

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.**

## Tartalomjegyzék

Rövidítések.....	4
1. Bevezetés.....	7
1.1. A fotopletizmográfia alapjai és alkalmazási területei.....	7
1.1.1. A fotopletizmográfia rövid történeti áttekintése .....	7
1.1.2. PPG felépítése és működése .....	9
1.1.3. PPG alkalmazási területei .....	16
1.2. A pre-ejekciós periódus, pulzus tranzit idő, pulzus érkezési idő és élettani jelentőségük .....	18
1.3. A szívritmus variabilitás és pulzus variabilitás meghatározása.....	20
1.3.1. A szívritmus variabilitás eredete, jelentősége.....	20
1.3.2. A szívritmus variabilitás mérőszámai .....	22
1.3.3. Az EKG- és PPG alapú szívritmus variabilitás elemzés összehasonlítása.....	23
1.3.4. A PPG-alapú szívritmus variabilitás elemzés mérés technikai vonatkozásai .....	25
1.4. A szívritmus aszimmetria és (fontosabb) paraméterei.....	26
2. Célkitűzések .....	28
3. Módszerek .....	30
3.1 Vizsgálati alanyok, adatgyűjtési protokoll .....	30
3.2. Jelfeldolgozás .....	31
3.2.1. Digitális szűrés, interpoláció.....	31
3.2.2. Az EKG és PPG szignálon definiált referenciapontok .....	31
3.2.3 Az egyes referenciapontokhoz tartozó PAT értékek meghatározása .....	34
3.3. A HRV és PRV paraméterek számítása és összehasonlítása.....	35
3.4. A PAT értékek és HRA paraméterek vizsgálata különböző belégzés/kilégzés arányok mellett, statisztika .....	36
3.5. A PAT értékek spektrális elemzése .....	36
4. Eredmények.....	39
4.1. Végső analízisre beválogatott önkéntesek .....	39
4.2. Egyes referenciapontokhoz tartozó PAT értékek összehasonlítása RP% alapján.....	39
4.3. A HRV és PRV paraméterek összevetése .....	41
4.3.1. Time-domain paraméterek .....	41

4.3.2. Frekvencia-domain és nonlinearis paraméterek.....	44
4.4. Belégzés/kilégzés arány hatása a PAT értékekre és a HRA paraméterekre .....	48
4.4.1. A belégzés/kilégzés arány hatása a PAT értékekre.....	48
4.4.2. A PI és GI változása a különböző légzési mintázatok esetén. ....	50
4.5. A PAT értékek spektrális elemzése .....	51
5. Megbeszélés .....	56
6. Következtetések.....	65
7. Új eredmények .....	67
Függelék .....	69
Irodalomjegyzék .....	71
Publikációs jegyzék .....	82
Köszönetnyilvánítás .....	85

## Rövidítések

ABPM – ambulatory blood pressure monitoring

AC komponens – alternating current, pulzatis komponens

AL – Acceptance Limit, elfogadási határérték

ApEn – approximate entropy, közelítő entrópia

BAR – Bland-Altman ratio (arány)

BP – blood pressure, vérnyomás

CO – cardiac output, perctérfogat

CV% – coefficient of variation

Decim – decimálás

DBP – diasztolés vérnyomás

DC komponens – direct current, egyenáramú komponens

EEG – elektroencefalogram

EKG – elektrokardiográf/gram

FD – frequency domain, frekvencia tartomány

FFT – Fast Fourier transformation, gyors Fourier transzformáció

GI – Guzik-index

HF – high frequency, magas frekvenciájú komponens

HPF – high-pass filter, felül-áteresztő szűrő

HR – heart rate, szívfrekvencia

HRA – heart rate asymmetry, szívritmus aszimmetria

HRV – heart rate variability, szívritmus variabilitás

HUTT – head-up tilt test, billenőasztal teszt

Interp – interpolálás

LED – light emitting diode

LF – low frequency, alacsony frekvenciájú komponens

LoA – Limits of Agreement, egyetértési határérték

LPF – low-pass filter, alul-áteresztő szűrő

MAP – artériás középnyomás

meanNN – átlagos RR-intervallum

MIR – mid-infrared, közép-infravörös

n.u. – normalized unit, normalizált egység

NIR – near-infrared, közeli-infravörös

NN50 – number of intervals with interbeat-interval differences greater than 50 ms

PAT – pulse arrival time, pulzus érkezési idő

PEP – pre-ejekciós periódus

PI – Porta-index

pn-átmenet – félvezető eszközök alapfelépítése, egy p és egy n típusú félvezető határa

pNN50 – percentage of interbeat-interval differences greater than 50 ms

PPG – fotopletizmográfia/gram

PPI – pulzustól pulzusig terjedő intervallum

PRV – pulse rate variability, pulzusvariabilitás

PTT – pulse transit time, pulzus tranzit idő

PWVT – pulse wave velocity time

RAE% – relative accuracy error, relatív hiba

RMSSD – root mean square of successive differences

ROC – Receiver Operator Characteristics

RP% – relative precision, relatív szórás

RRI – R-R intervallum

RRIn – n-edik R-R intervallum

RR<sub>n+1</sub> – n-edik R-R- intervallumot követő R-R-intervallum

SampEn – sample entropy, minta entrópia

SBP – szisztolés vérnyomás

SD-LA/SD2 – long axis, Poincaré-felhő hosszú tengely

SDNN – standard deviation of the normal-to-normal intervals, szórás

SD-SA/SD1 – short axis, Poincaré-felhő rövid tengely

SN – sinus node, szinusz csomó

T<sub>0EP</sub> – PPG jel extrapolált talppontja

T<sub>0LM</sub> – PPG jel lokális minimuma, talppontja

T<sub>1/2</sub> – PPG felszálló szárának félmagassága

T<sub>1/3</sub> – PPG jel felszálló szárának 1/3 magassága

T<sub>2/3</sub> – PPG felszálló szárának 2/3 magassága

T<sub>3/3</sub> – PPG jel lokális maximuma, csúcsa

TD – time domain, időtartomány

T<sub>diff</sub> – PPG jel első deriváltjának lokális maximuma

TS – time shift, időbeli eltolódás

T<sub>smdiff</sub> – PPG jel simított első deriváltjának lokális maximuma

VLF – very-low frequency power, nagyon alacsony frekvenciájú komponens

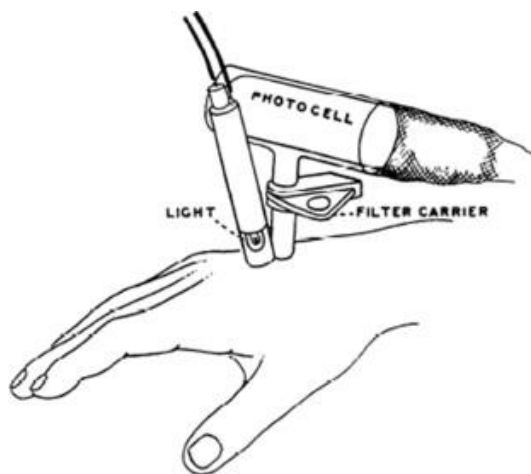
# 1. Bevezetés

## 1.1. A fotopletizmográfia alapjai és alkalmazási területei

### 1.1.1. A fotopletizmográfia rövid történeti áttekintése

A fotopletizmográfia (PPG) egy optikai elven működő, nem-invazív módszer, mely a szívciklusonként bekövetkező vértérfogatváltozásokat detektálja a mikrocirkulációban. Az elnevezés a görög photo (fény), plethysmos (növekedés) és graphein (írni) szóból ered [1]. A technológia robbanásszerű fejlődésének köszönhetően az utóbbi harminc évben igen nagy figyelem irányult a PPG alapú eszközökre, kutatók és fejlesztők részéről egyaránt, azonban története közel száz évre nyúlik vissza. Az első lényeges publikáció 1936-ból származik, melyben egy új, nem-invazív módszerről számoltak be, amely a nyúl fülének bőrén áthaladó, illetve arról visszavert fény intenzitásának változásán keresztül ad információt a mikrocirkuláció aktuális állapotáról [2]. Majd egy évvel később, Hertzman és munkatársai alkották meg a fotoelektrikus pletizmográfia fogalmát a mai modern PPG műszerek elődjének kifejlesztésével és a következő években számos közleménnyel járultak hozzá a technológia kidolgozásához és a belőle nyerhető biológiai információ mélyebb megértéséhez. Kezdeti kutatásaik során orrsővény, kéz és láb ujjainak mikrocirkulációját vizsgálták a módszer segítségével [3]–[5]. Egy árnyékolt fotoemissziós cella felett világították meg az ujjat, fényforrásként egy gépkocsi közönséges fényszórójának izzóját használták. A szívciklusokban kialakuló vértérfogatváltozások fotoelektrikus oszcillációit húros galvanométerrel, illetve oszcillográffal regisztrálták [4]. Későbbi fejlesztéseik során a fényforrást egy toll lámpa izzójára cserélték, melyet egy bőrrel érintkező fémhüvellyel a fotocella házhoz rögzítettek (1.1. ábra). A bőr átvilágítása során visszaverődő fény a fémhüvelybe került és intenzitása a vértérfogattal volt arányos. Kitértek a lehetséges hibaforrásokra is, melyek befolyásolták a jelet, mint a mozgási műtermékek, a műszer és a bőr érintkezésének jellege és a vizsgált vaszkuláris terület mérete és mélysége. Nehézséget jelentett még a nagyobb artériák jelenléte esetén különbséget tenni a kisebb erekből származó jelektől. Megfigyelték továbbá a környezeti hőmérséklet hatásait egyes bőrterületek keringésére, illetve a

deoxi- (redukált) és oxihemoglobin arány változása is befolyásolta a bőr átvilágíthatóságát [6].



*1.1. ábra. Hertzman és munkatársai által fejlesztett fotoelektrikus pletizmográf. Fényforrásnak egy toll lámpa izzóját használták, melyet egy bőrrel érintkező fémhüvellyel a fotocella (fotoszenzitív detektor) házhoz rögzítettek. A bőr átvilágítása során visszaverődő fény a fémhüvelybe került, intenzitása a vérvolumennel volt arányos [6]. A kiadó engedélyével.*

Később Hertzman és Dillon a PPG által nyerhető biológiai információ tanulmányozása során felosztották a PPG szignált egy „artériás” (ma pulzatis vagy AC komponens – alternating current, lásd 1.1.2. fejezet) és egy „áramlási” komponensre (ma egyenáramú vagy DC komponens – direct current, lásd 1.1.2 fejezet), melyek megfelelő szűrőberendezéssel és jelerősítővel elválaszthatók egymástól és külön elemezhetők [7].

A következő mérföldkövet a pulzoximéter megjelenése jelentette az 1970-es években, lehetővé téve az artériás vér oxigéntelítettségének nem-invazív monitorozását, mely ma már nemzetközileg elterjedt eszközzé vált a mindennapi orvosi gyakorlatban. A módszer egyik elméleti alapja a Beer-Lambert törvény, mely kimondja, hogy egy adott hullámhosszúságú fénynyaláb intenzitása milyen mértékben csökken, ha egy adott koncentrációjú és vastagságú homogén közegen (oldatban) halad át [8]. A pulzoximetria a hagyományos oximetria és PPG alapelveinek kombinációjából született, az eszköz kifejlesztése Takuo Aoyagi japán biomérnök nevéhez fűződik [9], [10]. Felismerte, hogy a PPG pulzatis



komponense és a vér oxigéntelítettsége között összefüggés van, ő írta le először az „arányok aránya” vagy R arány elvét („Ratio of the ratios”), mely alapján a mai pulzoximéterek is működnek [10].

Az elmúlt húsz évben a PPG szenzorral felszerelt okos eszközök megjelenésével a PPG témájú publikációk száma is rohamosan nőtt. A technológia minden eddiginél fejlettebb, megfizethetőbb és hozzáférhetőbb. A mikroprocesszorok folyamatos fejlődésével a viselhető eszközök nem csupán kényelmi szempontok kielégítésére szolgálnak, de az egészségügy területén is fontos funkciót látnak el, különféle szenzoraiknak köszönhetően (PPG szenzor, EKG modul, akcelerométer, giroszkóp, barométer stb.) [11]. A sokféle biológiai adat, mely az okos készülékekkel nyerhető, óriási potenciált rejt magában a jövőre nézve, legyen szó krónikus betegek otthoni követéséről, a professzionális sportolók, illetve a magas kockázatú foglalkozást űző egyének monitorozásáról, vagy akár az egészséges populáció primer prevenciójáról. Annak érdekében, hogy a PPG műszer által nyert biológiai információk kellően megbízhatóak legyenek fontos megértenünk pontosan mi és hogyan befolyásolja a PPG jelet, élettani és technikai szempontból egyaránt.

### 1.1.2. PPG felépítése és működése

A szöveti komponensek fényelnyelő képessége szívcikluson belül változik, alapvetően ezt az elvet használja ki a PPG technológia. A véráramlásban létrejövő legnagyobb változás az artériákban és az arteriolákban megy végbe, a vérmennyiség szisztolés fázisban nő, diasztolés fázisban csökken, ezt a vértérfogatváltozáshoz, illetve a vörösvértestek orientációjához köthető fényintenzitásbeli változást érzékelik a PPG szenzorok. Alapvetően két fő optoelektronikai részből épülnek fel: egy fénykibocsátó egységből (light emitting diode – LED) és a szöveteken átjutott vagy arról visszaverődő fényt elektromos jellé alakító fotodiódából (1.2. ábra) [12], [13].

A korai vizsgálatok során Hertzman és munkatársai fényforrásként egy elemmel működő toll lámpát használtak, mely több szempontból sem volt ideális választás [6]. A viszonylag széles spektruma és a vizsgált terület kiterjedt

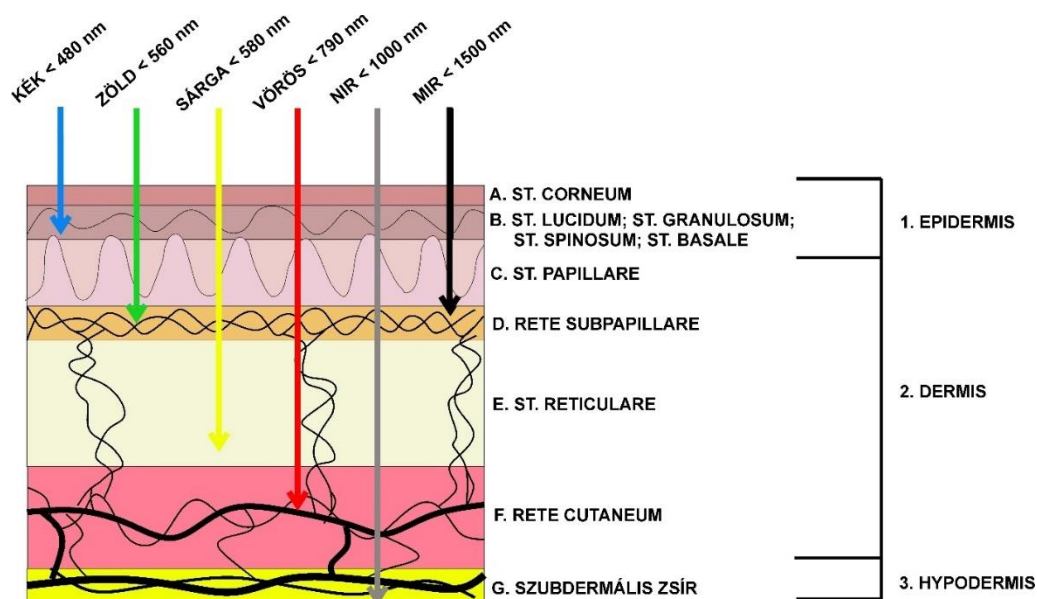
megvilágítása mellett a lokális szöveti melegítés a vazodilatáció miatt hatással van mikrovaszkuláris áramlásra, mely a PPG szignál torzulását eredményezi. Ráadásul az állandó fényintenzitás sem garantálható, mely szintén hibás regisztrátumokhoz vezet [13].

Az ebből eredő hibák megszűntek a LED-ek megjelenésével, melyek félvezető anyagból készült fényforrások és az elektromos energiát alakítják fényenergiává. Igen keskeny hullámhossz tartományban működnek (50 nm), állandó intenzitással, minimális hőtermeléssel a helyi szövetekre. Praktikus tulajdonságaik közé tartozik továbbá kis méretük, hosszú élettartamuk (>50 000 óra), és mivel a kimeneti fény előállításához alacsony áramerősséget és feszültséget (<4 V) igényelnek, így kiváló hatásokkal rendelkeznek a korábban alkalmazott fényforrásokhoz képest [13], [14]. Ez különösen előnyös viselhető eszközök esetében, ahol az akkumulátor üzemideje így szintén növelhető. A különböző típusú LED-ek hullámhosszuktól függően eltérő szöveti penetrációs képességgel bírnak (1.2. ábra). A PPG fénykibocsátó egységei legtöbbször kék, zöld, vörös és közeli-infravörös (NIR) fényt használnak.

Ahogy az 1.2. ábra mutatja, a kék fény 0,2 mm mélyen, a bőr felső rétegébe hatol (epidermisz), míg a zöld fény kicsit mélyebb struktúrákat is érint (stratum papillare) [15]. A zöld fény a felületes szöveti rétegekben bekövetkező vértérfogat változásainak vizsgálatára alkalmas. Mind az oxi-, mind a dezoxihemoglobin jobban elnyeli, következésképpen a jel-zaj arány is jobb a vörös vagy NIR fényhez képest, így a gyártók általában előnyben részesítik a zöld fényvel működő LED-eket (540 nm) a kereskedelemben kapható reflexiós viselhető eszközökben [16]. Ezt alátámasztja egy tanulmány, melyben Lee és munkacsoportja különböző hullámhosszúságú fényvel működő reflexiós PPG-szenzorok pulzusdetektálási pontosságát hasonlították össze, a „gold standard” EKG-val. 535 nm (zöld), 645 nm (vörös) és 430 nm (kék) hullámhosszúság mellett határozták meg 12 alany szívfrekvenciáját, nyugalomban majd mozgás közben is, továbbá megvizsgálták a mozgás hatására változó jel-zaj arányt az említett hullámhosszúságú fények mindegyikénél. A Pearson-féle korrelációs együttható minden esetben kiváló egyezést mutatott, valamivel erősebb volt zöld fény esetén a többihez képest, továbbá a Bland-Altman analízis szerint szintén a zöld fény volt legmegbízhatóbb.

A jel-zaj arány romlása mozgás hatására szignifikánsan kisebb volt a kék és a zöld fény esetében is összehasonlítva a vörös 645 nm hullámhosszúságú fényvel [17].

A vörös fény penetrációs képessége egészen a dermisz mély rétegében futó érfonatig (rete cutaneum) terjed, a NIR fény pedig már az írha alatti szövetekhez is eljut, mely tulajdonságaik inkább a mélyebb szövetek vizsgálatára teszik őket alkalmassá [15]. Kétféle hullámhosszúságú NIR fényt használ például az INVOS oximéter is, mely az agykéreg oxigénszaturációját képes regisztrálni [18].

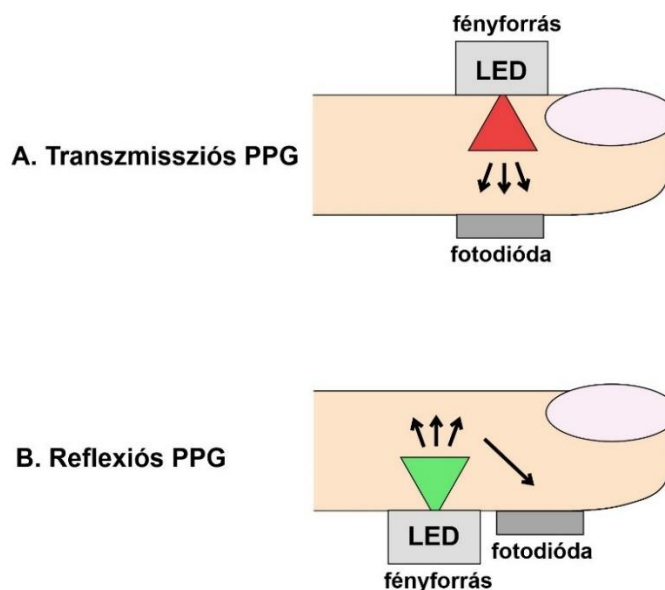


1.2. ábra. Az ábra a különböző hullámhosszúságú fény eltérő penetrációs képességét szemlélteti. Bőr rétegei: 1. Epidermisz – A. stratum corneum, B. stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, stratum basale; 2. Dermisz – stratum papillare, E. stratum reticulare, 3. Hipodermisz – G. hipodermiszben található subdermális zsír. Bőrben található érhálózat: D. rete subpapillare, mely a dermisz felületés részén található érfonat, F. rete cutaneum, mely a dermisz mély rétegében futó érfonat. NIR – near-infrared (közelinfravörös), MIR – mid-infrared (középinfravörös) [15], [19], [20].

A szöveten áthatoló, vagy arról visszavert fényt a fényérzékelő egység érzékeli, mely manapság a legtöbbször gyors fotodióda vagy esetleg fototranzisztor. A PPG technológiában erre a célra a leggyakrabban pn-átmenettel rendelkező szilícium fotodiódát használnak, melynek a maximális érzékenysége 950 nm, tehát infravörös tartományban van. A fényérzékelő egységbe érkező

fotonok abszorpciójának hatására a belépő fény intenzitásával arányos elektromos áram keletkezik. A fotodióda speciális zaja a sötét áram, mely a diódán átfolyó áramot jelenti, amely nem a beeső fényhez köthető. Emellett még megkülönböztetünk termikus (Johnson-) zajt, sörétzajt és flickerzajt is, melyek szintén a fotodióda szerkezetéből és anyagából adódóan elkerülhetetlenek (szilícium fotodiódák esetében a legkevesebb). A zajforrások másik csoportja külső tényezőkből ered, mint a beesési szög változása (pl. mozgás hatására) és a környezetből származó fény. Utóbbtól a fényérzékelőt árnyékolása és burkolata, esetleg keskenysávú optikai szűrő védi [16], továbbá a fotodióda jelének többszörös mintavételezése, mely révén kivonható a mérő fényforrás(ok) kikapcsolt állapotában mintavételezett, vagyis a külső fény által okozott zaj.

A fénykibocsátó és fényérzékelő egység egymáshoz való helyzetétől függően megkülönböztetünk transzmissziós és reflexiós PPG készülékeket (1.3. ábra). Transzmissziós típus esetén a LED (vagy pulzoximéterek esetén LED-ek) és a fotodióda egymással szemben helyezkednek el, közrefogva a mérendő szövetet. Ilyen konfigurációjú készüléket a fülcimpa, ujj, illetve lábujj esetén használunk, ahol a vizsgált terület kellően vékony, hogy a fény érzékelhető mennyisége eljusson a fotodiódáig. Ezek a típusok rendszerint vörös vagy NIR fényvel működnek. A pulzoximetriában rendszerint 660 nm (vörös) és 940 nm (NIR) hullámhosszúságú fényt használnak [16]. A reflexiós PPG műszerekben a fényforrás és a fotodióda a testfelszín azonos oldalára kerül, ilyenkor a fotodióda a szövetek által visszavert fényt érzékeli [15].



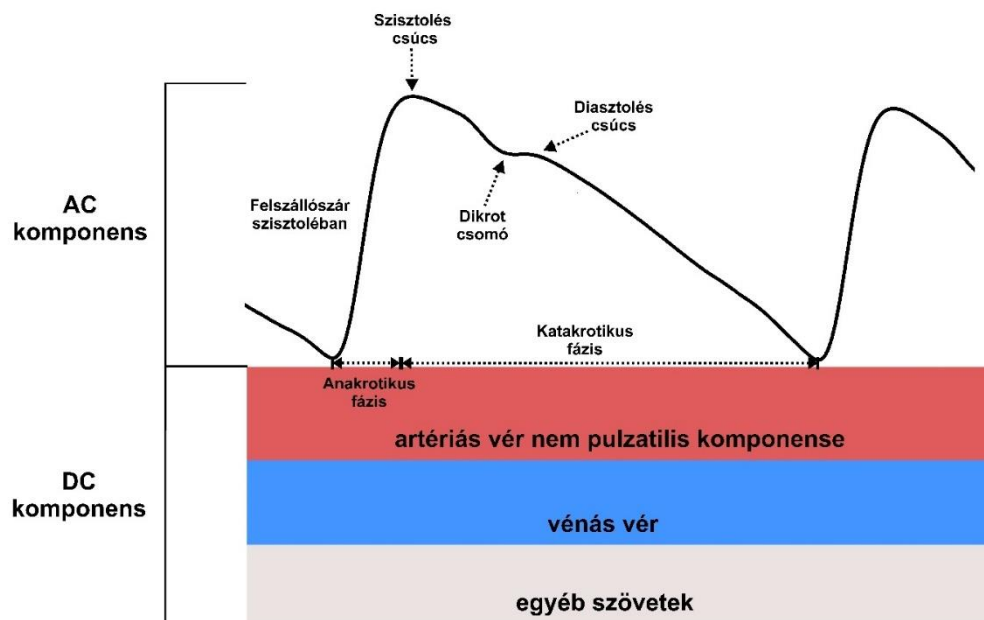
1.3. ábra. A PPG műszer két típusának sémás ábrázolása: A. Transzmissziós PPG esetén a fényforrás és a fotodióda egymással szemben helyezkedik el, közrefogva a mérendő szövetet; B. Reflexiós PPG esetén a LED (light emitting diode) és a fotodióda a vizsgált bőrfelület azonos oldalán helyezkedik el [21].

A teljesség kedvéért a PPG műszer tartalmaz továbbá egy alacsony zajszintű elektromos áramkört, melynek részei a transzimpedancia-erősítő és a szűrőberendezés, utóbbi magában foglalja a felül- (high-pass filter – HPF) és aluláteresztő szűrőket (low-pass filter –LPF). A megfelelő határfrekvenciájú HPF eliminálja az egyenáramú DC komponenst, ezzel kiemelve a pulzatilis AC komponenst, de vigyázni kell, mivel a túl magas határfrekvencia alkalmazása a PPG jel torzulását, ezzel együtt a detektálás pontatlanságát eredményezheti. Fontos továbbá a magasabb frekvenciájú zajok, mint a hálózati interferencia (50 Hz) és egyéb zajok kiszűrése is [13].

Allen és munkatársai 10 egészséges önkéntes eltérő testrészről származó (fülcimpa, hüvelykujj, nagylábujj) szimultán PPG felvételeit vizsgálták, különböző határfrekvenciájú (0,05-1,00 Hz) HPF alkalmazásával. Az alacsony/magas frekvenciájú komponensek aránya csökkent, az AC komponens aránya pedig nőtt a határfrekvencia növelésével az érzékelő mindhárom pozíciójában. A PPG jelek vizuális értékelése során, 0,2 Hz és afeletti frekvencia esetén jelentős jeltorzulás következett be, a görbe maximumának eltolódásával. Eredményeik alapján 0,15 Hz alsó határfrekvenciát javasoltak, mely elegendő a

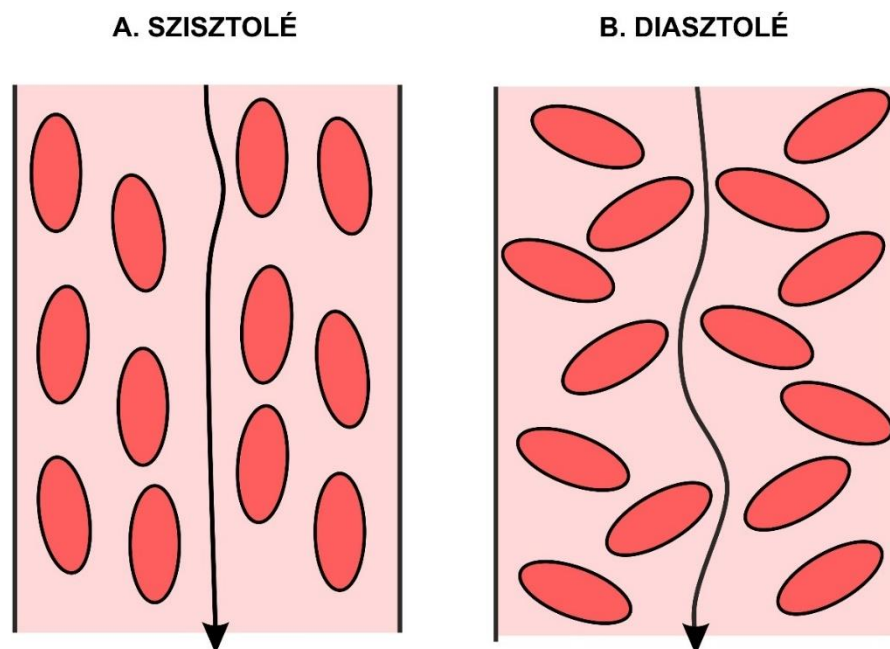
légzéssel és mozgással összefüggő alacsony frekvenciájú komponensek és zajok kiszűrésére, de még nem okoz jelentős torzulást a PPG jel alakjában [22].

A PPG szignál alapvetően két komponensből tevődik össze, melynek sémás ábrázolását az 1.4. ábra mutatja be. A pulzatis AC komponens az artériás vér szívciklusokkal szinkron pulzációjából ered, pontosabban az ehhez kapcsolódó fényabszorpció változásából. A görbe felszálló szára, azaz anakrotikus fázisa szisztoléhoz, míg katakrotikus fázisa (leszálló szára) diasztoléhoz köthető. Megfigyelhető egy bevágás a két periódus között, melyet dikrot csomónak neveznek, és a szisztolé végének, illetve a diasztolé kezdetének tekintenek [15]. A jelenség pontos élettani oka nem teljesen tisztázott, egyik hipotézis szerint az aortabillentyű záródásához köthető [23]. Megkülönböztetünk továbbá egy konstans DC komponens, mely a nem pulzáló vérből és egyéb szövetekből származik (pl. izom, csont, stb). A „DC” komponens lassú változásai a termoreguláció, a vér összetétele (hemoglobin, immunkomplexek) és a szimpatikus idegrendszeri hatások mellett a légzésből erednek [15].



1.4. ábra. Transzmissziós PPG szenzor jele, melyet egyik önkéntes fülcimpájára helyeztünk. A PPG szignál részei, a pulzatis AC komponens és az egyenáramú DC komponens sémás bemutatásával [12].

A PPG szignál eredetével kapcsolatban számos kutatást végeztek, melyek eredményeképpen három fő tényezőt azonosítottak a háttérben. Az egyik ilyen a vörösvértestek deformálódása, illetve változó orientációja a szív ciklus egyes szakaszaiban [24], [25]. Diasztolé végén a vörösvértestek a csökkent véráramlás és csökkent nyírófeszültség miatt véletlenszerűen rendeződnek, míg az áramlás növekedésével (szisztolé) annak irányához párhuzamosan igazodnak (1.5. ábra) [15]. Egy 2003-ban megjelent in vitro vizsgálatban, Shvartsman és munkacsoportja igazolta, hogy véráramlás pulzációja vörösvértest aggregátumok geometriájának periodikus ingadozását eredményezi mely az optikai transzparenciájuk periodikus változásához vezet [26].



1.5. ábra. A vörösvértestek orientációjának sémás ábrázolása a szív ciklus szakaszaiban. A nyilak a véráramlás irányát jelzik. A. Szisztolé; B. Diasztolé [15].

A következő tényező a fényelnyelő komponensek pulzatis változásai, tehát a szív ciklusok során bekövetkező vértérfogat változások (BVV modell). Ezt Moço és munkatársainak Monte Carlo szimulációval, majd diffúz reflexiós spektroszkópiával és videokapillaroszkópiával végzett kísérletei is igazolták. Eredményeikben kimutatták, hogy a zöld fény a bőrben futó kapilláris hurkokat és az irhában található arteriolák térfogatváltozásait, míg a vörös és NIR fények a

mélyebb rétegek (hipodermisz) vértérfogatváltozásait detektálják [27]. Azonban a csekély penetrációval bíró kék fény is képes a PPG jel előállítására, anélkül, hogy az arterioláig hatolna. A harmadik tényező, melyet a PPG jel keletkezésében feltételeznek a kapillárisok mechanikus mozgása. Az artériás pulzáció során kialakuló transzmurális nyomás kihat a dermisz kötőszöveti komponenseinek alakjára, mely mind a fényszórás mind a fényabszorpció periodikus változását eredményezi. Ennek megfelelően az artériás pulzáció a szövetekbe csak kismértékben behatoló fénnel is közvetett módon detektálható [28].

### 1.1.3. PPG alkalmazási területei

Az utóbbi évtizedekben a PPG technológiával kapcsolatos közlemények száma rohamosan nőtt. Számos vizsgálat irányult a belőle nyerhető biológiai paraméterek megbízhatóságára. Az egyik legfőbb funkciója a pulzusdetektálás, mely segítségével az átlagos pulzusszám kiváló megbízhatósággal meghatározható, nyugalomban és aktivitás közben is egyaránt. Weiler és munkacsoportja PPG és EKG felvételekből számolt átlagos szívfrekvenciát (HR) hasonlította össze kardio típusú edzés közben. Összesen 4 alanyt vizsgáltak, a PPG jel rögzítéséhez Fitbit Charge HR készüléket, míg az EKG regisztrálásához Polar Heart Rate Monitort használtak. A statisztikai elemzés (ANOVA) nem talált szignifikáns különbséget a két módszer között átlagos HR vonatkozásában [29].

