

A fotopletizmográfia-alapú szívritmus variabilitás elemzés és a pulzus érkezési idő számítása különböző referenciapontokon és belégzés/kilégzés arányok mellett

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Ajtay Bella Eszter

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szívgyógyászati Klinika

Témavezető: Dr. Hejmel László, egyetemi docens

Programvezető: Prof. Dr. Szokodi István, egyetemi tanár

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Pécs, 2023.

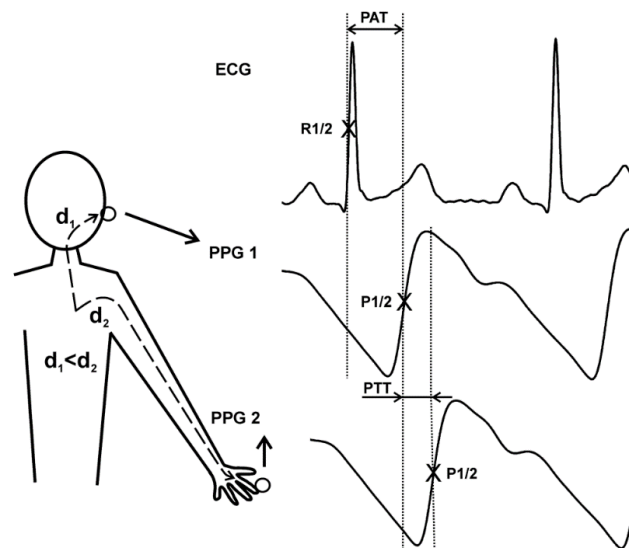
Bevezetés

A fotopletizmográfia (PPG) egy optikai elven működő, nem-invazív módszer, mely a szívcikluson belül bekövetkező vértérfogat-változásokat detektálja a mikrokeringés szintjén. A technológia kidolgozása közel egy évszázados múltra tekint vissza. Az első meghatározó mérföldkövet a pulzoximetria megjelenése jelentette az 1970-es években. Az elmúlt húsz évben a PPG szenzorral felszerelt okos eszközök megjelenésével a PPG témájú kutatások, és az ezzel kapcsolatos publikációk száma is rohamosan nőtt. A mikroelektronika folyamatos fejlődésével a viselhető eszközök a mindennapi kényelmi szempontok kielégítése mellett, az egészségügy területén is fontos szerepet láthatnak el. A különféle szenzorokkal (PPG szenzor, EKG modul, gyorsulásmérő, giroszkóp, barométer stb.) felszerelt okos készülékek képesek nagy mennyiségű biológiai és környezeti adat regisztrálására, tárolására és megosztására. Ez óriási potenciált rejt magában az egészségmonitorozás területén, legyen szó krónikus betegekről vagy akár az egészséges populáció primer prevenciójáról. Annak érdekében, hogy a PPG műszer által nyert biológiai információ megbízható legyen fontos megértenünk pontosan mi és hogyan befolyásolja a PPG jelet, élettani és technikai szempontból egyaránt.

A PPG szignál az artériás vér pulzációjával összefüggő AC komponensből, pontosabban az ehhez kapcsolódó fényabszorpció változásából, továbbá egy konstans DC komponensből áll, mely utóbbi a nem-pulzáló vérből és egyéb szövetekből származik (pl. izom, csont, stb). A „DC” komponens lassú változásai a vér összetételének változása, a termoreguláció és a szimpatikus idegrendszeri hatásokból ered, emellett a légzés által okozott hemodinamikai változások is tükröződnek a PPG jelben. Működését tekintve megkülönböztetünk transzmisszív és reflektív típusú PPG szenzort, mely két fő optoelektronikai egységből épül fel: egy fényforrásból (LED – light emitting diode), illetve egy érzékelőből, mely a fényintenzitás változásait detektálja. Egyszerű működése, továbbá viszonylag olcsó hozzáférhetősége mellett a PPG technológia egyik legfőbb előnye, hogy viselete kényelmes a felhasználó számára.

Számos biológiai paraméter származtatható a regisztrált PPG jelből. Az egyik legfőbb funkciója a pulzusedetektálás, mely során a pulzustól pulzusig terjedő intervallumokat (PPI) határozzuk meg. A viselhető eszközök képesek jelezni, amennyiben az egymást követő PPI-okban jelentős eltérés van, így például pitvarfibrilláció kimutatására is alkalmasak. Megbízható PPI detektálás esetén a szívritmusvariabilitás (heart rate variability – HRV) paraméterek is kiszámolhatók, azonban ennek egyenértékűsége a „gold standard”-nek

tekintett EKG-alapú HRV analízissel még mindig vita tárgyát képezi a szakirodalomban. Egyes szerzők úgy vélik, hogy PPG-alapú meghatározás esetén helyesebb lenne a pulzusvariabilitást (PRV) új biológiai mutatóként tekinteni. A PPG és EKG jel szimultán regisztrálásával további paraméterek származtathatók, köztük a *pulzus érkezési idő* (pulse arrival time, PAT), és a *pulzus tranzit idő* (pulse transit time, PTT) (1. ábra). A PAT-ot úgy definiáljuk, mint az az idő, amely a bal kamra elektromos aktivációjától a pulzushullám perifériára való érkezéséig tart. PTT az az idő, mialatt a pulzushullám az artériás rendszer egy proximális pontjától egy disztális pontjára ér, így nem tartalmazza a bal kamra elektromechanikus csatolásának idejét, vagyis a pre-ejekciós periódust (PEP). A PAT és PTT értékek fontos klinikai információt hordoznak, következtethetünk belőle az érfal rugalmasságára (artériás stiffness), az artériás vérnyomásra. Létezik olyan PPG alapú (Peñáz-elv) vérnyomásmérő rendszer (Finapres), mely nem-invazív módon képes a pillanatnyi vérnyomás folyamatos meghatározására.



1. ábra. A pulzushullám által megtett út (d_1 , d_2), a PPG szenzor pozíciójától függően (PPG 1 – fülcimpa, PPG 2 – ujjbegy). PAT – pulzus érkezési idő, melyet az EKG referenciapontjától a PPG egy meghatározott pontjáig mérünk, tartalmazza a pre-ejekciós periódust és a pulzus tranzit időt (PTT). PTT – az az idő, mely alatt pulzushullám az artériás ág egy proximális pontjától a disztális pontjára eljut. R1/2 – EKG referenciapont az R amplitúdó felszálló szárának félmagasságában. P1/2 – PPG szignál felszálló szárának félmagasságában.

A HRV az egymást követő R-R intervallumok (RRI) beat-to-beat fluktuációja, mely fontos nem-invazív mutatója a kardiovaszkuláris szabályozásnak és az autonóm idegrendszer állapotának. Az aktuális HR-t fiziológiai körülmények között a szinusz csomó (SN) határozza meg szimpatikus és paraszimpatikus hatások eredőjeként. Az RRI-ok légzéssel szinkron beat-

to-beat fluktuációja a légzési szinusz aritmia (RSA). A HRV fontos prognosztikai faktornak számít többek között miokardiális infarktust követően, aritmiákban vagy dilatatív kardiomiopátiában. Számos egyéb kórképben is beszűkült HRV látható, mint például, depresszióban, vagy cukorbetegségben és egyéb neurodegeneratív betegségekben.

