

A fotopletizmogram optimális mintavételi frekvenciája szívritmus variabilitás elemzéshez

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Béres Szabolcs

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

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

Programvezető: Prof. Dr. Szokodi István, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Hejmel László, egyetemi docens



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Szívgyógyászati Klinika

Pécs, 2022.

Bevezetés

A szívritmus variabilitás (HRV – heart rate variability) tanulmányozása során az egyes szív ciklusok közötti időintervallumok (RR-intervallum, RRI) finom oszcillációját vizsgáljuk. A szívritmus változásait élettani körülmények között döntően az autonóm idegrendszer szabályozza a szinusz csomón keresztül, ezért a HRV elemzés az autonóm idegrendszer szívre kifejtett hatásának nem-invazív vizsgálata.

A digitális jelfeldolgozás elterjedésének köszönhetően az 1970-es évektől kezdődően számos klinikai tanulmány vizsgálta a HRV-t. Akut miokardiális infarktuszban, aritmiákban, dilatatív kardiomiopátiában, cukorbetegségben és egyéb nem kardiális betegségekben a HRV önálló prognosztikus faktor. Manapság számos kórképben a mortalitás és kórlefordulás független prediktora.

Nemcsak EKG-felvételből lehet szívritmus variabilitást vizsgálni, hanem egy nem-obtruzív optikai módszerrel, fotoplethysmográfiával (photoplethysmography, PPG) rögzített pulzusgörbéből is, melyet pulzus variabilitásként ismerünk (PRV – pulse rate variability). Az okos eszközök mint mobiltelefon, okos óra, okos karperec, stb., mára népszerűek lettek a mindennapi használatban a beépített optikai technológiájának köszönhetően. Legtöbb esetben a pulzusszám mérésére, ritmuszavarok szűrésére használják. Jelenleg sincs még konszenzus arra vonatkozóan, hogy a HRV helyettesíthető-e PRV analízissel. Bizonyos kautélák között a PRV elemzés egyenértékű a HRV elemzéssel.

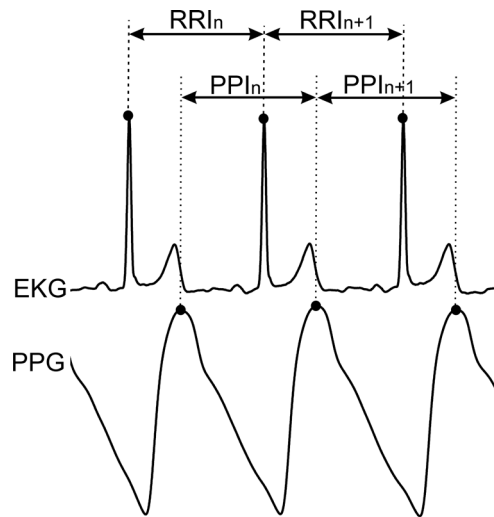
Rövid távú (short-term, 5 perces felvételtől) és hosszú távú (long-term, 16-24 órás felvételtől) HRV elemzést különböztetünk meg. A HRV paramétereket három fő csoportba lehet sorolni: idő tartomány (time domain), frekvencia tartomány (frekvencia domain) és nemlineáris paraméterek. A *time domain* paraméterek vizsgálata a legelterjedtebb, közéjük tartozik az átlagos RRI vagy PPI (MeanNN – mean normal-to-normal interval, MPPI – mean PPI), az intervallumok szórása (SDNN - standard deviation of the normal-to-normal intervals), az RMSSD (root mean square of successive interval-differences), valamint a Poincaré-plotból számított SD1 (standard deviation along the short axis) és SD2 (standard deviation along the long axis). A frekvencia tartomány paraméterei közé tartozik a magas frekvenciasáv (HF – high frequency, 0,15-0,4 Hz), az alacsony frekvenciasáv (LF – low frequency, 0,04-0,15 Hz), a nagyon alacsony frekvenciasáv (VLF – very low frequency, 0,0033-0,04 Hz), az ultra alacsony frekvenciasáv (ULF – ultra low frequency, $\leq 0,003$ Hz) integráljai és az LF/HF hányados. A VLF és ULF kizárólag hosszú távú elemzésben használatosak. A kevésbé használt nemlineáris

paraméterek a tachogramok komplexitását és megjósolhatóságát írják le, ilyenek: pl. entrópiák, fraktál dimenzió, Lyapunov-exponens, a Poincaré-diagram alakja. Viszonylag újabb paramétercsoport a heart rate asymmetry indexek (HRA, pl. Guzik index, Porta index), mely a szívfrekvencia gyorsulásának és lassulásának szimmetriáját írja le kvantitatívan.

A pulzusszám és a HRV paraméterek extramurális vizsgálatára az EKG alkalmazását manapság már felváltja a PPG, hiszen ez utóbbi viszonylag egyszerűen hozzáférhető, egy kis optikai eszközzel egyetlen kontaktponton regisztrálni lehet a PPG jelet, és nincs szükség zárt elektromos áramkörre, kényelmesebb a felhasználó számára. A PRV (akárcsak a HRV) analízis, csak szinusz ritmus esetén alkalmazható; EKG hiányában itt a magas átlagos pulzusszámból, az emelkedett szórásból (SDNN), valamint a tachogramban megjelenő nagyfokú szabálytalanságból következtethetünk ritmuszavarra.

Az EKG és a PPG jel időben és amplitúdóban matematikailag folytonos, azaz analóg jelek, melyek nem alkalmasak közvetlenül a számítógépes feldolgozásra, ezért digitalizálás (analóg-digitális átalakítás) szükséges. A digitalizált jel csak akkor reprodukálható helyesen, ha átalakítás során figyelembe vettük a Nyquist-tételt, miszerint a mintavételi frekvenciának a legmagasabb értékes analóg frekvencia komponens legalább kétszeresének kell lennie. Ellenkező esetben az *aliasing* jelenség vagy átlapolódás jelenik meg, mely számottevő jeltorzulást okozhat a digitális oldalon. A megfelelő időbeli felbontás (mintavételi intervallum) szintén kritikus jelentőségű HRV/PRV elemzéskor. Az elégtelen időbeli felbontás interpolációval növelhető, mely eljárás során matematikai módszerrel közbülső ponto(ka)t illesztnek a meglévő diszkrét pontok közé, mérsékelve ezáltal a mintavételi hibát. Megbízható HRV/PRV elemzéshez kritikus jelentőségű a pontos beat-to-beat ciklusidők (RRI, PPI) meghatározása (1. ábra). A RRI és PPI detektálás előírt pontosságához kell megtalálni az adott platformon az optimális mintavételi frekvenciát és interpolációt a legkisebb energiafogyasztás és a maximális készenléti idő eléréséhez, egyensúlyozva a processzor igénybevétele és a rendelkezésre álló memória és adattovábbítási sáv szélesség között.

