανονική συγκέντρωση γλυκόζης.⁹

Χοληστερόλη

Οι μεγάλες συγκεντρώσεις της ολικής και της «κακής» (LDL) χοληστερίνης στο αίμα έχουν συσχετι-

σθεί με μειωμένη ΜΚΣ σε άνδρες με ή χωρίς ισχαιμική καρδιοπάθεια, υποδηλώνοντας αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο.¹⁰ Σε υγιείς, χωρίς κλινικά διαπιστωμένη καρδιαγγειακή νόσο, η ΜΚΣ έχει συσχετιστεί αρνητικά με τη συγκέντρωση της LDL, παράγοντα που επηρεάζει σημαντικά την αθηρογένεση και συμβάλλει στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου.¹¹

Β. Τροποποιήσιμοι παράγοντες - τρόπος ζωής

Άσκηση

Οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στην υγεία των ανθρώπων είναι γνωστές από αρχαιότατων χρόνων. Σήμερα, που τα δυσάρεστα αποτελέσματα της καθιστικής ζωής είναι περισσότερο εμφανή, πολλά άτομα επανέρχονται στη συνήθεια της γυμναστικής ανακαλύπτοντας τις ευεργετικές επιδράσεις της στη σωματική και ψυχική τους ευεξία. Κατά τη διάρκεια της άσκησης η πολυπλοκότητα της ΜΚΣ μειώνεται με την ένταση της άσκησης και οι δείκτες της μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο διαχωρισμό φυσιολογικών καταστάσεων (άσκηση, έντονη άσκηση, ηρεμία).¹² Φαίνεται ότι η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας με την άσκηση, προκαλεί την ενίσχυση του παρασυμπαθητικού κλάδου ελέγχου της ΚΣ,¹³ τη μείωση του καρδιακού ρυθμού¹⁴ κατά την ηρεμία και την αύξηση της συνολικής ΜΚΣ,¹⁵ παράμετροι που έχουν συσχετισθεί με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹⁶

Κάπνισμα

Το κάπνισμα θεωρείται σήμερα ως ένα από τα κύρια αίτια πρόκλησης σοβαρών ασθενειών στον άνθρωπο. Αντίθετα με την παλαιότερη συσχέτιση του μόνο με αναπνευστικά νοσήματα, το κάπνισμα έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί βλάβες σε όλους τους ιστούς του σώματος με κύριους εκπρόσωπους την καρδιά και τα αγγεία. Είναι επομένως αναμενόμενο να επιδρά στους αυτόνομους μηχανισμούς ελέγχου της καρδιακής λειτουργίας (συμπαθητικό, παρασυμπαθητικό).

Πράγματι, επιστημονικές μελέτες έχουν συσχετίσει το κάπνισμα με άμεση αλλά παροδική ελάττωση της παρασυμπαθητικής επίδρασης¹⁷ ενώ οι χρόνιοι καπνιστές χαρακτηρίζονται από μακροπρόθεσμη παρασυμπαθητική αναστολή και μειωμένη ικανότητα αυτόνομης καρδιακής απόκρισης σε μεταβολές στάσης του σώματος.¹⁸ Ανάλογη μείωση απόκρισης

έχει παρατηρηθεί και σε νεογνά, οι εγκυμονούσες των οποίων κάπνιζαν κατά την κύηση, αυξάνοντας την πιθανότητα εκδήλωσης του συνδρόμου αιφνίδιου νεογνικού θανάτου.¹⁹ Αντίθετα, με τη διακοπή του καπνίσματος, οι δυσμενείς επιδράσεις του στην αυτόνομη καρδιακή λειτουργία αναστέλλονται άμεσα (εντός μίας εβδομάδας)²⁰ ενώ παράλληλα παρατηρείται βελτίωση σε βασικούς καρδιαγγειακούς δείκτες (πίεση, σφυγμός, παρασυμπαθητικοτονία).²¹

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία διαταράσσει τη λειτουργία του ΑΝΣ, αφού έχει συσχετισθεί με τη μειωμένη παρασυμπαθητική και την αυξημένη συμπαθητική συνιστώσα. Οι μεταβολές που προκαλεί φαίνεται να είναι άμεση συνέπεια της, αφού βρέθηκαν να είναι αναστρέψιμες μετά από απώλεια βάρους.²² Η ύφεση της αυτόνομης καρδιακής λειτουργίας είναι σημαντική και στην παιδική παχυσαρκία και σχετίζεται με τη διάρκεια εξέλιξης του φαινομένου^{23,24} ενώ ταυτόχρονα φαίνεται να δρα και η ίδια σαν ένας παράγοντας διατήρησης και ανάπτυξης της παχυσαρκίας.²⁵ Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στις παχύσαρκες ομάδες του πληθυσμού μπορεί να αποδοθεί στη θετική συσχέτιση της αναστολής του παρασυμπαθητικού με την αύξηση του βάρους σώματος και τη μειωμένη ΜΚΣ, μέτρα που έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερα ποσοστά αιφνίδιων θανάτων.²⁶

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Η επίδραση παραγόντων όπως το άγχος και η κατάθλιψη, έχει σαν αποτέλεσμα την αποδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος και την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.²⁷ Σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες συμβάλλουν στην αύξηση της θνησιμότητας καρδιαγγειακών ασθενών^{28,29} αλλά και την πιθανή ανάπτυξη καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας σε υγιείς με μείωση της ΜΚΣ.^{30,31}

Γ. Μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες

Αναπνοή

Οι κυκλικές μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης (αναπνευστική κίνηση) διαταράσσουν τις τιμές της αρτηριακής και της φλεβικής πίεσης. Οι ταυοειδοδοχείς ανιχνεύουν τις μεταβολές πίεσης και εγείρουν αλλαγές στη δραστηριότητα του ΑΝΣ στην καρδιά, ενώ τα μη-

νύματα αλλαγής άγονται μέσω του παρασυμπαθητικού νεύρου (βρέθηκε ότι η χορήγηση ατροπίνης εξαφανίζει τις υψίσυχνες ταλαντώσεις- *High Frequency (HF)*- του καρδιακού ρυθμού). Φαίνεται ότι το κύριο αίτιο της αναπνευστικής μεταβλητότητας είναι η κεντρική σύζευξη αναπνευστικής οδού και καρδιοκινητικών παρασυμπαθητικών νευρώνων. Ωστόσο, η παρασυμπαθητική λειτουργία επηρεάζεται εν μέρει και από τον κύκλο λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων, που «αντιλαμβάνονται» τις αναπνευστικές ταλαντώσεις μέσω των μεταβολών πίεσης που ανιχνεύουν. Παράγοντες όπως η μειωμένη αναπνευστική χωρητικότητα και η θέση του σώματος μπορούν να αλλοιώσουν το πλάτος των υψίσυχνων ταλαντώσεων, τόσο της πίεσης, όσο και του καρδιακού ρυθμού.³²

Ηλικία

Σύγχρονες μελέτες έχουν προσπαθήσει να εκτιμήσουν τις επιπτώσεις της γήρανσης στους μηχανισμούς του αυτόνομου καρδιακού ελέγχου μελετώντας χρονοσειρές RR διαστημάτων υγιών ατόμων (χωρίς ενδείξεις καρδιαγγειακών ασθενειών) με μέτρα ΜΚΣ. Μία ενδεικτική ματιά στη βιβλιογραφία αναδεικνύει κάποια γενικά συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της ηλικίας στη ΜΚΣ. Η ΜΚΣ γίνεται λιγότερο χαοτική (ή τυχαία),³³ ενώ οι δείκτες ΜΚΣ στα πεδία του χρόνου και των συχνοτήτων ελαττώνονται με την αύξηση της ηλικίας.³⁴ Η χρονοσειρά του καρδιακού ρυθμού χάνει σταδιακά την πολυπλοκότητά της και γίνεται πιο ομαλή και προβλέψιμη. Η μείωση της συνολικής ΜΚΣ εκφράζει τη γενικευμένη απώλεια πολυπλοκότητας στη δυναμική του συστήματος καρδιαγγειακού ελέγχου.^{35,36}