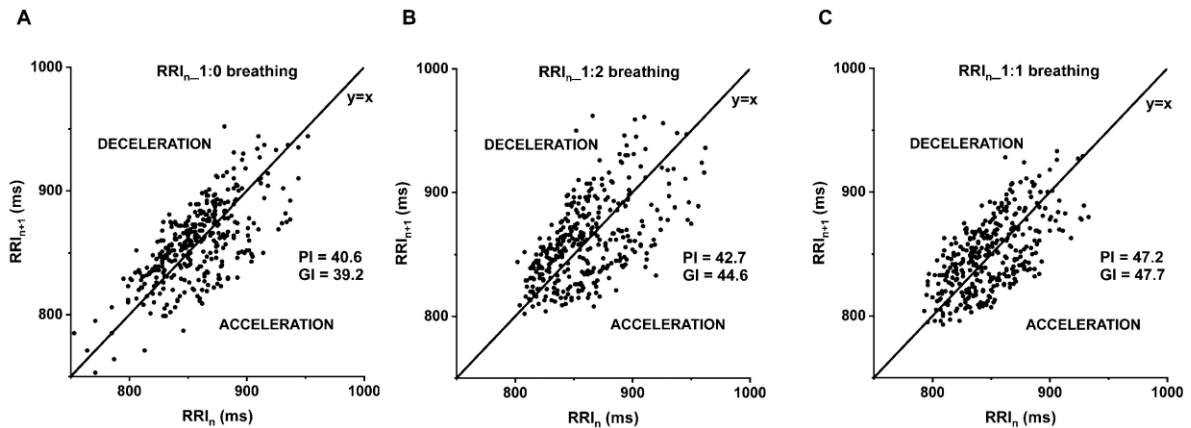
A felvételek hosszúságától függően rövid- (short-term, 5 perces) és hosszú-távú (long-term, 16-24 órás) HRV elemzést különböztetünk meg. A HRV paraméterek három fő csoportba sorolhatók: idő tartomány (time-domain – TD), frekvencia tartomány (frequency-domain – FD) és nemlineáris paraméterek.

A TD paraméterek úgynevezett statisztikai paraméterek. A legegyszerűbb az átlagos RRI (meanNN), az intervallumok szórása (SDNN – standard deviation of the normal-to-normal intervals), a CV% (coefficient of variation, SD/mean), továbbá ide tartozik még az RMSSD (root mean square of successive interval-differences).

A FD paraméterek megmutatják egyes frekvencia összetevők relatív (normalizált egység – n.u.) vagy abszolút (ms^2) hozzájárulását a teljes variabilitáshoz. Feloszthatók a tisztán paraszimpatikus hatást (nervus vagus) tükröző magas (high frequency – HF: 0,15-0,40 Hz), szimpatikus és paraszimpatikus kölcsönhatást mutató alacsony (low frequency – LF: 0,04-0,15 Hz), nagyon alacsony (very-low frequency – VLF: <0,04 Hz), továbbá hosszú távú elemzésben használatos ultra alacsony (ULF, ultra low frequency) frekvenciasávokra. Ezen kívül megadhatjuk a szimpatovagális egyensúlyt jelző LF/HF arányt.

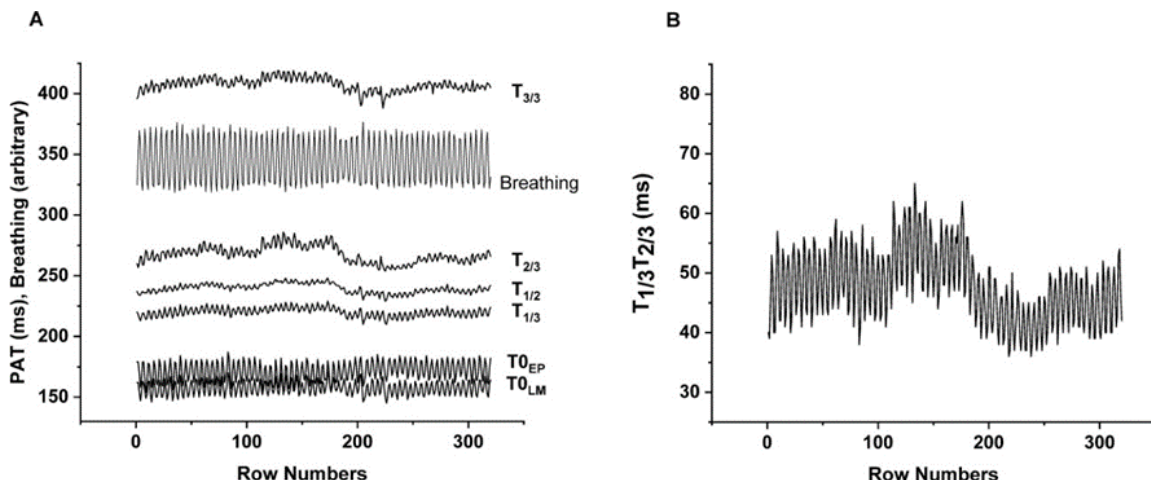
Ha az aktuális RRI függvényében a soron következő RRI-t (RRI_{n+1}) egy derékszögű koordinátarendszerben ábrázoljuk, egy ponthalmazból álló felhő rajzolódik ki (Poincaré-plot, return map vagy Lorentz-plot), melynek területe arányos az egyén variabilitásával. A ponthalmaz kvantitatív elemzésével kiszámolható a pontok szórása a hosszú (SD-LA vagy SD2) és rövid tengely (SD-SA vagy SD1) mentén. Viszonylag újabb nemlineáris paraméterek a közelítő-entrópia (approximate entropy – ApEn) és a minta-entrópia (SampEn), melyek az idősorok komplexitását és szabályosságát mérik, ezek az újabb nemlineáris paraméterek akár rövidtávú felvételek esetén is valid értéket adnak.

A szívfrekvencia gyorsulásának és lassulásának viszonya leírható a szívritmus aszimmetria (heart rate asymmetry – HRA) paramétereivel, amely szintén jól jellemzi kardiovaszkuláris rendszer autonóm modulációját. A Poincaré-plot vizuális értékelése mellett az aszimmetria mértéke a HRA paramétereivel (Porta-index – PI; Guzik-index – GI) számszerűsíthető.



2. ábra. A B_SZ_29031990 önkéntes Poincaré-plot diagramja. Az egymást követő RR-intervallumok lassulása és gyorsulása szimmetrikusabb eloszlást mutat 1:1 belégzés/kilégzés arány esetén az 1:0 és 1:2 belégzés/kilégzés arányhoz képest. (A) 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés), (B) 1:2 és (C) 1:1 belégzés/kilégzés arány. A grafikon az aktuális RR-intervallum (x -tengely; RRI_n) függvényében ábrázolja a soron következő RR-intervallumot (y -tengely; RRI_{n+1}). Porta-index (PI), Guzik-index (GI), az $y=x$ egyenes alatti pontok esetében a pulzusszám gyorsul (ACCELERATION), felette lassul (DECELERATION).

A PPI detektálásakor a megfelelő referenciapont kiválasztása kulcsfontosságú lépése a PRV analízis és PAT számítás során. Ahogyan a 3. ábra is mutatja, a PAT értékek beat-to-beat oszcillációt mutatnak, mely amplitúdója erősen függ a kiválasztott referenciaponttól. Az összehasonlítható vizsgálatokhoz és a pontos méréshez a PPG-referenciapontok megválasztásának egységesítése kívánatos.



3. ábra. (A) A különböző referenciapontokból számított beat-to-beat PAT értékek idősorainak ábrázolása: T_{0LM} – lokális minimum; T_{0EP} – extrapolált pont; $T_{1/3}$ – 1/3 amplitúdómagasság; $T_{1/2}$ – 1/2 amplitúdómagasság; $T_{2/3}$ – 2/3 amplitúdómagasság; $T_{3/3}$ – lokális maximum; T_{diff} – PPG első deriváltjának csúcsa; T_{smdiff} – simított deriváltjának csúcsa. Jól látható a PAT értékek oszcillációja. (B) $T_{1/3}T_{2/3}$ – a felszálló szár egy szív cikluson belüli 1/3 és 2/3 magasságban lévő pontja közötti időintervallumok idősora, mely a felszálló szár meredekségét tükrözi. MF19970715 önkéntes felvételéből, 1:1 lézési arány mellett.

Célkitűzések

Kutatásunk a következő célokra fókuszál:

1. Az EKG- és PPG-alapú HRV paraméterek összehasonlítása különböző belégzés/kilégzés arányok mellett relatív hibájuk és a Bland-Altman arány alapján.
2. A különböző referenciapontokon mért PAT értékek összehasonlítása átlaguk és relatív szórásuk alapján.
3. Az összetartozó RRI_n és PPI_n értékek viszonyának matematikai leírása.
4. A metronóm vezérelt különböző belégzés/kilégzés arányok hatása az egyes referenciapontokból számolt PAT értékekre és HRA paraméterekre.