A Task Force ajánlása alapján (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Circulation*, 1996, 93: 1043-1065) EKG jel esetén a pontos HRV méréshez 250-500 Hz-es mintavételi frekvencia szükséges interpolálás nélkül, a megfelelő interpolációt használva biztonságosan meghatározható a QRS referencia pont (*fiducial point*) lefelé egészen 100 Hz mintavételi frekvenciáig. Munkacsoportunk korábbi vizsgálata alapján 1 kHz-es EKG mintavételezés szükséges, mellyel beszűkült variabilitás esetén is pontos paramétereket tudunk számolni.



1. ábra. A felső rész az EKG görbe R-hullám detektálása, az alsó a pulzushullám csúcsdetektálása. (A gyakorlatban „csúcsdetektálás” helyett sokszor a felszálló szár félmagasságában vagy a derivált görbe csúcsán detektálnak.) EKG – elektrokardiogram, PPG – fotopletizmogram, PPI – PP-intervallum, RRI – RR-intervallum.

Több tanulmány vizsgálta, hogy a HRV/PRV paraméterek pontossága a mintavételi frekvencia függvényében hogyan változik, sőt nagyon alacsony mintavételi frekvenciát (25 Hz) is megengedtek interpolálás nélkül, mellyel nem találtak különbséget az egyes mintavételi csoportok között. Ezen tanulmányok rávilágítanak arra, hogy nincs egyértelmű konszenzus arra vonatkozóan, hogy mennyi az a minimális, még elfogadható mintavételi frekvencia PPG jel regisztrálása esetén, amely kellő pontosságú HRV/PRV paramétereket biztosít. Az átlagos pulzusszám meghatározásához viszonylag alacsony mintavételi frekvencia is elegendő, akár interpolálás nélkül, viszont a HRV paraméterek számításához nagyobb mintavételi frekvenciára van szükség. A viselhető eszközökben a mintavételi intervallum kiemelten fontos szempont, hiszen ennek növelésével, az adott eszköz egy töltéssel való működési ideje hosszabbítható, ám a durva időbeli felbontás nem mehet a mérés pontosságának rovására. Különböző interpolációs algoritmusok birtokában a mintavételezés ritkítható, de a komplex interpolációs számítások miatt ez összességében akár nagyobb energiaigénnyel is járhat.

Célkitűzések

1. Ismert paraméterekkel rendelkező *in silico* modellt alkotni a variábilis PPG jel szimulálására, továbbá egészséges önkéntesekből nagy felbontású EKG és PPG jel felvétele
2. Decimálás segítségével meghatározni azt a legkisebb mintavételi frekvenciát, amellyel még pontos átlagos pulzusszámot kapunk *in silico* és *in vivo* PPG jelből
3. Decimálással meghatározni azt a legkisebb mintavételi frekvenciát, amellyel interpolálás nélkül megbízható PRV elemzést lehet végezni *in silico* és *in vivo* PPG jelből
4. Meghatározni azt a minimális mintavételi frekvenciát, amellyel a decimált *in silico* és *in vivo* PPG jelekből interpolálás után még megbízható PRV paramétereket kaphatunk
5. A parabola és cubic spline interpolálás közül kiválasztani a gyorsabb, kevesebb processzor időt igénylő, így kisebb energiafelhasználással járó, de még megbízható értékeket adó metódust

Módszerek

Számítógépen (*in silico*) generált fotopletizmogram elemzése

A légzési aritmiát mutató PPG jelet frekvencia modulált szinuszoid hullámmal modelleztük. Összesen négy, 1 kHz mintavételezést feltételező, öt perces időtartamú pulzusgörbét generáltunk. A jeleket OriginPro 2017 szoftver (OriginLab Corp., MA) segítségével frekvenciamodulált koszinusz függvényként állítottuk elő az alábbi egyenlet (Eq 1.) felhasználásával, ahol t a független változó ms egységben:

$$PPI[t] = A + A \times \cos \left[\frac{2\pi}{PPI_{mean}} t + \frac{f_{dev}}{f_{mod}} \sin \left(2\pi \times \frac{f_{mod}}{1000} t \right) \right] \quad (\text{Eq 1.})$$

Az átlagos pulzusintervallumot (PPI_{mean}) 937 ms értéken határoztuk meg, mely ekvivalens az 1,067 Hz-es vivőfrekvenciával, vagyis 64,03 ütés/perc átlagos pulzusszámmal. A légzési szinusz aritmiát imitáló két PPG esetében a moduláló frekvencia (f_{mod}) 0,23 Hz, mely 13,8 légzés/percet jelent, a másik két jelnél 0,11 Hz-et választottunk, mely a HRV alacsony frekvenciájú variabilitását szimulálta. A maximális frekvencia deviáció (span vagy löket, f_{dev}) 0,05 Hz valamint 0,01 Hz volt, melyek a normál, illetve a súlyosan beszűkült HRV-t imitálta.

Az így kapott négy, 1 ms-os felbontású mester PPG jelet 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 303, 350, 400, és 500 ms-onként decimáltuk, vagyis a jelek felbontását rontottuk, így szimulálva az egyre alacsonyabb mintavételi frekvenciát. Mindegyik decimált jelet *cubic spline interpoláció* segítségével ismételten 1 ms-os felbontásra javítottuk vissza. A mester, decimált, valamint interpolált PPG jelek PP-intervallumait egyszerű pozitív csúcsetektálással határoztuk meg. Az elkészült tachogramokból Hejje László által fejlesztett Varian v2.3 szoftver segítségével PRV elemzést végeztünk. A szívritmus variabilitás leggyakrabban használt time domain paramétereit (MPPI – átlagos PP-intervallum, SDNN, RMSSD), frekvencia domain paraméterek közül FFT módszerrel a HF és LF frekvenciasáv normalizált integráljait és az LF/HF hányadost számítottuk. A paraméterek megbízhatóságát a relatív hibával (RAE% - relative accuracy error) értékeltük a következő egyenlet (Eq 2.) szerint:

$$RAE\% = \frac{X_{D/IP} - X_{MASTER}}{X_{MASTER}} \times 100\% \quad (\text{Eq 2.})$$

ahol $X_{D/IP}$ az aktuálisan mért paraméter decimált vagy interpolált jelből vett, X_{MASTER} pedig a mért paraméter referencia jelből számított értékei. A RAE%-t 5% alatt tekintettük elfogadhatónak. A nem lineáris módszerek közül a Poincaré-plotot használtuk vizuális jellemzésre.