Κληρονομικότητα

Ένα ερευνητικό κομμάτι σχετικά με την κληρονομικότητα αναζητά πιθανούς μηχανισμούς ανάπτυξης ασθενειών μελετώντας την επίδραση του οικογενειακού ιστορικού στη λειτουργία του ΑΝΣ υγιών απογόνων, χρησιμοποιώντας μέτρα ΜΚΣ. Μελέτες που έγιναν σε υγιείς απογόνους διαβητικών που συγκρίθηκαν με ομάδες χωρίς οικογενειακό ιστορικό ανέδειξαν διαταραχές στο ΑΝΣ (αυξημένη συμπαθητική και μειωμένη παρασυμπαθητική απόκριση), διαπίστωση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις μετρήσεις ΜΚΣ υγιών.³⁷ Άλλωστε, η αλλοιωμένη ισορροπία του ΑΝΣ φαίνεται να σχετίζεται με την αντοχή στην ινσουλίνη και την ανάπτυξη διαβήτη τύπου II.³⁸ Στην περίπτωση υγιών με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, η εικόνα του ΑΝΣ εμφανίζεται αλλοιω-

μένη με μειωμένη παρασυμπαθητική λειτουργία,^{39,40} ενώ οι μεταβολές στα μέτρα ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου φαίνεται να υπερωχύνουν στο αρσενικό φύλο.⁴¹

Μέθοδοι ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

Η ανάλυση της ΜΚΣ είναι το σύνολο των μη επεμβατικών μεθόδων που εφαρμόζονται για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας, καθώς και της κατάστασης του ΑΝΣ το οποίο ευθύνεται για τη ρύθμιση της καρδιακής δραστηριότητας. Οι μέθοδοι στηρίζονται στα δεδομένα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), που παραμένει η βασικότερη και οικονομικότερη μη επεμβατική απεικόνιση της καρδιακής λειτουργίας. Τα τελευταία χρόνια, η ψηφιακή επεξεργασία ΗΚΓ σήματος και οι ευκολίες που αυτή συνεπάγεται αφομοιώθηκαν σε τέτοιο βαθμό, που πέρασαν σε εμπορικό λογισμικό και έγιναν βασικά εργαλεία της κλινικής πράξης.

Η ψηφιακή επεξεργασία σήματος συνίσταται κυρίως σε γραμμική και στατιστική ανάλυση ενός σήματος, όπως η ανάλυση στο πεδίο του χρόνου, η απεικόνιση φάσματος (*Ανάλυση Fourier*), η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης, τα αυτοπαλινδρούμενα μοντέλα (*AR model*), κ.ά. Ωστόσο, οι πληροφορίες που δύνανται να εξαχθούν από τη γραμμική ανάλυση ενός ΗΚΓ δεν απέδωσαν πλήρως τα αναμενόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την πρόβλεψη επικίνδυνων καρδιακών διαταραχών και αρρυθμιών. Όμως δεν μπορούμε να παραβλέψουμε τις περιπτώσεις παθολογιών όπως οι κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί ή την εκδήλωση καρδιακών συμβαμάτων στη διάρκεια της καταγραφής όπου η γραμμική ανάλυση παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα, γεγονός που την καθιστά σχεδόν αναγκαία στη σύγχρονη κλινική πράξη.

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, παράλληλα με τη γραμμική ανάλυση, άρχισε να εφαρμόζεται και η μη γραμμική ανάλυση των ΗΚΓ, η οποία απέδωσε αμφισβητούμενα και συχνά διαφορούμενα αποτελέσματα και απόψεις. Παρόλα αυτά, η μη-γραμμική ανάλυση λειτούργησε συμπληρωματικά και αναβάθμισε σημαντικά την πληροφορία από ένα απλό καρδιογράφημα, ακόμη και χωρίς την ύπαρξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά την καταγραφή.⁴² Παρακάτω φαίνεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας (πίνακας 1) των βασικότερων γραμμικών και μη-γραμμικών μέτρων (δεικτών) ΜΚΣ.

Ανάλυση στο πεδίο του χρόνου - *Time domain analysis*

Η απλούστερη όλων των αναλύσεων της ΜΚΣ περιλαμβάνει στατιστικούς υπολογισμούς στο πεδίο του χρόνου.

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός Πίνακας Δεικτών ΜΚΣ.**Γραμμικοί δείκτες***Πεδίο Χρόνου*

SDNN:	Τυπική απόκλιση όλων των NN χρονικών διαστημάτων ανά παλμό.
SDANN:	Τυπική απόκλιση, μέσω των τιμών NN χρονικών διαστημάτων ανά 5-λεπτο.
ASDNN (ή SDNN index):	Μέση Τιμή, τυπικών αποκλίσεων NN χρονικών διαστημάτων ανά 5 λεπτά για όλη την καταγραφή.
RMSSD:	Τετραγωνική ρίζα του μέσου αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ διαδοχικών NN χρονικών διαστημάτων.
NN50:	Σύνολο ζευγών διαδοχικών NN χρονικών διαστημάτων που διαφέρουν περισσότερο από 50 ms.
pNN50:	NN50 διαιρεμένο με το συνολικό αριθμό των NN χρονικών διαστημάτων.

Πεδίο Συχνότητας

ULF (ultra low frequencies):	Συνιστώσα εξαιρετικά χαμηλών συχνοτήτων που υπολογίζεται μόνο σε 24-ωρες καταγραφές. Συχνότητες $\leq 0,003$ Hz
VLF (very low frequencies):	Συνιστώσα πολύ χαμηλών συχνοτήτων η οποία οφείλεται σε μηχανισμούς ρύθμισης μακράς διαρκείας. Συχνότητες 0,003-0,04 Hz
LF (low frequencies):	Συνιστώσα χαμηλών συχνοτήτων που οφείλεται στο κύκλωμα δράσης των ταυροϋποδοχέων. Συχνότητες 0,04-0,15 Hz
LF n.u.:	Συνιστώσα LF σε κανονικοποιημένες μονάδες $LF/(TP-VLF) \cdot 100\%$
HF (high frequencies):	Συνιστώσα υψηλών συχνοτήτων η οποία οφείλεται στην αναπνευστική δραστηριότητα. Συχνότητες 0,15-0,4 Hz
HF n.u.:	Συνιστώσα HF σε κανονικοποιημένες μονάδες $HF/(TP-VLF) \cdot 100\%$
LF/HF:	Λόγος LF προς HF

Μη -γραμμικοί δείκτες

Largest Lyapunov Exponent (LLE) Μέγιστος Εκθέτης Lyapunov	Μετρά το μέγιστο ρυθμό απόκλισης γειτονικών τροχιών στο φασικό χώρο
Fractal Dimension (FD) μορφοπλασματική διάσταση	Εκφράζει τη διάσταση (πολυπλοκότητα) που καταλαμβάνει ο φασικός χώρος μεταξύ δύο Ευκλείδειων διαστάσεων και επομένως ισούται με μη-ακέραιο αριθμό
Correlation Dimension (CD) (Διάσταση Συσχέτισης)	Εκφράζει τη μορφοπλασματική διάσταση (βαθμός αυτο-ομοιότητας)
Approximate Entropy (ApEn)	ποσοτικός δείκτης τυχαιότητας ή προβλεψιμότητας της χρονοσειράς του καρδιακού ρυθμού
Detrended Fluctuation Analysis (DFA) Ανάλυση Τροποποιημένης Διακύμανσης	εκφράζουν τη στατιστική αυτό-ομοιότητα της τροποποιημένης πια χρονοσειράς σε διάφορες
α_1 : βραχυπρόθεσμη ανάλυση	χρονικές κλίμακες
α_2 : μακροπρόθεσμη ανάλυση	

Η ανάλυση παράγει ποσοτικούς δείκτες μεταβλητότητας στο πεδίο του χρόνου, οι βασικότεροι από τους οποίους αναφέρονται στο συγκεντρωτικό πίνακα 1.