Módszerek

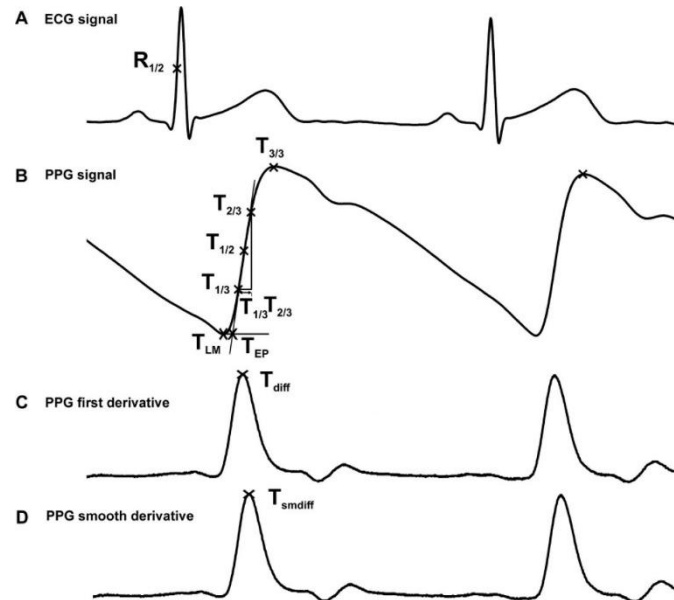
A Humán Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyásával végeztük tanulmányunkat (7533-PTE-2018), mely során összesen 50 fiatal, egészséges önkéntest vontunk be. Ezen kívül további 31 alany felvételei egy másik kutatásunkból származtak, melynek mérési protokollja a jelen vizsgálatával szinte megegyező volt (7535-PTE-2019). A vizsgálatunkba kizárólag fizikailag aktív, 20 és 35 év közötti, gyógyszerrel rendszeresen nem szedő egyént választottunk be. Fekvő testhelyzetben, a 15 perces ortosztatikus adaptáció alatt szereltük fel a szükséges szenzorokat (légzésdetektor pánt, öntapadós EKG elektródák - Einthoven I-II, transzmissziós infravörös PPG-szenzor a jobb fülcimpán).

Az adatgyűjtés során szimultán EKG, PPG és légzési jeleket regisztráltunk különböző belégzés/kilégzés arányok mellett. Négy darab öt perces felvételt készítettünk, a következő légzési mintázatokkal: 1. spontán légzés; 2. metronóm vezérelt belégzés (1:0) 3. metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 arányban; 4. metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:1 arányban. Vezérelt légzés során 4500 ms-os légzési ciklust határoztunk meg. Az adatgyűjtést BioSign HRV-Scanner plus Study version 3.05 (BioSign GmbH, Ottenhofen, Németország) készülékkel végeztük. A jeleket 1 ms (EKG), 2 ms (PPG), illetve 20 ms (légzési jel) időbeli felbontással regisztrálta az eszköz különálló fájllokba.

Az azonos mérésből származó, szimultán regisztrált, eltérő időbeli felbontású 16 bites bináris állományok feldolgozását és a további analízist a témavezető (Dr. Hejje László) által fejlesztett HRVScan_Merge v3.2 program segítségével végeztük. A PPG és légzési jelek interpolációját (cubic spline interpoláció 1ms-os időbeli felbontásra) és szűrését (mozgóátlag szűrő, trend-removal filter) követően a program a négy jelet fázishelyesen, egyetlen fájlban egyesítette további elemzés céljából.

A program automatikusan, minden szív ciklusban detektálta az EKG és PPG görbén kiválasztott referenciapontokat, majd kiszámolta egyes referenciapontok szerint a HRV és PRV paramétereket, továbbá a beat-to-beat PAT értékeket, illetve azok átlagát és relatív szórását. Az EKG referenciapontjának a kamrai komplex (R-hullám) felszálló szár félmagasságát választottuk. A PPG jel felszálló szárán a következő referenciapontokat definiáltuk: lokális maximum ($T_{3/3}$); a lokális minimum (T_{0LM}); az említett két pont között $1/3$ ($T_{1/3}$), $1/2$ ($T_{1/2}$) és $2/3$ ($T_{2/3}$) amplitúdó magasságában lévő pontok; továbbá az utóbbi három pontra lineáris regresszióval illesztett egyenes és a lokális minimum magasságának a

metszéspontjában lévő extrapolált talppont (T_{0EP}); a PPG első deriváltjának csúcsa (T_{diff}); illetve simított deriváltjának csúcsa (smooth derivative, T_{smdiff}). A szoftver minden szív ciklusban automatikusan kiszámolta az összetartozó $T_{1/3}$ és $T_{2/3}$ pontok közötti időtartamot ($T_{1/3}T_{2/3}$), illetve annak átlagát és relatív szórását melyből a PPG felszálló szár meredekségére következtethetünk (4. ábra).



4. ábra. A PPG jel kiválasztott referenciapontjai: lokális maximum ($T_{3/3}$); lokális minimum (T_{0LM}); 1/3 ($T_{1/3}$), 1/2 ($T_{1/2}$) és 2/3 ($T_{2/3}$) amplitúdó magasságában lévő pontok; extrapolált pont (T_{0EP}). A PPG első deriváltjának csúcsa (T_{diff}), illetve simított deriváltjának csúcsa (T_{smdiff}). A – EKG jel; B – PPG jel; C – PPG jel első deriváltja; D – PPG jel simított deriváltja.

Az Eq 1. egyenlet alapján kiszámoltuk a PAT-ok relatív szórását (relative precision, RP%).

$$RP\% = SD/\text{átlag} \times 100\% \quad (\text{Eq 1.})$$

ahol az SD az adott referenciaponthoz tartozó PAT átlag szórása az öt perces felvételen belül.

A HRVScan_Merge v3.2 szoftver automatikusan kiszámolta az EKG-ból és a PPG jel $T_{1/2}$ pontjából származtatott time domain (meanNN, SDNN, RMSSD, CV%) paramétereket. A frekvencia domain (LF, HF, LF/HF) és a nemlineáris paraméterek (ApEn, SampEn) számításához a Kubios HRV Standard 3.5.0. szoftvert (Kuopio, Finnország) használtunk.

A PRV paraméterek pontosságát relatív hibájuk (relatív accuracy error, RAE, %; Eq 2.) alapján értékeltük, melyet az alábbi képlettel számítottunk ki:

$$RAE\% = \frac{X_{PRV} - X_{HRV}}{X_{HRV}} \times 100\% \quad (Eq\ 2.)$$

ahol az X az aktuális PRV, illetve HRV paramétert jelöli. A RAE%-t 5 % alatt tekintettük elfogadhatónak. A két módszerrel számított paramétereket a *Bland-Altman ratio* (BAR) meghatározásával is összehasonlítottuk Origin Pro 2021 program segítségével (OriginLAB Corp., Northampton, MA). 10% alatti BAR esetén az egyezést kiválónak, 10-20% között moderáltnak, 20% felett pedig gyengének tekintettük.

A HRVScan_Merge v3.2 programban kiszámoltuk a metronóm vezérelt légzési mintázatokhoz (1:0; 1:2; 1:1) tartozó átlagos PAT értékeket és az EKG-ból származtatott HRA paramétereket (PI, GI) (n=35). A vizsgált paraméterek változásait Friedman-próbával ($p < 0,05$), illetve *post hoc* páros Wilcoxon-próbával értékeltük, ahol az új szignifikancia szint a Holm-Bonferroni korrekció alapján $p < 0,01667$. A statisztikai analízist Microsoft Excel-ben (Microsoft Corporation, Redmond, WA), StatistiXL (v.2.0, 2008, Broadway-Nedlands, Ausztrália) bővítménnyel végeztük.