Megbízható pulzusdetektálás esetén az egyes pulzustól pulzusig terjedő intervallumok (PPI) meghatározhatók, mely segítségével a viselhető eszközök aritmiára hívhatják fel a figyelmet, mint a pitvarfibrilláció.

Egy nemrég publikált tanulmányban Bashar és munkatársai kidolgoztak egy algoritmust, mely segítségével a pitvarfibrilláció igen nagy pontossággal megállapítható, továbbá a mozgási műtermékekből származó zajoktól elkülöníthető (szenzitivitás=98.18%, specificitás=97.43%, pontosság=97.54%). Méréseiket összesen 46 résztvevőn végezték, akik közül 10 alany krónikus pitvarfibrillációban szenvedett. A számos szenzorral (akcelerométer, 8 db PPG szenzor, hőérzékelő) felszerelt Samsung (Simband) okosóra és a referenciaként



használt 7 elvezetéses Holter monitor szimultán regisztrátumokat készített az alanyokról nyugalomban és különböző fizikai aktivitás közben is. Az akcelerométerből nyert jelek segítségével a mozgási műtermékek és zajok azonosíthatók voltak. A pitvarfibrillációt a normális szinuszritmustól az RMSSD (root mean square of successive differences) és minta entrópia (sample entropy – SampEn) meghatározásával különítették el. Végül az aritmiák pontosabb megítélése Poincaré-felhő segítségével történt [30].

A PPG klinikai alkalmazása túlmutat a pulzustól pulzusig terjedő intervallumok (PPI) meghatározásán. Egy érdekes tanulmányban, Romano és munkacsoportja a szív perctérfogatának (CO) mérésére a „gold standard” direkt Fick módszerrel (bővebben a *Függelék c.* fejezetben) és a termodilúciós metódussal (bővebben a *Függelék c.* fejezetben) hasonlították össze az artériás nyomásgörbéből analitikai módszerekkel (PRAM) nyert adatokat, melyeket invazív (direkt az aortából, PRAMa) és nem-invazív újra helyezett, PPG szenzorral ellátott nyomásmérő (PRAMf) segítségével rögzítettek 22 alanynál. Mind a PRAMa (0,88), mind a PRAMf (0,94) igen jó korrelációt mutattak a direkt Fick módszerrel, valamivel gyengébbet termodilúciós metódus esetében, továbbá a Bland-Altman analízis is jó egyezést mutatott minden esetben. Következtetésképpen a PRAM alapú CO becslés egy megbízható alternatíva lehet hemodinamikailag stabil páciensek esetén [31].

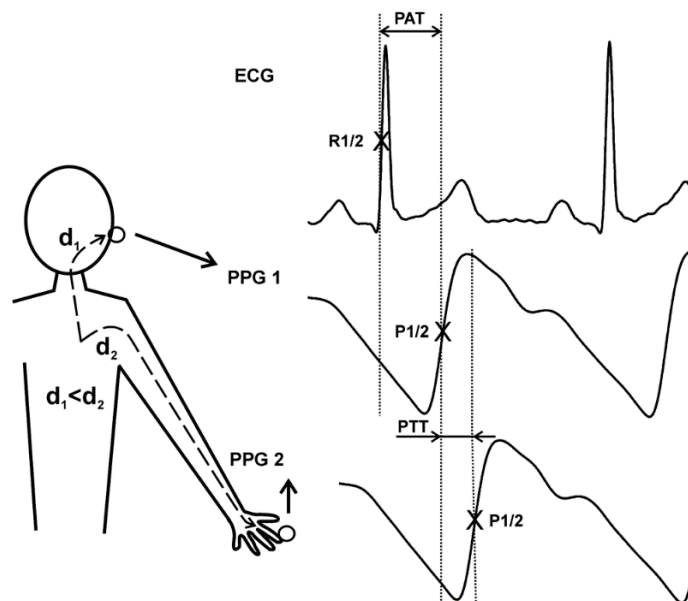
A korábban részletesen tárgyalt pulzoximetria mellett PPG segítségével fontos információt nyerhetünk az érrendszer állapotáról és a perifériás artériás betegségek jelenlétéről, vagy akár a légzésről [13]. Utóbbiakon felül, léteznek digitális vérnyomásmérő rendszerek, melyek meg tudják becsülni az aktuális vérnyomást a PPG szignál segítségével. Az artériás vérnyomás (BP) beat-to-beat regisztrálására Peñáz dolgozta ki a Finapres (FINger Arterial PRESSure) technológiát az 1970-es években [32]. Ez a PPG alapú műszer egy újra helyezett mandzsetta segítségével határozza meg az aktuális szisztolés és diasztolés BP-t [33], [34]. Friedman és munkatársai egy 1998-as tanulmányban hasonlították össze a Finapres által mért beat-to-beat szisztolés BP (SBP), diasztolés (DBP) vérnyomást és artériás középnyomást (MAP) a brachialis artériába helyezett invazív katéterrel nyert adatokkal. Méréseik során billenőasztal teszttel (head-up-tilt test – HUTT, bővebben a *Függelék c.* fejezetben) modellezték a centrális

hipovolémiát. Kiváló korrelációs együtthatót (0,98) találtak a két módszer között, a Finaprest egy megbízható alternatívaként jellemezték [35].

Léteznek olyan algoritmusok is, melyek segítségével a beat-to-beat vérnyomás megbecsülhető egyes EKG és PPG jelből származtatott paramétereiből, mint a pulzus érkezési idő (pulse arrival time – PAT) vagy pulzus tranzit idő (pulse transit time – PTT), melyet részletesebben a következő fejezet tárgyal.

## **1.2. A pre-ejekciós periódus, pulzus tranzit idő, pulzus érkezési idő és élettani jelentőségük**

A PPG és EKG jelek szimultán regisztrálásával számos paraméter származtatható, köztük a PAT és a PTT. A PAT-ot úgy definiáljuk, mint az az idő, amely a bal kamra elektromos aktivációjától a pulzushullám perifériára való érkezéséig tart. A PTT az az időintervallum, mialatt a pulzushullám az artériás ág egy proximális pontjától egy disztális pontjáig terjed, így nem tartalmazza a pre-ejekciós periódust (PEP), tehát a bal kamra elektromechanikus csatolásának idejét (*electromechanical coupling*) (1.6. ábra) [36]



1.6. 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 disztális pontjáig eljut. R1/2 – EKG referenciapont az R amplitúdó felszálló szárának félmagasságában. P1/2 – PPG szignál felszálló szárának félmagasságában. Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [21].

Egy 2015-ben megjelent közleményben szimultán regisztrált EKG és PPG jelekből határozták meg a SBP, DBP, és MAP értékeket melyet folyamatos nem-invazív vérnyomásmérés (Finapres) során nyert adatokkal hasonlítottak össze. Lépésenkénti regressziós módszerrel határozták meg a felsorolt paraméterekre vonatkozó három egyenletet, melyhez felhasználták a szisztolés és diasztolés idők mellett a PPG görbe alatti területének változására vonatkozó értéket, illetve a PAT időket (a publikációban PWVT – pulse wave velocity time). A PAT-okat az azonos szív ciklushoz tartozó EKG és PPG szignálok csúcsai között határozták meg beat-to-beat, 10 egészséges önkéntesnél. A Finapres által mért adatok és az általuk becsült értékek között közepesen erős korrelációt találtak, a determinációs együttható ( $r^2$ ) mindenhol 0,33 felett volt. Következésképpen a fenti módszert elfogadhatónak értékelték BP becslésére, azonban az alacsony esetszám limitációja a vizsgálatnak [37]. Zheng és munkatársai 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) adatait vetették

össze szimultán regisztrált PAT-ból becsült SBP és DBP értékekkel egészséges és hipertóniás alanyoknál. A PAT kalkuláció az EKG R amplitúdójának csúcspontja az azonos ciklushoz tartozó PPG jel felszálló szárának legmeredekebb pontja között történt. Az eredményeiket Bland-Altman analízissel és ROC (Receiver Operator Characteristics) módszerekkel vetették össze, összességében egy pontos és ígéretes módszerként írták le a PAT alapú BP meghatározást, mellyel mandzsetta alapú eszközökhöz kapcsolódó alvászavarok elkerülhetők [38]. Azonban nincs teljes egyetértés a PAT alapú vérnyomásmérés megbízhatóságát illetően az irodalomban. Egy korábban publikált tanulmány eredményei alapján a PAT nem csupán alulmaradt a PTT alapú metodikához képest, de a belőle becsült értékek (SBP, DBP) az elfogadható hibahatáron kívül estek [39].

További fontos klinikai információ az artériás stiffness, amire szintén következtethetünk a PAT és PTT értékekből. Az életkor előrehaladtával az artériák merevsége nő, ezzel együtt a PAT és PTT csökken. Ezt az összefüggést Allen és Murray is vizsgálta, figyelembe véve a PPG szenzor különböző lokalizációit (ujjbegy, lábujj, fülcimpa). A PAT (a közleményben PTT) időket az EKG R amplitúdójának csúcsa és az azonos ciklusban regisztrált PPG szignál talppontja között kalkulálták. Összesen 116 alanyt vizsgáltak 13-72 év közötti életkorig. Vizsgálták továbbá a SBP a HR kapcsolatát a PTT-vel. Az életkor és PAT között szignifikáns negatív korrelációt találtak. Az életkor előrehaladtával a legnagyobb csökkenés a lábujjakon mért PAT esetén volt megfigyelhető, ezt követte az ujjon majd fülcimpán mért PAT [40].

### **1.3. A szívritmus variabilitás és pulzus variabilitás meghatározása**

#### **1.3.1. A szívritmus variabilitás eredete, jelentősége**

A szívritmus variabilitás (HRV – heart rate variability) az egymást követő R-R intervallumok (RRI) beat-to-beat fluktuációja, mely fontos nem-invazív mutatója a kardiovaszkuláris szabályozásnak és az autonóm idegrendszer állapotának [41]. Az első ezzel kapcsolatos feljegyzés 1733-ból származik, melyben Hales a pulzusszám és BP légzéssel kapcsolatos ingadozását figyelte

meg lóban [42]. A technológia fejlődése a háttérben lévő mechanizmusok mélyebb vizsgálatát is lehetővé tette. Az aktuális HR-t fiziológias körülmények között a szinusz csomó (SN) határozza meg. Szimpatikus (truncus sympathicus pars cervicalis – felső, középső és alsó ganglionok, pars thoracalis – 1-4 gerincvelői szegmens) és paraszimpatikus beidegzéssel (nervus vagus) is rendelkezik, melyek pillanatnyi egyensúlya befolyásolja az egymást követő RRI-kat [43], [44]. Ezen felül a pitvari falfeszülés, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, az endokrin működés, a baroreflex és termoregulációs mechanizmusok, továbbá autokrin, parakrin és humorális hatások is befolyásolják a SN működését. A számos tényező mellett, az RRI-k beat-to-beat fluktuációjának fő kiváltó oka légzési szinusz aritmia (RSA). Az RSA kialakulásának pontos élettani háttere a mai napig vita tárgyát képezi. A centrális elmélet szerint az agytörzsi légző- és keringési központok összeköttetéseként folytán belégzéskor az efferens bolygóideg gátlás alá kerül, melynek következménye a légzési frekvenciával megegyező HR ingadozás (légzési aritmia). Ez a finom oszcilláció a BP-ban is detektálható, melyet Traube-Hering hullámoknak neveznek [41], [45]. Egy másik elmélet szerint RSA létrejöttében az aortaívben és nyaki verőérben lévő magas nyomású, illetve a pitvarokban található alacsony nyomású baroreceptorok felelősek. A légzés hatására létrejövő mellüregi nyomásváltozás stimulálja a feszülés érzékeny receptorokat, mely hatással van a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer egyensúlyára, illetve direkt hatást fejt ki a sinus csomó működésére, így a pillanatnyi HR-ra [46], [47].

Az elmúlt évtizedekben számos tanulmány irányult a HRV elemzésre, bizonyítva annak prognosztikai jelentőségét. 1987-ben Kleiger és munkatársai tanulmányukban 808 posztmiokardiális infarktusos beteg HRV-át elemezték. Amennyiben a HRV 50 ms alá esett a halálozás kockázata 5,3-szorosára nőtt azokhoz az egyénekhez képest, akiknek HRV-je 100 ms felett volt. Ezt a jelenséget a megnövekedett szimpatikus tónussal magyarázták, mely predisponáló tényező malignus kamrai aritmiákra [48]. A beat-to-beat variabilitás beszűkülése már a kamrai tachyaritmia kialakulása előtt kimutatható [49], [50], így a HRV a hirtelen szívhalál fontos prediktora lehet [50].

### 1.3.2. A szívritmus variabilitás mérőszámai

A felvételek hosszúságától függően rövid- (short-term) és hosszú-távú (long-term) HRV elemzést különböztetünk meg. Rövid-távú elemzés rendszerint 5 perces, míg a hosszú-távú elemzés 16-24 órás felvételekből történik. Mint korábban részleteztük, a vegetatív idegrendszeri hatások a SN-n keresztül érvényesülnek, így fontos, hogy a HRV elemzésre szánt felvételek SN-ből származó ütések tartalmazzanak. Amennyiben ektópiás ütés van jelen, annak a regisztrátumból történő eltávolítása szükséges a fals eredmények elkerülése végett [51].

A HRV paraméterek három fő csoportba sorolhatók: idő tartomány (*time-domain* – *TD*), frekvencia tartomány (*frequency-domain* – *FD*) és *nonlineáris paraméterek*.

A *TD* paraméterek úgynevezett statisztikai paraméterek. Az EKG felvételen meghatározzuk minden SN-ből származó egymást követő (normal to normal – NN) QRS komplexek közötti intervallumokat (RRI). A legegyszerűbb *TD* paraméterek a meanNN (átlagos RRI), a leghosszabb és a legrövidebb NN közötti különbség, nappali és éjszakai HR közötti különbségek, illetve az intervallumok szórása (SDNN – standard deviation of the normal-to-normal intervals) és CV% (SD/mean, coefficient of variation) is. Ide tartozik még az RMSSD (root mean square of successive interval-differences), az NN50 (number of intervals with interbeat-interval differences greater than 50 ms), és a pNN50 (percentage of interbeat-interval differences greater than 50ms). Az utóbbi három paraméter a HR rövid-távú vagy beat-to-beat változásait jellemzik, egymással jól korrelálnak, azonban az RMSSD módszer jobb statisztikai tulajdonságaiból adódóan előnyben részesítendő. Ezen kívül megkülönböztetünk még geometriai (pl. hisztogram módszer) és hosszú-távú HRV elemzéshez használt paramétereket, melyek hasonlóak a short-term elemzésben használt paraméterekhez, azonban nem csereszabatosak, ezeket részletesen nem tárgyalja a dolgozat [44], [51], [52].

A tachogramok spektrális elemzésével meghatározhatók a *FD paraméterek*, melyek megmutatják egyes frekvencia összetevők relatív (normalizált egység – NU) vagy abszolút ( $\text{ms}^2$ ) hozzájárulását a teljes

variabilitáshoz. Az elemzéshez autoregresszív modellezést, vagy az annál jobban elterjedt gyors Fourier transzformációt (FFT) alkalmazzák. A frekvenciatartományok rövid-távú FD elemzésben feloszthatók a paraszimpatikus hatást (nervus vagus) tükröző magas (high frequency – HF: 0,4-0,15 Hz), szimpatikus és paraszimpatikus kölcsönhatást mutató alacsony (low frequency – LF: 0,15-0,04 Hz) és nagyon alacsony (very-low frequency – VLF: <0,04 Hz) frekvenciasávokra, mely utóbbi a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerhez és termoregulációs mechanizmusokhoz köthető. Ezen kívül megadhatjuk az LF/HF arányt, mely a szimpatovagális egyensúlyról ad felvilágosítást. Hosszú-távú elemzésben használatos FD az ultra alacsony frekvenciakomponens [44], [51].

Ha egy derékszögű koordinátarendszerben az aktuális RRI függvényében ábrázoljuk a soron következő RRI-t ( $RRI_{n+1}$ ) egy pontthalmazból álló *nem lineáris* jelleget mutató felhő rajzolódik ki (Poincaré-plot, return map vagy Lorentz-plot). Ennek a felhőnek a területe arányos az egyén variabilitásával. A pontthalmaz kvantitatív elemzésekor kiszámolható a pontok szórása a hosszú (SD-LA vagy SD2) és rövid tengely (SD-SA vagy SD1) irányában. Viszonylag újabb nonlineáris paraméterek a közelítő-entrópia (approximate entropy – ApEn) és SampEn, melyek az idősorok komplexitását és szabályosságát mérik [44], [51], [53].

### 1.3.3. Az EKG- és PPG alapú szívritmus variabilitás elemzés összehasonlítása

A HRV meghatározása a „gold standard” EKG-ból történik, mely során az adatgyűjtéshez nélkülözhetetlen az elektródák testfelszínnel történő megfelelő kontaktusa, ezzel létrehozva a „zárt áramkört”. Az ehhez szükséges kábelek, továbbá egyes eszközökhöz tartozó mellkaspántok jelenléte is kényelmetlen lehet viselőjük számára. Így nem meglepő, hogy az okos eszközök térhódításával, az optikai/PPG alapú HRV meghatározás (pulzusvariabilitás – PRV) megbízhatóságát széleskörűen vizsgálják, mint potenciális alternatívát EKG-val szemben. A számos publikáció ellenére, továbbra sincs egyetértés a szakirodalomban a PPG-alapú HRV meghatározást illetően.

Lu és munkatársai EKG és PPG alapú HRV paramétereket hasonlítottak össze, 42 fiatal egészséges önkéntes felvételei alapján. Összesen 7 perces regisztrátumokat gyűjtöttek, EKG esetén 200 Hz, PPG esetén 100 Hz mintavételi frekvenciával, majd végül kevésbé zajmentes, azonos szakaszból származó 5 perces felvételeket elemeztek. Keresztkorrelációval kiváló egyezést találtak, mind a TD, FD és nonlinearis paraméterek esetén, így ez alapján megbízható alternatívaként jellemezték a PPG eredetű HRV paramétereket nyugalmi körülmények között, fiatal, egészséges önkéntesek esetén [54]. Egy másik tanulmányban szintén összevetették a PRV és HRV paramétereket, az adatok begyűjtéséhez egy 240 Hz-es mintavételi frekvenciájú okostelefon-kamerát (iPhone 6) és 500 Hz-es mintavételi frekvenciájú klinikai EKG-készüléket (Cardiax PC-ECG) használva. A PPI meghatározáshoz a PPG szignál első deriváltjának lokális maximumát detektálták. A legtöbb TD paraméter esetében jó egyezést találtak, azonban a Bland-Altman analízis az RMSSD tekintetében csak mérsékelt, a pNN50, a HF és a LF/HF arányt illetően elégtelen egyezést mutatott [55].

Peng és munkatársai szintén vizsgálták a PRV eredetű TD, FD és nonlinearis paraméterek (SD1, SD2) megbízhatóságát. A Bland-Altman Ratio (BAR) szerint a legtöbb TD paraméter nem mutatott elégséges egyezést, kivéve a MeanNN-t ( $BAR < 1\%$ ) [56]. Eredményeik részben a processzor terhelésétől függő, nem egységes mintavételi frekvenciával (20-30 képkocka/másodperc a kameránál) magyarázhatók, ami jelentősen magas és változó 50-33 ms-os mintavételi zajhoz vezethet. Egyes szerzők úgy vélik, hogy helyesebb lenne a PRV-t új biológiai paraméterként tekinteni, mivel eltérő élettani mechanizmusok is részt vesznek a kialakításában [57].

A PRV és HRV közötti különbségek részben technikai okokra vezethetők vissza, mint az elégtelen vagy nem egységes mintavételi frekvencia, eltérő szűrés, illetve eltérő tulajdonságú referenciapont kiválasztása a PPG szignálon.



### 1.3.4. A PPG-alapú szívritmus variabilitás elemzés mérés technikai vonatkozásai

Munkacsoportunk a PRV-analízishez szükséges minimális mintavételi frekvenciát vizsgálta *in silico* modellben [58] és egészséges önkéntesek felvételein [59]. Meghatároztuk a minimális mintavételi frekvenciát a jelek decimálását (D), majd interpolációját (I) követően. Az eredmények alapján a MeanNN a legellenállóbb magas mintavételi intervallum (azaz alacsony mintavételi frekvencia) alkalmazásával szemben, akár 303 ms is elegendő lehet. Ez az érték interpolációval akár 400 ms-ig is növelhető. A beat-to-beat RMSSD jóval alacsonyabb mintavételi intervallumot igényelt (D: 5 ms, I: 100 ms) a pontosság megőrzéséhez, különösen az alacsony variabilitású minták esetében (D: 2 ms, I: 100 ms) [58]. Egészséges populációban az SDNN és RMSSD esetén legalább 20 ms-os mintavételi intervallumot javasoltak, mely interpolációval rendre 100 ms, illetve 50 ms-ra növelhető [59].

Egy nem rég megjelent tanulmányban Mejía-Mejía és munkatársai szimulált PPG jelek HRV elemzését végezték zajszennyezés előtt és után, majd ezt követően a zajos felvételek IIR (infinite impulse response) és FIR (finite impulse response) szűrését tanulmányozták LPF és HPF szűrők különböző kombinációjával. Az elliptikus IIR-szűrők és equiripple filterek, illetve Parks-McClellan FIR-szűrők alkalmazása alacsonyabb határfrekvenciájú LPF esetén megbízhatóbbnak bizonyult a Butterworth-, Hamming-ablak, illetve négyzetes módszerekkel összehasonlítva, amennyiben az alapvonalvándorlást okozó mozgási műtermékek és légzés által keltett zaj együttesen nem jelennek meg. Az ilyen esetekben magasabb határfrekvenciájú LPF alkalmazását javasolták [60].

A megfelelő referenciapont kiválasztása rendkívül fontos mind a PRV paraméterek, mind a PAT és PTT értékek meghatározásánál. Egy 2019-es tanulmányban Peralta és munkatársai a PPG-jel öt különböző referenciapontját (lokális minimum, csúcs, felszálló szár  $\frac{1}{2}$  magassága, az első PPG-jel első deriváltjának csúcsa és interszekciós tangens metódussal meghatározott pont) hasonlították össze a PRV paraméterek pontosságán keresztül. A PPG jel felszálló szárának  $\frac{1}{2}$  pontján alapuló detektálás eredményezte a legkisebb relatív hibát [61].

#### 1.4. A szívritmus aszimmetria és (fontosabb) paraméterei

A szívfrekvencia gyorsulásának és lassulásának aránya a szívritmus aszimmetria (HRA) paramétereivel jellemezhető, amely szintén a kardiovaszkuláris rendszer autonóm modulációjával függ össze. A Poincaré-plot az  $RRI_{n+1}$ -t az aktuális RRI-függvényében ábrázolja (1.7. ábra). A vizuális értékelés mellett az aszimmetria mértéke a HRA paramétereivel számszerűsíthető: a Porta-index (PI) arányos a HR gyorsulásához köthető felhőben lévő, belégzéshez tartozó pontok számával (eq1.1). Míg a Guzik-index (GI) a HR lassulásához köthető felhőnek – kilégzés – a globális variabilitáshoz való hozzájárulásával arányos (eq1.2; eq1.3). A következő egyenletek alapján számítjuk őket:

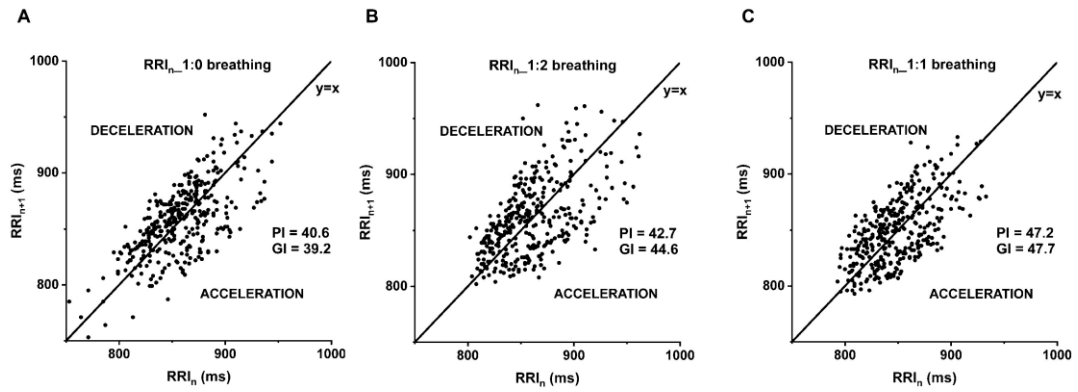
$$PI = \frac{N(\Delta RRI-)}{N(\Delta RRI \neq 0)} \times 100 \quad (\text{Eq1.1})$$

ahol  $N(\Delta RRI-)$   $y=x$  egyenes alatt lévő pontok (RRI-k) száma, és  $N(\Delta RRI \neq 0)$  azon pontok száma, amelyek az  $y=x$  egyenesen kívül találhatók ( $y \neq x$ ) [62].

$$D_i = \frac{|RR_i - RR_{i+1}|}{\sqrt{2}} \quad (\text{Eq1.2})$$

$$GI = \frac{\sum_{i=1}^{N^+} (D_i^+)^2}{\sum_{i=1}^{N^-1} (D_i)^2} \times 100 \quad (\text{Eq1.3})$$

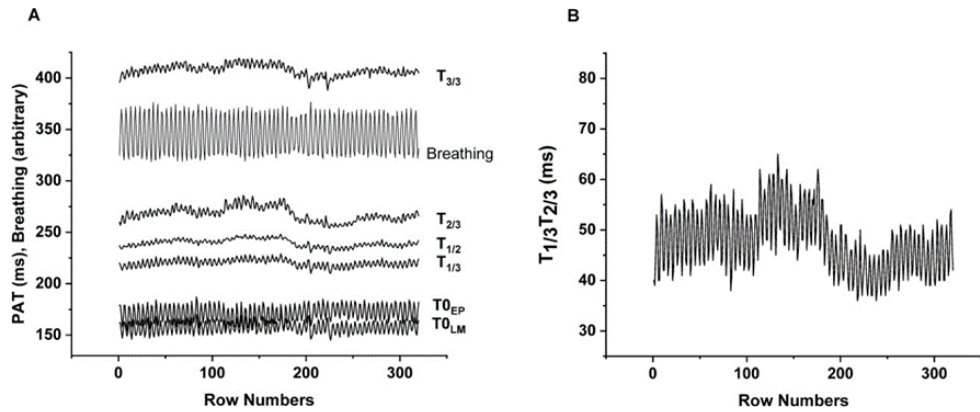
ahol a  $D_i$  érték az  $i$ -edik pont távolsága az egységnyi meredekségű egyenestől,  $D_i^+$  az  $i$ -edik pont távolsága, míg  $N^+$  a pontok (RRI) száma az  $y=x$  egyenes felett [63].



1.7.ábra. A B\_SZ\_29031990 önkéntes Poincaré-plot diagramja. Az egymást követő RR-intervallumok lassulása és gyorsulása szimmetrikusabb eloszlást mutat 1:1 belégzés/kilégzés arányban 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 a soron következő RR-intervallumokat ( $y$ -tengely;  $RRI_{n+1}$ ) ábrázolja az aktuális RR-intervallumok ( $x$ -tengely;  $RRI_n$ ) függvényében. Porta-index (PI), Guzik-index (GI), az  $y=x$  egyenes alatt pulzusszám gyorsul (ACCELERATION), felette lassul (DECELERATION). Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [64].

## 2. Célkitűzések

A PPG-alapú viselhető eszközök térhódítása az egészségmonitorozásban megköveteli a technológia és a jelfeldolgozó algoritmusok állandó fejlesztését. Annak érdekében, hogy a lehető legprecízebben nyerjük ki a számunkra fontos biológiai információt, fontos megértenünk pontosan milyen tényezők befolyásolják a PPG szignált. A PRV megbízható analizéséhez elengedhetetlen a megfelelő referenciapont kiválasztása, és annak beat-to-beat történő pontos detektálása. Számos korábbi tanulmány vizsgálta a HRV és PRV paraméterek ekvivalenciáját, azonban máig nincs tudományos egyetértés azok felcserélhetőségében. Az összehasonlítható vizsgálatokhoz és a pontos méréshez a PPG-referenciapontok megválasztásának standardizálása szükséges. Az 2.1. ábrán jól látható, hogy az átlagos PAT-értékek erősen függnak a választott referenciaponttól, és ütésről ütésre finom oszcillációt mutatnak, mely meglehetősen szabályosnak tűnik. Egészséges egyének esetén az pillanatnyi HR nagyban függ a légzéstől, így kutatásunk során méréseinket különböző belégzés/kilégzés arányokban is elvégeztük. A *Bevezetőben* tárgyalt számos technikai faktor mellett vizsgálataink során a HRV és PRV paraméterek különbségének élettani okára kerestünk magyarázatot matematikai modell felállításával.



2.1. 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 1/3 és 2/3 magasságban lévő pontja közötti időintervallumok idősorának elemzése, mely a felszálló szár meredekségét tükrözi. MF19970715 önkéntes felvételéből ms-ban, 1:1 légzési arány mellett. Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható.

A jelen tanulmány 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.

## 3. Módszerek

### 3.1. Vizsgálati alanyok, adatgyűjtési protokoll

Tanulmányunkat a Humán Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyásával végeztük (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 méréseket megelőzően az önkéntesek mindegyike részletes szóbeli felvilágosítást kapott, majd aláírta a beleegyező és hozzájárulási nyilatkozatokat. A vizsgálatunkba kizárólag fizikailag aktív, 20 és 35 év közötti, gyógyszert nem szedő egyént választottunk be. Méréseinket csendes, nyugodt környezetben végeztük a PTE Szívgyógyászati Klinika Ambulanciáján, illetve a Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórházban. Kifejezett figyelmet fordítottunk a vizsgálatok egységes körülményeire, minimálisra csökkentve ezzel a vegetatív idegrendszeri hatásokat. Az önkénteseknek a vizsgálat előtt legalább két órával tilos volt a dohányzás, az alkohol vagy koffeintartalmú ital, továbbá bármilyen étel fogyasztása. A 15 perces ortosztatikus adaptáció a fej 30°-os megemelésével történt, fekvő testhelyzetben, mely alatt felszereltük a szükséges szenzorokat. A mellkas alsó része köré helyzetük a légzésdetektort, felső és alsó felére pedig 4 darab öntapadó Ag/AgCl EKG elektródát tettünk a végtagoknak megfelelően (Einthoven I-II.). A jobb fülcimpára egy infravörös transzmissziós PPG-szenzort rögzítettünk.

Ezután kezdtük az adatgyűjtést, mely során szimultán EKG, PPG és légzési jeleket regisztráltunk különböző belégzés/kilégzés arányok mellett. A légzési protokoll a következő légzési mintázatokat tartalmazta: 1. spontán légzés; 2. metronóm vezérelt belégzés (1:0), mely során az önkéntest csak a belégzés megkezdésére figyelmezteti hangjelzés, a kilégzés szabad; 3. metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 arányban; 4. metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:1 arányban, mely utóbbi két esetben az önkéntest a belégzés és a kilégzés megkezdésére is hangjelzés figyelmezteti. Az 1:2 és 1:1 arányú légzések sorrendjét minden önkéntes esetében véletlenszerűen adtuk meg. Metronómként egy témavezető által fejlesztett számítógépes szoftvert használtunk. Vezérelt légzés során 4500

ms-os légzési ciklust határoztunk meg, ilyenkor a belégzést egy rövid (1:0), illetve két eltérő frekvenciájú sípszó jelezte a be- és kilégzés kezdetét (1:2 és 1:1 belégzés/kilégzés arány). Az adatgyűjtést BioSign HRV-Scanner plus Study version 3.05 (BioSign GmbH, Ottenhofen, Németország) készülékkel végeztük. A beszéd és a mozgás nem volt megengedett a mérések közben, mivel az befolyásolta volna a felvételek minőségét [65]. A jeleket 1 ms (EKG), 2 ms (PPG), illetve 20 ms-os (légzési jel) időbeli felbontással regisztrálta az eszköz.