Egészséges önkénteseken regisztrált (*in vivo*) fotopletizmogram elemzése

Tanulmányunkat 31 fizikailag aktív, egészséges önkéntes bevonásával végeztük a PTE Regionális Kutatás Etikai Bizottságának engedélyével (engedélyszám: 7535-PTE 2019), melyből 18 nő, valamint 13 férfi, az átlag életkoruk $24,8 \pm 2,6$ év volt. Az önkénteseket arra kértük, hogy a vizsgálat előtt 4 órával ne dohányozzanak, illetve alkoholt, kávé vagy koffein tartalmú italt ne fogyasszanak. A 15 perces ortosztikus adaptáció alatt ismételtelmagyaráztuk a tanulmány lényegét és menetét, az önkéntesekre felszereltük a szenzorokat, valamint gyakoroltuk a metronóm vezérelt légzést. Az adatgyűjtés alatt a beszélgetés, valamint a mozgás nem volt megengedett. Négy darab öt perces felvételt készítettünk mindegyik önkéntesről a négy különböző légzési mintázattal: 1. spontán légzés, 2. metronóm-légzés, csak belégzés triggerelt 4500 ms periódussal, 3. metronóm-légzés, belégzés és kilégzés triggerelt 1:1 arányban, 4. metronóm-légzés, belégzés és kilégzés triggerelt 1:2 arányban, két utóbbi esetben is 4500 ms periódusidővel. Így összesen 124 felvételt tároltunk adatbázisunkban off-line feldolgozás céljából.

A BioSign HRV-Scanner plus Study version 3.05 (BioSign GmbH, Ottenhofen, Németország) készülék segítségével végeztük az adatgyűjtést. Az EKG, PPG és légzési jeleket szinkron regisztráltuk. Az EKG mintavételi frekvenciája 1000 Hz volt, a PPG csatorna mintavételezése 500 Hz, a légzési jelet 50 Hz-es mintavétellel tároltuk. A PPG jelet 20 pontos mozgó átlag szűrés (moving average filter) után 1000 Hz-re interpoláltuk *cubic spline interpolációval* a HRVScan_Merge v2.1, Hejmel László által fejlesztett speciális szoftver segítségével. Minden regisztrált PPG és EKG felvételt vizuálisan ellenőriztünk és csak azokat választottunk be a további elemzésbe, amelyek legfeljebb összesen két ektópiát/hibát tartalmaztak a mester és a hozzátartozó decimált és interpolált csoportban. Összesen $n=57$ rekord felelt meg a szigorú feltételnek. Ezeket 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 és 500 ms felbontással decimáltuk, melyek megfelelnek az 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5 és 2 Hz-es mintavételi frekvenciának. Ezután mindegyik decimált jelet *cubic spline* módszerrel 1 ms felbontására

visszainterpoltuk, valamint másik módszerként *parabola approximációval* ugyanilyen felbontással határoztuk meg a PPI-okat. A tachogramokat a PPG sorozatokból egyszerű csúcsetektálás segítségével képeztük, majd ezekből HRV és HRA paramétereket számítottunk. Meghatároztuk a paraméterek relatív hibáját (RAE% – relative accuracy error) az Eq 2. szerint. Az 5%-os hibahatár alatt fogadtuk el a mérőszámokat pontosnak. A time domain paraméterek közül az MPPI, az SDNN és RMSSD-t, Poincaré-paraméterek közül az SD1-t és SD2-t, HRA paraméterekből a Porta- és Guzik indexeket számítottuk ki, valamint vizuális ellenőrzésre Poincaré-diagramokat generáltunk. Meghatároztuk a mester és az egyes decimált, majd interpolált sorozatok PPI detektálásának processzor idejét az interpoláció/parabola approximáció idejével együtt ugyancsak a HRVScan_Merge v2.1 szoftverrel.

Eredmények

Számítógépen (*in silico*) generált fotopletizmogram elemzése

A 0,23 Hz-el modulált jel és normál variabilitású sorozatok ($f_{dev}=0,05$ Hz) esetén mind a 319 PPI-t megtaláltuk egészen 5 Hz-es (200 ms) mintavételi frekvenciáig, interpolációt használva pedig 2,5 Hz-es (400 ms) mintavételezésig. Az MPPI 303 ms-os (3,3 Hz) decimálásig 5% relatív hibán belül volt, interpolációval egészen 2,5 Hz-ig lehetett csökkenteni a mintavételi frekvenciát. SDNN esetén legalább 50 Hz-es (20 ms) mintavételezés szükséges interpoláció nélkül, hogy a RAE 5%-on belül maradjon; amennyiben a decimált jelet interpoláltuk, 3,3 Hz-es (303 ms) mintavételezés elegendő volt. Az RMSSD tűnik a legérzékenyebb paraméternek az alacsony mintavételi frekvencia vonatkozásában: interpoláció nélkül minimum 100 Hz (10 ms) mintavételi frekvencia szükséges (RAE=2,674%), ha interpoláljuk a jelet, akkor 3,3 Hz (303 ms) elegendő (RAE=0,321%).

Az alacsony variabilitású minták esetén ($f_{dev}=0,01$ Hz) 303 ms-os decimálásig a ciklusok ($n=319$) megtalálása helyes volt, amennyiben interpoláltuk a jeleket, akkor 400 ms mintavételi intervallum is elegendőnek bizonyult. Az MPPI esetén hasonló eredményeket kaptunk a normál variabilitásnál tapasztaltakhoz. Az alacsony variabilitású jelek SDNN paramétere rosszabb eredményeket mutat a normál variabilitású sorozathoz képest ugyanazon mintavételi frekvenciáknál: alacsony variabilitásnál minimum 200 Hz-es mintavételi frekvencia szükséges interpoláció nélkül, szemben a normál variabilitás esetén szükséges 50 Hz-el, hogy a RAE 5% alatt maradjon. Interpolációt használva csak 100 ms-ig (10 Hz) lehet decimálni 5% hibahatár biztosítása mellett, szemben a normál variabilitású jelek esetén, ahol 303 ms-os (3,3 Hz) mintavételezés is elegendő. A beat-to-beat variabilitást mutató RMSSD volt a legérzékenyebb: interpoláció nélkül legalább 2 ms felbontású (500 Hz) jel szükséges a pontos eredményhez (2 ms: RAE=1,56%; 5 ms: RAE=6,789%); amennyiben interpoláljuk a jelet, 100 ms (10 Hz) felbontás elegendő.

A 0,11 Hz-el modulált PPG jel és normál variabilitást szimuláló löket esetén ($f_{dev}=0,05$ Hz) hasonló eredményeket kaptunk, mint a 0,23 Hz-el modulált jelnél, kivéve az RMSSD paramétert, mely esetén magasabb mintavételi frekvencia szükséges (interpoláció nélkül 200 Hz), ha interpolációt használunk, a mintavételezés legalább 10 Hz kell legyen.

A 0,11 Hz-el modulált, 0,01 Hz löketű csoportban az SDNN paraméter esetén hasonló értékeket kaptunk, mint a 0,23 Hz-el modulált, ugyanilyen löketű jel esetén. Az RMSSD

paraméter esetén ebben a csoportban még az 500 Hz-es mintavételi frekvencia sem elegendő a korrekt értékhez.