Egy altanulmányunkban adatbázisunkból választott tíz önkéntes EKG és PPG felvételét elemeztük, spontán légzés, metronóm vezérelt belégzés (1:0), továbbá 1:2, és 1:1 belégzés/kilégzés arányok mellett. Kiszámoltuk minden légzési mintázat során a légzési periódusidők mediánját és interkvartilis terjedelmét, ellenőrizve ezzel, hogy az önkéntesek megfelelően hajtották végre a légzési protokollt. A PAT számításhoz a következő PPG referenciapontokat adtuk meg: T_{0EP} , $T_{1/3}$, $T_{2/3}$, $T_{3/3}$, és T_{diff} . Ezután gyors Fourier transzformáció (FFT) analízist végeztünk a légzési aritmiát mutató RRI és az összetartozó PAT sorozatokon (Origin Pro 2021, OriginLAB Corp., Northampton, MA), melyek spektrumát normalizált keresztkorrelációval hasonlítottuk össze. Kiszámoltuk az RRI és PAT spektrumok frekvenciaeltolódását is. Az eredmények statisztikai analíziséhez Friedman tesztet és *post hoc* páros Wilcoxon-próbát alkalmaztunk (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond, WA; StatistiXL v.2.0, 2008, Broadway-Nedlands, Ausztrália).

Eredmények

Végső elemzésre összesen 35 önkéntes felvétele került, melyek közül 21 önkéntes felvételei tartalmaztak spontán légzést is.

Egyes referenciapontokhoz tartozó PAT értékek összehasonlítása RP% alapján

A vizsgált referenciapontokhoz tartozó átlagos PAT értékeket az 1. táblázat foglalja össze. A legkisebb RP%-t a PPG felszálló szárának $T_{1/2}$ pontja mutatta (2,49%), melyet az $T_{1/3}$ (2,56%) és $T_{2/3}$ (2,59%) pontok követték. A legnagyobb RP%-ot a T_{0LM} -tól számolt PAT-nál (7,14%) illetve a lokális maximumnál (5,05%) tapasztaltuk (2. táblázat) A felszálló szár meredekségét jelző $T_{1/3}T_{2/3}$ intervallum, a kisebb átlagértékek következtében, a PAT-oknál valamivel magasabb, átlagosan 8,38%-os RP%-ot mutatott (3. táblázat).

Belégzés/kilégzés arány	T_{0LM} (ms)	T_{0EP} (ms)	$T_{1/3}$ (ms)	$T_{1/2}$ (ms)	$T_{2/3}$ (ms)	$T_{3/3}$ (ms)	T_{diff} (ms)	T_{smdiff} (ms)
Spontán légzés (n=21)	131,94	154,59	186,84	201,86	219,20	324,84	198,40	195,44
1:0 (n=35)	132,16	158,67	188,91	203,30	219,38	322,36	200,82	198,29
1:2 (n=35)	134,30	161,30	192,98	207,75	224,78	332,47	203,89	201,28
1:1 (n=35)	133,38	161,59	193,98	209,11	226,49	337,26	205,54	202,92
Átlag	132,95	159,04	190,68	205,51	222,46	329,23	202,16	199,48

1. táblázat. A választott PPG-referenciapontokhoz tartozó PAT idősorok átlagának csoportátlaga különböző belégzés/kilégzés arányok esetén. A T_{0LM} – lokális minimum; T_{0EP} – extrapolált pont; $T_{1/3}$ – 1/3 amplitúdómagasság; $T_{1/2}$ – 1/2 amplitúdómagasság; $T_{2/3}$ – 2/3 amplitúdómagasság; $T_{3/3}$ – lokális maximum; T_{diff} – PPG első deriváltjának csúcsa; T_{smdiff} – simított deriváltjának csúcsa. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, 1:2 és 1:1 – a belégzés/kilégzés idők arányai, kettős metronóm vezérelt légzés esetén

Belégzés/kilégzés arány	n	T _{0LM} (ms)	T _{0EP} (ms)	T _{1/3} (ms)	T _{1/2} (ms)	T _{2/3} (ms)	T _{3/3} (ms)	T _{diff} (ms)	T _{smdiff} (ms)	Átlag (ms)
Spontán légzés	21	4,95	3,65	2,50	2,59	2,83	5,33	3,69	3,86	3,68
1:0	35	6,85	3,60	2,63	2,54	2,58	5,07	3,27	3,40	3,74
1:2	35	7,98	3,87	2,56	2,41	2,46	4,70	3,22	3,31	3,81
1:1	35	8,77	3,96	2,56	2,41	2,50	5,07	3,15	3,26	3,96
Átlag		7,14	3,77	2,56	2,49	2,59	5,05	3,33	3,46	3,80

2. táblázat. Az egyes referenciapontokhoz tartozó PAT idősorok relatív szórásának (RP%) csoportátlaga különböző belégzés/kilégzés arányokban. Az egyes referenciapontokhoz tartozó átlagos RP%-t félkövér, az egyes légzési arányokhoz tartozó átlagos RP%-t dőlt betűvel jelöltük. Az n – vizsgált önkéntesek száma; T_{0LM} – lokális minimum; T_{0EP} – extrapolált pont; T_{1/3} – 1/3 amplitúdómagasság; T_{1/2} – 1/2 amplitúdómagasság; T_{2/3} – 2/3 amplitúdómagasság; T_{3/3} – lokális maximum; T_{diff} – PPG első deriváltjának csúcsa; T_{smdiff} – simított deriváltjának csúcsa. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arányban.

Belégzés/kilégzés arány	T _{1/3} T _{2/3} (ms)	RP% (%)
Spontán légzés (n=21)	32,36	9,71
1:0 (n=35)	30,47	7,51
1:2 (n=35)	31,80	7,88
1:1 (n=35)	32,51	8,42
Átlag	31,79	8,38

3. táblázat. A felszálló szár 1/3 és 2/3 magasságban lévő pontja közötti időintervallumhoz T_{1/3}T_{2/3} tartozó értékek és RP%-aik (%) különböző belégzés/kilégzés arányok szerint. Az értékek átlagait félkövér betű jelöli. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arányban. RP% – relatív szórás.

A HRV és PRV paraméterek összehasonlítása

Time-domain paraméterek

Az átlagos RAE 5% alatt volt minden TD paraméternél, kivéve az RMSSD-t 1:2 belégzés/kilégzés arány esetén (5,32%) (4. táblázat). A vizsgált PPG-TD paraméterek kiváló megfelelést mutattak minden belégzés/kilégzés aránynál, egyedül RMSSD esetén találtunk mérsékelt egyezést (10,48) metronóm vezérelt belégzés esetén (5. táblázat).

Belégzés/kilégzés arány	RAE-			
	MeanNN (%)	RAE-SDNN (%)	RAE-CV% (%)	RAE-RMSSD (%)
Spontán légzés (n=21)	<0,001	1,93	1,93	4,28
1:0 (n=35)	<0,001	2,80	2,79	4,23
1:2 (n=35)	<0,001	3,45	3,46	5,32
1:1 (n=35)	<0,001	2,84	2,84	4,41

4. táblázat. A PRV-TD paraméterek relatív hibája (RAE) a HRV paraméterekhez képest, különböző belégzés/kilégzés arány esetén. MeanNN – átlagos RR-intervallum/PP-intervallum; SDNN – standard deviation; CV% – coefficient of variation; RMSSD – root mean square of successive RRI/PPI differences. Az 5% alatti RAE-t félkövér betűvel jelöltük. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, 1:2 és 1:1 – belégzés/kilégzés arányok, kettős metronóm vezérléssel.

Belégzés/kilégzés arány	n	ECG-MeanNN (ms)	PPG-MeanNN (ms)	MeanNN-BAR (%)	ECG-SDNN (ms)	PPG-SDNN (ms)	SDNN-BAR (%)	ECG-CV (%)	PPG-CV (%)	CV-BAR (%)	ECG-RMSSD (ms)	PPG-RMSSD (ms)	RMSSD-BAR (%)
Spontán légzés	21	797,75	797,76	0,01	51,48	52,42	2,73	6,44	6,56	2,67	37,32	38,74	5,23
1:0	35	836,21	836,22	0,02	51,63	52,95	7,14	6,24	6,4	6,33	46,4	48	10,48
1:2	35	869,11	869,1	0,02	52,24	53,81	5,56	6,03	6,21	5,2	48,47	50,56	9,03
1:1	35	880,54	880,54	0,01	54,43	55,94	4,96	6,19	6,36	4,9	53,49	55,48	7,53

5. táblázat. Az EKG-ból és PPG-ből származtatott time domain paraméterek összehasonlítása Bland-Altman Ratio (BAR, %) alapján különböző belégzés/kilégzés arány esetén. Az n a vizsgált önkéntesek számát jelenti. MeanNN – átlagos RR-intervallum/PP-intervallum; SDNN – standard deviation; CV% – coefficient of variation; RMSSD – root mean square of successive RRI/PPI differences. 10% alatti BAR kiváló (félkövér betű), 10-20% között méréselt, 20% felett elégtelen az egyezés. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, kettős ütemű vezérlés 1:2 és 1:1 belégzés/kilégzés arányok mellett.