## 3.2. Jelfeldolgozás

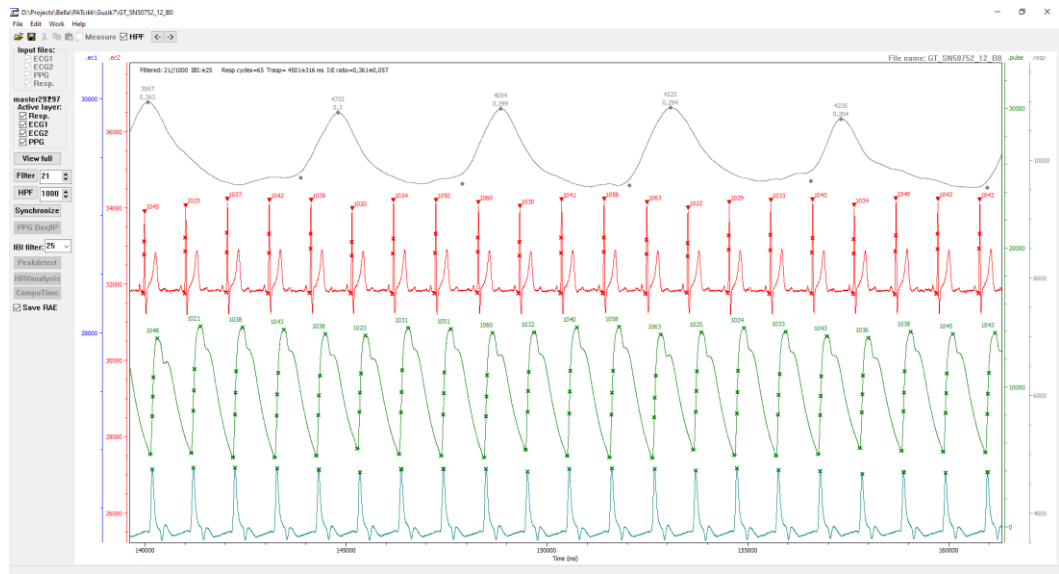
### 3.2.1. Digitális szűrés, interpoláció

Az azonos mérésből származó, szimultán regisztrált, eltérő időbeli felbontású 16 bites bináris fájlok feldolgozását és a további analízist a témavezető által (Dr. Hejmel László) fejlesztett HRVScan\_Merge v3.2 software program segítségével végeztük. 1 ms-os időbeli felbontásra interpoláltuk (*cubic spline interpoláció*) a PPG és légzési jeleket. A magas frekvenciájú zajok, interferenciák és az alapvonal mozgás (*baseline wandering*) eltávolítása érdekében egy 21 pontos (= 21 ms) mozgó átlag szűrőt (*moving average filter*), illetve egy szimmetrikus 1000 ms széles *trend removal* szűrőt használtunk (time domain HPF), melyek a FD-ban gyenge szűrőnek minősülnek, azonban TD-ban a legkisebb jeltorzulást eredményezik. A program a négy jelet fázishelyesen, egyetlen fájlban egyesítette további elemzés céljából.

### 3.2.2. Az EKG és PPG szignálon definiált referenciapontok

A HRVScan\_Merge v3.2 program automatikusan, minden szív ciklusban (beat-to-beat) detektálta az EKG és PPG görbén kiválasztott referenciapontokat, majd kiszámolta egyes referenciapontok szerint a HRV és PRV paramétereket (lásd később, 3.3. fejezet), továbbá a beat-to-beat PAT értékeket (3.1. ábra). Az EKG referenciapontjának a kamrai komplex (R-hullám) felszálló szárának 1/2 magasságát választottuk, mely az időzítés pontossága szempontjából elvileg a legmegbízhatóbb, összehasonlítva a csúcsetektálással (3.2. ábra) [66]. A PPG jel

felszálló szárán a következő referenciapontokat választottuk ki: 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 csúcsán ( $T_{diff}$ ; eq 3.1), illetve simított deriváltjának csúcsán (smooth derivative,  $T_{smdiff}$ ; eq 3.2) további egy-egy referenciapontot választottunk ki (3.3. ábra), melyek számítása az alább látható képletekkel történt:



3.1. ábra. A HRVScan\_Merge v 3.2 szoftver munkaablaka felső sorban légzési jel, alatta EKG, majd PPG és első derivált PPG jel az automatikusan detektált referencia pontokkal.

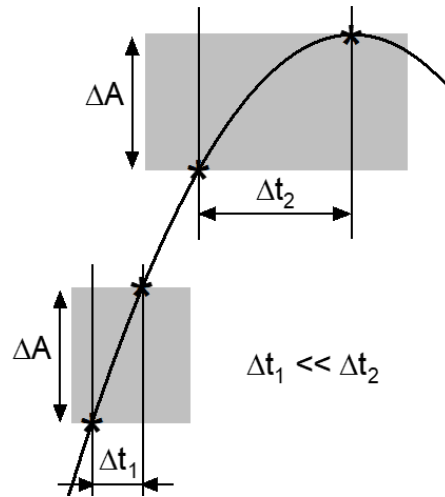
$$a'(n) = \frac{-a_1 - a_{-1}}{2h} \quad (\text{Eq 3.1})$$

$$a'(n) = \frac{322(a_1 - a_{-1}) + 256(a_2 - a_{-2}) + 39(a_3 - a_{-3}) + 32(a_4 - a_{-4}) - 11(a_5 - a_{-5})}{1536h} \quad (\text{Eq 3.2})$$

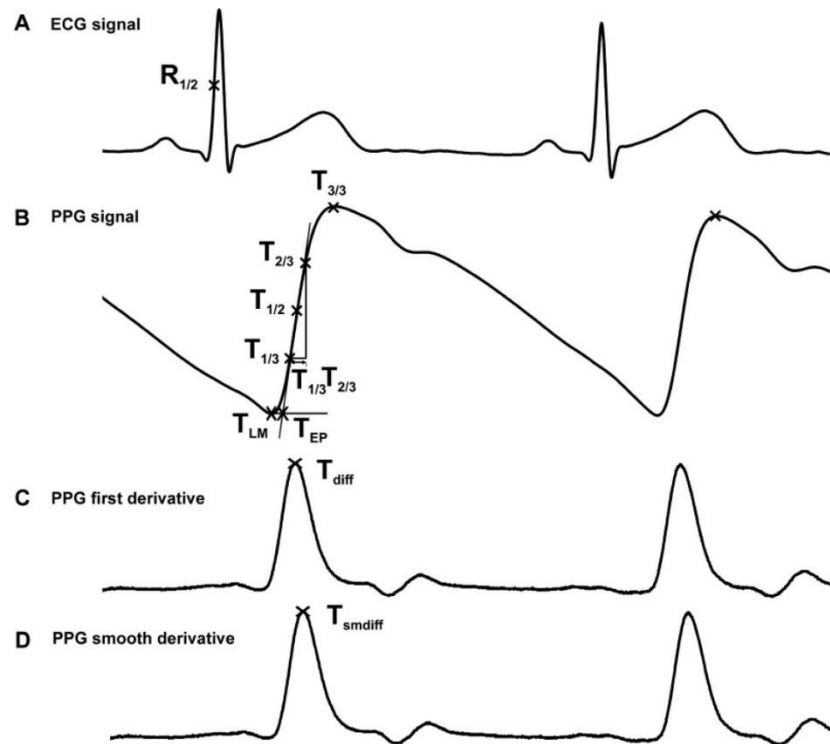
ahol  $a_x$  az  $x$ -ik amplitúdó érték a PPG idősorok aktuális pontjához ( $n$ ) viszonyítva,  $h$  pedig a PPG jel időbeli felbontása. A szoftver minden szív ciklusban automatikusan kiszámolta az összetartozó  $T_{1/3}$  és  $T_{2/3}$  pontok közötti időintervallumokat ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ) melyek értéke a PPG görbe felszálló szárának



meredekségével fordítottan arányos (3.3. ábra). Tekintve, hogy nem kalibrálható a rögzített PPG jel amplitúdója, egyes mérések között nem tudnánk valid összehasonlítást végezni a görbék meredekségével (deriváltjával).



3.2. ábra. Az ábra jól szemlélteti a csúcsetektálásból adódó nagyobb mértékű időzítési hibát. Ugyanolyan mértékű random eltolódás (zaj) az amplitúdón ( $\Delta A$ ) kisebb mértékű időzítési hibát ( $\Delta t$ ) eredményez a meredekebb felszálló szár esetén, mint a „lankásabb” csúcson.



3.3. ábra. A PPG jel kiválasztott referenciapontjai: lokális maximum ( $T_{3/3}$ ); lokális minimum ( $T_{LM}$ ); 1/3 ( $T_{1/3}$ ), 1/2 ( $T_{1/2}$ ) és 2/3 ( $T_{2/3}$ ) amplitúdó magasságában lévő pontok; extrapolált pont ( $T_{EP}$ ). 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 ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [21].

### 3.2.3 Az egyes referenciapontokhoz tartozó PAT értékek meghatározása

A HRVScan\_Merge v3.2 szoftver automatikusan meghatározta az egyes PPG referenciapontokhoz tartozó beat-to-beat PAT értékeket (az EKG  $R_{1/2}$  pontjától az adott szívciklushoz tartozó PPG referenciapontig tartó időintervallum), majd az azonos felvételeken belüli PAT-ok átlagát és szórását minden PPG referenciapont, továbbá az  $T_{1/3}T_{2/3}$  intervallumok esetén is. A eq3.3 egyenlet alapján kiszámoltuk a PAT-ok relatív szórását (relative precision, RP%).

$$RP\% = SD/\text{átlag} \times 100\% \quad (\text{Eq 3.3})$$

ahol az  $SD$  az adott referenciapontokhoz tartozó PAT szórása.

### 3.3. A HRV és PRV paraméterek számítása és összehasonlítása

A „gold standard” EKG-ból és a PPG jelből származtatott time domain (meanNN, SDNN, RMSSD, CV%) paramétereket a HRVScan\_Merge v3.2 szoftver automatikusan kiszámolta. A PRV paraméterek kalkulálásához a PPG jel  $T_{1/2}$  pontjait választottuk referenciapontnak. A frekvencia domain (LF, HF, LF/HF) és a nonlineáris paraméterek (ApEn, SampEn) számításához a Kubios HRV Standard 3.5.0. szoftvert (Kuopio, Finnország) használtunk. Az LF és HF paramétereket normalizált egységben (n.u.) és  $ms^2$ -ben is megadtuk.

A PRV paraméterek pontosságát relatív hibájuk (relatív accuracy error, RAE, %; Eq 3.4) alapján értékeltük, melyet az alábbi képlettel számítottunk ki:

$$RAE\% = \frac{X_{PRV} - X_{HRV}}{X_{HRV}} \times 100\% \quad (Eq\ 3.4)$$

ahol az  $x$  az aktuálisan mért 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 BAR számításának lépéseit a 3.5-3.9 egyenletek mutatják be [67].

$$Bias = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - x_i) \quad (Eq\ 3.5)$$

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - x_i - Bias)^2} \quad (Eq\ 3.6)$$

$$LoA = Bias \pm 1.96 SD \quad (Eq\ 3.7)$$

$$AL = \pm \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{y_i + x_i}{2} \quad (Eq\ 3.8)$$

$$BAR = \frac{1.96 SD}{1/n \sum_{i=1}^n (y_i + x_i / 2)} \quad (Eq\ 3.9)$$

Az  $x$  és  $y$  értékek az EKG-, illetve a PPG felvételekből nyert paramétereket jelölik, ahol  $n$  a mérések száma. A Bias (torzítás) a referenciaértékekhez ( $x$ ) viszonyított nullától való átlagos eltérést jelenti, az SD a szórás. Az egyezés határai (Limits of Agreements, LoA) pedig az az intervallum, amelyen belül a mérések közötti különbségek 95%-a található, tekintve a normál eloszlást, melyet Kolmogorov-Smirnov teszttel igazoltunk minden paraméter esetében. Ha ezek a határértékek nem haladják meg a módszerek közötti maximálisan megengedett különbséget, a két módszer összhangban lévőnek tekinthető, és felcserélhetően használható. Az AL (Acceptance Limit) az elfogadási határértéket jelenti [67].

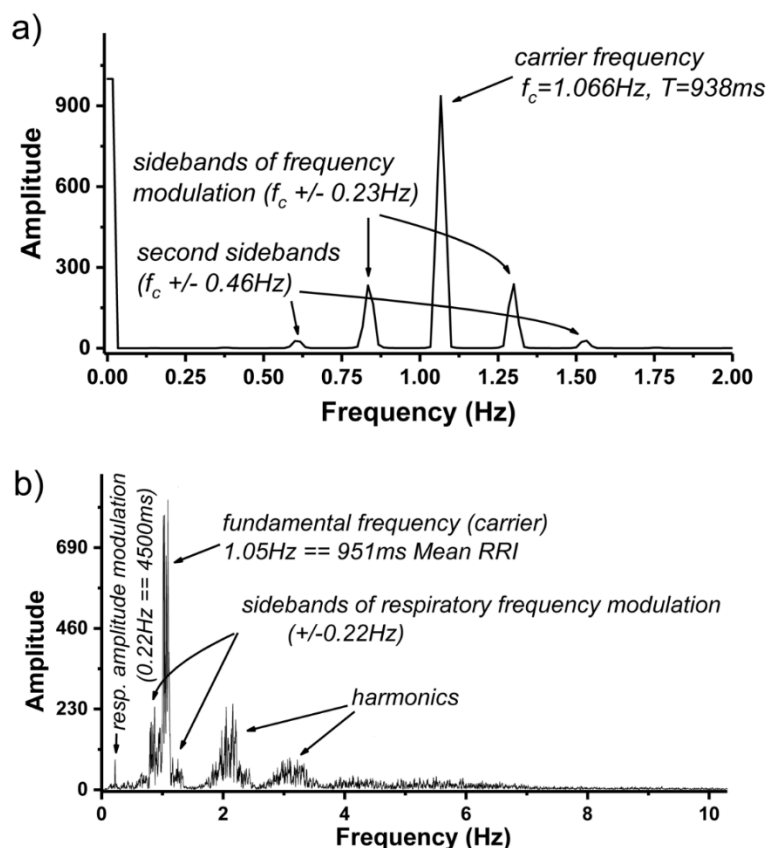
### **3.4. A PAT értékek és HRA paraméterek vizsgálata különböző belégzés/kilégzés arányok mellett, statisztika**

A HRVScan\_Merge v3.2 programban kiszámoltuk az egyes légzési mintázatokhoz tartozó átlagos PAT értékeket és az EKG-ból származtatott HRA paramétereket (PI, GI). Mivel az önkéntesek közül csak 21 mérés tartalmazott spontán légzést, így a magasabb esetszám megőrzése ( $n=35$ ) végett azt nem vizsgáltuk. A vizsgált paraméterek változásait Friedman-próbával értékeltük, a statisztikai szignifikancia szintet  $p<0,05$ -ben határoztuk meg. Szignifikáns eltérés esetén *post hoc* páros Wilcoxon-próbát végeztünk, ahol az új szignifikancia szint a Holm-Bonferroni korrekció alapján  $p<0,01667$  ( $0,05/3=0,01667$ ), mivel összesen három légzési mintázatot hasonlítottunk össze egymással (1:0; 1:2; 1:1). A statisztikai analízist Microsoft Excel-ben (Microsoft Corporation, Redmond, WA), StatistiXL (v.2.0, 2008, Broadway-Nedlands, Ausztrália) bővítménnyel végeztük.

### **3.5. A PAT értékek spektrális elemzése**

A Fourier tétel kimondja, hogy bármely időtartománybeli hullám leírható szinusz és koszinusz függvények súlyozott összegeként. Az TD-ban mintavételezett jel értékeinek FD-ba való transzformálására a diszkrét Fourier Transzformáció (DFT) alkalmas, mely több lépésből álló számítást igényel, így ma már sokkal inkább a gyorsabb és hatékonyabb, bináris csere algoritmuson alapuló gyors Fourier-Transzformáció (FFT) terjedt el [68]. A 3.4. ábra egy

szimulált, és egy fiatal, egészséges önkéntestől származó PPG felvétel FFT analíziseit mutatja be, melyeket munkacsoportunk egy korábbi tanulmány során készített [59]. A humán PPG spektrogramján felharmonikusok láthatók, a pulzus görbe nem szinuszos volta miatt.



3.4. ábra. **a)** A szimulált PPG jel gyors Fourier transzformációja. 1,066 Hz-nél látható csúcs megfelel az átlagos PP-intervallumoknak (938 ms), az oldalsávok (sidebands) a légzés által okozott frekvenciamodulációnak. **b)** Egy fiatal, egészséges önkéntes PPG felvételének spektrális analízise. Az 1,05 Hz-nél található, 951 ms átlagos pulzusszámnak megfelelő csúcsot 2,1 Hz és 3,15 Hz környékén két felharmonikus követi, melyek a PPG görbe nem szinuszos jellegét igazolja. A 0,22 Hz-nél látható kis csúcs megfelel a légzés eredetű 4500 ms periódus idejű PPG amplitúdómodulációnak. A két spektrum ábrázolása eltérő frekvenciaskálán történt! Az ábra a Creative Commons CC-BY-NC-ND 4.0 licenz alapján felhasználható [59].

Egy altanulmányunkban [69] adatbázisunkból származó tíz önkéntes EKG és PPG felvételét elemeztük, spontán légzés, metronóm vezérelt belégzés, illetve metronóm vezérelt be- és kilégzés esetén 1:2 és 1:1 légzési 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 számításához a következő PPG referenciapontokat adtuk meg:  $T_{0EP}$ ,  $T_{1/3}$ ,  $T_{2/3}$ ,  $T_{3/3}$ , és  $T_{diff}$ . Ezután 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).

## 4. Eredmények

### 4.1. Végző analízisre beválogatott önkéntesek

Minden felvételt vizuálisan is ellenőriztünk, csak olyan önkénteseket választottunk be további analízisre, akik megfelelően követték a metronóm vezérelt légzést, illetve kevesebb vagy annál kevesebb ektópiás ütést/detektálási hibát tartalmaztak öt perces felvételenként. Végző elemzésre összesen 35 önkéntes felvétele került, melyek közül 21 önkéntes felvételei tartalmaztak spontán légzést (4.1. táblázat)

n	35
Életkor (évek)	25.4 ( $\pm$ 2.9)
Nem (#/#)	21 nő / 14 férfi
Testmagasság (cm)	174.4 ( $\pm$ 9.5)
Testsúly (kg)	67.2( $\pm$ 13.2)

4.1. táblázat. A beválogatott önkéntesek főbb jellemzői [21], [64].

### 4.2. Egyes referenciapontokhoz tartozó PAT értékek összehasonlítása RP% alapján

A vizsgált referenciapontokhoz tartozó átlagos PAT értékeket a 4.2. táblázat szemlélteti. A legkisebb RP%-t a PPG felszálló szárának  $T_{1/2}$  pontja mutatta (2,49%), illetve kissé nagyobb mértékű, de szintén alacsony RP%-t találtunk a  $T_{1/3}$  (2,56%) és  $T_{2/3}$  (2,59%) pontok esetén. A legnagyobb RP%-ot a  $T_{0LM}$ -tól számolt PAT-nál tapasztaltuk (7,14%), melyet a lokális maximum követett 5,05%-kal (4.3. 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 (4.4. táblázat).

Belégzés/kilégzés arány	T <sub>0LM</sub> (ms)	T <sub>0EP</sub> (ms)	T <sub>1/3</sub> (ms)	T <sub>1/2</sub> (ms)	T <sub>2/3</sub> (ms)	T <sub>3/3</sub> (ms)	T <sub>diff</sub> (ms)	T <sub>smdiff</sub> (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	<b>132,95</b>	<b>159,04</b>	<b>190,68</b>	<b>205,51</b>	<b>222,46</b>	<b>329,23</b>	<b>202,16</b>	<b>199,48</b>

4.2. táblázat. A választott PPG-referenciapontokhoz tartozó PAT idősorok átlagának csoportátlaga különböző belégzés/kilégzés arányok esetén. A T<sub>0LM</sub> – lokális minimum; T<sub>0EP</sub> – extrapolált pont; T<sub>1/3</sub> – 1/3 amplitúdómagasság; T<sub>1/2</sub> – 1/2 amplitúdómagasság; T<sub>2/3</sub> – 2/3 amplitúdómagasság; T<sub>3/3</sub> – lokális maximum; T<sub>diff</sub> – PPG első deriváltjának csúcsa; T<sub>smdiff</sub> – simított deriváltjának csúcsa. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, 1:2 és 1:1 – a belégzés/kilégzés idők arányai, kettős metronóm vezérelt légzés esetén [21], [64].

Belégzés/kilégzés arány	n	T <sub>0LM</sub> (ms)	T <sub>0EP</sub> (ms)	T <sub>1/3</sub> (ms)	T <sub>1/2</sub> (ms)	T <sub>2/3</sub> (ms)	T <sub>3/3</sub> (ms)	T <sub>diff</sub> (ms)	T <sub>smdiff</sub> (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		<b>7,14</b>	<b>3,77</b>	<b>2,56</b>	<b>2,49</b>	<b>2,59</b>	<b>5,05</b>	<b>3,33</b>	<b>3,46</b>	<b>3,80</b>

4.3. 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<sub>0LM</sub> – lokális minimum; T<sub>0EP</sub> – extrapolált pont; T<sub>1/3</sub> – 1/3 amplitúdómagasság; T<sub>1/2</sub> – 1/2 amplitúdómagasság; T<sub>2/3</sub> – 2/3 amplitúdómagasság; T<sub>3/3</sub> – lokális maximum; T<sub>diff</sub> – PPG első deriváltjának csúcsa; T<sub>smdiff</sub> – simított deriváltjának csúcsa. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arányban [21].



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

4.4. táblázat. A felszálló szár 1/3 és 2/3 magasságban lévő pontja közötti időintervallumhoz  $T_{1/3}T_{2/3}$  tartozó értékek (ms) 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 [21].

### 4.3. A HRV és PRV paraméterek összevetése

#### 4.3.1. Time-domain paraméterek

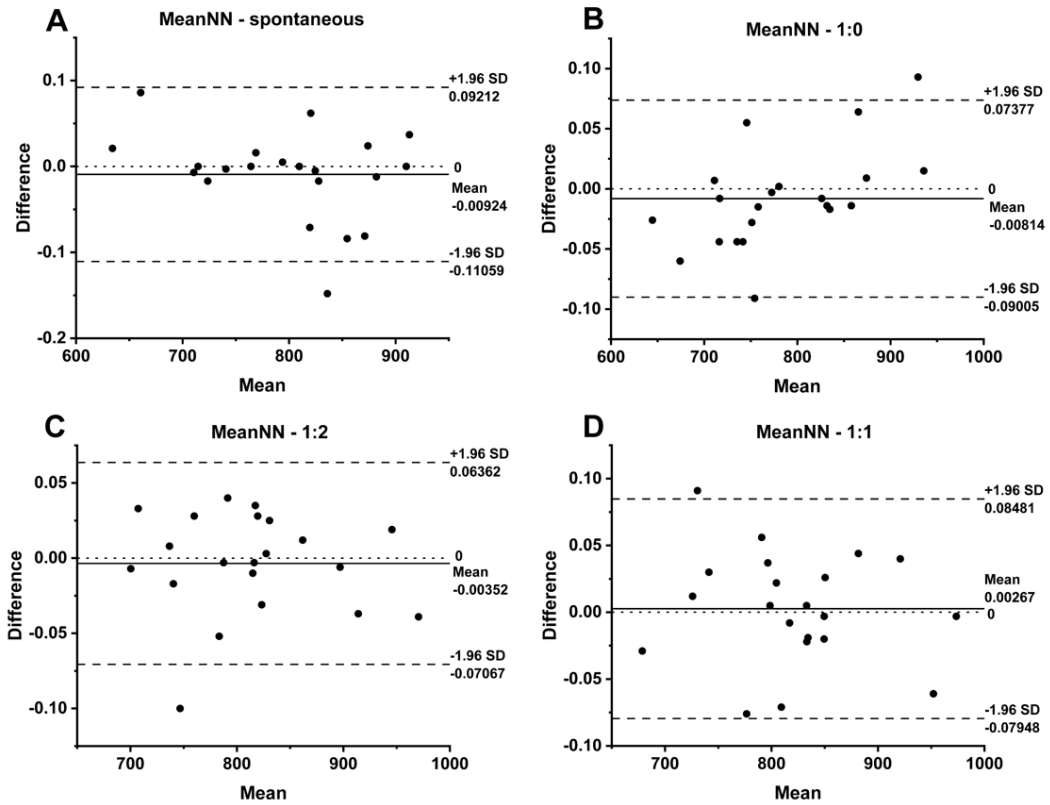
Az átlagos RAE 5% alatt volt minden TD paraméternél, leszámítva az RMSSD-t 1:2 belégzés/kilégzés arány esetén (5,32%) (4.5. táblázat). A HRV és a PRV paraméterek Kolmogorov-Smirnov teszt alapján normál eloszlásúak, köztük a legmarkánsabb egyezés BAR szerint a MeanNN paraméternél látható (0,01 spontán és 1:1 belégzés/kilégzés arányban), melyet a Bland-Altman ábra is jól szemléltet (4.6. táblázat, 4.1. ábra). A vizsgált PPG-TD paraméterek kiváló megfelelést mutattak minden belégzés/kilégzés aránynál, egyedül RMSSD esetén találtunk mérsékelt egyezést (10,48) metronóm vezérelt belégzés esetén (4.6. táblázat).

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

4.5. táblázat. A PRV-TD paraméterek relatív hibája (RAE) 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 vezérlés során [21].

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

4.6. 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 [21].



4.1. ábra. A 21 önkéntes átlagos EKG és PPG alapú MeanNN értékeinek összehasonlítása Bland-Altman-ábra (plot) alapján. Szaggatott vonalak- limits of agreement (LoA); pontozott vonal-Bias (torzítás); folytonos vonal – az átlagos különbség. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, 1:2 és 1:1 – belégzés/kilégzés arányok, kettős ütemű metronóm vezérlés során. Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [21].

#### 4.3.2. Frekvencia-domain és nonlineáris paraméterek

A RAE 5% alatt volt az LF ( $\text{ms}^2$ ), HF (n.u.) és a nonlineáris paraméterek (ApEen, SampEn) esetén minden belégzés/kilégzés arányban. Az n.u.-ban megadott LF-hez tartozó RAE szintén 5% alatt volt, csak 1:2 belégzés/kilégzés arány esetén volt kissé 5% felett (5,54%). A legmagasabb RAE-t HF ( $\text{ms}^2$ )-nél tapasztaltuk. Az LF/HF arány RAE csak spontán légzéskor mutatott 5% alatti értéket. A FD paramétereket jellemző átlagos RAE a legtöbb esetben elfogadható tartományban volt, csak HF ( $\text{ms}^2$ ) és LF/HF arány esetén láthatunk 5%-nál magasabb átlag értékeket (4.7. táblázat). A nonlineáris paraméterek esetén minden belégzés/kilégzés arány mellett 5% alatti RAE értékeket kaptunk. Ahogy a 4.8. és a 4.9. táblázat mutatja, BAR alapján kiváló egyezést találtunk az EKG- és PPG-

eredetű HF (n.u.) és ApEn között minden belégzés/kilégzés arány, továbbá LF (n.u.)-nél is a legtöbb esetben, csak 1:1 légzésnél látható mérsékelt megfelelés (11,16%). A BAR szintén 10% alatt volt SampEn esetében, leszámítva 1:2 belégzés/kilégzés arány mellett (10,09%). Többnyire mérsékelt egyezést tapasztaltunk LF ( $m^2$ ) 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 (4.8. táblázat, 4.9. táblázat).

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)	<b>3,16</b>	<b>2,10</b>	5,54	<b>1,72</b>	<b>3,27</b>	<b>2,12</b>	<b>3,32</b>
<b>1:0</b> (n=35)	<b>4,02</b>	<b>4,97</b>	9,73	<b>2,71</b>	6,71	<b>2,19</b>	<b>3,23</b>
<b>1:2</b> (n=35)	<b>4,06</b>	5,54	11,59	<b>2,37</b>	7,47	<b>2,33</b>	<b>3,98</b>
<b>1:1</b> (n=35)	<b>3,97</b>	<b>4,85</b>	9,90	<b>1,99</b>	6,12	<b>2,37</b>	<b>3,73</b>
Átlag	<b>3,80</b>	<b>4,36</b>	9,19	<b>2,20</b>	5,89	<b>2,25</b>	<b>3,56</b>

4.7. 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 [21].

<b>Belégzés/ kilégzés arányok</b>	<b>n</b>	<b>ECG- LF (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>PPG- LF (ms<sup>2</sup>)</b>	<b><i>BAR</i> (%)</b>	<b>ECG- LF (n.u.)</b>	<b>PPG- LF (n.u.)</b>	<b><i>BAR</i> (%)</b>	<b>ECG- HF (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>PPG- HF (ms<sup>2</sup>)</b>	<b><i>BAR</i> (%)</b>	<b>ECG-HF (n.u.)</b>	<b>PPG- HF (n.u.)</b>	<b><i>BAR</i> (%)</b>
<b>Spontán légzés</b>	21	1124,6	1161,43	<i>10,13</i>	54,74	53,83	<b>4,34</b>	834,41	883,82	<i>13,27</i>	46,93	47,63	<b>3,02</b>
<b>1:0</b>	35	424,66	443,05	<b>9,48</b>	26,94	25,61	<b>9,65</b>	1579,85	1704,98	<i>16,57</i>	73,28	74,97	<b>5,11</b>
<b>1:2</b>	35	449,92	467,39	<i>11,11</i>	27,29	25,94	<b>9,74</b>	1499,47	1644,20	<i>20,51</i>	72,98	74,35	<b>3,48</b>
<b>1:1</b>	35	444,06	462,49	<i>10,81</i>	23,33	22,26	<i>11,16</i>	2023,27	2177,67	<i>16,96</i>	76,63	77,78	<b>3,46</b>
<b>Átlag</b>		610,82	633,59	<i>10,38</i>	33,08	31,91	<b>8,72</b>	1484,25	1602,67	<i>16,83</i>	67,46	68,68	<b>3,77</b>

4.8. 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) ms<sup>2</sup>-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 [21].

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

4.9. 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 [21].

## 4.4. Belégzés/kilégzés arány hatása a PAT értékekre és a HRA paraméterekre

### 4.4.1. A belégzés/kilégzés arány hatása a PAT értékekre

A Friedman teszt szignifikáns különbséget jelzett minden PAT referenciapont esetén. A PPG felszálló szár meredekségét mutató  $T_{1/3}T_{2/3}$  intervallumoknál nem érte el a p érték a statisztikai szignifikancia szintet. A Friedman teszt eredményeit a 4.10. táblázat foglalja össze.

Szignifikáns növekedést tapasztaltunk a *post hoc* páros Wilcoxon próba szerint (4.11. táblázat) szinte minden referenciapont esetén 1:2 és 1:1 belégzés/kilégzés arány mellett, a metronóm vezérelt belégzéshez viszonyítva (1:0). A PAT növekedés  $T_{0LM}$  pont esetén 1:2 légzés mellett volt szignifikáns. A *post hoc* analízis során nem találtunk szignifikáns különbséget a kettős triggerelt légzések (1:2 vs. 1:1 arányú légzés) között. Tehát a PAT növekedés az egyszeresen és kétszeresen triggerelt légzési mintázatok mellett volt szignifikáns, függetlenül a belégzés/kilégzés aránytól. A PAT értékek változásait a 4.2. ábra szemlélteti.

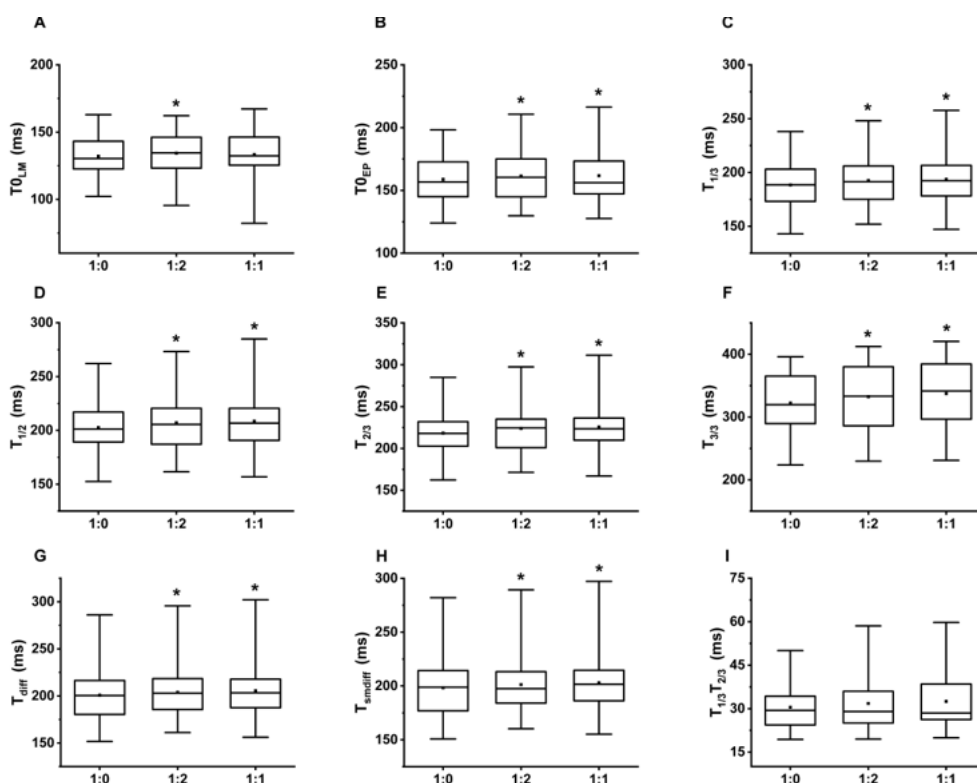
P	$T_{0LM}$	$T_{0EP}$	$T_{1/3}$	$T_{1/2}$	$T_{2/3}$	$T_{3/3}$	$T_{1/3}T_{2/3}$	$T_{diff}$	$T_{smdiff}$
<b>Friedman-teszt</b>	0,027*	0,002*	<0,001*	0,001*	0,003*	<0,001*	0,333	0,003*	0,001*

4.10. táblázat. A Friedman teszt eredményei egyes PAT referenciapontokon, 35 önkéntes adatainak analízise alapján. \*-gal jelöltük, ha a különbség statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ).  $T_{0LM}$  – 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, kétszeresen triggerelt légzés 1:2 és 1:1 arányban [64].