A 0,23 Hz-el modulált PPG sorozat kizárólag magas frekvenciasávú (HF) komponenst, míg a 0,11 Hz-el modulált jel csak alacsony frekvenciasávú (LF) komponenst tartalmaz. A 0,23 Hz modulációjú jelek esetén a HFNU paraméter normál variabilitásnál 100 ms decimálásig elfogadható, interpolációval 400 ms-ig van hibahatáron belül, csökkent variabilitás esetében interpolálás nélkül 350 ms, interpolálással 400 ms felbontás elegendő. A 0,11 Hz frekvenciával modulált jelek esetén az LF paraméter egészen 20 ms-os mintavételi intervallumig pontos, ezt még tudjuk növelni interpolációval, egészen 200 ms-ig, normál variabilitás esetén. Alacsony variabilitású jeleknél interpoláció nélkül az LF 5 ms-nál még pontos, ez alatt a relatív hiba nagy, interpolációt használva 303 ms-os jel is még pontos LF értéket ad.

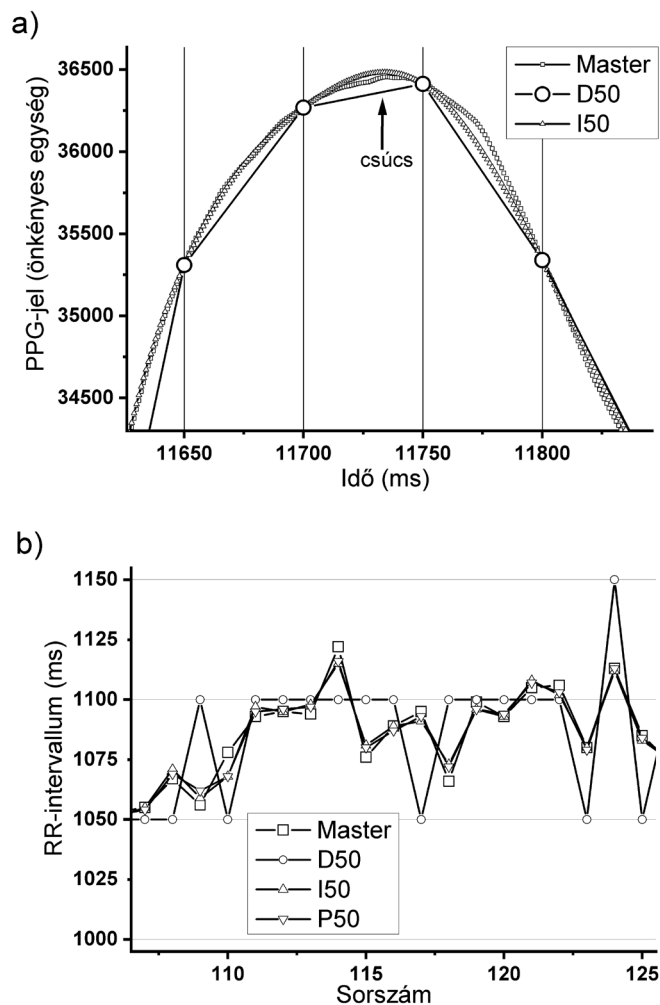
A Poincaré-plot elemzés során interpolálás nélkül 2 ms-os decimált jel vizuálisan elfogadható felhőalakot ad a mesterjel halmazához hasonlítva, ennél rosszabb felbontás már rászterez, szembetűnő különbséget eredményez. A Poincaré-plot interpolációval egészen 100 ms-os felbontásig rekonstruálható. 200 ms és előtti mintavételi intervallum interpolálva sem ad vizuálisan elfogadható Poincaré-halmaz alakot, annak ellenére, hogy a time domain paraméterek (például SDNN) számítása még 303 ms-al mintavételezett jel esetében is 5% hiba alatt helyreállítható interpolálással.

Egészséges önkénteseken regisztrált (*in vivo*) fotopletizmogram elemzése

A mester, 50 ms-al decimált, majd interpolált PPG jelek csúcsi régióját és a hozzájuk tartozó tachogramokat a 2. ábra szemlélteti. A mesterjel csúcsát mutató nyílhoz képest jól látható a decimált jel rosszabb felbontásából adódó hiba.

A kiválasztott 57 darab öt perces PPG jel átlagosan közel 370 ciklusát detektáltuk, ezen ütések számának relatív hibája az egyes decimált és interpolált jeleken 1% alatt van, kivéve az 500 ms-al decimált jeleket. Az MPPI ugyancsak egészen 200 ms-os (5 Hz) mintavételezésig 5% alatti relatív hibát eredményezett, ugyanakkor egyik interpolációval sem lehetett korrigálni az 500 ms-os felbontás hibáját. Az SDNN 20 ms felbontásig pontos volt, mely megfelel 50 Hz mintavételi frekvenciának. Cubic spline vagy parabola interpolációt használva az SDNN 100 ms-os (10 Hz) mintavétellel is 5% alatti relatív hibát eredményezett (RAE=4,45% illetve

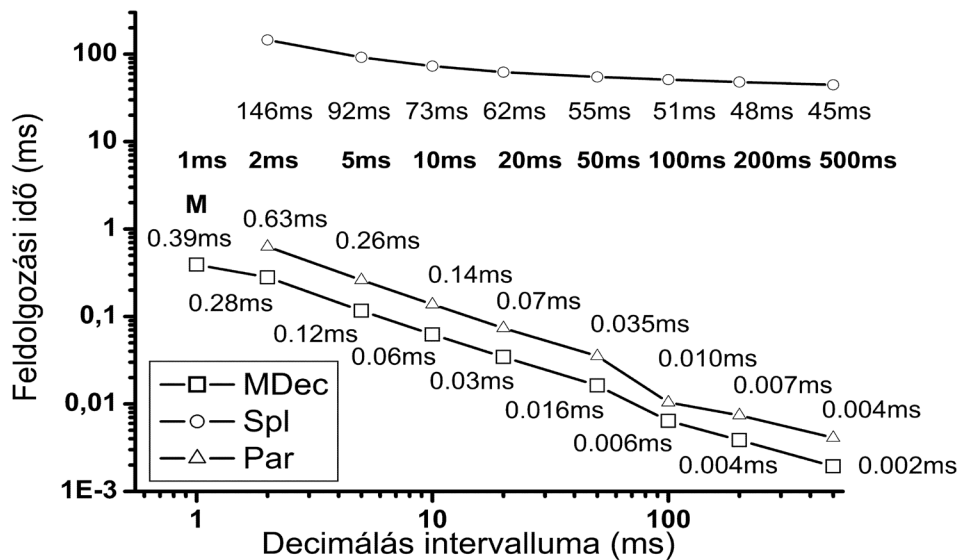
3,95%, rendre). Az érzékeny RMSSD paraméter 20 ms decimálásig volt 5% hibahatáron belül, ha interpoláltuk a jelet 50 ms-os (20 Hz) mintavételi intervallum is elegendő volt.



2. ábra. A fotopletizmogramok csúcsi régiója az eredeti mesterjel (**Master**) csúcsának jelölésével, 50 ms decimálással (**D50**), majd 1ms-ra interpolálva (**I50**) (a), valamint a hozzájuk tartozó tachogramok (b). A tachogramot parabola approximációval is meghatároztuk (**P50**) – itt értelemszerűen nem keletkezik új fotopletizmogram.