Frekvencia-domain és nemlineáris paraméterek

A FD paramétereket jellemző átlagos RAE a legtöbb esetben elfogadható tartományban volt, csak HF (ms^2) és LF/HF arány esetén láthatunk 5 %-nál magasabb átlag értékeket (6. táblázat). A nemlineáris paraméterek esetén minden belégzés/kilégzés arány mellett 5 % alatti RAE értékeket kaptunk. Ahogy a 7. és a 8. táblázat mutatja, BAR alapján kiváló egyezést találtunk az EKG- és PPG-eredetű HF (n.u.) és ApEn között függetlenül a belégzés/kilégzés aránytól, továbbá LF (n.u.) és SampEn-nél is a legtöbb esetben. Többnyire mérsékelt egyezést tapasztaltunk LF (ms^2) és HF (ms^2) paramétereknél. A BAR elégtelen ($20\% \leq$) volt HF (ms^2) esetén 1:2, és LF/HF aránynál 1:2 és 1:1 belégzés/kilégzési arányoknál.

Belégzés/kilégzés arány	RAE-LF (ms^2) (%)	RAE-LF (n.u.) (%)	RAE-HF (ms^2) (%)	RAE-HF (n.u.) (%)	RAE-LF/HF (%)	RAE-ApEn (%)	RAE-SampEn (%)
Spontán légzés (n=21)	3,16	2,10	5,54	1,72	3,27	2,12	3,32
1:0 (n=35)	4,02	4,97	9,73	2,71	6,71	2,19	3,23
1:2 (n=35)	4,06	5,54	11,59	2,37	7,47	2,33	3,98
1:1 (n=35)	3,97	4,85	9,90	1,99	6,12	2,37	3,73
Átlag	3,80	4,36	9,19	2,20	5,89	2,25	3,56

6. táblázat. A frekvencia-domain és a nonlinearis paraméterek átlagos relatív hibája (RAE, %) különböző belégzés/kilégzés arányok esetén. Az LF (low frequency power) és HF (high frequency power) ms^2 -ben és normalizált egységben (n.u.) adtuk meg. ApEn – approximate entropy, SampEn – sample entropy. Az 5% alatti RAE értékeket félkövér szedéssel jelöltük. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, 1:2 és 1:1 – belégzés/kilégzés arányok, kettős ütemű metronóm vezérlés során.

Belégzés/ kilégzés arányok	n	ECG- LF (ms ²)	PPG- LF (ms ²)	BAR (%)	ECG- LF (n.u.)	PPG- LF (n.u.)	BAR (%)	ECG- HF (ms ²)	PPG- HF (ms ²)	BAR (%)	ECG- HF (n.u.)	PPG- HF (n.u.)	BAR (%)
Spontán légzés	21	1124,6	1161,4	<i>10,13</i>	54,74	53,83	4,34	834,4	883,8	<i>13,27</i>	46,93	47,63	3,02
1:0	35	424,7	443,05	9,48	26,94	25,61	9,65	1579,9	1705,0	<i>16,57</i>	73,28	74,97	5,11
1:2	35	449,9	467,39	<i>11,11</i>	27,29	25,94	9,74	1499,5	1644,2	<i>20,51</i>	72,98	74,35	3,48
1:1	35	444,1	462,49	<i>10,81</i>	23,33	22,26	<i>11,16</i>	2023,3	2177,7	<i>16,96</i>	76,63	77,78	3,46
Átlag		610,8	633,59	<i>10,38</i>	33,08	31,91	8,72	1484,3	1602,7	<i>16,83</i>	67,46	68,68	3,77

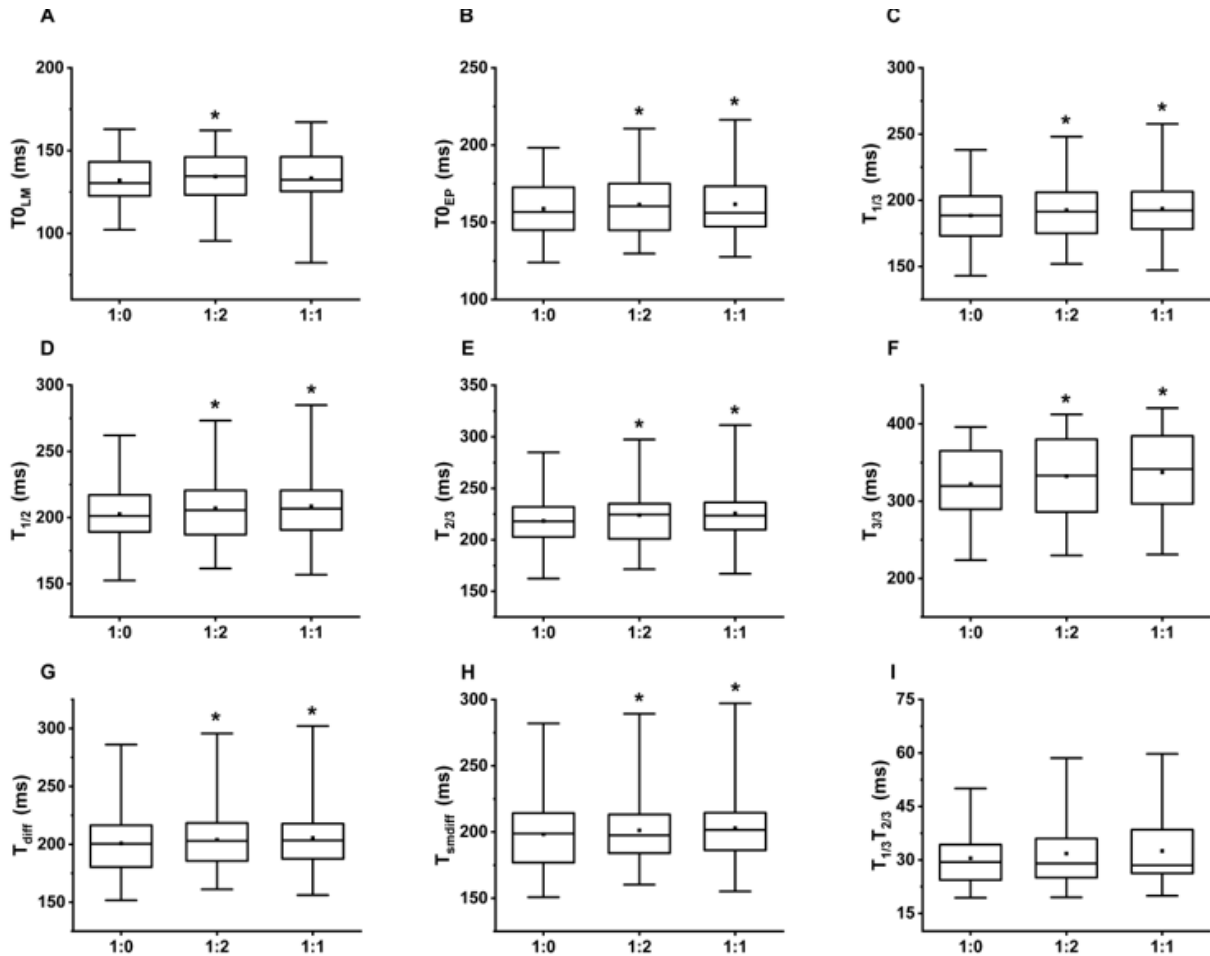
7. táblázat. Az alanyok száma (*n*), valamint az EKG- és a PPG-jelekből származó átlagos frekvencia domain-paraméterek, és a hozzájuk tartozó Bland-Altman ratio (**BAR**, %, dőlt betű) egyes belégzés/kilégzés arányok esetén. Az LF (low frequency power) és HF (high frequency power) ms²-ben és normalizált egységben (n.u.) adtuk meg. Ha a **BAR** < 10 %, az egyezés kiváló (félkövér betű), 10-20% között mérsékelt, 20 % < elégtelen. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arányokban.