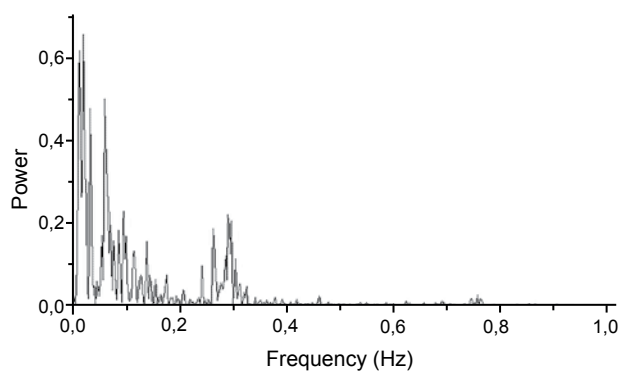
Ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων - Frequency domain analysis

Η ανάλυση στο πεδίο συχνοτήτων συνίσταται από το φάσμα ισχύος Fourier της RR χρονοσειράς. Για τα φάσματα ισχύος Fourier χρησιμοποιείται η τεχνική του υπολογισμού του περιοδογράμματος (διάγραμμα περιόδου) με χρήση του γρήγορου μετασχηματισμού Fourier (Fast Fourier Transform, FFT). Δεδομένης μιας χρονοσειράς $\{x(n)\}$, $n=0,1,2,\dots, N-1$, οι φασματικοί συντελεστές, που εκφράζουν το πλάτος και τη

φάση των ημιτονοειδών συστατικών της $x(n)$, δίνονται από τον τύπο:

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n) e^{-2\pi j \frac{k}{N} n}$$

Η φασματική ανάλυση του R-R ΗΚΓ μετά τον Sayer⁴³ έχει διαχωρίσει το συνολικό φάσμα ισχύος του φυσιολογικού καρδιογράφηματος (Total Power-TP) σε τρεις ή τέσσερις διακεκριμένες περιοχές συχνοτήτων (ανάλογα με τη διάρκεια της καταγραφής δεδομένων) (Εικόνα 4) που αντιστοιχίζονται με ποσοτικούς δείκτες, οι βασικότεροι από τους οποίους αναφέρονται στον παραπάνω συγκεντρωτικό πίνακα.



Εικόνα 4. Η ανάλυση Fourier μας δείχνει την κατανομή των συχνοτήτων με τις οποίες μεταβάλλονται τα R-R διαστήματα σε μία καταγραφή.

Μη-γραμμική δυναμική ανάλυση

Η έντονη απεριοδικότητα και πολυπλοκότητα που παρατηρήθηκε στη συμπεριφορά ντετερμινιστικών βιολογικών συστημάτων κατά τη μελέτη τους, υπό σταθερές εξωτερικές συνθήκες, οδήγησε σταδιακά την επιστημονική κοινότητα στο συλλογισμό ότι, αιτία αυτής της φαινομενικά τυχαίας συμπεριφοράς τους ενδεχομένως να ήταν η μη-γραμμική φύση τους και όχι η απόκρισή τους σε ένα στοχαστικό περιβάλλον (ομοιόσταση). Πιο συγκεκριμένα, η εκδήλωση φαινομενικά τυχαίας συμπεριφοράς δύναται ακόμα και σε απόλυτα αιτιοκρατικά (*deterministic*) συστήματα, ενώ αντίστροφα τα παρατηρούμενα συστήματα, που φαίνονται τυχαία σε μια πρώτη (γραμμική) προσέγγιση, ενδέχεται να έχουν καθαρά αιτιοκρατική δομή και να περιγράφονται με μαθηματικές εξισώσεις. Οι ιδέες της μη-γραμμικότητας και του χάους έδωσαν ένα νέο πλαίσιο μεθόδων για την ανάλυση και ερμηνεία των επιστημονικών παρατηρήσεων, που αναφέρεται ως *μη-γραμμική δυναμική ανάλυση*.

Τα τελευταία χρόνια η βιβλιογραφία, με τη χρήση της μη-γραμμικής δυναμικής ανάλυσης στα βιολογικά συστήματα πρότεινε, ότι πιθανές αιτίες της μη-γραμμικής συμπεριφοράς και των διαφορετικών βαθμίδων πολυπλοκότητας που αυτά παρουσιάζουν είναι:

- Τα ποικίλα υποσυστήματα ανάδρασης (*control loops*) που στοιχειοθετούν ένα αλληλεπιδρών δίκτυο και ρυθμίζουν διαρκώς το σύστημα ανάλογα με τις ανάγκες και τις απαιτήσεις που υπάρχουν.
- η προσαρμογή των υποσυστημάτων ελέγχου στις διαφοροποιημένες πλέον, συνθήκες/ανάγκες του συνολικού συστήματος (στην περίπτωση φυσιολογικών διαδικασιών, π.χ. γήρανση).
- η επαναφορά ενός διαταραγμένου ή ελαττωματικού υποσυστήματος από ένα ή περισσότερα αλ-

ληλεπιδρώντα υποσυστήματα (στην περίπτωση ανάπτυξης σοβαρών παθοφυσιολογιών).⁴⁴

Είναι η καρδιακή συχνότητα «χαοτική»;

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο όρος χάος αντιστοιχεί στην απεριοδικότητα ντετερμινιστικών συστημάτων, με οριοθετημένη δυναμική και ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες. Ωστόσο, ο ορισμός αυτός περιέχει ένα στοιχείο που κάνει δύσκολη την εφαρμογή του σε πραγματικά συστήματα. Τα πραγματικά συστήματα δεν είναι ντετερμινιστικά εφόσον περιέχουν τόσο δυναμικό θόρυβο (οποιοδήποτε τυχαίος ή εξωγενής παράγοντας που επηρεάζει την εξέλιξη του δυναμικού συστήματος), όσο και θόρυβο μέτρησης (οποιοδήποτε τυχαίο στοιχείο υπάρχει στη διαδικασία μέτρησης). Για το λόγο αυτό, δεν ικανοποιούν τον παραπάνω ορισμό και επομένως ανακύπτει το ερώτημα, πως ένα πραγματικό σύστημα που περιέχει στοχαστικούς όρους μπορεί να είναι χαοτικό;

Υπάρχουν πολλές πειραματικές μελέτες πραγματικών συστημάτων, που εμφανίζουν χαοτική συμπεριφορά κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες παρατήρησης. Οι χρονοσειρές, που αποτελούν την πειραματική μέτρηση, χαρακτηρίζονται από διάφορους θεωρητικούς δείκτες οι τιμές των οποίων προσοδίδουν ή όχι χαοτική συμπεριφορά στο υπό μελέτη σύστημα. Παρόλα αυτά, αντίστοιχες τιμές των δεικτών αυτών εμφανίζονται και σε μη χαοτικά συστήματα, κάνοντας την ταυτοποίηση του χάους βάσει αυτών, αδύνατη.

Ανεξάρτητα με τις διαφωνίες που υπάρχουν σε σχέση με την ύπαρξη ή όχι της χαοτικής συμπεριφοράς σε πραγματικά συστήματα, η αξία των μεθόδων ανάλυσης χρονοσειρών, για την εκτίμηση της ανθρώπινης υγείας και της πιθανότητας αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, είναι αναμφισβήτητη. Βέβαια, στην Ιατρική υπάρχει ακόμα η ανάγκη για ακριβέστερες προβλέψεις, κλινικά χρήσιμων, διεργασιών, που βασίζονται στην καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων θεμελιωδών μηχανισμών. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι στα πλαίσια του κλινικού ενδιαφέροντος, ενδεχομένως η σωστή ερώτηση να είναι, «*ποιοι είναι οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τον πολύπλοκο καρδιακό ρυθμό;*» και όχι εάν «*το καρδιακό χάος είναι φυσιολογικό ή παθολογές;*».⁴⁵

Μη-γραμμικοί δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

Οι νέες μέθοδοι μελέτης των βιολογικών συστημάτων, (επομένως και του καρδιαγγειακού συστήμα-

τος) επικεντρώνονται στη διερεύνηση της πολύπλοκης, μη-γραμμικής συμπεριφοράς που επιδεικνύουν με απώτερο σκοπό, τον προσδιορισμό των υποκείμενων μηχανισμών, αναλύοντας καταγραφές διαδοχικών παρατηρήσεων-μετρήσεων που συνιστούν *χρονικές σειρές δεδομένων* ή απλά *χρονοσειρές*. Κύριος σκοπός της μη-γραμμικής ανάλυσης χρονοσειρών είναι η αναζήτηση ντετερμινιστικού χάους σε παρατηρούμενες διαδικασίες, εκτιμώντας από τις μετρούμενες χρονοσειρές, θεωρητικά καθορισμένες αναλλοίωτες ιδιότητες των μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων.⁴⁶ Τέτοιες ιδιότητες, ή αναλλοίωτα μέτρα (*invariant measures*) όπως ονομάζονται ποσοτικοποιούνται με δείκτες όπως για παράδειγμα:

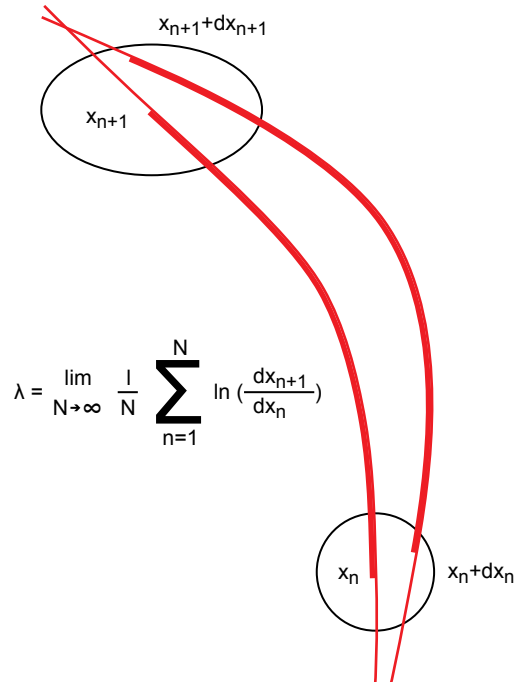
- ο μέγιστος εκθέτης Lyapunov (*Largest Lyapunov Exponent*),
- η τοπολογική και μορφοκλασματική διάσταση του ελκυστή (*fractal dimension*),
- η διάσταση συσχέτισης (*correlation dimension*)
- η προσεγγιστική εντροπία (*Approximate Entropy*).

Ωστόσο, η πολυπλοκότητα των βιολογικών συστημάτων εκφράζεται, πλην της μη-γραμμικότητας και με άλλους τρόπους, όπως είναι οι δομές *fractal* και οι μακροπρόθεσμοι συσχετισμοί, χαρακτηριστικά που ποσοτικοποιούνται με μεθόδους σαν τη *detrended fluctuation analysis*.

Μέγιστος εκθέτης Lyapunov (*Largest Lyapunov exponent*)

Οι εκθέτες Lyapunov σχετίζονται με ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά των χαοτικών συστημάτων, την ισχυρή ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες. Πρωτοδιατυπώθηκαν από το Ρώσο Μαθηματικό Alexander Lyapunov (1857-1918) και η εφαρμογή τους στη μη-γραμμική ανάλυση συστηματοποιήθηκε, ιδίως μετά την ανάπτυξη του αλγορίθμου του Wolf και συνεργατών.⁴⁷ Οι εκθέτες αυτοί μετρούν το ρυθμό απόκλισης ή σύγκλισης γειτονικών τροχιών στο φασικό χώρο, σε κάθε μια από τις διαστάσεις του (ένας εκθέτης για κάθε διάσταση).

Ο Wolf και οι συνεργάτες του διατύπωσαν έναν πρακτικό αλγόριθμο υπολογισμού του μεγίστου εκθέτη Lyapunov από πειραματικά δεδομένα. Σύμφωνα με αυτόν, αφού ανακατασκευαστεί ο φασικός χώρος, υπολογίζεται η χωρική απόσταση dx_n μεταξύ δύο γειτονικών σημείων (που αντιστοιχούν σε παραπλήσιες αρχικές συνθήκες). Μετά την πάροδο ενός χρονικού βήματος τα σημεία αποκλίνουν, η μεταξύ τους απόσταση dx_{n+1} μεγαλώνει και αφού επιλέξουμε νέο γειτονικό σημείο στην τροχιά αναφοράς η δι-



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση της εκθετικής απόκλισης δύο γειτονικών σημείων του φασικού χώρου ($x_n, x_n + dx_n$) που αρχικά απέχουν dx_n , ενώ μετά την πάροδο ενός χρονικού βήματος, η μεταξύ τους απόσταση αυξάνεται (dx_{n+1}).

αδικασία ξεκινάει εκ νέου (Εικόνα 5). Με την επανάληψη της διαδικασίας έως ότου καλυφθούν όλα τα σημεία του φασικού χώρου, υπολογίζουμε το μέσο ρυθμό με τον οποίον αποκλίνουν τα γειτονικά σημεία και κατά επέκταση οι γειτονικές τροχιές. Η εκτίμηση του μεγίστου εκθέτη Lyapunov δίνεται από τη σχέση:

$$\lambda_{\max} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \log \frac{dx_{n+1}}{dx_n}$$

όπου dx_n και dx_{n+1} η αρχική και η τελική απόσταση αντίστοιχα, σε κάθε βήμα n .

Fractal διάσταση (*fractal dimension*)

Ένας ελκυστής, όπως κάθε γεωμετρικό αντικείμενο, χαρακτηρίζεται από την Ευκλείδεια διάσταση του Ευκλείδειου χώρου που περιέχει τον ελκυστή. Θεωρώντας ότι οι χαοτικοί ελκυστές αποτελούν fractal δομές εισάγουμε τη μορφοκλασματική (*fractal*) διάσταση ώστε να μελετήσουμε σε αυτούς την ιδιότητα της αυτο-ομοιότητας. Για τα fractals, όπως είναι και οι παράξενοι ελκυστές, η μορφοκλασματική διάστα-

ση εκφράζει το χώρο που καταλαμβάνει μία δομή μεταξύ δύο Ευκλείδειων διαστάσεων και επομένως ισούται με μη-ακέραιο αριθμό. Για τον υπολογισμό της εν λόγω διάστασης έχει αναπτυχθεί ένα πλήθος αλγορίθμων από τους οποίους θα παρουσιάσουμε τον αλγόριθμο του Katz.⁴⁸ Κάνοντας χρήση του παραπάνω αλγορίθμου η μορφοκλασματική διάσταση μίας καμπύλης ορίζεται από τον τύπο:

$$D^{Katz} = \frac{\log_{10}(L)}{\log_{10}(d)},$$

όπου L το συνολικό μήκος της καμπύλης ή το άθροισμα των αποστάσεων μεταξύ των διαδοχικών σημείων της και d η διάμετρος της καμπύλης που ισούται με τη μέγιστη απόσταση των αποστάσεων μεταξύ του πρώτου και κάθε άλλου σημείου της.

Διάσταση Συσχέτισης (Correlation Dimension)

Η διάσταση συσχέτισης (correlation dimension ή CD) ν είναι ένα από τα αναλλοίωτα μέτρα που εκφράζουν τη μορφοκλασματική (fractal) διάσταση. Θα μελετήσουμε τη διάσταση συσχέτισης λόγω της ευκολίας στον υπολογισμό της και της εκτενούς χρήσης της σε εφαρμογές. Αν ο ελκυστής έχει συνηθισμένη μορφή (πεπερασμένο σύνολο σημείων, γραμμή, επιφάνεια κτλ.) ο εκθέτης ν είναι ακέραιος αριθμός, ενώ αν είναι παράξενος το ν είναι μη-ακέραιος και δηλώνει το βαθμό αυτο-ομοιότητας.

Υπολογισμός της διάστασης συσχέτισης (correlation dimension)

Αν μ_i είναι ο αριθμός των σημείων που βρίσκονται μέσα σε σφαίρα με ακτίνα r και κέντρο χ_i , τότε η μέση τιμή ως προς όλα τα χ_i , $\langle \mu_i \rangle_x$, προσεγγίζει την πι-

θανότητα, η απόσταση δύο σημείων του ελκυστή να είναι μικρότερη από κάποια απόσταση r ως

$$P(\|x_i - x_j\| < r).$$

Σύμφωνα με το νόμο κλιμάκωσης (scaling law) είναι

$$\langle \mu_i \rangle_x \sim r^\nu$$

Για ένα σύνολο πεπερασμένων σημείων, όπως η ανακατασκευασμένη τροχιά από τη χρονοσειρά, το $\langle \mu_i \rangle_x$ εκτιμάται από το άθροισμα συσχέτισης (correlation sum) $C(r)$ ⁴⁹,

$$C(r) = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \Theta(r - \|x_i - x_j\|),$$

όπου $\Theta(x)$ είναι η λεγόμενη Heaviside συνάρτηση όπου

$$\Theta(x) = \begin{cases} 0 & \text{όταν } x \leq 0 \\ 1 & \text{όταν } x > 0 \end{cases}$$

Για $r \rightarrow 0$ και $N \rightarrow \infty$ από το νόμο κλιμάκωσης της βρίσκουμε τη διάσταση συσχέτισης ως

$$\nu = \frac{d \log C(r)}{d \log r}$$

Είναι φανερό ότι τα δύο όρια δεν ικανοποιούνται στην πραγματικότητα αφού οι χρονοσειρές έχουν πεπερασμένο μήκος και τα δεδομένα δίνονται με πεπερασμένη ακρίβεια. Περιμένουμε λοιπόν το γράφημα του αριθμητή σαν συνάρτηση του παρανομαστή να σχηματίζει ευθεία γραμμή για κάποιο μεγάλο εύρος σχετικά μικρών τιμών του r, που το ονομάζουμε περιοχή κλιμάκωσης του r (scaling region).