Az SD1 megbízható a legalább 50 Hz-es mintavételi frekvenciával regisztrált jelekből, az SD2 5% alatti relatív hibával rendelkezik még 20 Hz-es mintavételezésnél is. A cubic spline és parabola interpoláció is javított a paraméterek pontosságán alacsonyabb mintavételi frekvenciák esetében: SD1-nél interpolálással 20 Hz mintavételi frekvencia elegendő, az SD2 paraméter kiszámításához 10 Hz-es mintavétel is elegendő. A HRA paraméterek közül a Guzik index érzékenyebb a mintavételi intervallumra, mint a Porta index. Guzik index esetén interpolálás nélkül 20 ms mintavételi intervallum szükséges az 5% alatti a relatív hibához, míg Porta index esetén 50 ms is megfelelő. Cubic spline interpoláció során a Guzik index pontos

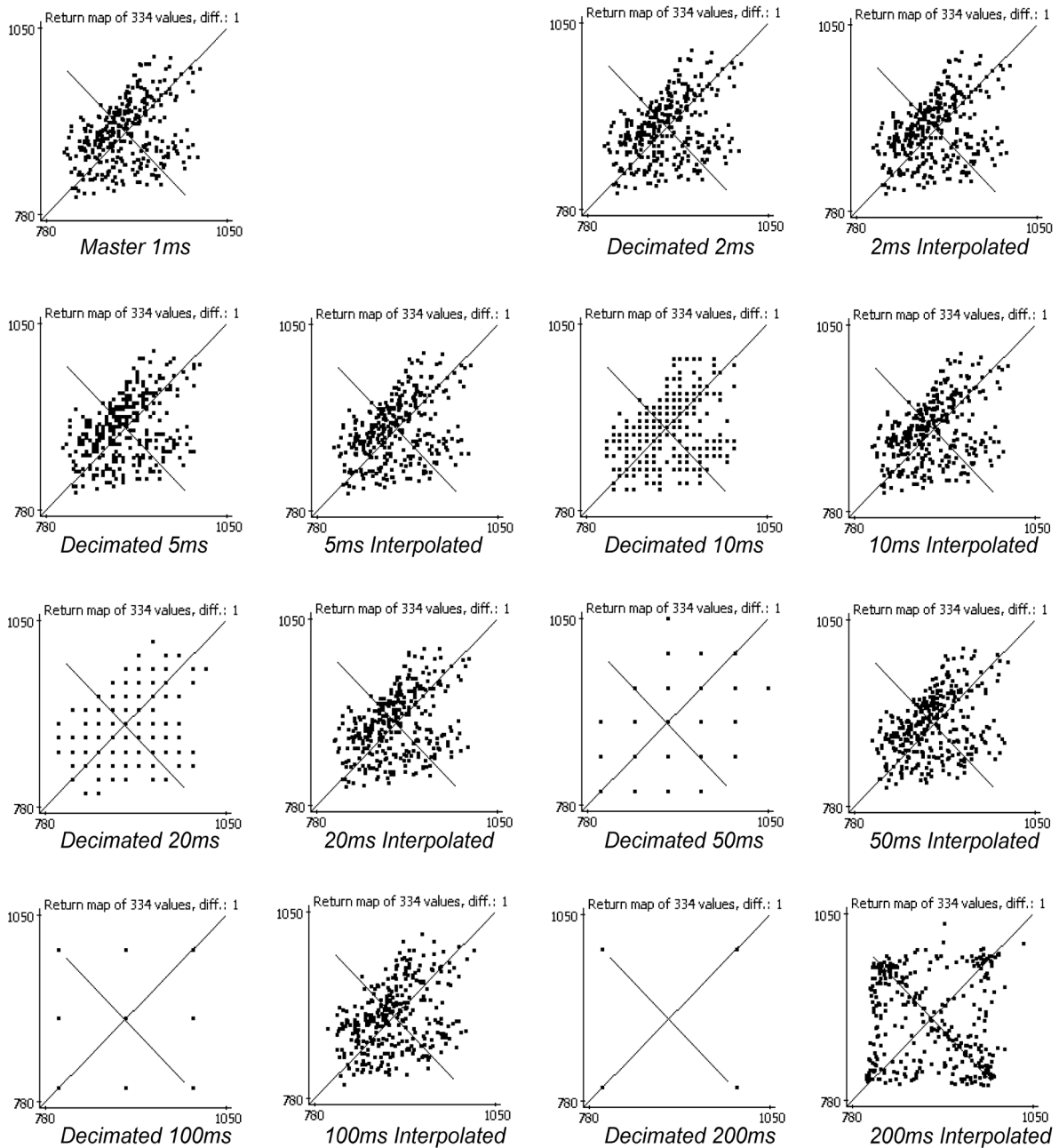
kiszámításához 50 ms mintavételi intervallum, Porta index esetén 100 ms felbontás is elegendő. Parabola approximációt használva mindkét paraméter esetén legalább 100 ms-os mintavételnél volt 5% alatt a RAE.



3. ábra. A csúcsetektálás/interpolálás feldolgozási ideje a mester, valamint a 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 és 500 ms-al decimált (MDec) jelek, illetve a cubic spline interpolált (Spl) és parabola approximált (Par) jelek esetén.

Az adatfeldolgozási idő összehasonlítása során (3. ábra) a csúcsetektálás átlagos számítási ideje a mesterjelek esetén (1 ms-os felbontás) $0,39 \pm 0,017$ ms volt. Az egyre alacsonyabb mintavételi frekvenciák esetén a csúcsetektáláshoz szükséges idő is csökken. Parabola approximáció és csúcsetektálás esetén körülbelül kétszer annyi idő szükséges, mint a megfelelő decimált jel csúcsetektálása esetén. A cubic spline interpoláció minden felbontás esetén számottevően hosszabb processzoridővel (45-146 ms) járt.

A Poincaré-plot vizuális elemzése során (4. ábra) 10 Hz (100 ms) mintavételi frekvenciánál már csak pár pont rajzolódik ki, a ponthalmaz alakja teljesen eltűnik, viszont interpolálással még mindig helyreállítható vizuálisan. A 200 ms felbontású jelek visszaállítása már nem lehetséges.



4. ábra. Egyik önkéntes mester, decimált (Decimated) és cubic spline interpolált (Interpolated) felvételeiből nyert Poincaré-plotok ábrázolása. A mintavételi intervallum növekedésével arányosan egyre rászteresebbé válik a ponthalmaz. Az eredeti alak 200 ms (5 Hz) mintavételezésnél már interpolálással sem állítható vissza. Megjegyzés: az ábrák a Varian v2.3 fix felbontásával készültek.