Belégzés/kilégzés arányok	n	ECG- LF/HF arány	PPG- LF/HF arány	BAR (%)	ECG- ApEn	PPG- ApEn	BAR (%)	ECG- SampEn	PPG- SampEn	BAR (%)
Spontán légzés	21	2,63	2,56	9,30	1,08	1,08	5,31	1,57	1,57	8,13
1:0	35	0,38	0,36	<i>15,46</i>	1,04	1,03	5,69	1,49	1,46	7,56
1:2	35	0,45	0,42	<i>22,61</i>	1,07	1,07	5,94	1,59	1,57	<i>10,09</i>
1:1	35	0,36	0,33	<i>24,51</i>	1,01	1,00	6,01	1,47	1,46	9,00
Átlag		0,96	0,92	<i>17,97</i>	1,05	1,05	5,54	1,53	1,52	8,89

8. táblázat. Az alanyok száma (*n*), illetve LF/HF arányok és nonlinearis paraméterek átlagos értéke és a hozzájuk tartozó Bland-Altman ratio (**BAR**, %). LF – low frequency power HF – high frequency power; ApEn – approximate entropy; SampEn – sample entropy. Ha a **BAR** < 10 %, az egyezés kiváló (félkövér betű), 10-20% között mérsékelt, 20 % < elégtelen. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, kettős ütemű vezérlés 1:2 és 1:1 belégzés/kilégzés arányban.

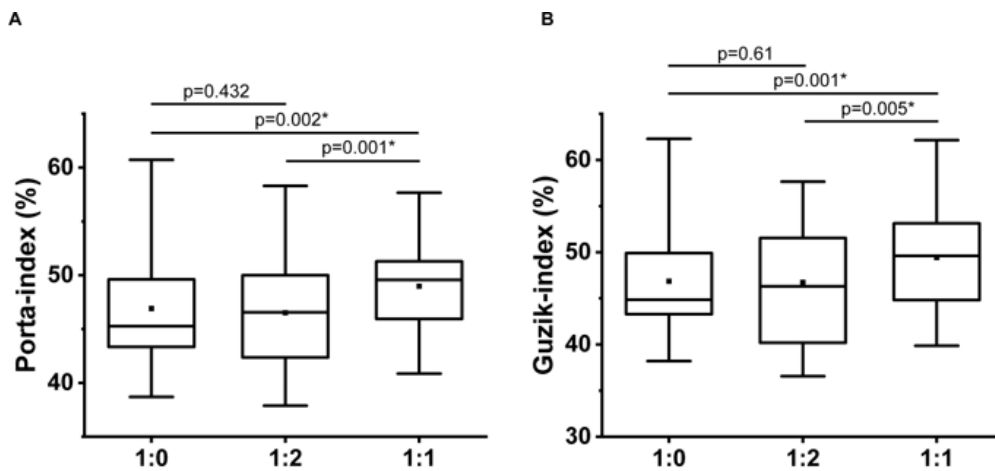
Belégzés/kilégzés arány hatása a PAT értékekre és a HRA paraméterekre

A Friedman teszt minden referenciapont esetén szignifikáns PAT-átlag eltérést jelzett a három triggerelt légzési mintázat mellett, a $T_{1/3}T_{2/3}$ intervallumok esetén nem volt szignifikáns különbség. Szignifikáns növekedést tapasztaltunk a *post hoc* páros Wilcoxon próba szerint (5. ábra) szinte minden referenciapont esetén kétszeresen triggerelt légzésnél a metronóm vezérelt belégzéshez viszonyítva (1:0).



5. ábra. A PAT idősorok átlagát reprezentáló box-whiskers diagram. A dobozok alsó és felső oldala az alsó és felső kvartilis, a közte lévő terület az interkvartilis terjedelem. A téglalapon belül lévő vízszintes vonal a medián, a dobozban található kis négyzet az átlag. A bajusz (whisker) alsó és felső vízszintes vonalai a minimális és maximális értékeket jelzik a vizsgált populációban. *-gal jelöltük, ha a változás statisztikailag szignifikáns metronóm vezérelt belégzéshez képest (1:0). T_{0LM} – lokális minimum; T_{0EP} – extrapolált pont; $T_{1/3}$ – 1/3 amplitúdómagasság; $T_{1/2}$ – 1/2 amplitúdómagasság; $T_{2/3}$ – 2/3 amplitúdómagasság; $T_{3/3}$ – lokális maximum; $T_{1/3}T_{2/3}$ – a felszálló szár 1/3 és 2/3 magasságban lévő pontja közötti időintervallum; T_{diff} – PPG első deriváltjának csúcsa; T_{smdiff} – simított deriváltjának csúcsa. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arányban.

A HRA paraméterek esetében a *post hoc* páros Wilcoxon próba szignifikáns növekedést igazolt 1:1 arányú (szimmetrikus) belégzés/kilégzés esetén mind az 1:0, mind az 1:2 belégzés/kilégzés arányokhoz képest (6. ábra). Ez esetben a növekedés független volt a metronóm által leadott triggerek számától.



6. ábra. Az egyes belégzés/kilégzés arányokhoz tartozó Porta- és Guzik-indexek box-whiskers diagramja. A dobozok alsó és felső oldala az alsó és felső kvartilis, a közte lévő terület az interkvartilis terjedelem. A téglalapon belül lévő vízszintes vonal a medián, a dobozban található kis négyzet az átlag. A bajusz (whisker) alsó és felső vízszintes vonalai a minimális és maximális értékeket jelzik a vizsgált populációban. * jelöli a statisztikailag szignifikáns változást ($p < 0,01667$). 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arányban.

A PAT értékek spektrális elemzése

A PAT-ok és RRI-ok (EKG-ból) spektrumának normalizált keresztkorrelációjával szoros összefüggést találtunk a PAT és a légzési szinusz aritmia között minden légzési mintázat és a legtöbb referenciapont esetén. Kissé gyengébb, de még mindig jó korrelációt találtunk a PPG lokális maximumából számolt PAT-ok és a hozzájuk tartozó RRI spektrumok között. A PAT értékek spektrális analízisével 0,22 Hz-en talált csúcs, megfelelt a 4500 ms-os metronóm által vezérelt légzési periódusnak. Az RRI és PAT sorozatok spektrumainak frekvenciaeltolódása minden légzési mintázat és referenciapont esetén rendre 0,00 volt.