	<b>T<sub>0LM</sub></b>	<b>T<sub>0EP</sub></b>	<b>T<sub>1/3</sub></b>	<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>T<sub>2/3</sub></b>	<b>T<sub>3/3</sub></b>	<b>T<sub>diff</sub></b>	<b>T<sub>smdiff</sub></b>
<b>1:0 – 1:2</b>	0,005*	0,001*	<0,001*	0,002*	0,003*	0,004*	0,012*	0,011*
<b>1:0 – 1:1</b>	0,019	0,005*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,003*	0,002*
<b>1:2 – 1:1</b>	0,25	0,87	0,70	0,63	0,62	0,20	0,53	0,54

4.11. táblázat. A post hoc páros Wilcoxon próba eredményei a választott PAT referenciapontokon, egyes légzési mintázatok között, 35 önkéntes adatainak analízise alapján. \*-gal jelöltük, ha a különbség statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,01667$ ).  $T_{0LM}$  – 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, kettős ütemű légzés 1:2 és 1:1 belégzés/kilégzés arányban [64].



4.2. ábra. A PAT értékeket ábrázoló 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 metronom 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;  $T_{1/3T_{2/3}}$  – 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. Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [64].

#### 4.4.2. A PI és GI változása a különböző légzési mintázatok esetén.

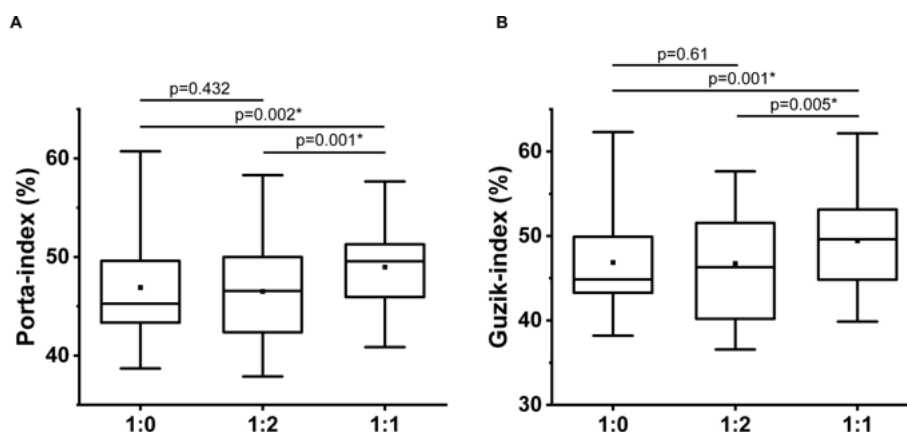
A *post hoc* páros Wilcoxon próba szignifikáns növekedést igazolt 1:1 arányú (szimmetrikus) belégzés/kilégzés esetén, mind az 1:0, mind az 1:2 belégzés/kilégzés arányokhoz képest (4.12. táblázat, 4.3. ábra). Ez esetben a növekedés független volt a metronóm által leadott triggerek számától.

Belégzés/kilégzés arány	Porta-index	Guzik-index
1:0 (n=35)	46,91	46,86
1:2 (n=35)	46,50	46,74
1:1 (n=35)	48,98 <sup>a, b</sup>	49,42 <sup>a, b</sup>

4.12. táblázat. Az egyes belégzés/kilégzés arányokhoz tartozó Porta- és Guzik-indexek.

<sup>a</sup> – statisztikailag szignifikáns változás metronóm vezérelt belégzéshez (1:0) képest.

<sup>b</sup> – statisztikailag szignifikáns változás a kettős ütemű, 1:2 belégzés/kilégzés arányhoz képest. 1:0 – metronóm-vezérelt belégzés, metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arányban [64].



4.3. 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. Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [64].

#### 4.5. A PAT értékek spektrális elemzése

A 4.13. táblázat az egyes légzési mintázathoz tartozó légzési periódusidők mediánját és interkvartilis terjedelmét tartalmazza. A Friedman próba nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p=0,80$ ) az egyes légzési

mintázatok között, ebből arra következtetünk, hogy a vizsgált tíz önkéntes megfelelően hajtotta végre a mérések során alkalmazott légzési protokollt.

Légzési mintázat	Medián légzési periódusidő (ms)	IQR (ms)
<b>Spontán légzés</b>	3995	1573,75
<b>1:0</b>	4526,5	32,5
<b>1:2</b>	4530	28,5
<b>1:1</b>	4533,5	35,5

*4.13. táblázat. A légzési periódusidők mediánja és interkvartilis terjedelme légzési mintázatok szerint: spontán légzés; metronóm vezérelt belégzés (1:0); metronóm vezérelt be- és kilégzés 1:2 és 1:1 arány mellett. IQR – interkvartilis terjedelem. n=10 [69].*

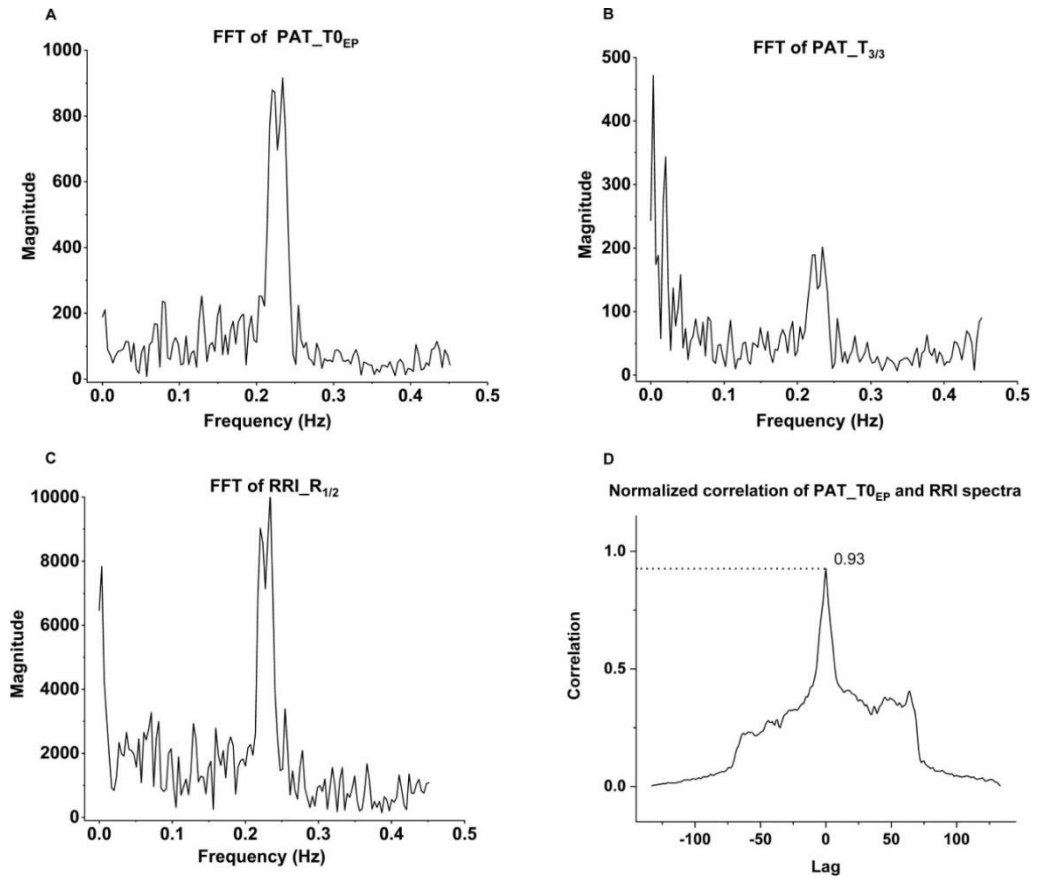
A PAT-ok és RRI-k (EKG-ból) spektrumának normalizált keresztkorrelációjával szoros összefüggést találtunk a PAT és a légzési szinusz aritmia között (4.4. ábra), minden légzési mintázat (4.14. táblázat), továbbá legtöbb referenciapont esetén (4.15. táblázat). Kissé gyengébb, de még mindig jó korrelációt találtunk PPG lokális maximumából számolt PAT-ok és hozzájuk tartozó RRI spektrumok között. A PAT értékek spektrális analízisével 0,22 Hz-en talált csúcs, megfelel a 4500 ms-os metronóm által használt légzési periódusnak (4.4. ábra). Az RRI és PAT sorozatok spektrumainak frekvenciaeltolódása minden légzési mintázat és referenciapont esetén rendre 0,00 volt (4.16. táblázat, 4.17. táblázat) [69].

Légzési mintázat	Medián keresztkorreláció	IQR
Spontán légzés	0,84	0,10
1:0	0,87	0,09
1:2	0,85	0,13
1:1	0,84	0,11

4.14. táblázat. Az EKG felvételekből számított RR-intervallumok és a hozzájuk tartozó PAT sorozatok spektrumának normalizált keresztkorrelációja spontán, légzés, metronóm vezérelt belégzés (1:0), illetve metronóm vezérelt be- és kilégzés esetén 1:2 és 1:1 légzési arány mellett. IQR – interkvartilis terjedelem.  $n=10$ . A Friedman próba nem mutatott szignifikáns különbséget (0,27) az egyes légzési mintázatok között [69].

PPG referenciapont	Medián keresztkorreláció	IQR
$T_{0EP}$	0,87	0,09
$T_{1/3}$	0,90	0,10
$T_{2/3}$	0,84	0,16
$T_{3/3}$	0,79*	0,12*
$T_{diff}$	0,86	0,10

4.15. táblázat. Az EKG felvételekből számított RR-intervallumok és a hozzájuk tartozó PAT sorozatok spektrumának normalizált keresztkorrelációja, a következő PPG referenciapontok esetén:  $T_{0EP}$  – extrapolált pont;  $T_{1/3}$  – 1/3 amplitúdómagasság;  $T_{2/3}$  – 2/3 amplitúdómagasság;  $T_{3/3}$  – lokális maximum;  $T_{diff}$  – PPG első deriváltjának lokális maximuma. IQR – interkvartilis terjedelem.  $n=10$ . A Friedman tesztet követően ( $p<0,001$ ) a post hoc páros Wilcoxon próba szignifikáns eltérést mutatott a  $T_{3/3}$  esetében, melyet \*-gal jelöltünk [69].



4.4. ábra. Az extrapolált talppontokhoz ( $T_{0EP}$ ) tartozó beat-to-beat PAT-ok Fast Fourier-transzformációja (FFT); (B) a lokális maximumokhoz ( $T_{3/3}$ ) tartozó PAT-ok FFT-je; (C) A szimultán regisztrált EKG-ból származó RR-intervallumok (RRI) FFT-je. (D) A PAT-ok ( $T_{0EP}$ -ből) és az RRI-k (EKG-ból) spektrumának keresztkorrelációja bizonyítja a PAT és a légzési sinus aritmia közötti szoros összefüggést. Az ábrát a BB\_19990219 önkéntes adataiból készítettük (1:1 belégzés/kilégzés arány mellett). Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [21].

Légzési mintázat	Frekvencia eltolódás (mHz)	
	Medián	IQR
Spontán légzés	0,00	0,00
1:0	0,00	0,00
1:2	0,00	0,00
1:1	0,00	0,00

4.16. táblázat. Az EKG felvételekből számított RR-intervallumok és a hozzájuk tartozó PAT sorozatok spektrumának frekvencia eltolódása spontán, légzés, metronóm vezérelt belégzés (1:0), illetve metronóm vezérelt be- és kilégzés esetén 1:2 és 1:1 légzési arány mellett. IQR – interkvartilis terjedelem.  $n=10$ . A Friedman próba nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p=0,79$ ) az egyes légzési mintázatok között [69].

PPG referenciapont	Frekvencia eltolódás (mHz)	
	Medián	IQR
$T_{0EP}$	0,00	0,00
$T_{1/3}$	0,00	0,00
$T_{2/3}$	0,00	0,00
$T_{3/3}$	0,00	0,00
$T_{diff}$	0,00	0,00

4.17. táblázat. Az EKG felvételekből számított RR-intervallumok és a hozzájuk tartozó PAT sorozatok spektrumának frekvenciaeltolódása (mHz), a következő PPG referenciapontok esetén:  $T_{0EP}$  – extrapolált pont;  $T_{1/3}$  – 1/3 amplitúdómagasság;  $T_{2/3}$  – 2/3 amplitúdómagasság;  $T_{3/3}$  – lokális maximum;  $T_{diff}$  – PPG első deriváltjának lokális maximuma. IQR – interkvartilis terjedelem.  $n=10$ . A Friedman próba nem mutatott szignifikáns különbséget az egyes referenciapontok között ( $p=0,97$ ) [69].

## 5. Megbeszélés

A jelen értekezésnek 4 fő célja volt: Összehasonlítani a PPG alapú HRV paramétereket a „gold standard” EKG alapú módszerrel; A PPG szignál nyolc különböző referenciapontjából számolt PAT értékek relatív szórásának összehasonlítása, majd ez alapján az egyes referenciapontokból számolt PAT-ok vizsgálata; Az összetartozó  $PPI_n$  és  $RRI_n$  értékek viszonyának matematikai megközelítése; A különböző kilégzés/belégzés mintázatok hatásának tanulmányozása az egyes referenciapontokból számolt PAT értékekre, illetve a PAT és HRA értékek légzésfüggő változásainak összehasonlítása.

Eredményeink szerint, az EKG és PPG-eredetű paraméterek esetén a MeanNN mutatta a legszorosabb egyezést a BAR alapján (<1%) és legkisebb RAE%-t (<1%). Ez annak köszönhető, hogy a pozitív és negatív irányú fluktuációk kvázi kiegyenlítődnek az átlagolás révén. A standard TD paraméterek is hasonlóan jó megbízhatóságot mutattak a legtöbb esetben (4.5. és 4.6. táblázat). Ez részben a PRV analízis során a pulzusdetektáláshoz választott stabil referenciaponttal ( $T_{1/2}$ ), valamint a „trend-removal” és a mozgóátlag-szűrő alkalmazásával magyarázható, melyek hatékonyan csökkentették mind a nagyfrekvenciás zaj, mind a mozgási műtermék következtében kialakuló referenciapont-jittert. Tehát a mozgóátlag szűrő használata javítja a jel/zaj arányt a jelek morfológiájának lehető legjobb megőrzése mellett.

Egy érdekes tanulmányban Liu és munkatársai kvantitatív módon vizsgálták a szűrés által előidézett időbeli eltolódást (time shift – TS), a PPG szenzor különböző anatómiai lokalizációiban, a PPG öt referenciapontját összehasonlítva (lokális minimum, csúcs, első derivált csúcsa, második derivált csúcsa). A felvételeken először előszűrést végeztek annak érdekében, hogy az alapvonalmozgásból adódó és magasfrekvenciás zajokat eltávolítsák (IIR HPF – áteresztés és sávzárás rendre  $> 0,5$  Hz és  $< 0,2$  Hz; IIR LPF – áteresztés és sávzárás rendre  $< 20$  Hz és  $> 30$  Hz), majd ezt követően ismételt szűrést végeztek (IIR LPF – áteresztés és sávzárás rendre  $< 3$  Hz és  $> 5$  Hz). Ezután összehasonlították az összes, illetve egyéni belüli TS-t referenciapontonként minden PPG szenzor lokalizációban 35 egészséges alanyánál. Arra az eredményre



jutottak, hogy a legnagyobb TS variabilitás a lokális minimum és a PPG második derivatív csúcsa esetén volt mérhető, a legkisebb pedig a csúcsponton és a PPG első deriváltjának lokális maximumán [70]. Saját méréseink szerint is a PPG görbe alsó részén legnagyobb a PAT fluktuációja, a félmagaságban vagy az ennek megfelelő időpontban, az első derivált csúcson a legkisebb.

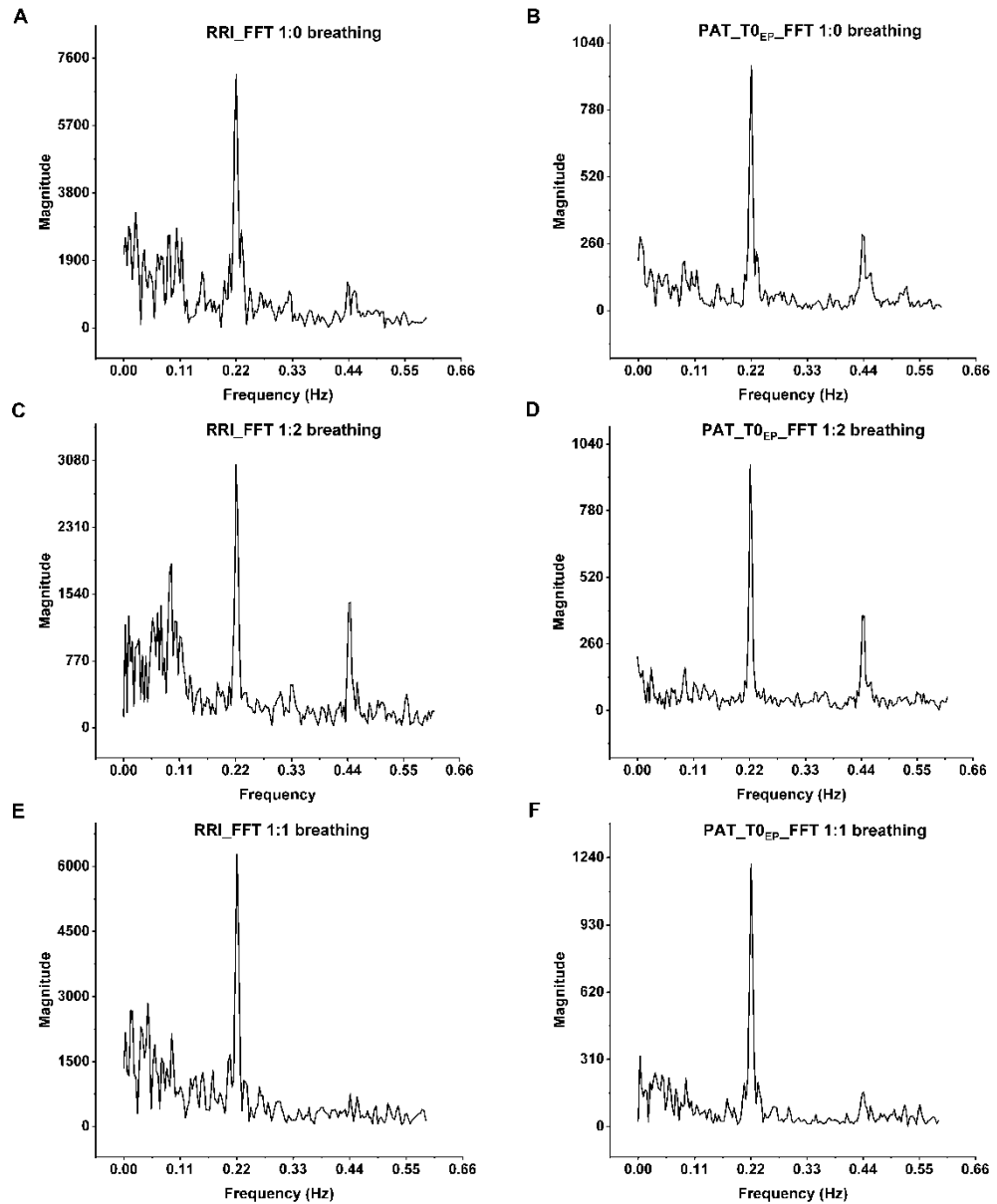
A PPG-alapú TD paraméterek RAE%-a legtöbb esetben 5% alatt volt, egyedül RMSSD esetén esett az elfogadható tartományon kívül (5,32%) 1:2 légzésmintázat esetén (4.5. táblázat). Kiváló egyezést találtunk a BAR alapján a MeanNN, SDNN, CV és RMSSD esetében mind spontán, mind 1:2 és 1:1 belégzés/kilégzés arányok esetén. Az RMSSD-BAR csak metronóm-vezérelt belégzés során volt valamivel 10 % fölött (10,48 %, moderált) (4.6. táblázat). Az RMSSD növekedése a fokozott vagus modulációt jelzi eszköz vezérelt légzés mellett [71].

A RAE% a legtöbb FD paraméter és a nonlinearis paraméterek esetében is 5% alatt maradt, csak a HF ( $m^2$ ) és az LF/HF arány esetén került az elfogadható tartományon kívülre (4.7. táblázat). A BAR a FD paraméterek legtöbb esetében 20% alatt voltak, kivéve a HF ( $ms^2$ ) komponens esetén 1:2 arányú metronóm-vezérelt légzés során és LF/HF aránynál, mely 1:2, és 1:1 arányú légzési mintázat mellett is elégtelen egyezést mutatott (4.8. táblázat, 4.9. táblázat). A BAR alapján elmondható, hogy a TD paraméterekkel ellentétben a FD paraméterek meghatározása még megfelelő szűrési technika, magas mintavételi frekvencia ellenére sem kielégítően pontos PPG felvételekből. Az LF és HF relatív hozzájárulása a teljes HR variabilitáshoz (n.u.) nagyobb megbízhatósággal meghatározható a BAR alapján, mint az abszolút ( $m^2$ ) hozzájárulás. A HRV és PRV paraméterek között gyengébb egyezés figyelhető meg metronóm-vezérelt légzési mintázatoknál. A RAE és BAR alapján, a nemlineáris paraméterek a legtöbb esetben kiváló megbízhatósággal kalkulálhatók PPG felvételekből EKG-hoz viszonyítva, csak BAR-SampEn esetén láthatunk gyengébb egyezést 1:2 arányú belégzés/kilégzés során (4.9. táblázat). Egy 2015-ben publikált tanulmányban Chen és munkatársai PRV és a HRV paraméterek eltéréseit vizsgálta változó légzési mintázatok hatására (spontán légzés, 0,25 Hz légzési frekvencia és apnoe). Elégtelen BAR-t találtak hasonlóan a mi eredményeinkhez LF/HF aránynál. Szintén 20% feletti BAR-t találtak HF ( $m^2$ ) komponens esetén,

és a rövid-távú variabilitás paramétereinél (RMSSD, SD-1) apnoében. Eredményeiket a szimpatovagális egyensúly eltolódásával magyarázták, mely befolyásolja a vérnyomást (BP), ami ezáltal a PTT és a PAT változásaiban nyilvánul meg, ez részben magyarázat a PRV és a HRV közötti különbségekre. Másrészt az új légzési állapothoz való alkalmazkodás a metronóm-vezérelt légzéskor szintén hatással lehet a vegetatív idegrendszerre, mely még kifejezettebb rövid időtartamú (3 perces) felvételeknél [71]. Eredményeinkben a spontán légzést követően megfigyelhető ugrás az RMSSD esetén, a triggerelt légzés következtében kialakult vegetatív hatások megnyilvánulását jelezheti (4.6. táblázat).

A *Célkitűzések* fejezetben található grafikon (2.1. ábra, A) a beat-to-beat PAT értékek idősorait ábrázolja, melyek finom oszcillációt mutatnak. A PAT értékek spektrális elemzésével 0,22 Hz-nél lévő csúcs megfelel a 4500 ms-os metronóm-vezérelt légzési frekvenciának. A PAT-ok és RRI-k spektrumának keresztkorrelációja megerősítette feltevésünket, miszerint a PAT és a légzési sinus aritmia között szoros összefüggés van.

A 5.1. ábra egy önkéntes különböző belégzés/kilégzés arány mellett készült RRI-sorozatának és a hozzátartozó  $T0_{EP}$  pontból (itt legmarkánsabb légzési oszcilláció) számolt beat-to-beat PAT értékek spektrális elemzését mutatja. Az 0,22 Hz-es csúcs mellett, 0,44 Hz-nél az első felharmonikus is kirajzolódik, ami az 1:2 belégzés/kilégzés arány aszimmetriájából fakad, ellentétben az 1:1 belégzés/kilégzés aránnyal, ahol az első felharmonikus szinte eltűnik. Utóbbi jelenség oka a szimmetrikus légzési görbe szinuszos jellege.



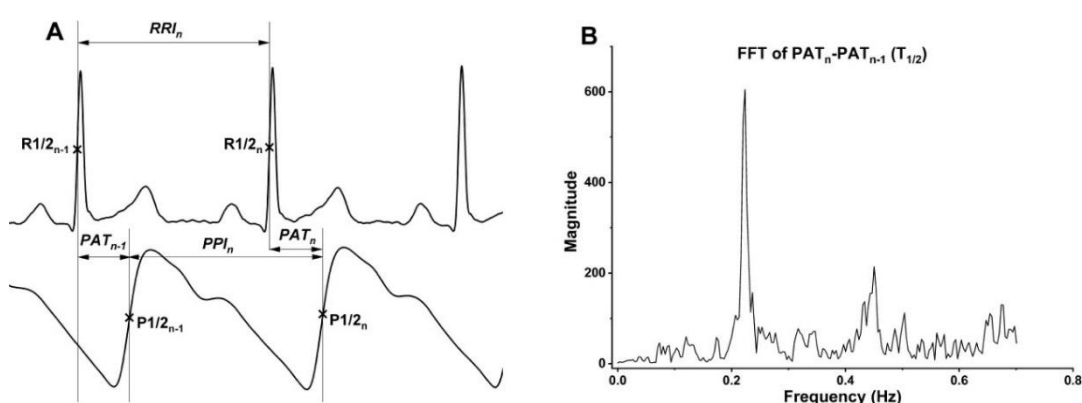
5.1. ábra. Az RRI-k és a hozzájuk tartozó PAT-idősorok spektrális elemzése B\_B\_20000627 önkéntesnél egyes légzési protokollok mellett: (A.,B.) egyszeresen vezérelt belégzés, (C.,D.) kétszeresen vezérelt be- és kilégzés 1:2 és (E,F) 1:1 arány mellett. Az A., C., és E., ábrán látható csúcs 0,22 Hz-nél, amely a légzési szinusz aritmiának felel meg az alkalmazott 4500 ms-os légzési ciklushossz esetén, a B., D. F. ábrán a PAT oszcillációjának felel meg. 0,44 Hz-nél az első felharmonikus található, mely 1:2 belégzés/kilégzés arányban a legkifejezettebb, és 1:1 aránynál szinte eltűnik. Az Origin Pro 2021 (OriginLab Corp., Northampton, MA, USA) szoftvert használtuk az RRI és PAT értékek spektrális elemzéséhez. A kiadó engedélyével [64].

A fentiekben tárgyalt jelenség alapján a HRV és PRV különbségek matematikai oka a PAT értékek légzéssel kapcsolatos beat-to-beat fluktuációja.

Tehát 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 5.1, 5.2. ábra).

$$PPI_n = RRI_n + PAT_n - PAT_{n-1} \quad (\text{Eq 5.1})$$

Az egymást követő PAT értékek különbségének FFT analízisével szintén jól látható a légzési frekvenciát tükröző csúcs 0,22 Hz-nél, melyből arra következtetünk, hogy a  $PAT_n - PAT_{n-1}$  különbség is a légzéssel szinkron oszcillál (5.2. ábra), ez matematikailag trigonometriai azonossággal igazolható.



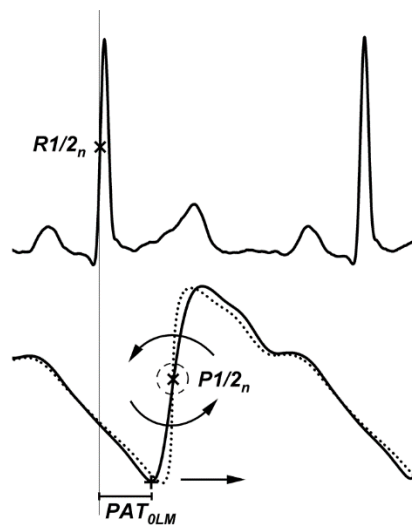
5.2. ábra. (A) Az EKG ( $R1/2_n$ ) és a PPG jel ( $P1/2_n$ ) referenciapontjai  $PAT_n$  számításához, ahol  $n$  a szív ciklus sorszámát jelöli. Az  $RRI_n$  az R-R intervallumokat, míg a  $PPI_n$  a PPG jelhez tartozó  $n$ -edik pulzusintervallumokat jelöli.  $PPI_n = RRI_n + PAT_n - PAT_{n-1}$ . (B) 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 aszimmetriája okozza. A kiadó engedélyével [21].

A vizsgálatunk egyik fő megállapítása, hogy a HRV és PRV különbsége matematikailag leírható a  $PAT_n - PAT_{n-1}$  differenciák oszcillációjával, mely az élettani eltéréseken kívül magában foglalja az EKG és PPG jelet korrumpáló környezeti zajok hatását, a technikai faktorok következtében kialakuló időbeli eltéréseket mint a nem egyforma/túl alacsony mintavételi frekvenciából adódó időzítési hibákat, a nem megfelelő szűrési technika okozta jeltorzulás miatti, illetve az EKG- és PPG-csatornák eltérő detektálási algoritmusai által okozott különbségeket.

Az egymást követő PAT-ok fluktuációját egy viszonylag gyors hatás idézheti elő. Az agytörzsi légző- és keringési központok direkt kapcsolatain kívül a légzés következtében az intrathoracalis nyomásváltozások által közvetített hemodinamikai hatások befolyásolják a bal kamrai preload-ot és verőtérfogatot, így közvetetten a PEP-et és a PTT-t, végül a PAT-ot. Belégzéskor csökken az intrathoracalis nyomás, mely áttevődik a jobb pitvarra és a jobb kamrára. Mindeközben csökken a pulmonális vénás visszaáramlás a bal pitvar felé, ugyanígy a bal kamrai preload [72]. A vérnyomás csökken, mely a PAT megnyúlását eredményezi. 2013-ban Contal és munkatársai erős negatív korrelációt találtak a PAT és az intraoesophagealis nyomás között egészséges önkéntesekben, ez az eredmény megerősíti a fent tárgyalt fiziológiás jelenséget [73], melyet az 5.2. ábra is igazol.

A PAT fluktuációjának nagysága referenciapontonként változik. Ennek számszerűsítésére meghatároztuk az egyes referenciapontokhoz tartozó átlagos PAT értékek RP%-át. Eredményeink szerint a legkisebb RP% a felszálló szár  $\frac{1}{2}$  pontjából kalkulált PAT értékekhez tartozik. A PPG jel felszálló szárának a középmagasságában van a legmeredekebb szakasza, ezért a  $T_{1/2}$  amplitúdó pont detektálásakor a legkisebb időzítési hibát/szórást eredményezi a jeltorzulás, az alacsony időbeli felbontás, illetve az amplitúdón érvényesülő kvantálási vagy külső eredetű zaj (3.2. ábra). Ez fontos szempont lehet olyan mérések esetén, ahol mozgási műtermékkel és/vagy külső zajjal is kell számolnunk (pl. sportolás közben). A PAT-értékek a legkifejezettebb oszcillációt a felszálló szár talppontjából számolva mutatják ( $T_{0LM}$  és a  $T_{0EP}$ ). Ezen pontok tükrözik leginkább a fent tárgyalt légzésszinkron változásokat. Egy 2020-as tanulmányban különböző testrészekről gyűjtött, több referenciapontból számolt PAT és PTT értékeket korreláltattak a SBP és DBP-vel, az egyént eltérő hatásoknak kitéve. Összességében azt állapították meg, hogy a legjobb korrelációt a SBP-vel a talppontból számolt PAT mutatja. Ennek az oszcillációnak a legvalószínűbb oka a légzési mechanizmus során kialakuló BP változás, mely megnyilvánul a PAT értékek növekedésében vagy csökkenésében, így ígéretes referenciapont lehet BP mérés során viselhető eszközökben [74]. A PAT szórása a PPG felszálló szár félmagasságáig csökken, majd a csúcspont felé ismét növekszik ( $T_{3/3}$ ). 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”) (5.3. 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 figyelhető meg – minél hosszabb a  $PAT-T_{0LM}$  annál rövidebb a  $T_{1/3}T_{2/3}$ , tehát a PPG görbe meredeksége nő. Egy szív cikluson belül is a magasabb pillanatnyi vérnyomáshoz (közeledve a szisztolés értékhez) rövidebb PAT tartozik egyaránt.



5.3. 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”). Az ábra a CC BY 4.0 licenz alapján felhasználható [21].

A PAT oszcilláció a PPG jel lokális maximumának (csúcsának) detektálásakor is kifejezett, bár a talppont referenciapontjából számolt PAT szórásától elmarad. A  $T_{3/3}$  magasabb RP%-a részben a csúcsetektálás bizonytalanságából ered, mely a jel csúcsi régiójában a „lankásabb” jellegének megfelelően nagyobb időzítési hibát okozhat (3.2. ábra). Ez a pont sokkal érzékenyebb zajokra és mozgási műtermékekre. Az BP értéke egy szív cikluson belül is változik, mely következményesen a PAT fordított arányú növekedésével vagy csökkenésével jár [75], [76]. Ebből következik, hogy mialatt a pulzushullám eléri a PPG csúcspontját (szisztolés) a terjedésének sebessége változik, mely szintén hozzájárulhat a  $T_{3/3}$  referenciaponton mért PAT-ok nagyobb szórásához, azonban a jelenség

kvantitatív igazolására további vizsgálatok szükségesek beat-to-beat vérnyomásmérésre alkalmas eszközzel (pl. Finapres).