Megbeszélés

Tanulmányainkban a PRV paraméterek reprodukálhatóságát vizsgáltuk a mintavételi frekvencia függvényében számítógépen generált PPG jeleken, valamint normál variabilitású, egészséges önkénteseken regisztrált PPG felvételeken. A szimuláció során a variábilis PPG jelet frekvenciamodulált szinuszoid függvénnyel modelleztük. Az egyes mintavételi frekvenciákat decimálással állítottuk be; tekintve a szimulált és humán PPG spektrális összetevőit (lásd később) az előzetes szűrések után, nem alkalmaztunk decimálás előtti antialiasing szűrést, az 500ms mintavételezéshez pedig 1 Hz aluláteresztő szűréssel levágtuk volna az alapjelet is. A számítógépen szimulált PPG jel vizsgálatának eredményei rávilágítanak, hogy a HRV paraméterek pontosságát több tényező befolyásolja a mintavételi frekvencia mellett: a jel intrinzik variabilitása, a kiválasztott paraméter jellege és az esetleges interpolálás alkalmazása. A humán felvételek vizsgálata során hasonló következtetéseket vonhatunk le. A cubic spline interpoláció vagy a parabola approximáció számottevően javítja a gyenge időbeli felbontású PPG jelekből származó HRV paraméterek reprodukálhatóságát – bizonyos határok között.

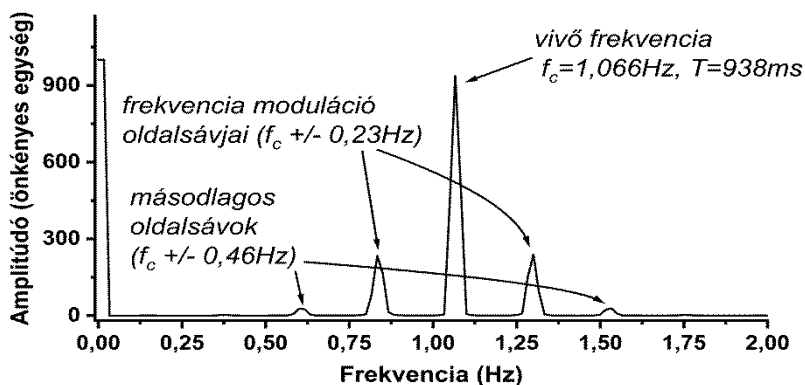
A vizsgált time domain paraméterek közül az értekezés mindkét ágában a mintavételi intervallumra legérzékenyebb paraméter a beat-to-beat variabilitást mérő RMSSD, ezt követi a globális variabilitást jelző SDNN, végül a legrobosztusabb az MPPI, mely az átlagolás révén szinte teljesen kiiktatja a (zéró átlagú) mintavételi hibát az öt perces felvételekben. Az interpoláció valamely módja a felbontás javítása által értelemszerűen csökkenti a rossz felbontásból adódó mintavételi hibát.

Az 1. táblázat összegezi a szimulált és az egészséges önkéntesek felvételeiből átlagolt HRV paraméterek 5% alatti relatív hibájához szükséges mintavételi intervallumokat. A szintézisből jól látható az érzékenység adott paraméterektől való függése és az interpoláció „javító” hatása. Az 5. ábrán a szimulált és regisztrált PPG jelek spektrális összetevői láthatók. Szembetűnő különbség a két spektrum között az egyes sávok bizonytalansága, a szintetikus PPG jel csak az adott frekvenciakomponenseket és az adott frekvencia modulációt tartalmazza, ezért tűéles a spektrogram. A szintetikus jel nem tartalmaz felharmonikusokat tiszta szinuszos alap harmonikusról lévén szó, míg a humán PPG az ettől eltérő, aszimmetrikus volta miatt legalább két felharmonikust mutat. A szimulált jelnek állandó amplitúdója van, míg a regisztrált jelnek légzési amplitúdó modulációja is van, melyet a kis 0,22 Hz-s frekvenciacsúcs mutat.

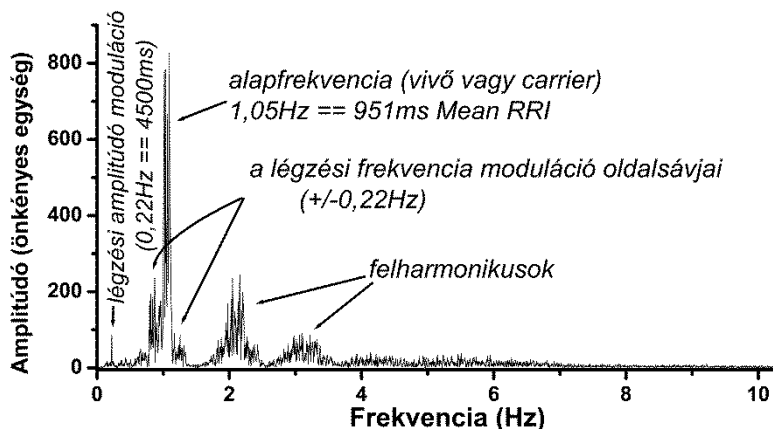
1. táblázat. A szimulált (0,23 Hz moduláció, 0,05 Hz span) és in vivo felvételekből származó HRV paraméterek RAE<5% eléréséhez elegendő legnagyobb mintavételi intervallumok (SI) ms egységben. MPPI – átlagos PPI, SDNN – standard deviation, RMSSD – root mean square of successive PPI differences, HFNU – high frequency integral normalizált egységben, LFNU – low frequency integral normalizált egységben. SD1 – standard deviation along short axis, SD2 – standard deviation along long axis. VP – vizuális Poincaré-plot elemzés, megtartott morfológiához szükséges minimális mintavételi frekvencia. nv – nem vizsgáltuk, né – nem értékelhető. Dec -decimált, IPspl – cubic spline interpoláció, IPpar – parabola approximáció.

Paraméter	SI (ms, szimulált)		SI (ms, egészséges önkéntes)		
	Dec	IPspl	Dec	IPspl	IPpar
MPPI (ms)	937,14		817,78 (csoport átlag)		
SDNN (ms)	28,78		55,36 (csoport átlag)		
RMSSD (ms)	36,13		53,78 (csoport átlag)		
MPPI	303	400	200	200	200
SDNN	20	303	20	100	100
RMSSD	10	303	20	50	50
HFNU	200	400	nv	nv	nv
LFNU	né	né	nv	nv	nv
LF/HF	né	né	nv	nv	nv
SD1	nv	nv	20	50	50
SD2	nv	nv	50	100	100
Guzik	nv	nv	20	50	100
Porta	nv	nv	50	100	100
VP	2ms	100ms	2ms	50ms	nv

a)



b)



5. ábra. **a)** A 0,23 Hz-el modulált 1,066 Hz-es alapfrekvenciájú szinuszos jel spektruma, mely 938 ms-os átlag PPI-nak felel meg. A moduláció frekvenciája az oldalsávok alapfrekvenciától való távolságában nyilvánul meg. **b)** 951 ms átlagos pulzusszámú, 4500 ms periódusidejű (0,22 Hz) légzési aritmiával bíró, humán PPG jel spektruma az első és második felharmonikussal 2,1 Hz, illetve 3,15 Hz frekvencia körül. A PPG jel légzésfüggő amplitúdó modulációját tükrözi a 0,22 Hz-nél látható apró csúcs. A két spektrumot eltérő frekvencia skálával ábrázoltuk!