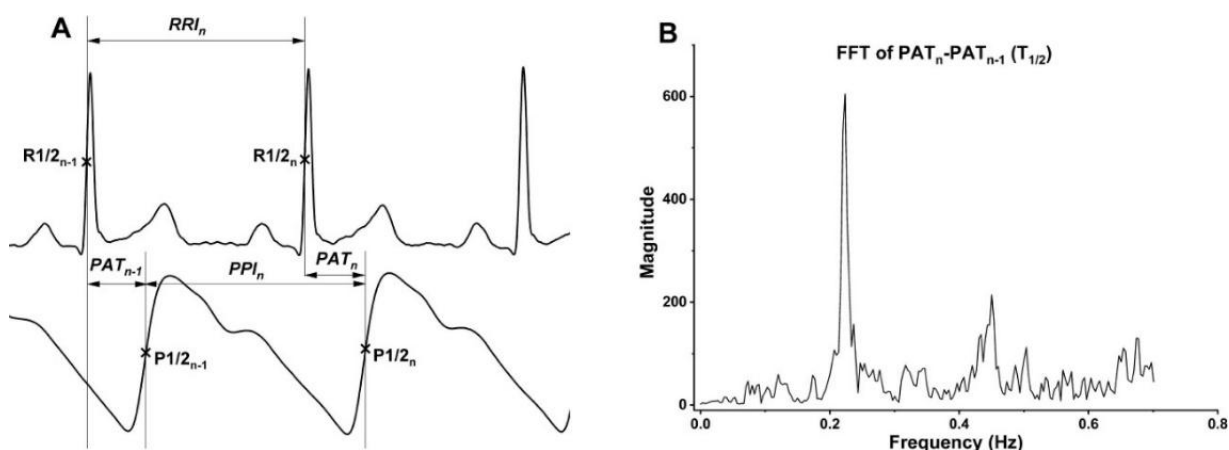
Megbeszélés

A legtöbb EKG és PPG-eredetű TD paraméter esetén kiváló egyezést találtunk mind BAR, mind RAE% szerint az összes légzési mintázat esetén. Ez részben a PRV analízis során a pulzusedektáláshoz választott stabil referenciaponttal ($T_{1/2}$), valamint a „trend-removal” és a mozgóátlag-szűrő alkalmazásával magyarázható, melyek hatékonyan csökkentették a nagyfrekvenciás zaj és a mozgási műtermék következtében kialakuló referenciapont-jittert. Hasonlóan jó egyezést mutattak a nemlineáris paraméterek is. A legtöbb FD paraméter esetén szintén 5 % alatti RAE%-t találtunk. A BAR alapján elmondható, hogy a TD és nemlineáris paraméterekkel ellentétben a FD paraméterek meghatározása még megfelelő szűrési technika, magas mintavételi frekvencia ellenére sem kielégítően pontos PPG felvételekből. A BAR alapján az LF és HF normalizált egységben (n.u.) megbízhatóbb, mint abszolút (ms^2) egységben. A HRV és PRV paraméterek között gyengébb egyezés figyelhető meg metronóm-vezérelt légzési mintázatoknál. Eredményeinkben a metronóm-vezérelt légzés esetében megfigyelhető RMSSD emelkedés, a triggerelt légzés következtében kialakult vegetatív hatások megnyilvánulását jelezheti.

A vizsgálatunk egyik lényeges megállapítása, hogy a HRV és PRV eltérés matematikailag visszavezethető a $PAT_n - PAT_{n-1}$ különbségek légzésszinkron beat-to-beat oszcillációjával, mely az élettani eltéréseken kívül magában foglalja az EKG és PPG jelet korrumpáló környezeti zajok hatását, továbbá egyéb a technikai faktorokat is. Az aktuális PPI_n és az annak megfelelő RRI_n eltérését az aktuális PAT érték (PAT_n) és az azt megelőző PAT érték (PAT_{n-1}) különbsége adja (Eq 3.; 7. ábra).

$$PPI_n = RRI_n + PAT_n - PAT_{n-1} \quad (\text{Eq 3.})$$

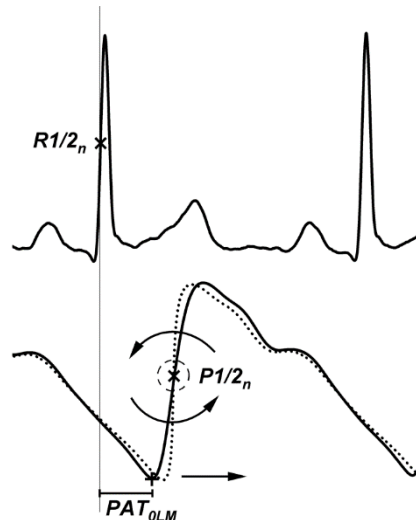
A PAT- és az RRI-idősorok spektrumának keresztkorrelációja megerősítette feltevésünket, miszerint a PAT és a légzési sinus aritmia között szoros összefüggés van. A PAT értékek és a $PAT_n - PAT_{n-1}$ különbségek spektrális analízisével 0,22 Hz-nél lévő csúcs megfelel a 4500 ms-os metronóm-vezérelt légzési frekvenciának (7. ábra), melyből arra következtetünk, hogy a $PAT_n - PAT_{n-1}$ különbség is a légzéssel szinkron oszcillál.



7 ábra (A) Az EKG ($R1/2_n$) és a PPG jel ($P1/2_n$) referenciapontjai PAT_n számításhoz, ahol n a szív ciklus sorszámát jelöli. Az RRI_n az R-R intervallumokat, míg a PPI_n a PPG jelhez tartozó n -edik pulzusintervallumokat jelöli. $PPI_n = RRI_n + PAT_n - PAT_{n-1}$. (B) Az egymást követő PAT -különbségek gyors Fourier transzformációja. 0,22 Hz-nél levő csúcs a 4500 ms légzési ciklushossznak megfelelő légzési aritmia. A 0,44 Hz-nél található felharmonikus az 1:2 belégzés/kilégzés arány okozta aszimmetria tükröződése.

A mellúri nyomás növekedése/csökkenése (légzés) következtében kialakuló hemodinamikai változások hatással vannak a bal kamrai előterhelésre, illetve az aktuális vérnyomásra, melyek így közvetve befolyásolják a PEP-et és a PTT-t, végül a PAT-ot.

A felszálló szár legmeredekebb szakaszán található $T_{1/2}$ pontból kalkulált PAT értékekhez tartozik a legkisebb RP%. A jeltorzulás, az alacsony időbeli felbontás, illetve az amplitúdón érvényesülő kvantálási vagy külső eredetű zaj itt eredményezi a legkisebb időzítési hibát/szórást detektálás során. Ez fontos szempont lehet olyan mérések esetén, ahol esetleg mozgási műterméssel és/vagy külső zajjal is kell számolnunk (pl. sportolás közben). A lokális maximumból ($T_{3/3}$), illetve a felszálló szár talppontjából (T_{0LM} és a T_{0EP}), számolt PAT-ok nagyobb oszcillációt mutattak. Fontos azonban megemlíteni, hogy a $T_{3/3}$ magasabb RP%-a részben a csúcsetektálás bizonytalanságából ered, mely a jel csúcsi régiójában a „lankásabb” jellegéből adódóan nagyobb időzítési hibát okozhat. Mivel a $T_{1/2}$ referenciapont mutatja a legkisebb ingadozást, így ez tekinthető a felszálló szár legfixebb pontjának, mely körül a felszálló szár a légzéssel szinkronban „forog” („hinge”) (9. ábra). A T_{0LM} megnyúlását a PPG felszálló szárának meredeksége kompenzálja, tehát a T_{0LM} referenciapontból kalkulált PAT és a $T_{1/3}T_{2/3}$ intervallum hossza között fordított arányosság van.



8. ábra. Az ábra a PPG jel lokális minimumától (T_{0LM}) mért PAT és a $T_{1/3}T_{2/3}$ intervallum közötti fordított arányt szemlélteti. A PPG felszálló szár félmagassága ($P1/2_n$) a legfixebb pontnak tekinthető, mely körül a felszálló szár a légzéssel szinkronban forog („hinge”)

Kutatásunk során megerősítettük a munkacsoportunk által korábban már publikált jelenséget, miszerint a HRA szoros kapcsolatot mutat a belégzés – kilégzés aránnyal. Eredményeikkel összhangban, mind a PI és GI szignifikáns emelkedést mutatott szimmetrikus (1:1) légzés esetén az 1:0 és a kétszeresen vezérelt 1:2 arányú légzési mintázathoz képest, függetlenül a hangjelzések számától. A 2. ábrán a Poincaré felhő szimmetrikusabb eloszlást mutat a hossz tengely két oldalán 1:1 belégzés/kilégzés arány esetén az azonos be- és kilégzési idők következtében a szimmetrikus RSA-t tükrözve. Ezzel szemben az átlagos PAT értékek szignifikáns növekedése a belégzés/kilégzés aránytól függetlenül, kettős hangjelzés hatására következett be. Tudomásunk szerint, ezt a jelenséget kutatócsoportunk írta le elsőként. Az irodalom mélyebb áttekintése után is csak hipotézisekre szorítkozhatunk, a jelenség háttérében álló élettani folyamatok pontosabb megértéséhez további vizsgálatok szükségesek. A méréseinkben a vezérelt légzés során az önkénteseket két rövid, eltérő frekvenciájú hangjelzés figyelmeztette a be- és kilégzés kezdetére (1:2 és 1:1 arányú belégzés/kilégzés). Ez a módszer hasonlít az oddball paradigmához, mely során az alanyak standard és célingerek megkülönböztetése alapján kell végrehajtania egy adott cselekvést. EEG vizsgálattal a célingert pozitív irányú hullámkiterés követi 300 ms-os késleltetéssel. Ez az úgynevezett P300 potenciál, mely kognitív folyamatokat tükröz, mint a figyelmet, a rövid távú memóriát, az ingerek értékelését és az ehhez kapcsolódó döntéshozást. Megállapításunk szerint a PAT megnyúlását a metronóm által leadott hangjelzések száma befolyásolja, melynek háttérében magasabb szintű agyi területek és a perifériás szimpatikus hatások interakciója állhat.