A jelen tanulmányban megerősítettük a már korábban Klintworth és munkatársai által publikált jelenséget, miszerint a HRA szorosan összefügg a belégzés és kilégzés arányával [77]. 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. PI és GI esetén a tökéletes szimmetria értéke hozzávetőleg 50, ennek matematikai háttere a *Bevezető 1.4 alfejezetben* található. Eredményeink alapján az 1:1 belégzés/kilégzés arány esetén látható PI és GI emelkedés (4.12. táblázat) egy szimmetrikusabb eloszlást mutat az RRI beat-to-beat növekedései és csökkenései között, mely túlnyomóan a szimmetrikus be- és kilégzési időkből következik. Az 1:2 belégzés/kilégzés arányban relative kevesebb idő jut a belégzésre (33%) 1:1 aránnyal összehasonlítva (50%). Így a "rövidült" belégzési idő miatt a Poincaré halmaz HR gyorsuló felhőbe kevesebb pont (RRI) kerül (1.7. ábra). „Steady-state” állapotban, a közel állandó HR fenntartása érdekében a RRI értékeknek nagyobb léptekben kell csökkennie egy szív ciklus alatt [77]. A HRA-ra gyakorolt légzéssel összefüggő azonnali hatásokat a paraszimpatikus rendszer (nervus vagus) közvetíti, nem a szimpatikus aktivitás. A szimpatikus hatások lassabban (körülbelül 5 s késleltetéssel) érvényesülnek, míg a paraszimpatikus hatások gyorsan (0,5 s) kialakulnak. [78]. Eredményeink alapján elmondható, hogy a belégzés/kilégzés arány változása befolyásolja az RRI dinamikáját, mely a HRA paraméterek változásán keresztül számszerűsíthető volt. Vizsgálatunkban az egyidejű PAT változásokat is elemeztünk. Az átlagos PAT értékek szignifikánsan növekedtek kettős hangjelzés hatására, függetlenül a belégzés/kilégzés arányától. Ismereteink szerint, ezt a jelenséget kutatócsoportunk írta le elsőként. Az irodalom mélyebb áttekintése után is csak hipotézisekre szorítkozhatunk, a jelenség hátterében álló élettani folyamatok pontosabb megértéséhez további vizsgálatok szükségesek.

Park és munkatársai az elektroencefalogram (EEG) és a HRV paraméterek változásait vizsgálták, eszköz-vezérelt légzés során (10 légvétel/perc), 2,4 s-os belégzési és 3,6 s hosszú kilégzési periódussal. Az EEG-paraméterek globális növekedését találták az alacsony és magas frekvenciájú alfa-

komponens esetén, illetve a théta-komponens lokális csökkenését figyelték meg eszköz-vezérelt légzés mellett a spontán légzéshez viszonyítva. Arra a következtetésre jutottak, hogy metronóm-vezérelt légzés hatására bekövetkező alacsony frekvenciájú alfa komponens növekedése a belső éberséget jelzi, mely sikeres meditációra utal [79]. Méréseink közben a metronóm-vezérelt be- és kilégzés során az önkéntesek két rövid, eltérő frekvenciájú hangjelzést kaptak, mely a be- és kilégzés kezdetét jelezte. Ez a módszer hasonlít az oddball paradigmához, mely során az alanyok standard és célingerek megkülönböztetése alapján kell végrehajtania egy adott cselekvést. A célingereket nem sokkal követi az EEG hullám pozitív kitérése, mintegy 300 ms késleltetéssel, ez az úgynevezett P300 potenciál, mely az eseményhez kapcsolódó potenciál egyik összetevője. Kognitív folyamatokat tükröz, mint a figyelmet, a rövid távú memóriát, az ingerek értékelését és az ehhez kapcsolódó döntéshozást [80], [81].

Számos kutató vizsgálta az autonóm idegrendszer és a magasabb agyi szintek kapcsolatát. Egy 1996-ban megjelent tanulmányban egészséges önkéntesek bőrének szimpatikus idegaktivitását (SSNA) vizsgálták (nervus tibialis) akusztikus oddball teszt során. Szignifikánsan magasabb SSNA előfordulást találtak célinger leadása után. Ez a jelenség nem volt kimutatható a passzív oddball paradigma esetében, amely során az alanyoknak figyelmen kívül kellett hagyniuk az akusztikus jelet. Eredményeik alapján azt feltételezték, hogy a P300 komponens korai része kapcsolatban állhat az SSNA generáló mechanizmusokkal. Megfigyelték továbbá a bőr szimpatikus válaszát és véráramlásának csökkenését az SSNA-kitörést követően [82]. A bőr véráramlásának csökkenése a mi méréseink során is bekövetkezhetett, ami magyarázatot adhat a PAT-értékek ebből következő növekedésére. Egy 2010-ben publikált vizsgálatban az elülső cinguláris kéreg és a kisagy aktiválódását figyelték meg sztochasztikus döntéshozatali feladatok során [83]. Saját megfigyelésünk, miszerint a PAT megnyúlását a metronóm által leadott hangjelzések száma befolyásolja, a háttérben meghúzódó magasabb szintű agyi területek és a perifériás szimpatikus hatások szerepét jelzi.



## 6. 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 egyéb 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 összességében azt mutatják, hogy a PPI-számításhoz referenciapontként a felszálló szár  $\frac{1}{2}$  magasságának kiválasztásával a PPG-eredetű HRV (PRV) analízis megbízható alternatívája lehet a „gold standard” EKG módszernek, nyugalmi körülmények között, egészséges egyéneknél. A PRV és HRV paraméterek közötti különbség a PAT légzésszinkron beat-to-beat fluktuációjával magyarázható, mely fiziológiás okok mellett magában foglalja a technikai tényezőket is (zaj, jeltorzulás, alacsony mintavételi frekvencia, a jel nem megfelelő szűrése stb.). Ez alapján az adott szívcikluson belüli  $PPI_n$  és  $RRI_n$  eltérését matematikailag leírva az oszcilláló  $PAT_n - PAT_{n-1}$  különbség okozza, mely szintén összefüggést mutat a légzéssel. A legnagyobb relatív szórású fluktuáció a talppontból számolt PAT esetén tapasztalható. 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. Ez a PPG felszálló szár legfixebb pontja, amely körül a felszálló szár forog („hinge”). A  $PAT-T_{0LM}$  légzésszinkron fluktuációjával a  $T_{1/3}T_{2/3}$  intervallum reciprok oszcillál, így ha  $PAT-T_{0LM}$  csökken, a  $T_{1/3}T_{2/3}$  intervallum nő (tehát a felszálló szár meredeksége csökken). Összességében elmondható, hogy a talppontból számolt PAT tükrözi leginkább a légzési oszcillációt, míg az  $T_{1/2}$  referenciapont kisebb szórása adott esetben megbízhatóbb PPI detektálást biztosít, a mérés célja határozza meg a referenciapont választását. Nem találtunk szignifikáns különbséget az átlagos PAT értékek között az 1:2 és 1:1 belégzés/kilégzés arány összehasonlítása esetén. Ezzel szemben 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 (együtemű vs. kétütemű légzés). A jelenség pontos magyarázata nem ismert, feltevésünk szerint az oddball paradigmához hasonlóan magasabb

agyi szintek állnak a háttérben, azonban ennek pontosítására további vizsgálatok szükségesek.

## 7. 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 háttérében 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 háttérében az oddball paradigmához hasonlóan kognitív hatások

szerepét feltételezzük. A vizsgált paraméterek jó alapot képezhetnek további stressz vizsgálatokhoz.

# Függelék

**Direkt-Fick-módszer:** A módszert a szív perctérfogat (CO) mérés „gold standard”-jaként tartják számon, a vénás és az artériás vér oxigéntartalmának vagy egy indikátor koncentrációjának mérésén alapul. Az elv lényege, ha a keringésbe egy ismert mennyiségű indikátort juttatunk, majd a vett mintából meghatározzuk a felhígulását, akkor az adott érszakaszon, egy adott idő alatt átáramló vér mennyisége kiszámítható. Direkt-Fick módszernél a belélegzett oxigén mennyiségét, az artériás és a kevert vénás vér (pulmonális artéria) oxigén koncentrációját mérjük meg. A CO következő egyenlettel számítható ki:

$$CO = VO_2 / (Ca_{O_2} - Cv_{O_2})$$

Ahol a  $CO$  a perctérfogat, a  $VO_2$  a belélegzett oxigén mennyisége,  $Ca_{O_2}$  az artériás vér oxigénkoncentrációja, a  $Cv_{O_2}$  pedig a kevert vénás vér oxigénkoncentrációja.

A módszer előnye, hogy rendkívül pontosan mérhető vele az aktuális CO, azonban invazív és nem szolgáltat folyamatos adatokat [84], [85].

**Termodilúciós módszer:** Ebben az esetben a perctérfogat meghatározáshoz hideg fiziológiás sóoldatot juttatunk be a vena cava-jobb pitvar határán, majd a hőmérsékletváltozást a pulmonális artériába helyezett Swan-Ganz katéter végén elhelyezkedő termisztorral mérjük. Így a hideg sóoldat termodilúciós görbéje alapján kiszámítható a szív perctérfogata [84], [85].

**Billenő asztal teszt (head-up-tilt test – HUTT):** A billenő asztal teszt alkalmas ismeretlen eredetű szinkópék vazovagális eredetének a tisztázására. A teszt során rövid időközönként (vagy folyamatos) vérnyomásmérés, illetve folyamatos EKG monitorozás történik. A beteget egy asztalhoz rögzítik, melynek dőlésszöge állítható. Több protokoll szerint is történhet a vizsgálat. A billentést megelőzően a páciens legalább öt percet tölt fekvő testhelyzetben nyugalmi fázisban, ezután az asztal dőlésszögét 60-90°-ra állítják. Ez megtörténhet gyógyszeres provokáció mellett vagy anélkül, 45 perces időtartamban (Westmister protokoll) [86], [87]. Gyógyszeres provokáció esetén (olasz protokoll) a bevezető öt perces nyugalmi fázist követően az asztal dőlésszögét 60°-ban megdöntik, melyet 20 perces passzív fázis követ, majd a következő 15 perc már gyógyszeres behatás (pl. nyelv

alá helyezett nitroglicerin) mellett történik [88]. Pozitív teszt esetén bradycardia vagy/és vérnyomásesés lép fel, és a szinkópe vagy preszinkópe kiváltható.

# Irodalomjegyzék

- [1] P. A. Kyriacou, ‘Introduction to photoplethysmography’, in *Photoplethysmography*, Academic Press, 2022, pp. 1–16. doi: 10.1016/b978-0-12-823374-0.00001-3.
- [2] H. Molitor and M. Kniazuk, ‘A new continuous recording of peripheral circulatory changes’, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 57, no. 1, p. 6, 1936.
- [3] A. B. Hertzman, ‘Photoelectric Plethysmography of the Nasal Septum in Man’, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 37, no. 2, pp. 290–292, Nov. 1937, doi: 10.3181/00379727-37-9543P.
- [4] C. S. Hertzman, Alrick B., ‘Photoelectric Plethysmography of the Fingers and Toes in Man’, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 37, no. 3, pp. 529–534, Dec. 1937, doi: 10.3181/00379727-37-9630.
- [5] A. A. Alian and K. H. Shelley, ‘Photoplethysmography’, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 28, no. 4. Bailliere Tindall Ltd, pp. 395–406, 2014. doi: 10.1016/j.bpa.2014.08.006.
- [6] A. B. Hertzman, ‘The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph’, *American Journal of Physiology-Legacy Content*, vol. 124, no. 2, pp. 328–340, Oct. 1938, doi: 10.1152/ajplegacy.1938.124.2.328.
- [7] A. B. Hertzman and J. B. Dillon, ‘Distinction between arterial, venous and flow components in photoelectric plethysmography in man’, *American Journal of Physiology-Legacy Content*, vol. 130, no. 1, pp. 177–185, Jun. 1940, doi: 10.1152/ajplegacy.1940.130.1.177.
- [8] D. F. Swinehart, ‘The Beer-Lambert law’, *J Chem Educ*, vol. 39, no. 7, pp. 333–335, 1962, doi: 10.1021/ed039p333.

- [9] J. W. Severinghaus and P. B. Astrup, ‘History of blood gas analysis. VI. Oximetry’, *Journal of Clinical Monitoring*, vol. 2, no. 4. J Clin Monit, pp. 270–288, Oct. 1986. doi: 10.1007/BF02851177.
- [10] T. Aoyagi, ‘Pulse oximetry: Its invention, theory, and future’, *J Anesth*, vol. 17, no. 4, pp. 259–266, 2003, doi: 10.1007/s00540-003-0192-6.
- [11] D. Dias and J. P. S. Cunha, ‘Wearable health devices—vital sign monitoring, systems and technologies’, *Sensors (Switzerland)*, vol. 18, no. 8. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 2414, Jul. 25, 2018. doi: 10.3390/s18082414.
- [12] T. Tamura, Y. Maeda, M. Sekine, and M. Yoshida, ‘Wearable photoplethysmographic sensors—past and present’, *Electronics*, vol. 3, no. 2. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, pp. 282–302, Apr. 23, 2014. doi: 10.3390/electronics3020282.
- [13] J. Allen, ‘Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement’, *Physiological Measurement*, vol. 28, no. 3. Institute of Physics Publishing, Mar. 01, 2007. doi: 10.1088/0967-3334/28/3/R01.
- [14] M. H. Chang, D. Das, P. V. Varde, and M. Pecht, ‘Light emitting diodes reliability review’, *Microelectronics Reliability*, vol. 52, no. 5, pp. 762–782, May 2012, doi: 10.1016/j.microrel.2011.07.063.
- [15] P. A. Kyriacou and S. Chatterjee, ‘The origin of photoplethysmography’, in *Photoplethysmography: Technology, Signal Analysis and Applications*, Academic Press, 2021, pp. 17–43. doi: 10.1016/B978-0-12-823374-0.00004-9.
- [16] K. Budidha and P. A. Kyriacou, ‘Photoplethysmography technology’, in *Photoplethysmography: Technology, Signal Analysis and Applications*, Academic Press, 2021, pp. 43–68. doi: 10.1016/B978-0-12-823374-0.00002-5.
- [17] J. Lee, K. Matsumura, K. I. Yamakoshi, P. Rolfe, S. Tanaka, and T. Yamakoshi, ‘Comparison between red, green and blue light reflection photoplethysmography for heart rate monitoring during motion’, in



*Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 2013, pp. 1724–1727. doi: 10.1109/EMBC.2013.6609852.

- [18] S. K. Samra, P. Dorje, G. B. Zelenock, and J. C. Stanley, ‘Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia’, *Stroke*, vol. 27, no. 1, pp. 49–55, 1996, doi: 10.1161/01.STR.27.1.49.
- [19] T. M. Brown and K. Krishnamurthy, ‘Histology, Dermis’, *StatPearls*, Nov. 2022, Accessed: Jun. 07, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>
- [20] R. C. Fuhlbrigge and R. Chaiban, ‘The immune system, the skin, and childhood rheumatic disease’, *Curr Rheumatol Rep*, vol. 13, no. 2, pp. 103–109, Apr. 2011, doi: 10.1007/s11926-010-0158-2.
- [21] B. E. Ajtay, S. Béres, and L. Hejjel, ‘The oscillating pulse arrival time as a physiological explanation regarding the difference between ECG- and Photoplethysmogram-derived heart rate variability parameters’, *Biomed Signal Process Control*, vol. 79, p. 104033, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.bspc.2022.104033.
- [22] J. Allen and A. Murray, ‘Effects of filtering on multi-site photoplethysmography pulse waveform characteristics’, in *Computers in Cardiology*, 2004, pp. 485–488. doi: 10.1109/cic.2004.1442980.
- [23] M. A. Gamrah, J. Xu, A. El Sawy, H. Aguib, M. Yacoub, and K. H. Parker, ‘Mechanics of the aortic notch: An acceleration hypothesis’, *Proc Inst Mech Eng H*, vol. 234, no. 11, pp. 1253–1259, May 2020, doi: 10.1177/0954411920921628.
- [24] J. A. Nijboer, J. C. Dorlas, and H. F. Mahieu, ‘Photoelectric plethysmography-some fundamental aspects of the reflection and transmission methods’, *Clinical Physics and Physiological Measurement*, vol. 2, no. 3, pp. 205–215, Aug. 1981, doi: 10.1088/0143-0815/2/3/004.
- [25] V. C. Roberts, ‘Photoplethysmography - fundamental aspects of the optical properties of blood in motion’, *Transactions of the Institute of*

- Measurement ... Control*, vol. 4, no. 2, pp. 101–106, Apr. 1982, doi: 10.1177/014233128200400205.
- [26] L. D. Shvartsman and I. Fine, ‘Optical transmission of blood: Effect of erythrocyte aggregation’, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 50, no. 8, pp. 1026–1033, Aug. 2003, doi: 10.1109/TBME.2003.814532.
- [27] A. V. Moço, S. Stuijk, and G. De Haan, ‘New insights into the origin of remote PPG signals in visible light and infrared’, *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 8501, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-26068-2.
- [28] A. A. Kamshilin *et al.*, ‘A new look at the essence of the imaging photoplethysmography’, *Sci Rep*, vol. 5, no. 1, pp. 1–9, May 2015, doi: 10.1038/srep10494.
- [29] D. T. Weiler, S. O. Villajuan, L. Edkins, S. Cleary, and J. J. Saleem, ‘Wearable heart rate monitor technology accuracy in research: A comparative study between PPG and ECG technology’, in *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society*, SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, Oct. 2017, pp. 1292–1296. doi: 10.1177/1541931213601804.
- [30] S. K. Bashar *et al.*, ‘Atrial Fibrillation Detection from Wrist Photoplethysmography Signals Using Smartwatches’, *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-49092-2.
- [31] S. M. Romano and M. Pistolesi, ‘Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans’, *Crit Care Med*, vol. 30, no. 8, pp. 1834–1841, 2002, doi: 10.1097/00003246-200208000-00027.
- [32] J. Penaz, ‘Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger’, in *Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering*, 1973, p. 104.
- [33] K. H. Wesseling, J. J. Settels, and B. de Wit, ‘The Measurement of Continuous Finger Arterial Pressure Noninvasively in Stationary Subjects’, in *Biological and Psychological Factors in Cardiovascular Disease*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1986, pp. 355–375. doi: 10.1007/978-3-642-71234-0\_22.

- [34] B. P. M. Imholz, W. Wieling, G. A. Van Montfrans, and K. H. Wesseling, 'Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: Assessment of the technology', *Cardiovascular Research*, vol. 38, no. 3. Oxford Academic, pp. 605–616, Jun. 01, 1998. doi: 10.1016/S0008-6363(98)00067-4.
- [35] D. B. Friedman, F. B. Jensen, S. Matzen, and N. H. Secher, 'Non-invasive blood pressure monitoring during head-up tilt using the Penaz principle', *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 34, no. 7, pp. 519–522, Oct. 1990, doi: 10.1111/j.1399-6576.1990.tb03137.x.
- [36] A. Esmaili, M. Kachuee, and M. Shabany, 'Nonlinear Cuffless Blood Pressure Estimation of Healthy Subjects Using Pulse Transit Time and Arrival Time', *IEEE Trans Instrum Meas*, vol. 66, no. 12, pp. 3299–3308, Dec. 2017, doi: 10.1109/TIM.2017.2745081.
- [37] Z. Shen, F. Miao, Q. Meng, and Y. Li, 'Cuffless and continuous blood pressure estimation based on multiple regression analysis', in *2015 5th International Conference on Information Science and Technology, ICIST 2015*, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., Oct. 2015, pp. 117–120. doi: 10.1109/ICIST.2015.7288952.
- [38] Y. Zheng, C. C. Y. Poon, B. P. Yan, and J. Y. W. Lau, 'Pulse Arrival Time Based Cuff-Less and 24-H Wearable Blood Pressure Monitoring and its Diagnostic Value in Hypertension', *J Med Syst*, vol. 40, no. 9, pp. 1–11, Sep. 2016, doi: 10.1007/s10916-016-0558-6.
- [39] G. Zhang, M. Gao, D. Xu, N. B. Olivier, and R. Mukkamala, 'Corrigendum: Pulse arrival time is not an adequate surrogate for pulse transit time as a marker of blood pressure. (Journal of Applied Physiology (2011) 111 (1681-1686) doi:10.1152/jappphysiol.00980.2011)', *Journal of Applied Physiology*, vol. 117, no. 10. American Physiological Society, p. 1212, 2014. doi: 10.1152/jappphysiol.zdg-1245.corr.2014.
- [40] J. Allen and A. Murray, 'Age-related changes in peripheral pulse timing characteristics at the ears, fingers and toes', *J Hum Hypertens*, vol. 16, no. 10, pp. 711–717, Nov. 2002, doi: 10.1038/sj.jhh.1001478.

- [41] C. M. A. Van Ravenswaaij-Arts, L. A. A. Kollee, J. C. W. Hopman, G. B. A. Stoeltinga, and H. P. Van Geijn, 'Heart rate variability', *Annals of Internal Medicine*, vol. 118, no. 6. pp. 436–447, 1993. doi: 10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00008.
- [42] S. Hales, 'Statical Essays: Statical Essays: Containing Hæmastaticks: Or, An Account of some Hydraulick and Hydrostatical Experiments made on the Blood and Blood', 1733, Accessed: Jun. 04, 2023. [Online]. Available: [https://books.google.com/books?hl=hu&lr=&id=EtBaAAAACAAJ&oi=fnd&pg=PA5&dq=hales+horse+1733&ots=J-dGxxe1\\_q&sig=dgsVlnqR5WUUGOlhvM5Xfwn8rA](https://books.google.com/books?hl=hu&lr=&id=EtBaAAAACAAJ&oi=fnd&pg=PA5&dq=hales+horse+1733&ots=J-dGxxe1_q&sig=dgsVlnqR5WUUGOlhvM5Xfwn8rA)
- [43] C. Murphy and R. Lazzara, 'Current concepts of anatomy and electrophysiology of the sinus node', *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 46, no. 1. Springer New York LLC, pp. 9–18, Jun. 01, 2016. doi: 10.1007/s10840-016-0137-2.
- [44] L. Hejjel and I. Gál, 'Heart rate variability analysis', *Acta Physiol Hung*, vol. 88, no. 3–4, pp. 219–230, Sep. 2001, doi: 10.1556/APhysiol.88.2001.3-4.4.
- [45] A. J. Miller and A. C. Arnold, 'The Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Autonomic Control: Recent Developments and Clinical Implications', *Clin Auton Res*, vol. 29, no. 2, p. 231, Apr. 2019, doi: 10.1007/S10286-018-0572-5.
- [46] C. A. Swenne, 'Baroreflex sensitivity: Mechanisms and measurement', *Netherlands Heart Journal*, vol. 21, no. 2, pp. 58–60, Feb. 2013, doi: 10.1007/s12471-012-0346-y.
- [47] G. G. Berntson *et al.*, 'Heart rate variability: Origins methods, and interpretive caveats', *Psychophysiology*, vol. 34, no. 6. Blackwell Publishing Inc., pp. 623–648, 1997. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x.
- [48] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, and A. J. Moss, 'Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute

- myocardial infarction', *Am J Cardiol*, vol. 59, no. 4, pp. 256–262, Feb. 1987, doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8.
- [49] U. R. Acharya, K. P. Joseph, N. Kannathal, C. M. Lim, and J. S. Suri, 'Heart rate variability: A review', *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 44, no. 12. Springer, pp. 1031–1051, Nov. 17, 2006. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.
- [50] F. Sessa *et al.*, 'Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death', *Aging*, vol. 10, no. 2. Impact Journals, LLC, pp. 166–177, Feb. 01, 2018. doi: 10.18632/aging.101386.
- [51] M. Malik *et al.*, *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*, vol. 17, no. 3. 1996. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868.
- [52] M. Toichi, T. Sugiura, T. Murai, and A. Sengoku, 'A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval', *J Auton Nerv Syst*, vol. 62, no. 1–2, pp. 79–84, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0165-1838(96)00112-9.
- [53] J. S. Richman and J. R. Moorman, 'Physiological time-series analysis using approximate and sample entropy', *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 278, no. 6 47-6, pp. 2039–2049, 2000, doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.6.h2039.
- [54] G. Lu, F. Yang, J. A. Taylor, and J. F. Stein, 'A comparison of photoplethysmography and ECG recording to analyse heart rate variability in healthy subjects', *J Med Eng Technol*, vol. 33, no. 8, pp. 634–641, Nov. 2009, doi: 10.3109/03091900903150998.
- [55] A. Bánhalmi, J. Borbás, M. Fidrich, V. Bilicki, Z. Gingl, and L. Rudas, 'Analysis of a Pulse Rate Variability Measurement Using a Smartphone Camera', *J Healthc Eng*, vol. 2018, pp. 1–15, 2018, doi: 10.1155/2018/4038034.

- [56] R. C. Peng, X. L. Zhou, W. H. Lin, and Y. T. Zhang, ‘Extraction of heart rate variability from smartphone photoplethysmograms’, *Comput Math Methods Med*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/516826.
- [57] E. Yuda *et al.*, ‘Pulse rate variability: A new biomarker, not a surrogate for heart rate variability’, *Journal of Physiological Anthropology*, vol. 39, no. 1. BioMed Central Ltd, pp. 1–4, Aug. 18, 2020. doi: 10.1186/s40101-020-00233-x.
- [58] S. Béres, L. Holczer, and L. Hejjel, ‘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*, vol. 19, no. 5, pp. 232–240, 2019, doi: 10.2478/msr-2019-0030.
- [59] S. Béres and L. Hejjel, ‘The minimal sampling frequency of the photoplethysmogram for accurate pulse rate variability parameters in healthy volunteers’, *Biomed Signal Process Control*, vol. 68, p. 102589, Jul. 2021, doi: 10.1016/J.BSPC.2021.102589.
- [60] E. Mejía-Mejía and P. A. Kyriacou, ‘Effects of noise and filtering strategies on the extraction of pulse rate variability from photoplethysmograms’, *Biomed Signal Process Control*, vol. 80, p. 104291, Feb. 2023, doi: 10.1016/J.BSPC.2022.104291.
- [61] E. Peralta, J. Lazaro, R. Bailon, V. Marozas, and E. Gil, ‘Optimal fiducial points for pulse rate variability analysis from forehead and finger photoplethysmographic signals’, *Physiol Meas*, vol. 40, no. 2, Feb. 2019, doi: 10.1088/1361-6579/ab009b.
- [62] A. Porta *et al.*, ‘Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation’, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 295, no. 2, pp. 550–557, Aug. 2008, doi: 10.1152/AJPREGU.00129.2008.
- [63] C. K. Karmakar, A. H. Khandoker, J. Gubbi, and M. Palaniswami, ‘Defining asymmetry in heart rate variability signals using a Poincaré plot’,

*Physiol Meas*, vol. 30, no. 11, pp. 1227–1240, 2009, doi: 10.1088/0967-3334/30/11/007.

- [64] B. E. Ajtay, S. Béres, and L. Hejjel, ‘The Effect of Device-Controlled Breathing on the Pulse Arrival Time and the Heart Rate Asymmetry Parameters in Healthy Volunteers’, *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 13, no. 9, 2023, doi: 10.3390/app13095642.
- [65] L. Bernardi *et al.*, ‘Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability’, *J Am Coll Cardiol*, vol. 35, no. 6, pp. 1462–1469, May 2000, doi: 10.1016/S0735-1097(00)00595-7.
- [66] P. S. Hamilton and W. J. Tompkins, ‘Quantitative Investigation of QRS Detection Rules Using the MIT/BIH Arrhythmia Database’, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. BME-33, no. 12, pp. 1157–1165, 1986, doi: 10.1109/TBME.1986.325695.
- [67] D. Giavarina, ‘Understanding Bland Altman analysis’, *Biochem Med (Zagreb)*, vol. 25, no. 2, p. 141, 2015, doi: 10.11613/BM.2015.015.
- [68] C. M. Rader and G. C. Maling, ‘What Is the Fast Fourier Transform?’, *Proceedings of the IEEE*, vol. 55, no. 10, pp. 1664–1674, 1967, doi: 10.1109/PROC.1967.5957.
- [69] M. L. Benavides Reyes, S. Béres, B. E. Ajtay, and L. Hejjel, ‘The background of pulse arrival time (PAT) oscillations in healthy young adults’, in *Congress of Hungarian Society of Cardiology in Balatonfüred*, 2023.
- [70] H. Liu, J. Allen, S. G. Khalid, F. Chen, and D. Zheng, ‘Filtering-induced time shifts in photoplethysmography pulse features measured at different body sites: The importance of filter definition and standardization’, *Physiol Meas*, vol. 42, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.1088/1361-6579/ac0a34.
- [71] X. Chen, Y. Y. Huang, F. Yun, T. J. Chen, and J. Li, ‘Effect of changes in sympathovagal balance on the accuracy of heart rate variability obtained from photoplethysmography’, *Exp Ther Med*, vol. 10, no. 6, pp. 2311–2318, Dec. 2015, doi: 10.3892/etm.2015.2784.

- [72] M. A. Russo, D. M. Santarelli, and D. O'Rourke, 'The physiological effects of slow breathing in the healthy human', *Breathe*, vol. 13, no. 4. European Respiratory Society, pp. 298–309, Dec. 01, 2017. doi: 10.1183/20734735.009817.
- [73] O. Contal *et al.*, 'Pulse transit time as a measure of respiratory effort under noninvasive ventilation', *European Respiratory Journal*, vol. 41, no. 2, pp. 346–353, 2013, doi: 10.1183/09031936.00193911.
- [74] R. C. Block *et al.*, 'Conventional pulse transit times as markers of blood pressure changes in humans', *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, pp. 1–9, Oct. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-73143-8.
- [75] C. El-Hajj and P. A. Kyriacou, 'A review of machine learning techniques in photoplethysmography for the non-invasive cuff-less measurement of blood pressure', *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 58. Elsevier, p. 101870, Apr. 01, 2020. doi: 10.1016/j.bspc.2020.101870.
- [76] M. Bachler, W. Sehnert, I. Mikisek, S. Wassertheurer, and T. Mengden, 'Non-invasive quantification of the effect of device-guided slow breathing with direct feedback to the patient to reduce blood pressure', *Physiol Meas*, vol. 41, no. 10, p. 104002, 2020, doi: 10.1088/1361-6579/abb320.
- [77] A. Klintworth, Z. Ajtay, A. Paljunite, S. Szabados, and L. Hejjel, 'Heart rate asymmetry follows the inspiration/expiration ratio in healthy volunteers', *Physiol Meas*, vol. 33, no. 10, Oct. 2012, doi: 10.1088/0967-3334/33/10/1717.
- [78] P. Guzik, J. Piskorski, T. Krauze, A. Wykretowicz, and H. Wysocki, 'Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals', in *Biomedizinische Technik*, De Gruyter, Oct. 2006, pp. 272–275. doi: 10.1515/BMT.2006.054.
- [79] Y. J. Park and Y. B. Park, 'Clinical utility of paced breathing as a concentration meditation practice', *Complement Ther Med*, vol. 20, no. 6, pp. 393–399, 2012, doi: 10.1016/j.ctim.2012.07.008.
- [80] T. W. Picton, 'The P300 wave of the human event-related potential', *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 9, no. 4, pp. 456–479, 1992, doi: 10.1097/00004691-199210000-00002.



- [81] Z. Ajtay *et al.*, ‘Simple and choice reaction times are prolonged following extracorporeal circulation: A potential method for the assessment of acute neurocognitive deficit’, *Medical Science Monitor*, vol. 15, no. 9, 2009.
- [82] H. Ito, Y. Sugiyama, T. Mano, H. Okada, T. Matsukawa, and S. Iwase, ‘Skin sympathetic nerve activity and event-related potentials during auditory oddball paradigms’, *J Auton Nerv Syst*, vol. 60, no. 3, pp. 129–135, Sep. 1996, doi: 10.1016/0165-1838(96)00043-4.
- [83] H. Ohira *et al.*, ‘Brain and autonomic association accompanying stochastic decision-making’, *Neuroimage*, vol. 49, no. 1, pp. 1024–1037, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.060.
- [84] M. M. Hoeper *et al.*, ‘Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension’, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 160, no. 2, pp. 535–541, Dec. 1999, doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9811062.
- [85] B. Mihály, *Orvostechnika és monitorozás Gyakorlati orvosi alapismeretek Egyetemi tankönyv*. 2007. Accessed: Oct. 09, 2023. [Online]. Available: <http://web.szote.u-szeged>.
- [86] M. Lelonek, A. Stanczyk, and J. H. Goch, ‘Effect of passive tilting duration on the outcome of head-up tilt testing’, *Acta Cardiol*, vol. 62, no. 6, pp. 547–552, Dec. 2007, doi: 10.2143/AC.62.6.2024012.
- [87] P. Macedo, L. R. Leite, S. J. Asirvatham, D. T. Hachul, L. L. dos Santos-Neto, and W.-K. Shen, ‘Head Up Tilt Testing: An Appraisal of Its Current Role in the Management of Patients with Syncope’, *J Atr Fibrillation*, vol. 4, no. 2, p. 333, 2011, doi: 10.4022/JAFIB.333.
- [88] A. Bartoletti *et al.*, ‘“The Italian Protocol”: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope’, *Europace*, vol. 2, no. 4, pp. 339–342, Oct. 2000, doi: 10.1053/EUPC.2000.0125.