Az 5. a) ábrán bemutatott PPG jel sávszélessége eredendően 1,375 Hz alatt van, mely alapján a Nyquist-tételnek megfelelően 2,75 Hz-es mintavételi frekvencia, azaz 364 ms mintavételi intervallum elegendő a jel pontos rekonstrukciójához. A számítógépen szimulált, valamint humán vizsgálataink azt mutatják, hogy pontos HRV paraméterekhez az EKG-nál kisebb sávszélességű PPG jel esetében sem elegendő a Nyquist-tétel alapján meghatározott mintavételi frekvencia, interpoláció nélkül. A Poincaré-plot morfológia megtartásához vizuális értékeléssel 2 ms intervallum, interpolációval 100 ms felbontás szükséges a generált jelnél, míg ugyanezek 2 ms, illetve 50 ms a humán PPG esetében. Tehát még a műtermék-mentes, szimulált PPG jel esetében is csak közelíteni tudjuk interpoláció alkalmazásával a Nyquist-tételből számított minimális mintavételi frekvenciát, humán PPG esetében pedig a sávszélességből adódó mintavételi frekvenciánál jóval gyakoribb mintavétel szükséges, interpolációval is.

Megfigyelésünk alapján a Poincaré-halmaz sokkal szenzitívebb lehet az egyes műtermékekre, mint a szokásos statisztikai paraméterek. A Poincaré-plot hasznos eszköz lehet a pontosság és precizitás értékeléséhez interpoláció vagy egyéb digitális jelfeldolgozási technikák esetén.

Tanulmányunkban összehasonlítottuk a decimált, cubic spline interpolált, valamint parabola approximált sorozatok feldolgozási idejét. Vizsgálatunkban (3. ábra) a csúcsetektálás és az interpolálás cubic spline interpolációt használva 200x több számítási időt igényelt, mint parabola interpoláció esetén, habár ez erősen függ az adott hardware-től és algoritmustól. Ezek a megfontolások kiemelkedően fontosak az energiafelhasználás szempontjából mobil- vagy viselhető eszközök esetén, annak érdekében, hogy növelni lehessen az egy töltéssel való működési időt. A parabola interpoláció tűnik jobb módszernek megfigyeléseink alapján, viszont az optimális mintavételi frekvenciát és interpolálást az aktuális hardverre és szoftverre kell adaptálni, megtalálva az energiafelhasználás, memóriaigény és a paraméterek validitása közötti egyensúlyt.

Következtetések

Szimulációs és humán tanulmányaink alapján a PPG jel megbízható HRV/PRV paraméterekhez szükséges minimális mintavételi frekvenciája függ a vizsgált egyén variabilitásától, az adott paraméter jellegétől és az esetleges interpolációtól, ez utóbbival jelentősen csökkenthető a mintavételi hiba. Az általunk is alkalmazottak közül a cubic spline interpoláció lényegesen több számítást igényel, mint a parabola approximáció, a paraméterek megbízhatóságának ugyanolyan fokú helyreállítása mellett. Egészséges önkéntesekben a zéró számtani közepű mintavételi hibát „kiátlagoló” MPPI paraméter 5 Hz mintavétellel kielégítő pontosságú interpoláció nélkül is, az SDNN és RMSSD paraméterek legalább 50 Hz mintavételi frekvenciát igényelnek, míg cubic spline interpolációval vagy parabola approximációval ugyanezen populációban az SDNN 10 Hz, az RMSSD 20 Hz mintavétellel lesz kielégítő pontosságú. Az SD1 és a Guzik index validitásához 50 Hz, míg az SD2 és a Porta index 5% hibahatáron belüli kiszámításához 20 Hz mintavételezés szükséges, interpolálással az első kettőnél 20 Hz, a második kettőnél 10 Hz elegendő. A Poincaré-plot alakjának precíz megtartásához szemmel ellenőrizve interpolálás nélkül 500 Hz kell, cubic spline interpoláció mellett 20 Hz is elegendő, ami felhívja a figyelmet a vizuális Poincaré-plot értékelés time domain paramétereinél sokkal érzékenyebb voltára.

A vizsgálataink azt mutatják, hogy a PPG jel hasznos sávzélességéből a Nyquist-tétel által várható mintavételi frekvenciánál lényegesen nagyobb időbeli felbontás szükséges az 5% alatti RAE biztosításához, főleg a beat-to-beat variabilitást mutató HRV/PRV paraméterek esetén. A Poincaré-plot egy igen szenzitív módszer az interpoláció és más digitális jelfeldolgozási technikák hatékonyságának értékelésében.

Új eredmények

- A reprodukálható, megbízható HRV paraméterek biztosításához minimálisan szükséges mintavételi frekvencia függ az egyén variabilitásától, az esetleges interpolálástól, valamint az adott HRV paramétertől. Alacsony variabilitás esetén a mintavételi hiba relatíve „felerősödik”, melyet matematikailag is igazoltunk. Interpolációval hatékonyan korrigálható – bizonyos határok között – a HRV/PRV paraméterek alacsony mintavételezésből adódó hibája
- A pontos PRV analízishez magasabb mintavételi intervallum szükséges, mint amennyi a PPG jel hasznos sávszélessége és a Nyquist-tétel alapján indokolt lenne, hasonlóan az EKG-alapú HRV mérésekhez
- A PPG jel várható spektruma alapján megbecsülhető a rendszer szükséges sávszélessége az alakhű jelátvitelhez, ugyanakkor a vizsgálandó egyén feltételezett variabilitása határozza meg a minimális mintavételi frekvenciát
- Adott hardverre és szoftverre az energiafogyasztás és tárolás/továbbítás szempontjából optimalizálható a szükséges mintavételi frekvencia és interpoláció, garantálva a kiválasztott HRV/PRV paraméterek megbízhatóságát
- A Poincaré-plot egy érzékeny eszköz lehet a digitális jelfeldolgozás finom pontatlanságainak feltárására és azok hatékony korrekciójának ellenőrzésére, mely hagyományos vizsgálatokkal rejtve maradhat

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Hejyel Lászlónak a szakmai, valamint tudományos támogatásáért, a nélkülözhetetlen segítségéért és az odafigyeléséért, melyek nélkül PhD munkám nem készíthettem volna el. Nagyon hálás vagyok az útmutatásért és a tudásért, amit nap mint nap megosztott és megoszt velem.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Cziráki Attila klinika igazgatónak, aki lehetővé tette kutatásaim végzését. Köszönet illeti Prof. Dr. Szokodi István programvezetőt tudományos karrierem egyengetéséért. Továbbá köszönöm a segítséget Prof. Dr. Szabados Sándornak és Prof. Dr. Papp Lajosnak klinikai karrierem elindításában.

Köszönettel tartozom a PTE KK Szívgyógyászati Klinika Szívsebészeti Osztály összes munkatársának, akik kutatómunkámban nyújtottak támogatást és segítséget.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni és hálámat kifejezni Feleségemnek, amiért mindig mellettem állt, bátorított és türelmes volt.