Προσεγγιστική Εντροπία - Approximate Entropy (ApEn)

Η προσεγγιστική εντροπία αποτελεί ένα ποσοτικό δείκτη προβλεψιμότητας της χρονοσειράς του καρδιακού ρυθμού. Η ανάλυση από την οποία υπολογίζεται, βαθμολογεί το συνολικό ποσό αλληλεξάρτησης/συσχέτισης των σημείων της χρονοσειράς και το αντιστοιχεί σε μία κλίμακα που κυμαίνεται από την απόλυτη τάξη μέχρι την απόλυτη τυχαιότητα. Οι μεγάλες τιμές της ApEn αντιστοιχούν σε τυχαιότητα και αταξία, ενώ οι μικρές τιμές αντιστοιχούν σε περισσότερο «ομοιάζουσες» ομάδες δεδομένων.

Δοσμένων N σημείων μιας χρονοσειράς $u(n) = \{u(1), u(2), \dots, u(N)\}$ η ApEn υπολογίζεται με χρήση δύο παραμέτρων m, r και φυσικά του μήκους N της χρονοσειράς, όπου m, η διάσταση εμπύθισης και r η απόσταση κατωφλίου. Για τον προσδιορισμό της ApEn ακολουθείται μία σειρά βημάτων⁵⁰ που καταλήγει στον τύπο:

$$ApEn(m, r, N) = \left[\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \right], \text{ όπου}$$

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{(N-m+1)} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r),$$

$$C_r^m(\tau) = \frac{\{\text{αριθμός των διανυσμάτων } x(i) \text{ ώστε } d[x(i), x(j)] \leq \tau\}}{N - m + 1},$$

με $x(i)$ τη σειρά διανυσμάτων με m συνιστώσες ως $x(i) = [u(i), \dots, u(i+m-1)]$ και $d[x(i), x(j)]$ την απόσταση μεταξύ των διανυσμάτων $x(i), x(j)$. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁵¹ μία καλή επιλογή για το τ κυμαίνεται από 0,1 έως 0,25 SD όπου SD η τυπική απόκλιση της εκάστοτε χρονοσειράς, ενώ η μέθοδος εφαρμόζεται ικανοποιητικά για $m=2$ λόγω της πολυπλοκότητας στους υπολογισμούς για μεγαλύτερες διαστάσεις εμβύθισης.

Detrended fluctuation analysis (DFA)

Η DFA είναι μία μη γραμμική μέθοδος που βασίζεται στο μηχανιστικό διαχωρισμό μεταξύ ενδογενών και εξωγενών (περιβαλλοντικών) επιδράσεων. Ένας εύλογος συλλογισμός είναι ότι οι διακυμάνσεις που προκύπτουν σε μία χρονοσειρά από έναν ενδογενή μηχανισμό θα δείξουν μία διαρκή μεταξύ τους συσχέτιση, ενώ οι περιβαλλοντικές διακυμάνσεις είναι διαφορετικού τύπου αφού συμβαίνουν με τη συχνότητα του περιβαλλοντικού ερεθίσματος. Έτσι μία εξωγενής διακύμανση μπορεί να θεωρηθεί ως μία παροδική «τάση» και να αφαιρεθεί από τη χρονοσειρά αφήνοντας πια μόνο τις ενδογενείς διακυμάνσεις ως φορείς πληροφορίας για το δυναμικό σύστημα. Για τον προσδιορισμό των συντελεστών α_1 και α_2 που εκφράζουν τη στατιστική αυτοομοιότητα ακολουθείται η εξής διαδικασία:

- Ολοκληρώνουμε τη χρονοσειρά $B(i)$ των διαστημάτων RR με βάση τον τύπο

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [B(i) - B_{av}]$$

όπου B_{av} ο αριθμητικός μέσος της χρονοσειράς.

- Η ολοκληρωμένη χρονοσειρά διαιρείται σε ίσα τμήματα μεγέθους n το καθένα.
- Σε κάθε τέτοιο τμήμα εφαρμόζεται η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων και χαράσσεται η γραμμική τάση $y_n(k)$ ενώ στη συνέχεια αφαιρείται η $y(k)$ από την $y_n(k)$. Η τετραγωνική ρίζα της μέσης τετραγωνικής διακύμανσης αυτής της «αποτασιοποιημένης» χρονοσειράς υπολογίζεται από τον τύπο

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2},$$

με τον υπολογισμό αυτό να επαναλαμβάνεται

για όλα τα παράθυρα μεγέθους n , ώστε να καθοριστεί η σχέση μεταξύ $F(n)$ και εύρους n . Η γραμμική σχέση μεταξύ $F(n)$ και n σε λογαριθμική κλίμακα υποδεικνύει την ύπαρξη σχέσεως δύναμης (Power Law).

- Με αυτή τη μέθοδο, οι διακυμάνσεις χαρακτηρίζονται από ένα εκθετικό α , την κλίση της γραμμής τάσης (μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων) που συσχετίζει τα $\log F(n)$ και $\log n$. Ανάλογα με το μέγεθος n , των τμημάτων της χρονοσειράς έχουμε $\alpha = \alpha_1$ (βραχυπρόθεσμος δείκτης) για $4 \leq n \leq 16$ και $\alpha = \alpha_2$ (μακροπρόθεσμος δείκτης) για $16 \leq n \leq 64$.⁵²

Κλινικές εφαρμογές μη-γραμμικών δεικτών μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας

Παρακάτω, αναφέρονται ενδεικτικά κάποιες μελέτες που αποκαλύπτουν την προγνωστική αξία αλλά και τις ενδεχόμενες κλινικές εφαρμογές των μη γραμμικών δεικτών.

Μελέτη στη Βραζιλία έλεγξε την υπόθεση των αυξημένων μετεγχειρητικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σχετικά μειωμένη προεγχειρητική ΜΚΣ, υπολογίζοντας μη-γραμμικά μέτρα ΜΚΣ σε εβδομήντα ασθενείς ($59 \pm 10,3$ ετών) που προορίζονταν για bypass στεφανιαίων αρτηριών. Ο μέγιστος εκθέτης Lyapunov παρουσίασε σημαντική μείωση στους ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκές ή κατέληξαν μετά από το χειρουργείο σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν δυσλειτουργίες, υποδηλώνοντας πιθανή προγνωστική αξία στην αναγνώριση ομάδων υψηλού κινδύνου.⁵³ Η αξία του εκθέτη Lyapunov ερευνηθήκε και στην πρόγνωση πνευμονικών λοιμώξεων μετά από επεμβάσεις επαναγγείωσης του μυοκαρδίου σε εξήντα εννέα ασθενείς ($58,6 \pm 10,4$ ετών) με στεφανιαία νόσο. Στα συμπεράσματα η προγνωστική αξία του εν λόγω δείκτη φαίνεται να είναι σημαντική για τη συγκεκριμένη παθολογική ομάδα.⁵⁴ Ο δείκτης αυτός διαφοροποιείται μεταξύ ομάδων υγιών και ασθενών που πάσχουν τόσο από αρρυθμίες,⁵⁵ όπως η κολπική μαρμαρυγή⁵⁶ όσο και από διαβητική νευροπάθεια, με ή χωρίς εμφανή συμπτώματα της νόσου.⁵⁷ Μελέτη σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες υγιών ανέδειξε διαφορετικές τιμές του δείκτη,^{33,56,58} ο οποίος φαίνεται να επηρεάζεται αισθητά και από τα επίπεδα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που υφίστανται κατά την κλήση σε ένα κινητό τηλέφωνο.⁵⁹

Επιστήμονες σε εκτεταμένη μελέτη στην Κίνα, παρακολούθησαν για ένα μήνα, τριακόσιους είκοσι επτά ασθενείς ($61,12 \pm 9,74$ ετών), που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο για πρώτη φορά. Κατά το