## 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.

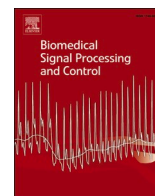
## A szerző egyéb publikációi

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*

## **Köszönetnyilvánítás**

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



# The oscillating pulse arrival time as a physiological explanation regarding the difference between ECG- and Photoplethysmogram-derived heart rate variability parameters

Bella Eszter Ajtay<sup>a,b,\*</sup>, Szabolcs Béres<sup>a</sup>, László Hejjei<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Heart Institute, Medical School, University of Pécs, Ifjúság Str. 13., H-7624 Pécs, Hungary

<sup>b</sup> Zsigmondy Vilmos SPA Hospital, Harkány, Zsigmondy Prom. 1, H-7815 Harkány, Hungary

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Photoplethysmography  
Heart rate variability  
Pulse rate variability  
Pulse arrival time

## ABSTRACT

**Background and Objective:** ECG-based heart rate variability (HRV), and more recently, optical pulse rate variability (PRV) analysis used in wearables are non-invasive tools of neurocardiac investigation. Pulse arrival time (PAT) is derived from their simultaneous recording. We examined the beat-to-beat PAT in greater detail, while analyzed the PRV to HRV relationship.

**Methods:** We acquired 300sec ECG, photoplethysmogram (PPG), and respiratory-signals from 35 young, healthy volunteers while in a supine position including different breathing patterns. PAT at eight reference points on the PPG-side was assessed by the mean, relative precision (RP%) and spectral analysis. PRV and HRV parameters were compared by relative accuracy error (RAE) and the Bland-Altman-Ratio (BAR).

**Results:** PAT showed the minimum RP% at the 1/2-amplitude point whereas RP% reached the maximum at the base point; its observed fine oscillation was associated to breathing as confirmed through spectral analysis. The instantaneous slope of PPG rise is inversely proportional to the corresponding PAT. RAE and BAR showed excellent agreement in 15 of 16 analysis at time-domain, mostly excellent or moderate on frequency-domain and nonlinear analysis. The inherent difference between HRV and PRV is formally due to the difference among two consecutive PATs.

**Conclusion and Significance:** The present study supported the interchangeability of HRV- and PRV-analysis. Our formalistic explanation linking successive PAT-pairs and the inborn difference between HRV and PRV may bear further implications in selecting the appropriate fiducial points, approximating PRV to HRV measures, and in creating innovative neurocardiac parameters or complex PPG models/simulators.

## 1. Introduction

Today, wearable and mobile devices are readily available to consumers. The rapid advances in technology, mostly due to the ease of operation and comfortableness, make it possible to monitor different biomedical parameters through various healthcare applications previously unavailable in everyday life. These smart devices are equipped

with a number of sensors (accelerometer, gyroscope, photoplethysmograph/camera, ECG module and a barometer, among others), allowing measurements both at rest and during activity. Gadgetry which extract these biological signals are widely used by professional athletes, chronic patients, and the general healthy population [1–5]. One of the most common functions characteristic of these devices is heart rate monitoring. From the appropriate quality signals, even the computation of

**Abbreviations:** AL, acceptance limit; ApEn, approximate entropy; BAR, Bland-Altman ratio; BP, blood pressure; CV%, coefficient of variation; ECG, electrocardiography/electrocardiogram; FFT, fast Fourier transformation; GSM, Global System for Mobile Communications; HF, high frequency power; HRV, heart rate variability; IIR, infinite impulse response (filter); LoA, limits of agreement; LF, low frequency power; MeanNN, mean of the normal-to-normal intervals; n.u., normalized unit; PAT, pulse arrival time; PEP, pre-ejection period; pNN50, percentage of the number of successive RRIs with greater difference than 50ms; PPG, photoplethysmography/photoplethysmogram; PPI, PP-interval on the photoplethysmogram; PRV, pulse rate variability; PTT, pulse transit time; RAE, relative accuracy error; RMSSD, root mean square of successive RR-differences; RP%, relative precision; RRI, RR-interval on the ECG; SD, standard deviation; SD1, SD2, standard deviation along the short or long axis of Poincaré-polt; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals; SampEn, sample entropy.

\* Corresponding author at: Heart Institute, Medical School, University of Pécs, Ifjúság Str. 13., H-7624 Pécs, Hungary.

E-mail addresses: [ajtaybella@gmail.com](mailto:ajtaybella@gmail.com) (B.E. Ajtay), [beres.szabolcs@pte.hu](mailto:beres.szabolcs@pte.hu) (S. Béres), [hejjei.laszlo@pte.hu](mailto:hejjei.laszlo@pte.hu) (L. Hejjei).

<https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104033>

Received 16 April 2022; Received in revised form 21 July 2022; Accepted 26 July 2022

Available online 12 August 2022

1746-8094/© 2022 Published by Elsevier Ltd.

the heart rate variability (HRV) is reliable, which is a non-invasive means to examine the autonomic nervous system [6].

HRV is the temporal fluctuation regarding the successive R-R intervals (RRI) and is dependent upon the actual balance of the sympathetic-parasympathetic actions and several autocrine, paracrine, and humoral effects on the sinus node [6]. In addition to the baroreflex and thermoregulatory mechanisms, the most obvious periodic changes in the R-R intervals are related to breathing, known as respiratory sinus arrhythmia, which is driven by the modulation of the vagal tone [7].

In the last decades, several studies have focused on HRV analysis and demonstrated its prognostic significance. In 1987, Kleiger et al. and further subsequent studies, discovered a strong positive association between decreased HRV and postinfarction mortality [8–10]. A reduction in beat-to-beat variability can be detected prior to the onset of ventricular tachyarrhythmia [10,11] and HRV was also found to be an important predictive factor of sudden cardiac death [11]. The decrease in HRV becomes measurable preceding the clinical symptoms of neuropathy [10].

HRV parameters are typically calculated from the ECG signal as a “gold standard”. There are electrodes and patient cables, or chest belts, in order to “close the circuit”, which is uncomfortable for the user. While avoiding these, the optical pulse rate detection and analysis have recently come into the focus, since optical devices are small, simple, convenient to use and there is no need for a closed electrical circuit [1–4].

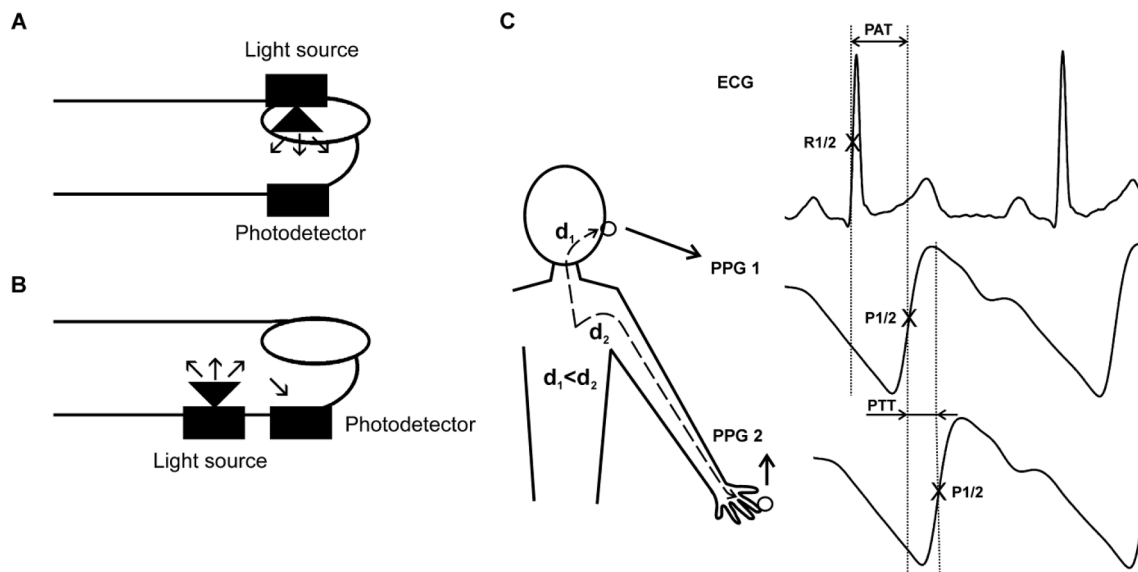
Photoplethysmography (PPG) is a non-invasive optical technique used to detect the delicate heart-beat-related variations of microvascular blood volume in the subcutaneous or deeper tissues. PPG technology requires two main optoelectronic units: a light source and a photodiode. Depending on the emitter and detector configuration, reflective and transmissive PPG devices are discerned (Fig. 1 A-B). The red or near-infrared light is more appropriate for the investigation of deeper tissues. The green light is suitable for investigating subcutaneous blood volume changes. It also has higher absorption for both oxy- and deoxyhaemoglobin, consequently, the signal-to-noise ratio is superior when compared to red or infrared light, therefore manufacturers usually prefer the green light in commercially available wearable devices [12]. The clinical application of the PPG is extensive in addition to determining pulse-to-pulse intervals (PPI): for example, the common pulseoximetry, measuring vascular compliance and detecting peripheral

arterial disease. Additionally, there are digital blood pressure measuring systems which can estimate the actual blood pressure by means of the PPG-derived Pulse Transit Time (PTT) or Pulse Arrival Time (PAT) [12–16].

In the last two decades, these PPG-derived parameters (e.g., PAT, PTT) have become the focus of interest for scientists, developers and manufacturers [17]. PTT is the time duration while the pulse wave arrives at the periphery (e.g., earlobe, finger, toe, etc.) from the aortic valve or between a proximal and another distal point of the arterial system. PAT is the sum of the ventricular electromechanical coupling (pre-ejection period, PEP) and PTT [18–21]. PAT can be calculated from the simultaneously recorded ECG and PPG signals (Fig. 1 C).

Since the increasing popularity among various PPG-based sensors, several studies can be found in published literature in comparing the PPG signal based HRV parameters (or rather pulse rate variability, PRV parameters) to the standard ECG based equivalent parameters. Rong Chao Peng and co-workers [22] compared the time domain and frequency domain parameters including the Poincaré-plot parameters (SD1, SD2) from ECG and PPG signals. They found an insufficient agreement according to the BAR at each of the time domain parameters, with exception regarding the MeanNN, which resulted in an excellent agreement. Their results can be explained due to the non-uniform sampling frequency (20–30 frames per second by the camera) depending on the processor load, which can result in a considerably high and erratic 50–33 ms sampling noise, respectively. Chen et al. [23] compared the local minima *versus* the positive peak points of the PPG signal for PRV calculation. They concluded the peak is more sensitive to motion artefacts and the jitter in the PPG signal, which can result in significant errors regarding the PRV computation. Peralta and co-workers [24] compared five different fiducial points on the PPG signal (foot, apex, middle-amplitude, apex of the first derivative PPG signal and intersection point) for PRV calculation *versus* ECG-derived HRV parameters. The PPG middle-amplitude resulted in the lowest relative error. This result was supported by a recent study (Pelaez-Coca et al. [25]), which compared the defined fiducial points (apex, up-slope point, medium, interpolate medium and line-medium) for PRV analysis depending on the sampling frequency. Based on their results, they recommend the use of the medium interpolate point or the line-medium point for PRV analysis, especially at lower sampling rates.

Béres et al. examined the minimal necessary sampling frequency for



**Fig. 1.** A schematic illustration of the (A) transmissive and (B) reflective operating mode on finger-type PPG sensors. (C) The difference between PAT and PTT. PAT is the time duration between the ECG ventricular complex reference point and the peripheral PPG reference point, while the PTT can be calculated from the timing of reference points of the PPG signal at a proximal and a distal body part (here earlobe and finger). PTT is excessively enlarged in order to improve visibility.

PRV analysis *in silico* [4] and in healthy volunteers [26]. They defined a minimal sampling frequency following decimation (D) and subsequent interpolation (I) of the signals. Based on their results, the MeanNN was most resistant to the high sampling interval (i.e., low sampling frequency), as high as 303 ms can be sufficient and it can be increased up to 400 ms with interpolation of the decimated signal. The RMSSD required a lower sampling interval (D: 5 ms, I: 100 ms) to preserve its accuracy, especially in the case of reduced-variability samples (D: 2 ms, I: 100 ms) [4]. In a healthy population, at least 20 ms sampling interval without interpolation was suggested at the SDNN and the RMSSD. With interpolation, these sampling intervals can be increased up to 100 ms and 50 ms, respectively [26]. Mejía-Mejía et al. [27] found the valley point and 128 Hz sampling resulting in acceptable PRV time domain estimation.

In an early study, Hejfel et al. [28] investigated the ideal sampling interval for HRV analysis from the ECG, and their results support, as previously described, that the MeanNN is the least sensitive for the sampling error and they recommend 1 ms sampling interval without interpolation, especially at reduced variability samples. Considering the single fiducial point-based interval detection method, this experience can also be converted to the PPG signal: independently of their spectral composition, the temporal uncertainty due to the sampling error is the same.

Bánhalmi et al. [29] studied the correspondence of the PPG- and ECG-derived HRV parameters using a smart phone camera (iPhone 6) with 240 Hz sampling frequency for acquiring PPG signals and a clinical ECG instrument (Cardiac PC-ECG) with 500 Hz sampling frequency. For the PRV calculation, they detected the peaks of the first derivative of the PPG signal. They found good agreement in the most indices, yet just a moderate agreement regarding the RMSSD, and an insufficient agreement for pNN50 (percentage of the number of successive RRIs which possesses a greater difference than 50 ms), HF (high-frequency power) and HF/LF (HF/low frequency power) parameters. The authors explained the HF frequency domain and beat-to-beat time-domain parameters (RMSSD, pNN50) are often inaccurate from the PPG signal, since the frequency range of the spontaneous breathing belongs to the high-frequency range (0.14–0.4 Hz), which can disturb the accuracy of beat-to-beat parameters. We believe the overestimation of PRV against HRV can be due to technical as well over physiological reasons: it can be related to the sampling error besides the breathing frequency, as explained by Schäfer et al [30]. The PPG signal is often sampled at a significantly lower rate than the ECG justified by the bandwidth of the signal, however, in both cases a single fiducial point per heart cycle is localized, the jitter of which is the function of the temporal resolution among other factors [20]. This error is proportional to the decimation

and is present even in the 0.11 Hz pure sinusoid computer-generated PPG signal [4]. The decreasing temporal resolution results in increased overestimation of the PRV parameters, and also in human PPGs [26,31]. However, the physiological cause related to the respiratory sinus arrhythmia can be significant due to the vagal actions and the oscillation of RRI.

Following a thorough prior review of the published literature, it can be concluded there is no unequivocal consensus on the interchangeability of PRV and HRV measures, or on the standard fiducial point of the PPG signal, in particular, for PAT calculation. In Fig. 2, it is clearly visible the average PAT values are strongly dependent upon the chosen reference point and they also depict a beat-to-beat oscillation [20]. Most of the investigations focus on technical aspects (such as bandwidth, temporal resolution, interpolation and detection algorithms) or the different measurement conditions (body position, activity or sensor position) without revealing a common mathematical root as a viable explanation.

The aims in present research are the comparison of the spread of beat-to-beat PAT values based on different PPG reference points; and associated to this, comparing the time domain, frequency domain as well as non-linear HRV and PRV parameters among healthy volunteers at rest with different breathing patterns. An additional goal is to identify a possible formalistic explanation for differences between RRI and PPI values, which may be paramount in minimizing these differences or in elucidating the physiological background. We use different breathing patterns since this may influence cardiopulmonary coupling as illustrated in [29] and in our previous paper [32] regarding HRV analysis.

## 2. Material and methods

### 2.1. The characteristics of the subjects and the study protocol

The present study was accepted by the Regional Research Ethics Committee (approval number: 7533-PTE-2018) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. A total of 81 healthy volunteers were enrolled in our study, which included 31 volunteers' control records from our former study (approval number: 7535-PTE-2019) using similar protocols. All participants received detailed information and signed a statement of consent. Each volunteer was a physically active individual, aged 21–34 years. None of the volunteers were on prescription medication during measurements. The data were finally analyzed from 35 volunteer recordings, of which 21 measurements contained the spontaneous breathing section (Table 1, Fig. 3).

Data acquisition was performed in a quiet room, at the Heart

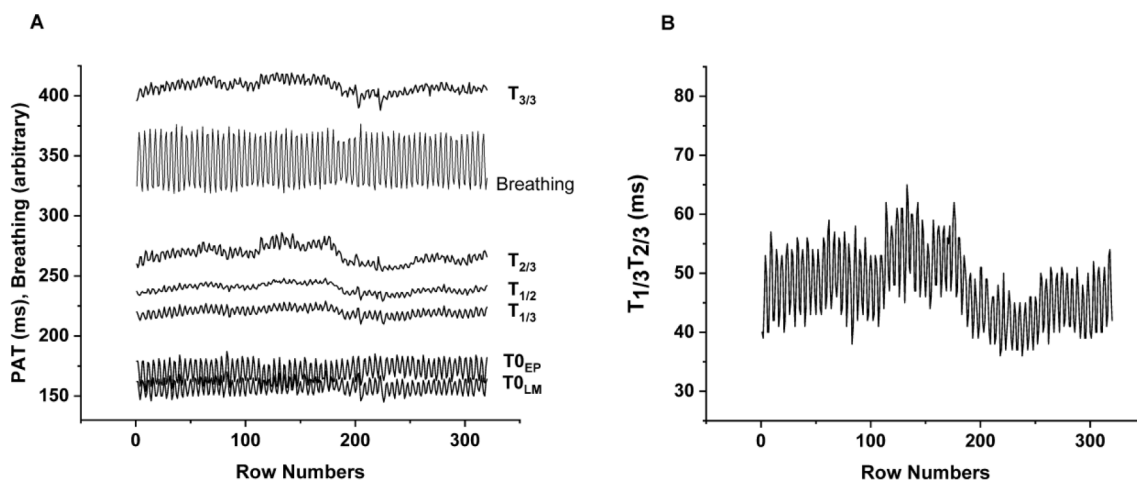


Fig. 2. (A) Time series of PATs calculated from different reference points: local minimum ( $T_{0_{LM}}$ ), extrapolated point ( $T_{0_{EP}}$ ), 1/3 height ( $T_{1/3}$ ), 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), 2/3 height ( $T_{2/3}$ ) of the ascending slope, local maximum ( $T_{3/3}$ ) and the breathing signal. (B) Time series of the time delay of 1/3 height to 2/3 height ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ) points. The breathing-related regular oscillation of the values is evident. Graphs illustrate the pulse arrival time values in ms of volunteer MF19970715 at 1:1 breathing ratio.



**Table 1**

Baseline characteristics of the selected volunteers. Data are expressed as mean ( $\pm$ standard deviation) or in absolute numbers.

n	35
Age (years)	25.4 ( $\pm$ 2.9)
Gender (#/#)	21 female / 14 male
Body height (cm)	174.4 ( $\pm$ 9.5)
Body weight (kg)	67.2 ( $\pm$ 13.2)

Institute, University of Pécs, and at the Zsigmondy Vilmos Spa Hospital of Harkány. Volunteers were asked not to consume caffeine-containing drinks, alcohol and not to smoke or eat at least two hours prior to the study. Previous research revealed an acute effect of GSM (Global System for Mobile Communications) handset emission on the autonomic nervous system [32], therefore, the use of cell phones was not allowed within this time interval.

All participants spent the orthostatic adaptation period in a supine position with 30° raised head, while they were equipped with the chest belt, ECG electrodes and PPG sensor. All were educated about the details of the study and the metronome-controlled breathing. Talking and movements were also prohibited during the measurements, since these actions can influence the HRV parameters and result in deterioration of the signals [33].

## 2.2. Data acquisition and pre-processing

300 s long records were acquired from each volunteer including the following breathing patterns: spontaneous breathing, inspiration paced (1:0), inspiration-expiration triggered at 1:1 temporal ratio as well as at 1:2 ratio controlled by two different frequencies courtesy of a digital “metronome”. The cycle length of the breathing was 4500 ms at each metronome-controlled breathing pattern. The order of the two last breathing patterns was randomly chosen by a coin toss for each participant. Spontaneous breathing pattern was included at sixteen individuals from the 2019 study and at five volunteers from the novel study.

Data were acquired using the BioSign HRV-Scanner plus Study version 3.05 (BioSign GmbH, Ottenhofen, Germany). ECG, PPG and respiratory signals were recorded simultaneously at 1 ms (ECG), 2 ms (PPG), and 20 ms (breathing signal) temporal resolution, respectively, and stored in 16-bit raw files. The self-adhesive standard Ag/AgCl ECG

electrodes were attached on the two sides of the upper chest (~Einthoven I.) and the right lower chest (right leg drive), the infrared transmissive PPG-sensor clip was attached to the right earlobe, and the respiratory sensor belt was positioned around the lower chest. Separate files were saved with different sampling intervals from the same simultaneous measurement and were off-line analysed using HRVScan\_Merge v3.2 software developed by the last author, L. Hejmel. This software was successfully used in a previous study [26]. Briefly, the software developed in Embarcadero Delphi 10.1 Berlin (Embarcadero Technologies, Inc., Austin, TX) with the package SDL Component Suite (Software Development Lohninger, Pressbaum, Austria), cubic spline interpolated the PPG and the breathing signals to 1 ms resolution [34] and merged all signals into a single phase-correct file for further processing and analysis. In order to suppress the high-frequency noise and interferences, besides the baseline wandering, a 21 ms wide, single-pass moving average filter with a rectangular window; and a symmetric 1000 ms trend removal based on the subtraction of the moving average of the preceding and subsequent 500 points (time domain “high-pass filter”) were applied, respectively, with the aim of improving the accuracy and precision of detection.

The signal quality, breathing rate and –ratio, and all reference points were visually examined. Only those records were accepted for further analysis in which the number of rejected beats (extrasystole or artefact) was two or less.

## 2.3. PAT analysis

Automatic PAT detection and analysis were performed by HRV-Scan\_Merge v3.2. The 1/2 height on the ascending slope (R-wave) was selected as the ECG reference point for starting PAT interval measurement. On the far end regarding the PPG signal, the following reference points were defined in each cardiac cycle: the local maxima (positive peak), the local minima (valley), the 1/3–1/2–2/3 amplitude points between the first two points on the ascending slope, and the intersections of the linear regression line thru the 2/3–1/2–1/3 points and the level of the local minima. The local maxima and preceding minima (positive and negative peaks) were identified by a simple sliding window comparing ( $\leq$  or  $\geq$ ) the amplitude of the points at  $\pm 1, 2, 4, 20$  and 50 ms distance to the midpoint of the window. In the event of a hit, another such window comes from the opposite direction of either local maximum or minimum and the middle of the two points is defined as the peak or valley, respectively. This process allows to find the symmetrical

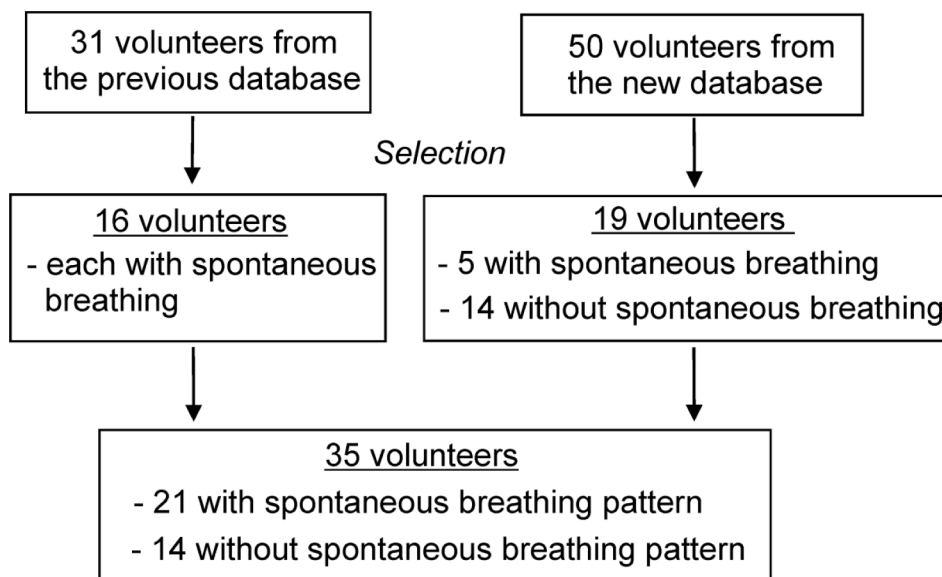


Fig. 3. The flow of inclusion and rejection in the study.

midpoint of a horizontal top/valley region instead of the first maximum or minimum point. The 1/3, 1/2 and 2/3 points are indicated by coming down from the peak and where the ordinate falls below the given fraction of the actual amplitude and is the abscissa at 1 ms temporal resolution. PAT was also calculated with the peak of the first derivative (Eq. (1)) and the peak of the (first) smooth derivative (Eq. (2)) of the PPG signal (Fig. 4).

$$a'(n) = \frac{a_1 - a_{-1}}{2h} \quad (1)$$

$$a'(n) = \frac{322(a_1 - a_{-1}) + 256(a_2 - a_{-2}) + 39(a_3 - a_{-3}) + 32(a_4 - a_{-4}) - 11(a_5 - a_{-5})}{1536h} \quad (2)$$

where  $a_x$  is the  $x_{th}$  amplitude value relative to the actual point ( $n$ ) of the PPG time series and the  $h$  represents the sampling interval of the signal. Mathematical details of the calculations of the smooth derivative can be found in reference [35].

The intra-beat time intervals between the corresponding  $T_{1/3}$  and  $T_{2/3}$  points were also computed, representing the steepness of the ascending slope of the PPG signal since derivative values are not inter-individually comparable due to the lack of calibration of the PPG signal (Fig. 4).

Relative precision (RP%, Eq. (3)) was calculated as the percentage of the SD and the mean of the given PAT values to compensate the different

average PATs at different PPG reference points.

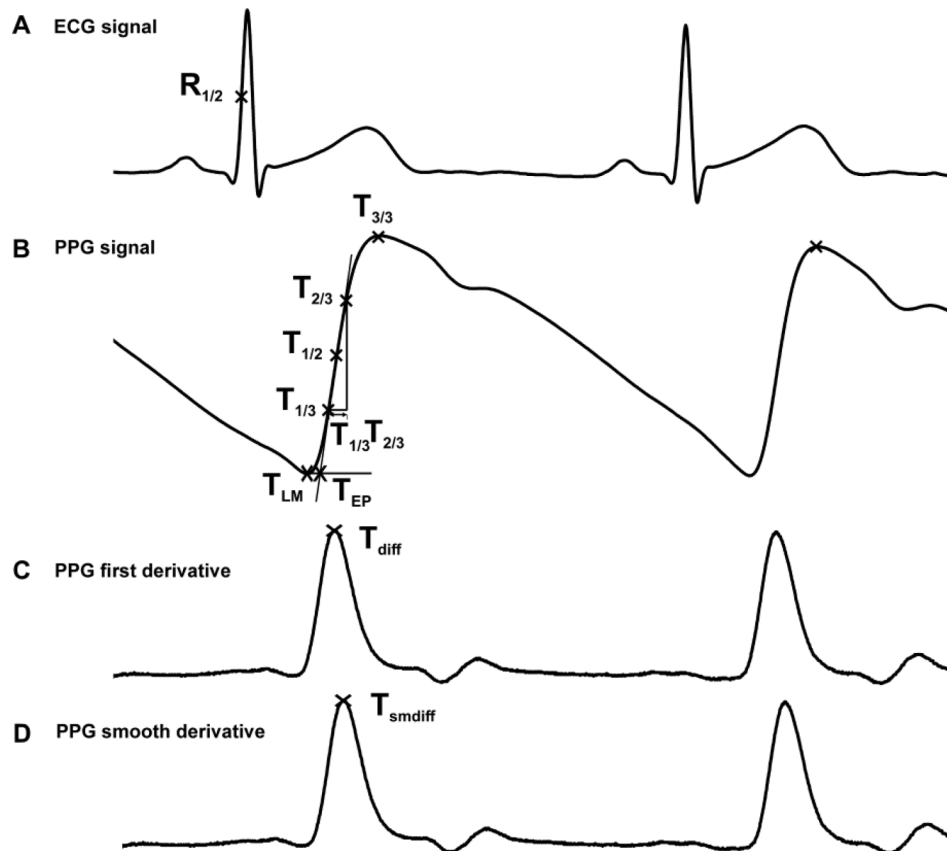
$$RP\% = SD/mean \times 100\% \quad (3)$$

#### 2.4. PRV versus HRV analysis

In consideration of HRV and PRV calculation, we used the fiducial points at the local 1/2-amplitude levels on the ascending slope, both at the ECG and PPG signals. The mean RRI (MeanNN), the standard deviation of RRIs (SDNN), the coefficient of variation (CV%=SDNN/MeanNN\*100 %), and the root mean square of successive RR-differences

(RMSSD) were calculated from the ECG- and PPG signals as standard time domain parameters using HRVScan\_Merge v 3.2. The MeanNN is the most resistant to noises with zero mean, whereas the beat-to-beat variability RMSSD is the most sensitive to noises and to the inaccuracy of fiducial point detection. The sensitivity of the two remaining variability parameters falls between.

The ECG- and PPG-derived low frequency power (LF) in  $ms^2$  and in normalized units (n.u.), high frequency power (HF,  $ms^2$  and n.u.), their quotient (LF/HF ratio) by Fast Fourier Transformation, (FFT through window width: 300 sec, overlap: 50 %), and nonlinear parameters: approximate entropy (ApEn) and sample entropy (SampEn) were



**Fig. 4.** (A) Reference point of the ECG at the 1/2 R-amplitude level on the ascending slope. (B) Reference points of the PPG: local minimum ( $T_{LM}$ ), extrapolated point ( $T_{EP}$ ), 1/3 height ( $T_{1/3}$ ), 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), 2/3 height ( $T_{2/3}$ ), 3/3 height ( $T_{3/3}$ ), and the local maximum ( $T_{3/3}$ ). (C, D) The peak of the derivative ( $T_{diff}$ ) and the smooth derivative ( $T_{smdiff}$ ) of the PPG signal (at this magnification, the latter two signals are seemingly identical).

computed by using Kubios HRV Standard 3.5.0 [36]. ApEn and SampEn measure the predictability and regularity of the signal. The default embedding dimension  $m = 2beats$  and the tolerance value  $r = 2 \times SD$  are used at the calculation of the ApEn and SampEn [36]. The ECG- and PPG derived HRV values were compared by the absolute value of their relative accuracy error (RAE, Eq. (4)) and the Bland-Altman analysis.

$$RAE = abs\left(\frac{X_{PRV} - X_{HRV}}{X_{HRV}} \times 100\%\right) \quad (4)$$

where  $X_{PRV}$  corresponds to the actual parameter from the PPG and  $X_{HRV}$  corresponds to the actual parameter from the ECG. The agreement was expressed by the Bland-Altman Ratio (BAR), according to the following equations (Eq 5–9). If the BAR is below 10 %, the agreement is excellent; if it is above 10 %, the agreement is moderate (10 % < BAR < 20 %) or insufficient (BAR > 20 %) [29].

$$Bias = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - x_i) \quad (5)$$

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - x_i - Bias)^2} \quad (6)$$

$$LoA = Bias \pm 1.96SD \quad (7)$$

$$AL = \pm \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{y_i + x_i}{2} \quad (8)$$

$$BAR = \frac{1.96SD}{1/n \sum_{i=1}^n (y_i + x_i)/2} \quad (9)$$

The  $x$  and  $y$  values represent the examined parameters derived from the ECG and PPG, respectively, in which  $n$  is the number of the measurement. Bias represents the mean difference from zero related to the reference values ( $x$ ) and SD is the standard deviation, the limits of agreement (LoA) is the interval within of which, 95 % of the measurements are located. AL represents the acceptance limit [37]. The 1.96 in the equations relates to the 95 % confidence interval of normal distribution, which was proved by Kolmogorov-Smirnov test at each parameter. OriginPro 2021 (OriginLab Corp., Northampton, MA) software was used for BAR calculation and for FFT.

### 3. Results

All recordings showed a normal sinus rhythm, and the respiration deftly followed the metronome. Not a single record was rejected due to poor signal quality, i.e., detached electrode, noise or interferences. After careful visual inspection of the records, 35 individuals with near-perfect detections were left for further analysis, 21 of whom also had an additional spontaneous breathing section (Fig. 3).

#### 3.1. Comparing the mean and the spreading of PAT values from different PPG reference points

The mean PAT values calculated from different reference points are in Table 2. The RP% of PAT was the smallest at the 1/2 PPG-amplitude

**Table 2**

The group-average PAT values (ms) related to different reference points of the PPG signal: local minimum ( $T_{0LM}$ ), extrapolated point ( $T_{0EP}$ ), 1/3 height ( $T_{1/3}$ ), 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), 2/3 height ( $T_{2/3}$ ) of the ascending slope, local maximum ( $T_{3/3}$ ), the peak of first derivative ( $T_{diff}$ ) and smooth derivative ( $T_{smdiff}$ ) of the PPG signal, at different breathing patterns: spontaneous breathing ( $n = 21$ ), single-paced (1:0) breathing ( $n = 35$ ), dual-paced for 1:2 ( $n = 35$ ) and 1:1 ( $n = 35$ ) inspiration/expiration ratio.

Breathing pattern	$T_{0LM}$ (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)
<b>Spontaneous</b>	131.94	154.59	186.84	201.86	219.20	324.84	198.40	195.44
<b>1:0</b>	132.16	158.67	188.91	203.30	219.38	322.36	200.82	198.29
<b>1:2</b>	134.30	161.30	192.98	207.75	224.78	332.47	203.89	201.28
<b>1:1</b>	133.38	161.59	193.98	209.11	226.49	337.26	205.54	202.92

heights and was also similar at the 1/3- and 2/3-heights whereas PAT at the local minimum showed the largest RP% (Tables 3-4).