Következtetések

A viselhető eszközök fejlődése és széleskörű elterjedése új kapukat nyitott az egészségmonitorozás területén. A PPG technológia számos előnnyel bír egyéb pulzusmérő eszközökkel szemben, továbbá a regisztrált jel más értékes biológiai információt is adhat. Jelen tanulmány fókuszában a PPG-alapú HRV és a PAT paraméterek viselkedése, továbbá a rájuk ható élettani és technikai tényezők vizsgálata állt. Eredményeink szerint a PPI-számításhoz referenciapontként a felszálló szár $\frac{1}{2}$ magasságának kiválasztásával a PPG-eredetű HRV (PRV) analízis megbízható alternatívája a „gold standard” EKG módszernek, nyugalmi körülmények között, egészséges egyéneknél. Az adott szívcikluson belüli PPI_n és RRI_n eltérését a légzéssel szinkron oszcilláló $PAT_n - PAT_{n-1}$ különbség okozza, melyre visszavezethető a PRV és HRV paraméterek közötti lehetséges eltérés. A PPG felszálló szárának $\frac{1}{2}$ magasságából számolt PAT értékeknél láttuk a legkisebb szórást, ez a referenciapont meredekségéből adódóan igen ellenálló mozgási műtermékekkel vagy egyéb zajjal szemben. A legnagyobb relatív szórású fluktuáció a talppontból számolt PAT esetén látható, ez tükrözi leginkább a légzési oszcillációt, míg a $T_{1/2}$ referenciapont kisebb szórása adott esetben megbízhatóbb PPI detektálást biztosít. A mérés célja határozza meg a referenciapont választását. Szignifikáns PAT növekedést tapasztaltunk 1:2 és 1:1 arányú légzés esetén az egyszeresen triggerelt légzéshez képest, melyet a metronóm által leadott hangjelzések száma határozott meg. A jelenség pontos magyarázata nem ismert, feltevésünk szerint az oddball paradigmához hasonlóan magasabb agyi szintek állnak a háttérben, azonban ennek pontosítására további vizsgálatok szükségesek.

Új eredmények

- Vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy a HRV és PRV paraméterek egészséges fiatal egyéneknél nyugalomban, spontán légzés és különböző triggerelt belégzés/kilégzés arány mellett is jó egyezést mutattak az időtartományban, valamint a frekvenciatartomány és nemlineáris paraméterek nagy részében.
- Igazoltuk, hogy a PAT értékek szórása a T_{0LM} referenciapont esetében a legmagasabb, $T_{1/2}$ pont esetén a legkisebb. Ennek hátterében a PAT- T_{0LM} és a PPG felszálló szár meredekségének ellentétes előjelű fluktuációja áll, vagyis a PAT késését kompenzálja a felszálló szár nagyobb meredeksége. Az oszcilláció a légzéssel szinkron. A PPG görbe $T_{1/2}$ pontja a legstabilabb, mely tengely körül a felszálló szár „hintázik”. A mérés célja határozza meg a referenciapont kiválasztását. A PAT szórása egyúttal új, nem-invazív keringési paraméterek alapját is képezheti.
- Kimutattuk, hogy az RRI_n és PPI_n közötti különbség az egymást követő szív ciklusokhoz tartozó PAT értékek különbségével magyarázható, melyet matematikai formulával is leírtunk. A PAT idősor és a $PAT_n - PAT_{n-1}$ különbség idősora a légzéssel egyező frekvenciájú oszcillációt mutatnak, melyet spektrális elemzéssel igazoltunk. A HRV és PRV paraméterek egyezését a PAT-oszcillációt befolyásoló tényezők szemszögéből érdemes vizsgálni.
- A HRA paraméterek szoros összefüggést mutatnak a belégzés/kilégzés aránnyal, ahogy korábbi tanulmányunkból ismert, ez független a hangjelzések számától. Ugyanakkor a PAT szignifikáns növekedését tapasztaltuk kettős hangjelzéssel triggerelt légzés során az egyszeres triggereléshez képest, mely viszont nem függ a belégzés/kilégzés aránytól. A jelenség hátterében az oddball paradigmához hasonlóan kognitív hatások szerepét feltételezzük. A vizsgált paraméterek jó alapot képezhetnek további stressz vizsgálatokhoz.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni elsősorban témavezetőmnek Dr. Hejyel Lászlónak a segítségét és tudományos munkám támogatását, mely nélkül a PhD dolgozatom nem készülhetett volna el. Továbbá köszönettel tartozom Prof. Dr. Szokodi Istvánnak, hogy egyengette tudományos előmeneteletemet. Hálával tartozom még Prof. Dr. Cziráki Attilának és a Szívgyógyászati Klinika és a Harkányi Gyógyfürdőkórház munkatársainak, hogy segítették és lehetővé tették munkámat. Nem utolsó sorban pedig szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak, akik mindig bíztattak és mindenben támogattak engem.

Publikációs jegyzék

Az értekezés alapját képező eredeti közlemények

1. **Ajtay, B. E.**, Béres, S., & Hejmel, L. (2023). The oscillating pulse arrival time as a physiological explanation regarding the difference between ECG- and Photoplethysmogram-derived heart rate variability parameters. *Biomedical Signal Processing and Control*, 79, 104033. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104033> IF: 5,100 (2022), Q1, Cit: 2
2. **Ajtay, B. E.**, Béres, S., & Hejmel, L. (2023). The Effect of Device-Controlled Breathing on the Pulse Arrival Time and the Heart Rate Asymmetry Parameters in Healthy Volunteers. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/app13095642> IF: 2,700 (2022), Q2, Cit: 0

Az értekezés alapját képező közlemények összesített impakt faktora: 7,800

Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

1. **Ajtay Bella Eszter**, Béres Szabolcs, Hejmel László. Az EKG- és fotopletizmogram (PPG) eredetű HRV paraméterek és a PAT (pulse arrival time). Magyar Kardiológusok Társasága 2021. évi Tudományos Kongresszusa. Varia szekció. Balatonfüred. 2021. október 13-16.
2. **Ajtay Bella Eszter**, Béres Szabolcs, Hejmel László. A pulzus érkezési idő (PAT) beat-to-beat fluktuációja magyarázza az EKG- és fotopletizmogram-alapú pulzus intervallum eltérését. Magyar Kardiológusok Társasága 2023. évi Tudományos Kongresszusa. Varia szekció. Balatonfüred. 2023. május 10-13.

A szerző egyéb publikációi

1. Németh, B., Kiss, I., **Ajtay, B.**, Péter, I., Kreska, Z., Cziráki, A., Horváth, I. G., & Ajtay, Z. (2018). Transcutaneous carbon dioxide treatment is capable of reducing peripheral vascular resistance in hypertensive patients. *In Vivo*, 32(6), 1555–1559. <https://doi.org/10.21873/invivo.11414> *IF: 1,609, Q3*
2. Kreska, Z., Mátrai, P., Németh, B., **Ajtay, B.**, Kiss, I., Hejjel, L., & Ajtay, Z. (2022). Physical Vascular Therapy (BEMER) Affects Heart Rate Asymmetry in Patients With Coronary Heart Disease. *In Vivo*, 36(3), 1408–1415. <https://doi.org/10.21873/INVIVO.12845> *IF: 2,406, Q2*

Összesített impakt faktor: 11,815