μήνα παρακολούθησης 42 από τους ασθενείς κατέληξαν και η *fractal* διάσταση (FD) βρέθηκε μειωμένη στους θανόντες δίνοντας στο δείκτη προγνωστική αξία⁶⁰ ενώ σε άλλη εργασία, ο ίδιος δείκτης φαίνεται να διαφοροποιεί την εν λόγω ομάδα ασθενών από τον υγιή πληθυσμό.⁶¹ Με τη βοήθεια της FD, έρευνες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου⁶² και στεφανιαίας νόσου χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου⁶³ διαχώρισαν τους ασθενείς από τους υγιείς και συσχέτισαν αλλοιωμένες τιμές της FD με επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με εμφυτευμένο απινιδωτή.⁶⁴

Σε κλινικές μελέτες μη-γραμμικών δεικτών, παρατηρήθηκε μεταβολή φάσης στον κίρκαδιανό κύκλο της διάστασης συσχέτισης (CD) ασθενών με διαβήτη τύπου II⁶⁵ και διαστολική καρδιομυοπάθεια⁶⁶ ενώ οι τιμές της εμφανίζονται αυξημένες στην πρώτη ομάδα⁶⁷ και μειωμένες στη δεύτερη, συγκριτικά με τους υγιείς. Μεταξύ άλλων η CD καταδεικνύει τις αλλαγές στο ANΣ ασθενών με προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου,⁶⁷ ενώ η ίδια παράμετρος αυξάνεται με την ευεργετική χορήγηση Μαγνησίου (Mg) σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας⁶⁸ υποδηλώνοντας τρόπους βελτίωσης της ΜΚΣ. Αντίθετα, μειώνεται στον υπερθυρεοειδισμό,⁶⁹ την υπέρταση,⁷⁰ τους ασθενείς με μεταμοσχευμένη καρδιά,⁷¹ τη γήρανση και την κολπική μαρμαρυγή⁵⁶ και φαίνεται να ελαττώνεται ανάλογα με την ένταση της σωματικής άσκησης, αποκαλύπτοντας χρήσιμες εφαρμογές για τον προσδιορισμό της πολυπλοκότητας της ΜΚΣ σε φυσιολογικές καταστάσεις.¹² Μελέτη σε εκατόν τριάντα τρία άτομα (70,4 ± 11 ετών) με σοβαρά κλινικά συμπτώματα έδειξε ότι η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες με τη μείωση των τιμών της CD, ενώ οι χαμηλότερες τιμές της σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα, κυρίως στους διαβητικούς.⁷²

Ο βραχυπρόθεσμος δείκτης α_1 (*detrended fluctuation analysis; DFA*) φαίνεται να διαφοροποιείται σημαντικά σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και έχουν εκδηλώσει επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας⁷³ ή κοιλιακής μαρμαρυγής⁷⁴ σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν εμφανίσει αρρυθμίες. Προοπτική μελέτη που έγινε σε πενήντα πέντε ασθενείς (64 ± 15 ετών) με ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας και εμφυτευμένο απινιδωτή ανέδειξε τον α_1 , μεταξύ άλλων μέτρων ΜΚΣ, ως το μόνο ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιακών επιπλοκών.⁷⁵ Ο ίδιος δείκτης αποδείχθηκε ως το ισχυρότερο προγνωστικό μέτρο θνησιμότητας σε έρευνα μεταξύ εκατόν πενήντα εννέα ασθενών (65 ± 9 ετών) με οξύ έμφραγμα του

μυοκαρδίου (OEM) και περιορισμένη κοιλιακή λειτουργία,⁷⁶ διαφοροποιεί καλύτερα από άλλους δείκτες ΜΚΣ υγιείς από ασθενείς με στηθάγχη,^{63,77} αποτελεί πρόωμη ένδειξη επεισοδίων οξείας κολπικής μαρμαρυγής,⁷⁸ παρέχει διαστρωμάτωση κινδύνου για αφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁷⁹ και προβλέπει την ολική θνησιμότητα στην ίδια ομάδα ασθενών.⁸⁰ Μετά από υπολογισμούς μέτρων ΜΚΣ σε εξήντα εννέα συμμετέχοντες (71,7 ± 8,1 ετών) και συνεχή ιατρική παρακολούθηση για 2 περίπου έτη, βρέθηκε ότι ο δείκτης α_1 παρέχει προγνωστική πληροφορία που δρα συμπληρωματικά με αυτή των γραμμικών δεικτών ΜΚΣ, για τη θνησιμότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.⁸¹ Ο μακροπρόθεσμος δείκτης α_2 που προκύπτει από την ίδια μέθοδο (DFA) διαχωρίζει ομάδες υγιών από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁵² ή στηθάγχη,⁷⁷ ενώ οι τιμές του κυμαίνονται σε διαφορετικά επίπεδα ανάλογα με την ηλικία σε δείγμα υγιών.^{48,63} Οι τιμές του α_2 παρουσίασαν σημαντική αύξηση στους ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκές ή κατέληξαν μετά από χειρουργείο bypass στις στεφανιαίες αρτηρίες, σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίασαν δυσλειτουργίες, υποδηλώνοντας πιθανή προγνωστική αξία στην αναγνώριση ομάδων υψηλού κινδύνου μετά από επεμβάσεις.²⁵ Αντίθετα, αύξηση του α_2 παρατηρείται πριν από την έναρξη επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και εμφυτευμένο απινιδωτή, συγκριτικά με ασθενείς της ίδιας ομάδας που δεν παρουσιάζουν αρρυθμίες.²³

Ο δείκτης της προσεγγιστικής εντροπίας (ApEn) διαφέρει σημαντικά μεταξύ νέων και ηλικιωμένων,¹⁷ ενώ μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας,^{48,63} υποδηλώνοντας μείωση της πολυπλοκότητας του συστήματος στις μεγαλύτερες ηλικίες καθώς επίσης και με το χρόνο που απομένει πριν από την έναρξη επεισοδίου οξείας κολπικής μαρμαρυγής.⁷⁸ Η ApEn διαχωρίζει ομάδες υγιών από ασθενείς, που έχουν υποστεί OEM⁷³ και που πάσχουν από στεφανιαία νόσο με⁸² ή χωρίς^{63,77} προηγούμενο καρδιαγγειακό επεισόδιο. Ο εν λόγω δείκτης διακρίνει από τους υποβληθέντες σε εγχείρηση bypass αυτούς που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή⁸³ παρέχοντας ένα χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο για τη γενικότερη εκτίμηση κινδύνου ή ειδικότερα, για τους μηχανισμούς ανάπτυξης των αρρυθμιών. Έρευνα σε εκατόν επτά ασθενείς (64 ± 9 ετών) με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που έλαβε χώρα στην Ιαπωνία μελέτησε την προγνωστική αξία των μέτρων ΜΚΣ. Μετά από περίοδο παρακολούθησης 33 ± 16 μηνών ο δείκτης ApEn βρέθηκε να έχει προγνωστική αξία χωρίς ωστόσο ιδιαίτερα σημαντι-

κή ισχύ.⁸⁴ Πλέον των ανωτέρω, οι τιμές της ΑρΕπ διαφοροποιούνται μεταξύ υγιών και ασθενών με οποιοδήποτε τύπο διαβητικής νευροπάθειας⁵⁷ ενώ φαίνεται να εμπεριέχουν προγνωστική πληροφορία για τις πνευμονικές λοιμώξεις που πολλές φορές έπονται των εγχειρίσεων επαναγγείωσης του μυοκαρδίου, σύμφωνα με μελέτη σε εξήντα εννέα ασθενείς (58,6 ± 10,4 ετών) με στεφανιαία νόσο.⁵⁴

Περιορισμοί της θεωρίας του χάους και των Fractals

Η χρήση των *fractals* και της θεωρίας του χάους παρουσιάζει αξιοσημείωτες δυσκολίες τόσο σε θεωρητικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο. Στις μέρες μας η ατελής περιγραφή τους καθιστά αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση του θέματος με στόχο την ανακάλυψη νέων, πληρέστερων μαθηματικών τύπων που θα εφαρμοστούν στη *fractal* ανάλυση. Έως ότου αναπτυχθούν τα απαραίτητα εργαλεία, οι ερωτήσεις που μπορούν να τεθούν περιορίζονται στο εάν και σε ποια έκταση μία δομή ή διεργασία χαρακτηρίζεται ως *fractal*. Η παραπάνω κατάσταση καθιστά αδύνατο σχεδιασμό και την εφαρμογή λεπτομερών μηχανιστικών μελετών για τον προσδιορισμό της προέλευσης μίας *fractal* δομής.