On closer inspection of the graphs regarding PAT, a periodic fluctuation (e.g., see Fig. 2A) can be identified in the background of RP% values. According to our assumptions, spectral analysis showed a peak at 0.22 Hz, corresponding to the 4500 ms metronome breathing. After using cross-correlation of the spectra of PATs and RRIs (from the ECG), we found a strong association between PAT and respiratory sinus arrhythmia (Fig. 5), the Spearman rank correlation was  $r = 0.73$  ( $p < 0.001$ ). A possible physiological explanation of the phenomenon can be found in the Discussion.

### 3.2. PRV versus HRV analysis

#### 3.2.1. Time domain parameters

The breathing pattern group average RAE was below 5 % at each time domain parameters, except at the RMSSD in 1:2 breathing (Table 5). Based on BAR assessment, the strongest agreement between HRV and PRV analysis was found at the MeanNN (Fig. 6), the agreement was excellent also at the SDNN and CV%. In the case of the RMSSD, BAR showed a good agreement at spontaneous, 1:2, and 1:1 breathing patterns, yet just a moderate agreement at single-paced breathing (Table 6).

#### 3.2.2. Frequency domain and nonlinear parameters

The RAE was below 5 % for all breathing patterns in the case of LF ( $ms^2$ ), HF (n.u.), and the nonlinear parameters (APEn, SampEn). RAE% regarding the LF (n.u.) was acceptable in 3 of 4 breathing ratios; it was just slightly above 5 % at 1:2 breathing. The high frequency power ( $ms^2$ ) shows the highest RAE (Table 7). The RAE% of LF/HF ratio was below 5 % just in spontaneous respiration. Tables 8 and 9 contain the results of Bland-Altman analysis. Based on BAR, an excellent agreement was found between the ECG- and PPG-derived HF (n.u.) and ApEn at each breathing patterns, and the match was also excellent at LF (n.u) except just at 1:1 breathing, where it was moderate. In the case of SampEn, BA found excellent agreement except at 1:2 breathing, where a moderate agreement was proved. The agreement was moderate mostly by HF ( $ms^2$ ) and LF/HF ratio, and insufficient (20 %  $\leq$ ) by HF ( $ms^2$ ) at 1:2, and by LF/HF ratio at 1:2 and 1:1 respiration ratio.

## 4. Discussion

The present study had two primary objectives: contrasting the HRV (PRV) parameters from the PPG and from the gold standard ECG signal; and comparing the RP% of the PAT values from eight different fiducial points of the PPG signal. The difference of PRV versus HRV parameters is due to the beat-to-beat oscillation of PAT or else: the PPI equals the actual RRI plus the corresponding PAT value minus the preceding PAT value (Fig. 7 A). Thus, the difference of PRV and HRV parameters can be mathematically traced back to the physiological and artificial beat-to-beat fluctuation of PAT, including technical factors such as signal distortions due to unidentical filters, dissimilar temporal resolution or different detection algorithms for PPG and ECG channels. Differences in consecutive PATs fluctuate with the same frequency as respiration (Fig. 7 B).

**Table 3**

Relative precision (RP%) of the PAT values, calculated by the different reference points, depending on breathing patterns. The n is the number of volunteers in the particular groups, local minimum ( $T_{0LM}$ ), extrapolated point ( $T_{0EP}$ ), 1/3 height ( $T_{1/3}$ ), 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), 2/3 height ( $T_{2/3}$ ) of the ascending slope, local maximum ( $T_{3/3}$ ), peak of derivate ( $T_{diff}$ ) and smooth derivate ( $T_{smdiff}$ ) of the PPG signals, at spontaneous, single-paced (1:0) breathing, dual-paced for 1:2, and 1:1 inspiration interval/expiration interval ratio breathing.

Breathing pattern	n	$T_{0LM}$ (%)	$T_{0EP}$ (%)	$T_{1/3}$ (%)	$T_{1/2}$ (%)	$T_{2/3}$ (%)	$T_{3/3}$ (%)	$T_{diff}$ (%)	$T_{smdiff}$ (%)	Average (%)
Spontaneous	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
Average		7.14	3.77	2.56	2.49	2.59	5.05	3.33	3.46	3.80

**Table 4**

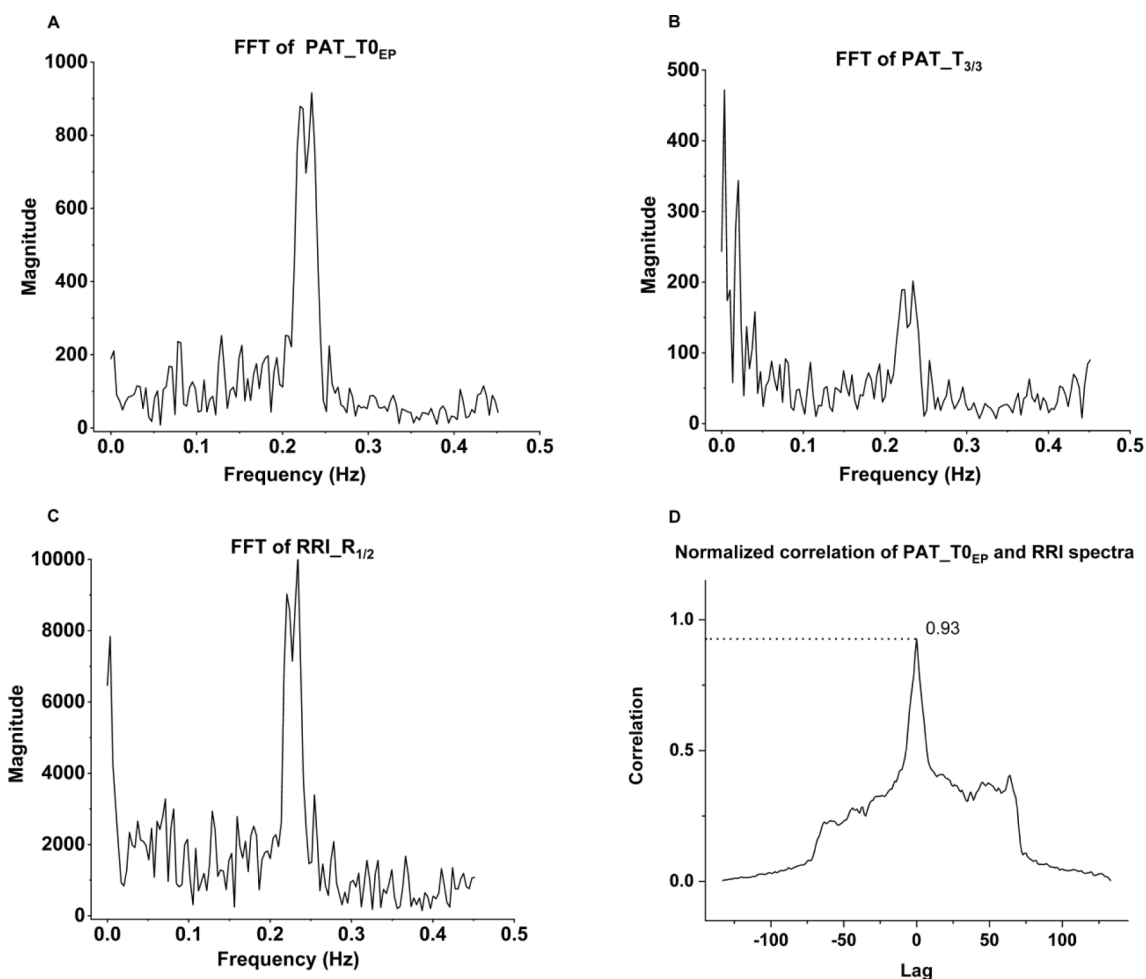
The time interval ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ) between the 1/3 and the 2/3 height of the ascending slope of the PPG signal at different breathing patterns and its relative precision (RP%): spontaneous, single-paced (1:0), dual-paced breathing for 1:2, and 1:1 inspiration time/expiration time ratio.

Breathing pattern	$T_{1/3}T_{2/3}$ (ms)	RP% (%)
Spontaneous	32.36	9.71
1:0	30.47	7.51
1:2	31.80	7.88
1:1	32.51	8.42
Average	31.79	8.38

**Table 5**

The average relative accuracy error (RAE, %) of the time domain parameters during different breathing patterns. The values of RAE < 5 % are in bold italics.

Breathing pattern	RAE-MeanNN (%)	RAE-SDNN (%)	RAE-CV% (%)	RAE-RMSSD (%)
Spontaneous	<i>&lt;0.001</i>	<b>1.93</b>	<b>1.93</b>	<b>4.28</b>
1:0	<i>&lt;0.001</i>	<b>2.80</b>	<b>2.79</b>	<b>4.23</b>
1:2	<i>&lt;0.001</i>	<b>3.45</b>	<b>3.46</b>	5.32
1:1	<i>&lt;0.001</i>	<b>2.84</b>	<b>2.84</b>	<b>4.41</b>



**Fig. 5.** (A) Fast Fourier-transformation (FFT) of the beat-to-beat PATs calculated from the extrapolated point ( $T_{0EP}$ ) at 1:1 breathing; (B) FFT of the beat-to-beat PATs from the local maxima ( $T_{3/3}$ ); (C) FFT of the mean RRI from the ECG. (D) The cross-correlation of the spectra of PATs (from  $T_{0EP}$ ) and RRIs from ECG proves the strong association of PAT to respiratory sinus arrhythmia. The dotted line indicates the position of the ordinate. Data from volunteer BB\_19990219 with 1:1 breathing.

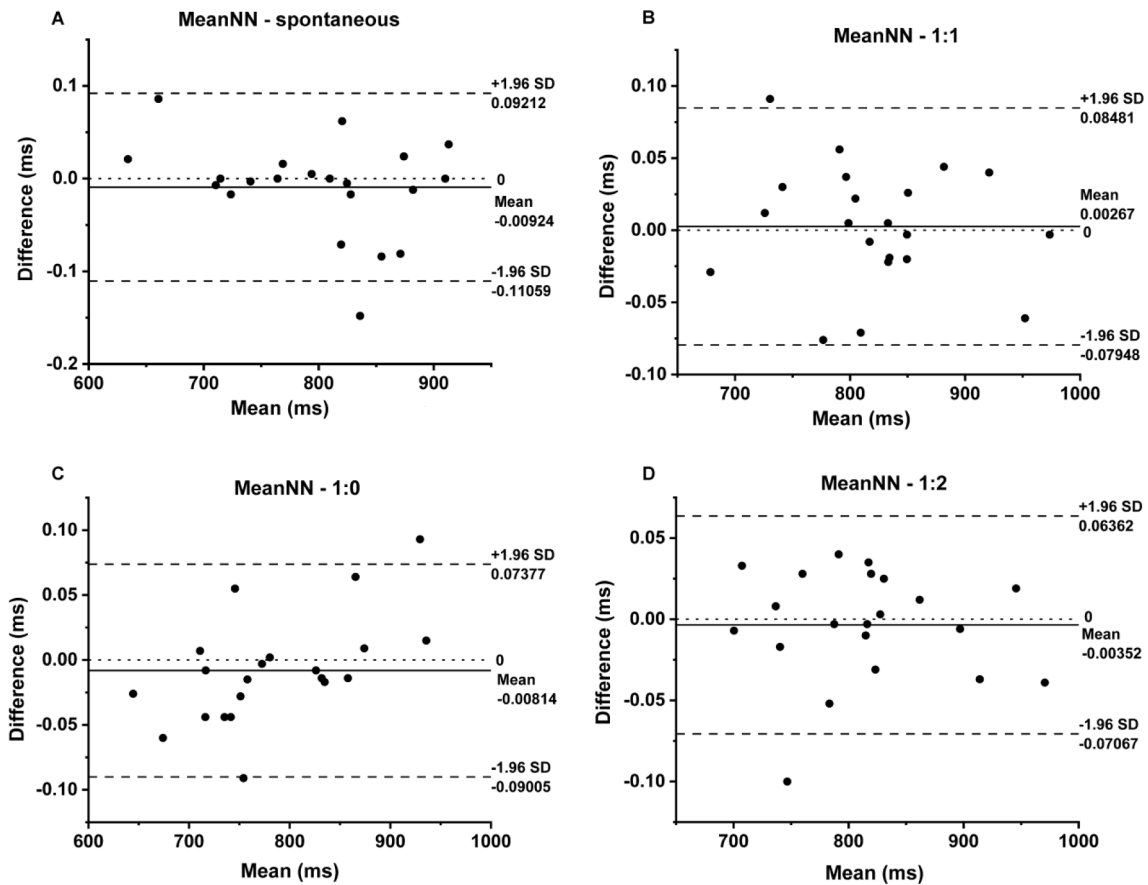


Fig. 6. Comparing the ECG and PPG derived MeanNN of 21 individuals by Bland-Altman plot at different breathing patterns: spontaneous (A), single-paced 1:0 (B), 1:2 breathing ratio (C), and 1:1 breathing ratio (D). Dashed lines – LoA; dotted line – zero; solid line – the mean difference (Bias).

Table 6

The number of subjects (n), and the mean of the time domain values from the ECG and the PPG signals (MeanNN, SDNN, CV, RMSSD) and their Bland-Altman Ratio (BAR, %), at different breathing patterns: spontaneous, single-paced (1:0), 1:2 and 1:1 breathing ratio. If BAR < 10 %, the agreement is excellent (in bold italics).

Breathing pattern	n	ECG-MeanNN (ms)	PPG-MeanNN (ms)	BAR (%)	ECG-SDNN (ms)	PPG-SDNN (ms)	BAR (%)	ECG-CV (%)	PPG-CV (%)	BAR (%)	ECG-RMSSD (ms)	PPG-RMSSD (ms)	BAR (%)
Spontaneous	21	797.75	797.76	<b>0.01</b>	51.48	52.42	<b>2.73</b>	6.44	6.56	<b>2.67</b>	37.32	38.74	<b>5.23</b>
1:0	35	836.21	836.22	<b>0.02</b>	51.63	52.95	<b>7.14</b>	6.24	6.4	<b>6.33</b>	46.4	48	10.48
1:2	35	869.11	869.1	<b>0.02</b>	52.24	53.81	<b>5.56</b>	6.03	6.21	<b>5.2</b>	48.47	50.56	<b>9.03</b>
1:1	35	880.54	880.54	<b>0.01</b>	54.43	55.94	<b>4.96</b>	6.19	6.36	<b>4.9</b>	53.49	55.48	<b>7.53</b>

Table 7

The average relative accuracy error (RAE, %) of the frequency domain and nonlinear parameters during different breathing patterns. The LF (low frequency power) and HF (high frequency power) expressed in  $ms^2$  and in n.u. were compared by RAE in % units. ApEn – approximate entropy, SampEn – sample entropy. RAE values below 5% are in bold italics.

Breathing pattern	RAE-LF ( $ms^2$ ) (%)	RAE-LF (n.u.) (%)	RAE-HF ( $ms^2$ ) (%)	RAE-HF (n.u.) (%)	RAE-LF/HF (%)	RAE-ApEn (%)	RAE-SampEn (%)
Spontaneous	<b>3.16</b>	<b>2.10</b>	5.54	<b>1.72</b>	<b>3.27</b>	<b>2.12</b>	<b>3.32</b>
1:0	<b>4.02</b>	<b>4.97</b>	9.73	<b>2.71</b>	6.71	<b>2.19</b>	<b>3.23</b>
1:2	<b>4.06</b>	5.54	11.59	<b>2.37</b>	7.47	<b>2.33</b>	<b>3.98</b>
1:1	<b>3.97</b>	<b>4.85</b>	9.90	<b>1.99</b>	6.12	<b>2.37</b>	<b>3.73</b>
Average	<b>3.80</b>	<b>4.36</b>	9.19	<b>2.20</b>	5.89	<b>2.25</b>	<b>3.56</b>

Due to many advantages described in the introduction, today PRV analysis is the focus of research interest. In the present study, we found excellent agreement at the mean heart rate/pulse rate calculation due to the inborn averaging of noises with zero mean. Standard time domain parameters similarly presented a good agreement in most cases. In addition to the selection of the most stable PPI  $T_{1/2}$  reference point, the

firm low-pass filtering by a moving average filter also contributed to this via reducing the jitter by high-frequency noises.

Nonetheless, there is no unequivocal consensus regarding the equivalence with the PPG versus ECG-based PRV/HRV analysis. Based on our results, selecting the  $\frac{1}{2}$  amplitude point for PPI calculation and using appropriate sampling frequency, the PPG-derived HRV (PRV)

**Table 8**

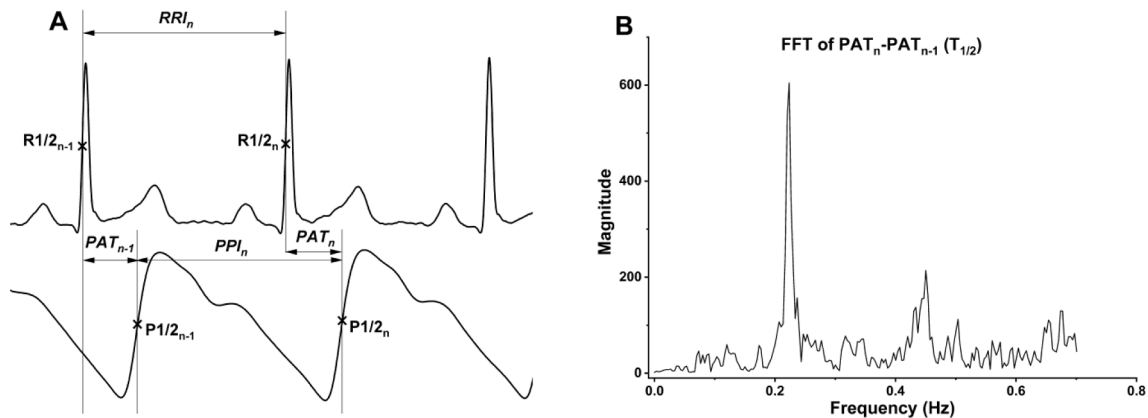
The number of subjects (n), and the mean values of the frequency domain parameters from the ECG and the PPG signals, and their Bland-Altman Ratio (BAR, %), at different breathing patterns: spontaneous, single-paced (1:0), 1:2 and 1:1 breathing ratio. If BAR < 10 %, the agreement is excellent (in bold italics). The LF (low frequency power) and HF (high frequency power) are expressed both in  $\text{ms}^2$  and in n.u. (normalized unit).

Breath. pattern	n	ECG-LF ( $\text{ms}^2$ )	PPG-LF ( $\text{ms}^2$ )	BAR (%)	ECG-LF (n.u.)	PPG-LF (n.u.)	BAR (%)	ECG-HF ( $\text{ms}^2$ )	PPG-HF ( $\text{ms}^2$ )	BAR (%)	ECG-HF (n.u.)	PPG-HF (n.u.)	BAR (%)
Spont.	21	1124.6	1161.43	<i>10.13</i>	54.74	53.83	<b>4.34</b>	834.41	883.82	<i>13.27</i>	46.93	47.63	<b>3.02</b>
1:00	35	424.66	443.05	<b>9.48</b>	26.94	25.61	<b>9.65</b>	1579.85	1704.98	<i>16.57</i>	73.28	74.97	<b>5.11</b>
1:2	35	449.92	467.39	<i>11.11</i>	27.29	25.94	<b>9.74</b>	1499.47	1644.20	<i>20.51</i>	72.98	74.35	<b>3.48</b>
1:1	35	444.06	462.49	<i>10.81</i>	23.33	22.26	<i>11.16</i>	2023.27	2177.67	<i>16.96</i>	76.63	77.78	<b>3.46</b>
Average		610.82	633.59	<i>10.38</i>	33.08	31.91	<b>8.72</b>	1484.25	1602.67	<i>16.83</i>	67.46	68.68	<b>3.77</b>

**Table 9**

The number of subjects (n), and the mean values of the LF/HF ratio (LF- low frequency power; HF-high frequency power) and nonlinear parameters from the ECG and the PPG signals and their Bland-Altman Ratio (BAR, %), at different breathing patterns: spontaneous, single-paced (1:0), 1:2 and 1:1 breathing ratio. If BAR < 10 %, the agreement is excellent (in bold italics). ApEn – approximate entropy, SampEn – sample entropy.

Breathing pattern	n	ECG-LF/HF ratio	PPG-LF/HF ratio	BAR (%)	ECG-ApEn	PPG-ApEn	BAR (%)	ECG-SampEn	PPG-SampEn	BAR (%)
Spontaneous	21	2.63	2.56	<b>9.30</b>	1.08	1.08	<b>5.31</b>	1.57	1.57	<b>8.13</b>
1:0	35	0.38	0.36	<i>15.46</i>	1.04	1.03	<b>5.69</b>	1.49	1.46	<b>7.56</b>
1:2	35	0.45	0.42	<i>22.61</i>	1.07	1.07	<b>5.94</b>	1.59	1.57	<b>10.09</b>
1:1	35	0.36	0.33	<i>24.51</i>	1.01	1.00	<b>6.01</b>	1.47	1.46	<b>9.00</b>
Average		0.96	0.92	<i>17.97</i>	1.05	1.05	<b>5.54</b>	1.53	1.52	<b>8.89</b>



**Fig. 7.** (A) The reference points of the ECG ( $R_{1/2n}$ ) and the PPG signal ( $P_{1/2n}$ ) for  $PAT_n$  calculation, in which n is the serial number of the heart cycle.  $RRI_n$  represents the R-R intervals while the  $PPI_n$  represents the PP-intervals.  $PPI_n$  can be calculated as  $RRI_n - PAT_{n-1} + PAT_n$ . (B) The Fast Fourier-Transformation of the sequential PAT differences (FFT of  $PAT_n - PAT_{n-1}$ ). Please note the first harmonic at 0.44 Hz in addition to the fundamental breathing frequency due to the asymmetric inspiration-expiration interval.

calculation is comparable to the gold standard ECG among healthy individuals at resting conditions; however, the beat-to-beat parameter RMSSD is slightly inferior in accuracy. According to the BAR, the MeanNN, SDNN, CV and RMSSD at spontaneous, 1:2 and 1:1 breathing ratio showed excellent agreement. The BAR of the RMSSD was slightly above 10 % (10.48 %, moderate) exclusively at single-paced breathing. Increased RMSSD on paced breathing indicates the enhanced vagal modulation (Table 6) in accordance with Chen et al. [38]. The agreement was acceptable in most cases of frequency domain values, except HF ( $\text{ms}^2$ ) in 1:2 breathing and LF/HF ratio in each respiration patterns. In contrast to time domain parameters, the frequency domain parameters can be extracted less accurately from the PPG signal according to the BARs (Table 8 and 9). Agreement was better in LF and HF normalized units (n.u.). Deterioration of agreement can be observed at the paced breathing patterns. Among nonlinear parameters, ApEn showed excellent agreement, whereas SampEn was slightly inferior.

Low-pass filtering the PPG signal can improve the signal-to-noise ratio, thus, reduce the jitter of the fiducial point; on the other hand, it

can also introduce a distortion in PPG morphology, which can affect the localization of the fiducial point. Mejia-Mejia et al. recommended a zero phase low pass IIR (infinite impulse response) digital filter and a lower cut-off frequency for improved PRV calculation [39]. The zero phase implementation is important to assure symmetrical distortions on rising and falling edges and to avoid signal delay; however, this cannot be realized during real time analysis. One should consider the entire signal chain from the sensor to the heart cycle detection in order to achieve true PAT values, considering the different group delays at different filter characteristic, order and corner frequency including the signal slope [40]. The other strength of the citation [39] is the identical filtering of the ECG and PPG signal with the test filters, minimizing unequal signal delay of the two channels; however, the preceding filters were different to the ECG and PPG signal, and also the spectral composition is different, resulting in some (probably negligible) relative phase distortion. In the present study, the same moving average filtering was applied on the ECG and PPG signals, which is an ideal time domain filter with linear phase, causing minimal and symmetrical distortion. It is optimal in reducing

random noise yet still provides a sharp step response preserving signal morphology. With appropriate width, its first notch can be adjusted to nearly 50 Hz, so it also can act as a satisfactory AC interference filter [41]. The design of the moving average filter is significantly easier and its behaviour is more predictable when compared to IIR filters. Additionally, it requires less computational precision without compromising stability. The same can be stated regarding the applied trend removal filter.

Chen et al. [38] investigated the role of the actual sympathovagal balance in the difference between the PRV and HRV parameters. The calculated parameters were compared at spontaneous, paced breathing at 0.25 Hz, and at breath hold. They explained that the shift in sympathovagal balance affects blood pressure (BP), and this change can be measured through the PTT and PAT. Thus, the differences between the PRV and the HRV can be due to the physiological variability of the PAT and PTT. On the other hand, the adaptation to a new respiratory state during the paced respiration can affect the autonomic nervous system, which was more pronounced in the short-range (3 min) recordings. This latter characteristic can explain the jump following the spontaneous respiration stage with monotonously increasing RMSSD regarding metronome breathing in our results (Table 6).

In the present study, we investigated the beat-to-beat fluctuations of PAT calculated from different fiducial points, and the steepness of the ascending slope of the PPG signal, shown in Fig. 7. Our results confirmed that the calculated PATs depicted the lowest RP% at 1/2 height of the ascending slope (Table 3). This point is the most resistant to external influences: environmental noise, motion artefacts and/or cold extremities. The location of  $T_{1/2}$  is on the steepest part of the ascending slope, thus the alterations in the shape or a jitter along the amplitude results in a minimal difference in timing. PAT values show an oscillation which is the most pronounced at the base point of the PPG signal and gradually decreases on the ascending slope; however, it increases again at the peak. The oscillation of  $T_{0LM}$  and  $T_{0EP}$  values appears fairly regular with the suspicion of respiratory coupling, which can be proved by FFT and correlation (Fig. 5). The smallest fluctuation at the  $T_{1/2}$  point entitles it

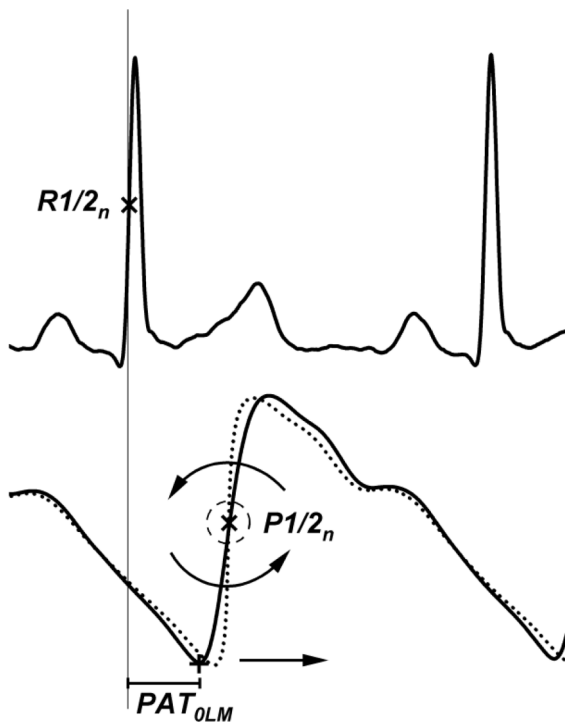


Fig. 8. Illustration of the inverse changes in the PAT and the steepness of the ascending slope of the PPG signal assuring a relatively fixed region at the  $T_{1/2}$  point (“hinge”). The excessive skew provides better visibility.

to the relatively most fixed point (“hinge”) of the front of the PPG signal, around which the ascending slope “swings” in synchrony with the respiration. This can be explained by the inversely proportional changes regarding the  $T_{0LM}$  point and the  $T_{1/3}T_{2/3}$  interval; in other words, the respiratory oscillation of  $T_{0LM}$  is partially compensated by the inversely proportional steepness of the ascending slope as illustrated in Fig. 8 (longer PAT – shorter  $T_{1/3}T_{2/3}$ ). Breathing-synchronous intrathoracic pressure changes influence the preload of the left ventricle, hence, both the PAT and the ramp of the PPG signal. Contal et al. [42] found a strong negative correlation of PAT (R-peak to  $T_{1/2}$ ) and oesophageal pressure among healthy volunteers during spontaneous breathing. One explanation can be the reduced filling of the left ventricle during inspiration with consequently reduced blood pressure, thus longer PAT and more rapid increase of the pulse wave; and vice versa upon expiration; however, it requires experimental verification.

In spite of the compensation effect of the steepness, the PAT oscillation at the peak point  $T_{3/3}$  is increasing (Table 3), however, not symmetrically around the “hinge” or  $T_{1/2}$  point: its RP% is between the  $T_{1/2}$  and the  $T_{0LM}/T_{0EP}$  points. This is partially because of augmented coupling to breathing (Fig. 5B) and, on the other hand, due to motion/detection artefacts since the mild slope and the higher sensitivity of the peak region to noises, as discussed above. The latter one is reflected by the mildly elevated spectral components other than the respiration frequency (Fig. 5B). Since PAT is inversely proportional to the BP [21,43], its pulse wave velocity component can be shortened even within a heart cycle during the pulse propagation approaching the systolic peak level, which can result in the augmented fluctuation of  $T_{3/3}$ -based PAT. In order to prove or reject this explanation, a multisite-multipoint PPG analysis with continuous (invasive) BP monitoring is required.

In a recent study, Bachler et al. [43] investigated the effect of metronome-controlled slow breathing on blood pressure via PAT calculation. They found a statistically significant increase in pulse arrival times during the slow breathing exercise. The difference can be partially explained by the breathing protocol they implemented (slow breathing exercise, 6–8 bpm, 0.1–0.13 Hz), and the 15 min duration of the recording. Both of these aspects can lead to a decrease in the heart rate and the blood pressure, which is reflected in the PAT values. They calculated the PATs from the local minimum of the ascending slope of the PPG, which is more likely to represent the breathing synchronous changes.

Future papers based on this “ $-PAT_{n-1} + PAT_n$ ” theory may elucidate physiological relations, considering that the difference of RRI and PPI is purely dependent upon two consecutive PAT values occurring within circa one sec. The research on HRV-PRV comparisons is to focus only on rapid hemodynamic changes due to mainly parasympathetic actions, as learned from HRV analysis, since sympathetic or humoral changes cannot act so quickly [6].

## 5. Conclusion

The interchangeability of HRV and PRV parameters is still a matter of debate, as reflected by the vast number of scientific papers. The major finding in present investigation is the formalistic explanation of the inherent difference of instantaneous RRI and PPI, namely,  $PPI_n = RRI_n - PAT_{n-1} + PAT_n$ . Another important finding is the recognition and proof of the oscillating nature of PAT values, most likely coupled to breathing. This oscillation is the highest in amplitude at the base point of the PPG signal while minimal at its  $1/2$  height on the ascending slope, as our study confirmed the results in the previous literature. Theoretically, we attribute this phenomenon due to inversely proportional changes in PAT and the slope of PPG signal ( $T_{1/3}T_{2/3}$  interval), which latter one compensates for the corresponding PAT changes. These facts elicit new considerations regarding future research: the HRV-PRV difference depends on just two consecutive PAT values; hence, one should focus on the elimination or the correction of short-range (beat-to-beat) hemodynamic actions in order to approximate PRV to the gold standard HRV

measures. The second concept is related to selecting the PPG fiducial point for PRV analysis: PAT oscillation is the lowest at its  $\frac{1}{2}$  amplitude level; therefore, consecutive PAT difference is expected to be the minimal at this point, resulting in the PPI closest to the corresponding RRI. The third issue is to use the measure of this oscillation as a novel, non-invasive clinical parameter for e.g. vascular compliance or just simply extracting the breathing rate. The fourth concept is to integrate the above recognition into comprehensive PPG signal models/simulations or physiological explanations. The fifth consequence is that RRI and PPI differences can never be entirely eliminated purely by DSP methods. PPG signal arrives later to the sensor, and this delay is oscillating, wherever one measures the PPIs.

Regarding the PAT calculation, the local minimum ( $TO_{LM}$ ) and the extrapolated point ( $TO_{EP}$ ) may better reflect physiological changes related to respiration, which requires further verification. When the focus of interest is on the respiration-related oscillation of PAT, these reference points are preferable. On the other hand, when a less variable PAT value is required, as in blood pressure estimation, then  $T_{1/2}$ -based PAT may be the optimal due to its inherently small SD and its resistance to environmental or procedural noises.

In the present study, the time domain PRV parameters based on the  $\frac{1}{2}$  amplitude of the PPG signal showed an excellent agreement with the corresponding ECG-based time domain parameters among healthy volunteers at rest, according to RAE and BAR, regardless of the breathing pattern. Only the RMSSD at single-paced respiration showed a borderline (excellent-moderate) match. The frequency domain parameters are less reproducible from the same PPI tachogram and are more sensitive during paced breathing with the exception of HF in n.u. The ApEn based on the PPG signal is more accurate contrasting to the SampEn, however, both of them can be acceptable by RAE and BAR. In addition to the appropriate sampling frequency and the efficient moving average filtering, the choice of the  $1/2$  height point of the PPG signal as a reference likely contributed to this good agreement.

## Funding

University of Pécs, Medical School, Hungary provided financial support for the instrumentation without any other involvement in the study.

## CRedit authorship contribution statement

**Bella Eszter Ajtay:** Formal analysis, Investigation, Data curation, Writing – original draft. **Szabolcs Béres:** Formal analysis, Investigation, Data curation, Writing – review & editing. **László Hejjele:** Conceptualization, Methodology, Software, Validation, Resources, Writing – review & editing, Supervision, Funding acquisition.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Data availability

The authors do not have permission to share data.