Publikációs jegyzék

Az értekezés alapját képező eredeti közlemények

1. **Béres S**, Holczer L, Hejmel L. On the Minimal Adequate Sampling Frequency of the Photoplethysmogram for Pulse Rate Monitoring and Heart Rate Variability Analysis in Mobile and Wearable Technology. *Measurement Science Review*. 2019;19(5):232-240. DOI: [10.2478/msr-2019-0030](https://doi.org/10.2478/msr-2019-0030) IF: 0,900, Q3, Cit: 8 (független, MTMT 2022. 09. 27.)
2. **Béres S**, Hejmel L. The minimal sampling frequency of the photoplethysmogram for accurate pulse rate variability parameters in healthy volunteers. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2021;68:102589. DOI: [10.1016/j.bspc.2021.102589](https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102589) IF: 5,076 (2020), Q1, Cit: 7 (független, MTMT 2022. 09. 27.)

Az értekezés alapját képező eredeti közlemények összesített impakt faktora: 5,976 Cit: 15

A szerző eddig megjelent eredeti közleményeinek összesített impakt faktora: 12,661 Cit: 23

Az értekezés témájához kapcsolódó absztraktok és egyéb közlemények

1. Ajtay BE, **Béres S**, Hejmel L. 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*. 2023;79:104033 (online available) IF: 5,076 (2021), Q1
2. Hejmel L, **Béres S**. Comment on ‘Pulse rate variability in cardiovascular health: a review on its applications and relationship with heart rate variability’. *Physiological Measurement*. 2021;42(1):018001. DOI: [10.1088/1361-6579/abd332](https://doi.org/10.1088/1361-6579/abd332) IF: 2,833 (2020), Q1
3. **Béres S**, Holczer L, Hejmel L. Optical pulse rate monitoring in wearable devices – the minimally sufficient sampling frequency (Optikai pulzusszám-monitorozás viselhető eszközökben – a minimálisan elégséges mintavételi frekvencia). *Cardiologia Hungarica*. 2018 május, 48. évf., C suppl., pp 93.
4. Hejmel L, **Béres S**. Optimal sampling rate of the photoplethysmogram signal for HRV-analysis in mobile devices: from the in silico simulation to the preliminary clinical studies (A fotoplethysmográfias jel optimális mintavételezése mobil eszközökkel történő HRV-

elemzéshez: az in silico szimulációtól az előzetes klinikai vizsgálatig). *Cardiologia Hungarica*. 2019, 49. évf., B suppl., pp 12.

5. **Béres S**, Holczer L, Hejmel L. The minimal sampling frequency for optical heart rate- and heart rate variability monitoring (Optikai pulzusszám- és szívritmusvariabilitás monitorozásához szükséges mintavételi frekvencia). *Cardiologia Hungarica*. 2020 november, 50. évf., D suppl., pp 263.

Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

1. **Béres Szabolcs**, Holczer Lőrinc, Hejmel László. Optikai pulzusszám-monitorozás viselhető eszközökben – a minimálisan elégséges mintavételi frekvencia. Magyar Kardiológusok Társasága 2018. évi Tudományos Kongresszusa. Sportkardiológia szekció. Balatonfüred. 2018. május 10-12.
2. **Béres Szabolcs**, Holczer Lőrinc, Hejmel László. Optikai pulzusszám- és szívritmusvariabilitás monitorozásához szükséges mintavételi frekvencia. Magyar Kardiológusok Társasága 2020. évi Tudományos Kongresszusa. Varia II – Hipertónia, Szívfrekvencia variabilitás szekció. Balatonfüred. 2020. november 11-14.

A szerző egyéb publikációi

1. **Béres S**, Ádám N, Ajtay Z, Kiss I, Nemeth B, Hejmel L. Cellular Phone Irradiation of the Head Affects Heart Rate Variability Depending on Inspiration/Expiration Ratio. *In vivo* (Athens, Greece) 32(5):1145-1153. DOI: [10.21873/invivo.11357](https://doi.org/10.21873/invivo.11357) IF: 1,609, Q3, Cit:8 (független, MTMT 2022. 09. 27.)
2. Holczer L, **Béres S**, Simor T, Hejmel L. Revealing his potential from surface ECG – technical considerations (His-potenciál ábrázolása testfelszíni EKG felvételtől – technikai megfontolások). *Cardiologia Hungarica*. 2018 május, 48 évf., C suppl., pp 19.
3. Holczer L, Németh B, **Béres S**, Hantai D, Ajtay Z, Kellényi L, Hejmel L. Significance of surface-acquired His-ECG among patients undergoing surgical valve procedures (Testfelszínről elvezetett His-potenciál jelentősége szívbillentyű műtött betegeknél). *Cardiologia Hungarica*. 2019, 49. évf., B suppl., pp 13.

4. **Béres S**, Holczer L, Kocsis KK, Kiss R, Bertalan A, Molnár FT, Lénárd L Jr, Hejjet L, Szabados S. Central small-cell lung carcinoma in a cardiac surgeon perspective – case report (Kis-sejtes tüdőkarcinóma szívsebészeti szemszögből – esetismertetés). *Cardiologia Hungarica*. 2019, 49. évf., B suppl., pp 52.
5. Kocsis KK, **Béres S**, Kiss R, Bertalan A. Patient Blood Management at the Heart Institute of Pécs – Perioperative blood management in Adult Cardiac Surgery – Current recommendations (Vérgazdálkodás a pécsi Szívgyógyászati Klinikán – Felnőtt szívsebészeti betegek perioperatív haemostatusának menedzsmentje – Aktuális ajánlások). *Cardiologia Hungarica*. 2020 november, 50. évf., D suppl., pp 244.
6. Németh Á, **Béres S**, Ajtay Z, Kiss I, Németh B, Cziráki A, Hejjet L. Cellular phone irradiation of the head affects heart rate variability depending on inspiration/expiration ratio (Mobiltelefon besugárzás hatása a szívfrekvencia variabilitásra). *Cardiologia Hungarica*. 2020 november, 50. évf., D suppl., pp 177.

A szerző egyéb előadásai és poszter bemutatói

1. **Béres Szabolcs**. Centrális kis-sejtes tüdőkarcinóma szívsebészeti vonatkozásban. Magyar Szívsebészeti Társaság XXIV Kongresszusa. „Primer és szekunder szívtumrok – paradigmaváltás” szekció. Pécs. 2017. november 2-4.
2. **Béres Szabolcs**, Holczer Lőrinc, Kocsis Kinga Katinka, Kiss Rudolf, Bertalan Andrea, Molnár F Tamás, Lénárd László, Hejjet László, Szabados Sándor. Kis-sejtes tüdőkarcinóma szívsebészeti szemszögből – esetismertetés. Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa. Poszter. Balatonfüred. 2019. május 3-5.
3. **Béres Szabolcs**, Bertalan Andrea, Molnár Zsolt, Hejjet László. Koronária aneurizma – esetbemutatás. Magyar Kardiológusok Társasága 2022. évi Tudományos Kongresszusa. Elektronikus poszter. Balatonfüred. 2022. május 4-7.