Η χρήση της θεωρίας του χάους στην ισχύουσα μορφή της είναι ομοίως περιορισμένη. Η ποσότητα των δεδομένων που απαιτούνται για την κατασκευή του χώρου καταστάσεων και τον προσδιορισμό της *fractal* διάστασης δεν είναι σαφής. Ενδεχομένως, ο αναγκαίος όγκος των δεδομένων να είναι πολύ μεγάλος, ενώ ο χρόνος παραμονής των βιολογικών συστημάτων σε μία κατάσταση να είναι μικρός για τη συλλογή της απαιτούμενης πληροφορίας. Ένας χαμηλοδιάστατος ελκυστής αποτελεί μία ένδειξη νετερμινιστικού συστήματος, ωστόσο η ερμηνεία του πρέπει να γίνεται με προσοχή διότι τέτοιοι ελκυστές μπορεί να προκύψουν περιορίζοντας τις επιλογές μίας τυχαίας διεργασίας. Συνοψίζοντας, οι αλλαγές συμπεριφοράς των συστημάτων (σημεία διακλάδωσης/bifurcation points, βλ Παρ. 2, Ελκυστές) ανιχνεύονται εύκολα και δεν απαιτούν στατιστική ανάλυση, όμως για την ανακάλυψη περισσότερων υποκείμενων αλλαγών σε αυτά, απαιτείται μάλλον μία νέα στατιστική προσέγγιση.⁸⁵

Βιβλιογραφία

1. Devaney RL. An Introduction to Chaotic Dynamical Systems. 2nd edition. Addison-Wesley; 1989. p. xvi.
2. Brooks J, Banks J, Cairns G, Davis G, Stacey P. On Dev-

- aney's Definition of Chaos, The American Mathematical Monthly. 1992; 99: 332-334.
3. Firth WJ. Chaos--Predicting the Unpredictable. Bmj. 1991; 303: 1565-1568.
4. Mandelbrot BB. Les Objets Fractals: Forme, Hasard Et Dimension/Benoit Mandelbrot, Nouvelle Bibliotheque Scientifique. Paris: Flammarion; 1975.
5. Liao D, Cai J, Barnes RW, et al. Association of Cardiac Autonomic Function and the Development of Hypertension: The Aric Study. Am J Hypertens. 1996; 9: 1147-1156.
6. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study. Hypertension. December 2003; 42: 1106-1111.
7. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension: Insights into Pathogenesis of Hypertension: The Framingham Heart Study. Hypertension. 1998; 32: 293-297.
8. Liao D, Cai J, Brancati FL, et al. Association of Vagal Tone with Serum Insulin, Glucose, and Diabetes Mellitus--the Aric Study. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 30: 211-221.
9. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of Hyperglycemia with Reduced Heart Rate Variability (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2000; 86: 309-312.
10. Christensen JH, Toft E, Christensen MS, Schmidt EB. Heart Rate Variability and Plasma Lipids in Men with and without Ischaemic Heart Disease. Atherosclerosis. 1999; 145: 181-186.
11. Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ. Short-Term Heart Rate Variability and Factors Modifying the Risk of Coronary Artery Disease in a Population Sample. Am J Cardiol. 1993; 72: 897-903.
12. Hu Z, Liu Y, Zhong C, Zhao G, Liu B. Nonlinear Dynamic Analysis of Heart Rate Variability During Exercise. Space Med Med Eng (Beijing). 1998; 11: 111-115.
13. Lynn A. MA, Thayer Rossy, Julian F. PhD. Fitness and Gender-Related Differences in Heart Period Variability. Psychosomatic Medicine. 1998; 60: 773-781.
14. Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, et al. The Effect of Aerobic Training and Cardiac Autonomic Regulation in Young Adults. Am J Public Health. 2009; 99: 921-928.
15. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of Moderate and Vigorous Physical Activity on Heart Rate Variability in a British Study of Civil Servants. Am J Epidemiol. 2003; 158: 135-143.
16. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The Relationship of Autonomic Imbalance, Heart Rate Variability and Cardiovascular Disease Risk Factors. Int J Cardiol. 2010; 141: 122-131.
17. Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, et al. Acute Effects of Cigarette Smoking on the Heart Rate Variability of Taxi Drivers During Work. Scand J Work Environ Health. 2005; 31: 360-366.
18. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, et al. Short- and Long-Term Effects of Cigarette Smoking on Heart Rate Variability. The American Journal of Cardiology. 1990; 65: 84-88.
19. Fifer WP, Fingers ST, Youngman M, Gomez-Gribben E, Myers MM. Effects of Alcohol and Smoking During Pregnancy on Infant Autonomic Control. Dev Psychobiol. 2009; 51: 234-242.
20. Yotsukura M, Koide Y, Fujii K, et al. Heart Rate Variability During the First Month of Smoking Cessation. American Heart Journal. 1998; 135: 1004-1009.

21. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of Smoking Cessation on Blood Pressure and Heart Rate Variability in Habitual Smokers. *Hypertension*. 1999; 33: 586-590.
22. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L. Heart Rate Variability in Obesity and the Effect of Weight Loss. *The American Journal of Cardiology*. 1999; 83: 1242-1247.
23. Rabbia F, Silke B, Conterno A, et al. Assessment of Cardiac Autonomic Modulation During Adolescent Obesity. *Obes Res*. 2003; 11: 541-548.
24. Riva P, Martini G, Rabbia F, et al. Obesity and Autonomic Function in Adolescence. *Clin Exp Hypertens*. 2001; 23: 57-67.
25. Nagai N, Matsumoto T, Kita H, Moritani T. Autonomic Nervous System Activity and the State and Development of Obesity in Japanese School Children. *Obes Res*. 2003; 11: 25-32.
26. Petretta M, Bonaduce D, De Filippo E, et al. Assessment of Cardiac Autonomic Control by Heart Period Variability in Patients with Early-Onset Familial Obesity. *European Journal of Clinical Investigation*. 1995; 25: 826-832.
27. Rosengren A, Hawken S, Tunpuu S, et al. Association of Psychosocial Risk Factors with Risk of Acute Myocardial Infarction in 11,119 Cases and 13,648 Controls from 52 Countries (the Interheart Study): Case-Control Study. *The Lancet*. 2004; 364: 953-962.
28. Sheps DS, Sheffield D. Depression, Anxiety, and the Cardiovascular System: The Cardiologist's Perspective. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 8: 12-6; discussion 17-18.
29. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a Risk Factor for Cardiac Mortality and Morbidity: A Review of Potential Mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002; 53: 897-902.
30. Kang MG, Koh SB, Cha BS, Park JK, Woo JM, Chang SJ. Association between Job Stress on Heart Rate Variability and Metabolic Syndrome in Shipyard Male Workers. *Yonsei Med J*. 2004; 45: 838-846.
31. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown, K, Gatt JM. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. 2010; 67: 1067-1074.
32. Papaioannou VE. Heart Rate Variability, Baroreflex Function and Heart Rate Turbulence: Possible Origin and Implications. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 278-289.
33. Acharya UR, Kannathal N, Sing OW, Ping LY, Chua T. Heart Rate Analysis in Normal Subjects of Various Age Groups. *Biomed Eng Online*. 2004; 3: 24.
34. Antelmi I, Silva De Paula R, Shinzato AR, et al. Influence of Age, Gender, Body Mass Index, and Functional Capacity on Heart Rate Variability in a Cohort of Subjects without Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2004; 93: 381-385.
35. Lipsitz LA. Age-Related Changes in The "Complexity" Of Cardiovascular Dynamics: A Potential Marker of Vulnerability to Disease. *Chaos*. 1995; 5: 102-109.
36. Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, 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: 393-399.
37. De Angelis C, Perelli P, Trezza R, et al. Modified Autonomic Balance in Offsprings of Diabetics Detected by Spectral Analysis of Heart Rate Variability. *Metabolism*. 2001; 50: 1270-1274.
38. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW. Does the Autonomic Nervous System Play a Role in the Development of Insulin Resistance? A Study on Heart Rate Variability in First-Degree Relatives of Type 2 Diabetes Patients and Control Subjects. *Diabetic Medicine*. 2003; 20: 399-405.
39. Maver J, Struel M, Accetto R. Autonomic Nervous System and Microvascular Alterations in Normotensives with a Family History of Hypertension. *Blood Press*. 2004; 13: 95-100.
40. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Mari-gliano V. Autonomic Modulation of Heart Rate and Blood Pressure in Normotensive Offspring of Hypertensive Subjects. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2000; 135: 145-152.
41. Pitzalis MV, Iacoviello M, Massari F, et al. Influence of Gender and Family History of Hypertension on Autonomic Control of Heart Rate, Diastolic Function and Brain Natriuretic Peptide. *J Hypertens*. 2001; 19: 143-148.
42. Νικολόπουλος ΣΝ. Δυναμική Ανάλυση Της Καρδιακής Λειτουργίας Και Μη Γραμμική Ανάλυση Πειραματικών Χρονοσειρών Σημάτων Καρδιακού Ρυθμού. Κατασκευή Αδρρομερούς Μοντέλου Διάδοσης Παλμού Μυοκαρδίου. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο. 2006; p. 227.
43. Sayers BM. Analysis of Heart Rate Variability. *Ergonomics*. 1973; 16: 17-32.
44. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods Derived from Nonlinear Dynamics for Analysing Heart Rate Variability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 2009; 367: 277-296.
45. Glass L. Introduction to Controversial Topics in Nonlinear Science: Is the Normal Heart Rate Chaotic?. *Chaos*. 2009; 19: 028501.
46. Kugiumtzis D, Lillekjendlie B, Christophersen N. Chaotic Time Series Part I: Estimation of Some Invariant Properties in State Space. 1995.
47. Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA. Determining Lyapunov Exponents from a Time Series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1985; 16: 285-317.
48. Katz MJ. Fractals and the Analysis of Waveforms. *Computers in Biology and Medicine*. 1988; 18: 145-156.
49. Grassberger P, Procaccia I. Measuring the Strangeness of Strange Attractors. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1983; 9: 189-208.
50. Pincus SM. Approximate Entropy as a Measure of System Complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 2297-2301.
51. S. M. Pincus. Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 954: 245-267.
52. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of Scaling Exponents and Crossover Phenomena in Nonstationary Heartbeat Time Series. *Chaos*. 1995; 5: 82-87.
53. de Godoy MF, Takakura IT, Correa PR, Machado MN, Miranda RC, Brandi AC. Preoperative Nonlinear Behavior in Heart Rate Variability Predicts Morbidity and Mortality after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Med Sci Monit*. 2009; 15: CR117-122.
54. Correa PR, Catai AM, Takakura IT, Machado MN, Godoy MF. Heart Rate Variability and Pulmonary Infections after Myocardial Revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2010.
55. Han Q, Wang P. Estimation of the Largest Lyapunov Exponent of the Hrv Signals. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2007; 24: 732-735.
56. Lu HW, Chen YZ. Correlation Dimension and the Largest Lyapunov Exponent Characterization of RR Interval. *Space Med Med Eng (Beijing)*. 2003; 16: 396-399.
57. Li YQ, Gao F, Geng Q, Deng QK. Nonlinear Dynamic Analysis of Heart Rate Variability in Patients with Diabetic Autonomic Neuropathy. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003; 23: 133-137.
58. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and Nonlinear Heart Rate Control in a Healthy Population. *Am J Physiol*

- Heart Circ Physiol. 2006; 290: H2560-2570.
59. Yilmaz D, Yildiz M. Analysis of the Mobile Phone Effect on the Heart Rate Variability by Using the Largest Lyapunov Exponent. *J Med Syst.* 2010; 34: 1097-1103.
 60. He L, Li C, Luo Y, Dong W, Yang H. Clinical Prognostic Significance of Heart Abnormality and Heart Rate Variability in Patients with Stroke. *Neurol Res.* 2010; 32: 530-534.
 61. D'Addio G, Corbi G, Accardo A, et al. Fractal Behaviour of Heart Rate Variability Reflects Severity in Stroke Patients. *Stud Health Technol Inform.* 2009; 150: 794-798.
 62. Beckers F, Verheyden B, Couckuyt K, Aubert AE. Fractal Dimension in Health and Heart Failure. *Biomed Tech (Berl).* 2006; 51: 194-197.
 63. Krstacic G, Krstacic A, Smalcelj A, Milicic D, Jembrek-Gostovic M. The "Chaos Theory" And Nonlinear Dynamics in Heart Rate Variability Analysis: Does It Work in Short-Time Series in Patients with Coronary Heart Disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007; 12: 130-136.
 64. Baumert M, Wessel N, Schirdewan A, Voss A, Abbott D. Scaling Characteristics of Heart Rate Time Series before the Onset of Ventricular Tachycardia. *Ann Biomed Eng.* 2007; 35: 201-207.
 65. Curione M, Cugini P, Cammarota C, et al. Analysis of the Chaotic Component of the Sinusal R-R Intervals as a Tool for Detecting a Silent Cardiac Dysautonomia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ter.* 2005; 156: 151-158.
 66. Carvajal R, Wessel N, Vallverdu M, Caminal P, Voss A. Correlation Dimension Analysis of Heart Rate Variability in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005; 78: 133-140.
 67. Qin M, Xue Y, Shi X, Chen Q, Zhang L, Xiao J. A Primary Clinical Study of Hrv Analysis of Nonlinear Dynamics. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 1999; 16: 189-191.
 68. Almozino-Sarafian D, Sarafian G, Berman S, et al. Magnesium Administration May Improve Heart Rate Variability in Patients with Heart Failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 641-645.
 69. Chen JL, Tseng YJ, Chiu HW, Hsiao TC, Chu WC. Nonlinear Analysis of Heart Rate Dynamics in Hyperthyroidism. *Physiol Meas.* 2007; 28: 427-437.
 70. Kagiya S, Tsukashima A, Abe I, et al. Chaos and Spectral Analyses of Heart Rate Variability During Head-up Tilting in Essential Hypertension. *J Auton Nerv Syst.* 1999; 76: 153-158.
 71. Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, et al. Non-Linear Dynamics and Chaotic Indices in Heart Rate Variability of Normal Subjects and Heart-Transplanted Patients. *Cardiovasc Res.* 1996; 31: 441-446.
 72. Almozino-Sarafian D, Sarafian G, Zyssman I, et al. Application of Hrv-Cd for Estimation of Life Expectancy in Various Clinical Disorders. *Eur J Intern Med.* 2009; 20: 779-783.
 73. Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KE, et al. Dynamic Analysis of Heart Rate May Predict Subsequent Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 779-783.
 74. Makikallio TH, Koistinen J, L. Jordaens, et al. Heart Rate Dynamics before Spontaneous Onset of Ventricular Fibrillation in Patients with Healed Myocardial Infarcts. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 880-884.
 75. Perkiomaki JS, Zareba W, Daubert JP, 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.
 76. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, et al. 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.
 77. Makikallio TH, Ristimae T, Airaksinen KE, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart Rate Dynamics in Patients with Stable Angina Pectoris and Utility of Fractal and Complexity Measures. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 27-31.
 78. Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S, et al. Altered Complexity and Correlation Properties of R-R Interval Dynamics before the Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation.* 1999; 100: 2079-2084.
 79. Αρσένος Π, Τρίκας Α, Γκατζούλης ΚΑ, Στεφανάδης Χ. Διαστρωμάτωση κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. *Καρδιακή Ανεπάρκεια.* 2006; 3: 99-119.
 80. Arsenos P, Gatzoulis K, Manis G, et al. Detrended Fluctuation Analysis (DFA) of heart beats time series and a1 exponent predicts total mortality in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2010; Abstract Book: P5687.
 81. Ho KK, Moody GB, Peng CK, Mietus JE, Larson MG, Levy D, Goldberger AL, '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; 842-848.
 82. Makikallio TH, Seppanen T, Niemela M, Airaksinen KE, Tulppo M, Huikuri HV. Abnormalities in Beat to Beat Complexity of Heart Rate Dynamics in Patients with a Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 1005-1011.
 83. Hogue CW Jr, Domitrovich PP, Stein PK, et al. Rr Interval Dynamics before Atrial Fibrillation in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation.* 1998; 98: 429-434.
 84. A. Yamada, J. Hayano, S. Sakata, et al. Reduced Ventricular Response Irregularity Is Associated with Increased Mortality in Patients with Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2000; 102: 300-306.
 85. Sharma V. Deterministic Chaos and Fractal Complexity in the Dynamics of Cardiovascular Behavior: Perspectives on a New Frontier. *Open Cardiovasc Med J.* 2009; 3: 110-123.