## References


- [1] Y. Liu, H. Wang, W. Zhao, M. Zhang, H. Qin, and Y. Xie, "Flexible, stretchable sensors for wearable health monitoring: Sensing mechanisms, materials, fabrication strategies and features," *Sensors* (Switzerland), vol. 18, no. 2. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 645, Feb. 22, 2018. doi: 10.3390/s18020645.
- [2] A. M. Bouts, L. Brackman, E. Martin, A. M. Subasic, and E. S. Potkanowicz, "The Accuracy and Validity of iOS-Based Heart Rate Apps During Moderate to High Intensity Exercise," *Int J Exerc Sci*, vol. 11, no. 7, pp. 533–540, 2018, Accessed: Sep. 06, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC5841680/.
- [3] J. A. Bunn, J. W. Navalta, C. J. Fountaine, and J. D. Reece, "Current State of Commercial Wearable Technology in Physical Activity Monitoring 2015–2017.," *Int J Exerc Sci*, vol. 11, no. 7, pp. 503–515, 2018, Accessed: Sep. 06, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC5841672/.
- [4] S. Béres, L. Holczer, L. Hejjele, 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* 19 (5) (2019) 232–240, <https://doi.org/10.2478/msr-2019-0030>.
- [5] B. Bent, J.P. Dunn, Optimizing sampling rate of wrist-worn optical sensors for physiologic monitoring, *J. Clin. Transl. Sci.* 5 (1) (2021) 1–8, <https://doi.org/10.1017/cts.2020.526>.
- [6] L. Hejjele, I. Gál, Heart rate variability analysis, *Acta Physiol. Hung.* 88 (3–4) (Sep. 2001) 219–230, <https://doi.org/10.1556/APhysiol.88.2001.3-4.4>.
- [7] C.M.A. van Ravenswaaij-Arts, L.A.A. Kollee, J.C.W. Hopman, G.B.A. Stoeltinga, H. P. van Geijn, Heart rate variability, *Annals of Internal Medicine* 118 (6) (1993) 436–447, <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00008>.
- [8] R.E. Kleiger, J.P. Miller, J.T. Bigger, A.J. Moss, Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, *The American Journal of Cardiology* 59 (4) (Feb. 1987) 256–262, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90795-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90795-8).
- [9] R.M. Carney, J.A. Blumenthal, P.K. Stein, L. Watkins, D. Catellier, L.F. Berkman, S. M. Czajkowski, C. O'Connor, P.H. Stone, K.E. Freedland, Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction, *Circulation* 104 (17) (2001) 2024–2028, <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012606.04408.df>.
- [10] U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal, C.M. Lim, J.S. Suri, Heart rate variability: a review, *Med Bio Eng Comput* 44 (12) (2006) 1031–1051, <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.
- [11] F. Sessa, V. Anna, G. Messina, G. Cibelli, V. Monda, G. Marsala, M. Ruberto, A. Biondi, O. Cascio, G. Bertozzi, D. Pisanelli, F. Maglietta, A. Messina, M. P. Mollica, M. Salerno, Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death, *Aging* 10 (2) (2018) 166–177, <https://doi.org/10.18632/aging.101386>.
- [12] M. Ghamari, A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care, *International Journal of Biosensors & Bioelectronics* 4 (4) (2018) 195, <https://doi.org/10.15406/ijbsbe.2018.04.00125>.
- [13] J. Allen, Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement, *Physiol. Meas.* 28 (3) (2007) R1–R39, <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/3/R01>.
- [14] T. Tamura, Y. Maeda, M. Sekine, M. Yoshida, Wearable photoplethysmographic sensors—past and present, *Electronics* 3 (2) (Apr. 2014) 282–302, <https://doi.org/10.3390/ELECTRONICS3020282>.
- [15] A.A. Alian, K.H. Shelley, Photoplethysmography, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 28 (4) (2014) 395–406, <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.08.006>.
- [16] E.D. Chan, M.M. Chan, M.M. Chan, Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations, *Respir. Med.* 107 (6) (2013) 789–799, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.004>.
- [17] J. L. Moraes, M. X. Rocha, G. G. Vasconcelos, J. E. Vasconcelos Filho, V. H. C. de Albuquerque, and A. R. Alexandria, "Advances in photoplethysmography signal analysis for biomedical applications," *Sensors* (Switzerland), vol. 18, no. 6. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 1894, Jun. 09, 2018. doi: 10.3390/s18061894.
- [18] S. Rajala, T. Ahmaniemi, H. Lindholm, and T. Taipalus, "Pulse arrival time (PAT) measurement based on arm ECG and finger PPG signals - Comparison of PPG feature detection methods for PAT calculation," in: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, Sep. 2017, pp. 250–253. doi: 10.1109/EMBC.2017.8036809.
- [19] S. Rajala, H. Lindholm, T. Taipalus, Comparison of photoplethysmogram measured from wrist and finger and the effect of measurement location on pulse arrival time, *Physiol. Meas.* 39 (7) (Aug. 2018), 075010, <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aac7ac>.
- [20] L. Hejjele, S. Béres, Comment on 'Pulse rate variability in cardiovascular health: A review on its applications and relationship with heart rate variability', *Physiol. Meas.* 42 (1) (Feb. 2021), 018001 <https://doi.org/10.1088/1361-6579/abd332>.
- [21] C. El-Hajj, P.A. Kyriacou, A review of machine learning techniques in photoplethysmography for the non-invasive cuff-less measurement of blood pressure, *Biomed. Signal Process. Control* 58 (2020) 101870, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.101870>.
- [22] R.-C. Peng, X.-L. Zhou, W.-H. Lin, Y.-T. Zhang, Extraction of heart rate variability from smartphone photoplethysmograms, *Comput. Math. Methods Med.* 2015 (2015) 1–11, <https://doi.org/10.1155/2015/516826>.
- [23] X. Chen, T. Chen, F. Luo, J. Li, Comparison of valley-to-valley and peak-to-peak intervals from photoplethysmographic signals to obtain heart rate variability in the sitting position, in: *Proceedings of the 2013 6th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics 2013*, 2013, pp. 214–218, <https://doi.org/10.1109/BMEI.2013.6746936>.
- [24] E. Peralta, J. Lazaro, R. Bailon, V. Marozas, E. Gil, Optimal fiducial points for pulse rate variability analysis from forehead and finger photoplethysmographic signals, *Physiol. Meas.* 40 (2) (Feb. 2019), 025007, <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ab009b>.
- [25] M.D. Pelaez-Coca, A. Hernando, J. Lazaro, E. Gil, Impact of the PPG Sampling Rate in the Pulse Rate Variability Indices Evaluating Several Fiducial Points in Different Pulse Waveforms, *IEEE J. Biomed. Health. Inf.* 26 (2) (2022) 539–549, <https://doi.org/10.1109/JBHI.2021.3099208>.



- [26] S. Béres, L. Hejjele, The minimal sampling frequency of the photoplethysmogram for accurate pulse rate variability parameters in healthy volunteers, *Biomed. Signal Process. Control* 68 (Jul. 2021), 102589, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102589>.
- [27] E. Mejía-Mejía, J.M. May, P.A. Kyriacou, Effects of using different algorithms and fiducial points for the detection of interbeat intervals, and different sampling rates on the assessment of pulse rate variability from photoplethysmography, *Comput. Methods Programs Biomed.* 218 (2022), 106724, <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106724>.
- [28] L. Hejjele, E. Roth, What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain? *Physiol. Meas.* 25 (6) (2004) 1405–1411, <https://doi.org/10.1088/0967-3334/25/6/006>.
- [29] A. Bánhalmi, J. Borbás, M. Fidirich, V. Bilicki, Z. Gingl, L. Rudas, Analysis of a Pulse Rate Variability Measurement Using a Smartphone Camera, *Journal of Healthcare Engineering* 2018 (2018) 1–15, <https://doi.org/10.1155/2018/4038034>.
- [30] A. Schäfer, J. Vagedes, How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability?: A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram, *Int. J. Cardiol.* 166 (1) (Jun. 2013) 15–29, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.119>.
- [31] S. Zauneder, A. Vehkaoja, V. Fleischhauer, C. Hoog Antink, Signal-to-noise ratio is more important than sampling rate in beat-to-beat interval estimation from optical sensors, *Biomed. Signal Process. Control* 74 (2022) 103538, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.103538>.
- [32] S. Béres, A. Németh, Z. Ajtay, I. Kiss, B. Németh, L. Hejjele, Cellular phone irradiation of the head affects heart rate variability depending on inspiration/expiration ratio, *In Vivo* 32 (5) (Sep. 2018) 1145–1153, <https://doi.org/10.21873/invivo.11357>.
- [33] L. Bernardi, J. Wdowczyk-Szulc, C. Valenti, S. Castoldi, C. Passino, G. Spadacini, P. Sleight, Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability, *J. Am. Coll. Cardiol.* 35 (6) (2000) 1462–1469, [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00595-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00595-7).
- [34] P. Reali, R. Lolatto, S. Coelli, G. Tartaglia, A.M. Bianchi, Information Retrieval from Photoplethysmographic Sensors: A Comprehensive Comparison of Practical Interpolation and Breath-Extraction Techniques at Different Sampling Rates, *Sensors* 22 (4) (Feb. 2022) 1428, <https://doi.org/10.3390/s22041428>.
- [35] P. Holoborodko, “Smooth noise-robust differentiators.” <http://www.holoborodko.com/pavel/numerical-methods/numerical-derivative/smooth-low-noise-differentiators/> (accessed Dec. 12, 2021).
- [36] M.P. Tarvainen, J.P. Niskanen, J.A. Lipponen, P.O. Ranta-aho, P.A. Karjalainen, Kubios HRV – Heart rate variability analysis software, *Comput. Methods Programs Biomed.* 113 (1) (Jan. 2014) 210–220, <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.07.024>.
- [37] D. Giavarina, Understanding Bland Altman analysis, *Biochemia Medica* 25 (2) (2015) 141, <https://doi.org/10.11613/BM.2015.015>.
- [38] X. Chen, Y.Y. Huang, F. Yun, T.J. Chen, J. Li, Effect of changes in sympathovagal balance on the accuracy of heart rate variability obtained from photoplethysmography, *Experimental and Therapeutic Medicine* 10 (6) (Dec. 2015) 2311–2318, <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2784>.
- [39] E. Mejía-Mejía, J.M. May, P.A. Kyriacou, Effect of Filtering of Photoplethysmography Signals in Pulse Rate Variability Analysis, *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2021 (2021) 5500–5503, <https://doi.org/10.1109/EMBC46164.2021.9629521>.
- [40] R. Kereszneyi, P. Megyeri, Z. Zidarics, L. Hejjele, Selecting the optimal anti-aliasing filter for multichannel biosignal acquisition intended for inter-signal phase shift analysis, *Physiol. Meas.* 36 (1) (Dec. 2015) N23–N34, <https://doi.org/10.1088/0967-3334/36/1/N23>.
- [41] S. W. Smith, *The scientist and engineer's guide to digital signal processing*. 1997. Accessed: Mar. 23, 2022. [Online]. Available: <http://www.dspguide.com/ch15.htm>.
- [42] O. Contal, C. Carnevale, J.-C. Borel, AbdelKébir Sabil, R. Tamisier, P. Lévy, J.-P. Janssens, J.-L. Pépin, Pulse transit time as a measure of respiratory effort under noninvasive ventilation, *Eur. Respir. J.* 41 (2) (2013) 346–353, <https://doi.org/10.1183/09031936.00193911>.
- [43] M. Bachler, W. Sehnert, I. Mikisek, S. Wassertheurer, T. Mengden, Non-invasive quantification of the effect of device-guided slow breathing with direct feedback to the patient to reduce blood pressure, *Physiol. Meas.* 41 (10) (2020) Oct, <https://doi.org/10.1088/1361-6579/abb320>.

## Article

# The Effect of Device-Controlled Breathing on the Pulse Arrival Time and the Heart Rate Asymmetry Parameters in Healthy Volunteers

Bella Eszter Ajtay<sup>1,2,\*</sup>, Szabolcs Béres<sup>1</sup> and László Hejmel<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Heart Institute, Medical School, University of Pécs, Ifjúság Str. 13, H-7624 Pécs, Hungary; beres.szabolcs@pte.hu (S.B.); hejmel.laszlo@pte.hu (L.H.)

<sup>2</sup> Zsigmondy Vilmos SPA Hospital, Zsigmondy Prom. 1, H-7815 Harkány, Hungary

\* Correspondence: ajtaybella@gmail.com

**Abstract:** Background: The development of wearables has facilitated the monitoring of biomedical parameters in everyday life. One of the most common sensors of these gadgets is the photoplethysmograph (PPG); hence, the proper processing and interpretation of the PPG signal are essential. Besides pulse rate detection, these devices—together with an ECG—compute the pulse arrival time (PAT), from which the actual beat-to-beat blood pressure can be estimated. The heart rate shows asymmetrical accelerations and decelerations, quantified by the parameters of heart rate asymmetry (HRA). In the present study, we investigated the influences of different breathing-patterns on the PATs and HRA parameters. Methods: The authors evaluated 5 min simultaneous respiratory-, ECG- and PPG-signal recordings of 35 healthy, young volunteers specifically expressing the following breathing patterns: metronome-controlled inspiration, and both inspiration and expiration controlled at 1:1 and 1:2 ratios, respectively. The records were analyzed by HRVScan\_Merge v3.2 software. The PAT values were calculated at eight different reference points. The HRA parameters and the PAT values at different breathing patterns were compared using the Friedman test and post hoc Wilcoxon paired-sample test. Results: Porta- and Guzik-indices significantly increased at 1:1 breathing compared to 1:2 and single-paced breathing. PATs increased significantly in dual-paced series compared to single-paced series at each reference point. Conclusion: Based on our results, the increased PATs at dual-paced versus single-paced breathing may indicate the involvement of cognitive functions. The symmetrical respiration ratio increases the heart rate symmetry; however, this effect is not detectable in the periphery through the PATs.

**Keywords:** pulse arrival time; photoplethysmography; heart rate asymmetry; breathing pattern



**Citation:** Ajtay, B.E.; Béres, S.; Hejmel, L. The Effect of Device-Controlled Breathing on the Pulse Arrival Time and the Heart Rate Asymmetry Parameters in Healthy Volunteers. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 5642. <https://doi.org/10.3390/app13095642>

Academic Editor: Laura Cercenelli

Received: 2 April 2023

Revised: 28 April 2023

Accepted: 2 May 2023

Published: 4 May 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

The dynamic technological progress in the wearables market opens new fields in well-being and outpatient monitoring. These gadgets are able to collect and evaluate several biological signals over the long-term. The ease of use and convenience of these devices have promoted their popularity at the same time wearables have attracted the attention of both researchers and industry [1].

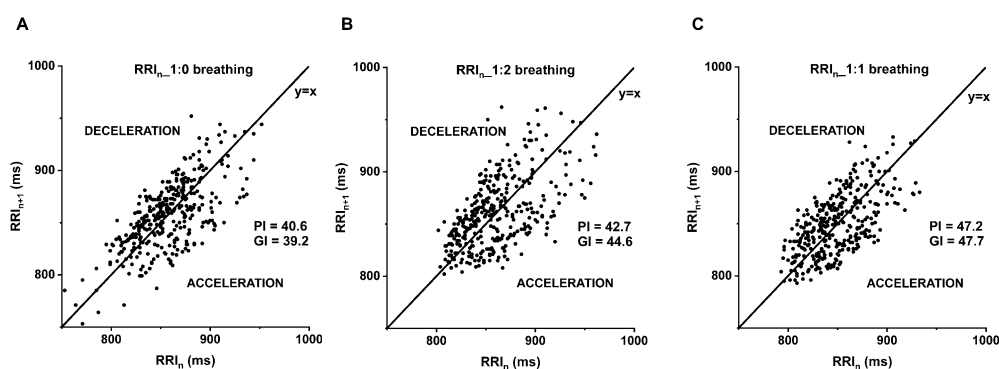
Photoplethysmography (PPG) is a popular optical method to detect the variations in the light intensity related to the blood volume changes and the tilting of red blood cells due to the blood flow [2]. The PPG sensor consists of a light source and a photodiode. Most wearables (for example, smart watches) are equipped with a reflective PPG-unit, which operates in most cases with a green light, that penetrates through the epidermal and papillary dermal layers of the skin, but not deeper, as in the case of red or near-infrared light [3]. The signal-to-noise ratio is better for the green types compared to the others. In the reflective PPG, the photodiode is positioned next to the light source, on the same side of the tissue or body part and detects the reflected light. On the contrary, in consideration of

transmissive PPG devices, the light source and the photosensor are separated by the tissue or body part. These types use mostly red- or infrared light [2,3]. When compared to the ECG, the main advantage of the reflective PPG technique is the single contact surface and the lack of cables, electrodes and potential skin irritation. Recent publications report on the possibility of remote PPG [2]. Shao and co-workers extracted biological signals (heart rate, breathing rate, and pulse transit time) from images captured by a commercial digital camera [4].

The most conventional use of the PPG in clinical practice is to measure blood oxygen saturation and monitor heart rate (HR) [5,6]. Due to its advantages described above, several investigations have focused on improving the signal quality [7–10], in order to obtain reliable biological data including pulse rate variability (PRV) parameters [11].

The autonomic nervous system can be examined non-invasively through the heart rate variability (HRV). In addition to sympathetic and parasympathetic innervation, numerous mechanisms (autocrine, paracrine, endocrine and mechanical effects) influence the activity of the sinus node (SN) including numerous feedback-loops. The SN summarizes these effects, which are manifested in the instantaneous heart rate. Consequently, the succeeding R-R intervals (RRIs) are not identical and show a beat-to-beat variability. The most spectacular fluctuations are related to the respiration [12].

The asymmetry in the accelerations and decelerations of the heart rate can be described by the parameters of heart rate asymmetry (HRA), which is also related to the autonomic modulation of the cardiovascular system [13,14]. The Poincaré plot illustrates the actual RRI against the preceding RRI of the tachogram, resulting in a cloud (Figure 1). In addition to visual assessment, the heart rate asymmetry parameters quantize the evident asymmetry of the cloud [15]: the Guzik-index (GI) [16] is proportional to the contribution of the decelerating cloud to the global variability, related to expiration. Whereas the Porta-index (PI) [17] is proportionate to the number of points in the acceleration cloud, associated to inspiration.



**Figure 1.** Poincaré plot of B\_SZ\_29031990 illustrates the more symmetrical distribution of the deceleration and acceleration of the consecutive RR-interval at 1:1 compared to 1:0 and 1:2 inspiration/expiration (i/e) ratio. (A) 1:0, (B) 1:2 and (C) 1:1 breathing. The graph represents the subsequent RR intervals (Y-axis;  $RRI_{n+1}$ ) against the current RR intervals (X-axis;  $RRI_n$ ). Porta-index (PI), Guzik-index (GI), under the identity line the heart rate accelerates (ACCELERATION), above the identity line decelerates (DECELERATION).

In the last decades, several studies focused on the comparison of the PPG-based HRV calculation to the “gold standard” ECG-based method [18,19]. Many of them concluded that the PRV is not a surrogate of HRV [19–21], at the same time others found HRV and PRV equivalent in certain conditions [7,22]. In most cases, the short-term variability (or beat-to-beat variability) parameters such as RMSSD (root mean square of successive RR-differences) or frequency domain parameters were overestimated from the PPG signal [20]. One possible explanation can be the relation of RRI and the pulse-to-pulse interval (PPI) as detailed in our earlier publication [5]. The difference of consecutive pulse arrival times

(PAT, see later in the Introduction) oscillating with breathing is added to the RRIs, resulting in greater fluctuation of PPIs.

In consideration of technical factors, including appropriate sampling frequency, Béres et al. investigated the minimally required temporal resolution of the PPG signals for accurate PRV parameters among healthy volunteers. Their results showed the mean RRI is the most resistant to the low sampling frequency (or high sampling interval), as low as 303 ms sampling may be sufficient to maintain accuracy within the five-minute analysis. In the case of SDNN and RMSSD, a minimum of 50 Hz sampling frequency is required, which can be slightly decreased by interpolation [7]. Another current research paper highlights the importance of the signal-to-noise ratio (SNR) prior to digitization versus the sampling noise due to the low sampling rate [23].

In order to reduce the timing uncertainty of the reference point, it is essential to select the appropriate filtering technique, which minimizes the confounding noise or baseline wandering. Mejía-Mejía and co-workers extracted several time-domain, frequency-domain, and Poincaré plot parameters from simulated PPG signals prior to and following noise contamination and subsequent filtering by the combination of several IIR and FIR low pass and high pass filters. They found a better reproducibility using elliptic IIR filters and equiripple, or Parks–McClellan FIR filters when compared to Butterworth, Hamming window, constrained least squares and least squares filtering. They also suggest a lower low cut-off frequency, except for those PPG signals in which the motion artifacts' baseline wandering and respiratory noise appear together. In this case, a higher frequency low-pass is required to achieve better results [24].

Several studies focused on selecting the most reliable reference point of the PPG signal, which also affects the accuracy of PRV parameters. Mejía-Mejía et al. [9] found time domain parameters reliable from simulated PPG signals based on the valley point among five complex interbeat-interval detection algorithms. Other authors [25] proved the superiority of middle-amplitude, first derivative peak and the tangent intersection points versus the peak and foot fiducial points in a human study during the head-up tilt test.

In addition to technical and environmental factors influencing the quality of the PPG signal and derived PRV parameters, certain physiological factors such as instantaneous blood pressure, arterial stiffness, and vasomotor activity among others can distort the shape of the peripheral pulse wave, resulting in a constant or variable shift of the reference points [19].

The PAT is the time interval between the defined reference point of the ventricular complex in the ECG signal and a corresponding fiducial point of the simultaneous PPG wave. This time interval consists of the pre-ejection period (PEP), which is the delay between the left ventricular depolarization and the contraction (also known as the electromechanical coupling), and the pulse transit time (PTT) which is the span of time consumed for the ejected blood to travel from the aortic valve to the PPG sensor [26]. In addition to the momentary changes in the preload and afterload, the direct vegetative actions on the left ventricle can also theoretically influence the instantaneous PEP. However, Finnegan and co-workers [26] found only a weak correlation between the PEP to systolic, mean and diastolic BPs; on the contrary, PAT and PTT both showed an excellent correlation to all three BP values in healthy volunteers in the phenylephrine test. The PAT and PTT parameters possess important biological information; one can non-obtrusively estimate arterial blood pressure or arterial stiffness in outpatient follow-up or well-being monitoring. The mean arterial pressure can be successfully calculated from ECG and PPG by an artificial neural network with periodic calibrations during exercise [27]. On the other hand, there are several publications with insufficient correlations of PTT [28] or PAT [29] to cuff-based arterial BP. Further studies are emerging in published literature and elucidate the exact pathomechanism and influencing factors, both from a technical and physiological point of view.

The elongation of PAT at lower respiration frequencies has already been observed by other research groups. Bachler et al. [30] found an increase in the median PAT values during

the slow breathing protocol (average 5.4 bpm) compared to the baseline at spontaneous breathing. Their speculation was that slow breathing causes a reduction in blood pressure, which is indicated by the elongation of the PAT values. They observed a further increase in PATs in the unguided recovery phase. Another research group [31] investigated the effects of step-wise controlled breathing on cardiopulmonary coupling (CPC), blood pressure and PTT in healthy volunteers. Their breathing protocol included spontaneous respiration and 14, 12.5, 11, 9.5, 8, 7, 3 bpm with a fixed 1:2 inspiration/expiration (i/e) ratio. The blood pressure was continuously monitored during the measurements. The PAT values were calculated between the R peak of the ECG and the peak of the second derivative of the PPG. They experienced a significant decrease both in systolic and diastolic blood pressure at a breathing frequency of 7 bpm compared to spontaneous breathing, and a significant increase in PAT values. According to their results, a breathing frequency of 11 bpm was considered optimal for their applied breathing pattern, in order to increase CPC and reduce blood pressure. Our research group has already reported the close relationship between the HRA and variable i/e ratios [15,32]. The i/e ratio can vary in different physiological conditions, e.g., during intense exercises [33]. Due to its previously detailed close relationship with breathing, the varying i/e ratio can also influence the PAT, thus leading to an inaccurate estimation of the derived parameters (e.g., blood pressure).

The aim of the present study was to investigate the possible effect of different inspiration/expiration ratios on PAT values, considering several reference points on the PPG signal side. Additionally, the already published [15] respiration-related changes of the HRA parameters were reproduced as “indicators” or “positive controls” of the cardiorespiratory relationship, taking into account the new proband population.

## 2. Materials and Methods

The ethical approval was granted by the Regional Research Ethics Committee (approval number: 7533-PTE-2018) and was conducted in full accordance with the Declaration of Helsinki and its later amendments.

### 2.1. The Study Protocol

The data acquisition was performed at the Heart Institute, University of Pécs, and at the Zsigmondy Vilmos Spa Hospital, Harkány, within the sanctity of a calm and quiet room. Speech and movements can influence the hemodynamics and the signal quality, so all volunteers were asked to spend the measurements while at rest and in silence. The smoking and consumption of meals or alcohol- and caffeine-containing drinks were also prohibited two hours prior to the measurements.

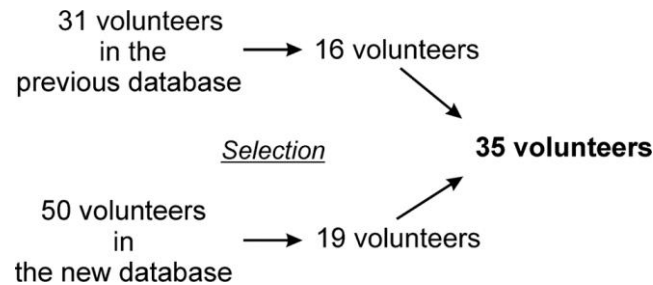
During the 15 min-long orthostatic adaptation in a supine position with a 30° raised head, the participants were equipped with sensors (breathing sensor, ECG electrodes and PPG clips), and trained for the device-controlled breathing. The respiratory sensor belt was fitted around the lower chest, and the infrared transmissive PPG sensor was attached to the right earlobe. The four ECG electrodes were positioned on the left and right sides of the upper and lower chest.

Three rounds of 300 s records were acquired from each volunteer with the given breathing patterns controlled by a digital metronome. This triggered inspiration in the first round with a short beep signal with a cycle length of 4500 ms (referred as “1:0” or “single-paced”). In the second and third rounds, both inspiration and expiration were triggered by two short beeps of different frequencies, with an inspiration/expiration ratio of 1:1 and 1:2 within the 4500 ms cycle (hereafter: “dual-paced” or “1:1” and “1:2”); their order was randomized by a coin at each proband. The applied cycle length of 4500 ms equals 0.22 Hz respiration frequency.

### 2.2. Participants

Eighty-one young, healthy and physically active volunteers were enrolled in the study, including 31 measurements from our previous database with nearly the same protocol

(approval number: 7535-PTE 2019) [5,7]. All participants were informed regarding the details of the study and all signed a statement of consent. Those volunteers were included, who correctly followed the metronome-controlled breathing. The filtered records that contained more than two non-sinus beats (e.g., extrasystole) or artifacts were rejected. Following careful visual inspection, a total of 35 volunteers were selected for final analysis (Figure 2). Table 1 shows the baseline characteristic of the selected participants.



**Figure 2.** Composition of the final study group.

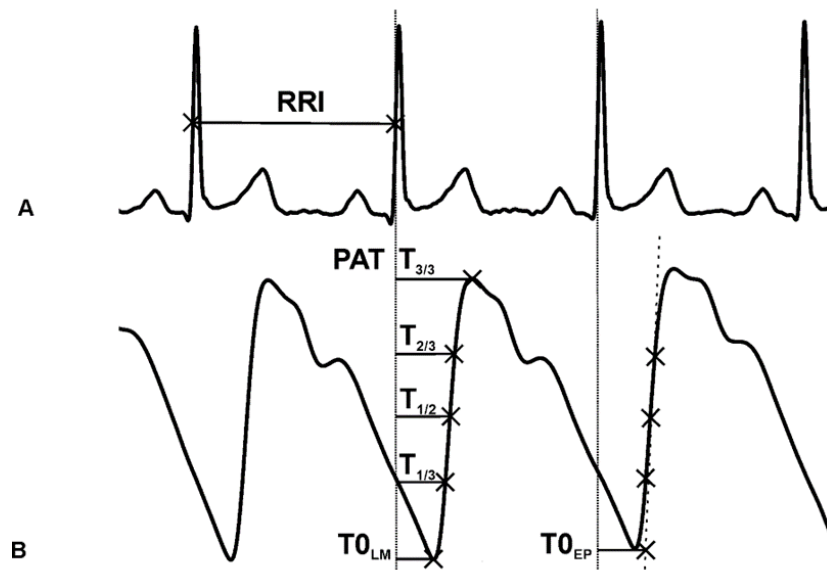
**Table 1.** The characteristics of the included subjects. Values presented as mean  $\pm$  standard deviation, if applicable.

n	Age (Years)	Gender	Body Height (cm)	Body Weight (kg)
35	25.4 ( $\pm$ 2.9)	21 female/14 male	174.4 ( $\pm$ 9.5)	67.2 ( $\pm$ 13.2)

### 2.3. Data Acquisition and PAT Calculation

All data were acquired by the BioSign HRV-Scanner plus Study version 3.05 (BioSign GmbH, Ottenhofen, Germany). The ECG, PPG, and respiratory signals were stored in 16-bit raw files. The signals were sampled at 1 ms (ECG), 2 ms (PPG), and 20 ms (breathing signal) temporal resolution. The data pre-processing and the computation of the PATs and HRA parameters were performed by the HRVScan\_Merge v3.2 software. This software was developed by the last author (L. Hejfel), and it has been used in previous studies [5,7]. The signals were cubic spline interpolated to 1 ms resolution, then automatically filtered with a 21 ms wide, single pass moving average filter and a 1001 ms trend removal filter, which subtracts the moving average of the previous and succeeding 500 points [34]. Applying adequate filters is especially important to reduce noise and baseline fluctuations, thus increasing the detection accuracy.

We used the  $\frac{1}{2}$ -amplitude height of the ascending R-waves (R1/2) on the ECG, as the starting point of the PAT calculation. The detection accuracy is superior at this point, compared to the peak detection methods [35]. We defined eight different points on the PPG signal as a reference for PAT calculation. The software detected the local positive peaks ( $T_{3/3}$ ), the local minima ( $T_{LM}$ ), and the 1/3–1/2–2/3 amplitude heights ( $T_{1/3}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $T_{2/3}$ ) between the previous two points. The program computed the extrapolated base points by the intersection of the actual linear regression line on the  $T_{1/3}$ ,  $T_{1/2}$  and  $T_{2/3}$  points and the heights of the preceding local minima. Additionally, the PATs were calculated at the peaks of the first derivative ( $T_{diff}$ ) as well as the smooth derivative ( $T_{smdiff}$ ) [36] of the PPG signal (Figure 3).



**Figure 3.** (A) ECG signal. The starting point for PAT calculation is at the 1/2 amplitude height of the R-wave. (B) PPG signal and the reference points: the peak ( $T_{3/3}$ ), 2/3 height ( $T_{2/3}$ ), 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), 1/3 height ( $T_{1/3}$ ) of the ascending slope, the local minimum ( $T_{0LM}$ ), the extrapolated point ( $T_{0EP}$ ), the time interval between  $T_{1/3}$  and  $T_{2/3}$  ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ).

The beat-to-beat time intervals between the corresponding  $T_{1/3}$  and  $T_{2/3}$  points were computed ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ), which are inversely proportional to the steepness of the ascending slope (Figure 3). The derivative as the slope of the PPG signal would not give comparable values since the PPG amplitude is not calibrated or standardized. The HRVScan\_Merge v3.2 software automatically calculated the eight different PATs (between the R1/2 and the given PPG reference points) and the  $T_{1/3}T_{2/3}$  intervals at each cardiac cycle.

#### 2.4. Statistical Analysis and Mathematical Background of the HRA Parameters

The i/e-ratio-related changes of PAT and HRA parameters (GI, PI) were compared using the Friedman test as a primary assessment in which  $p < 0.5$  was considered statistically significant. The three possible post hoc Wilcoxon paired-sample tests were performed by each parameter with the following i/e ratio pairs: (1) single-paced to 1:2, (2) single-paced to 1:1, and (3) 1:2 to 1:1 breathing ratios. According to Holm–Bonferroni correction, the post hoc significance level was corrected to  $p < 0.01667$  ( $0.5/3 = 0.01667$ ) [37]. The Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) with StatistixXL package (v. 2.0, 2008, Broadway-Nedlands, Australia) was used for statistical analysis.

The PI and GI are expressed in the form of percentages. They are calculated using the following Equations (1)–(3) [16,17]:

$$PI = \frac{N(\Delta RR_i -)}{N(\Delta RR_i \neq 0)} \times 100 \tag{1}$$

in which the  $N(\Delta RR_i -)$  represented the number of the points below the identity line ( $y = x$ ), and  $N(\Delta RR_i \neq 0)$  is the number of the points that are not on the identity line on the Poincaré plot [17].

$$D_i = \frac{|RR_i - RR_{i+1}|}{\sqrt{2}} \tag{2}$$

$$GI = \frac{\sum_{i=1}^{N^+} (D_i^+)^2}{\sum_{i=1}^{N^-} (D_i^-)^2} \times \tag{3}$$

in which the  $D_i$  value is the distance of the  $i$ th point from the identity line,  $D_i^+$  is the distance of the  $i$ th point above the  $y = x$  line, and  $N+$  represents the number of points above the identity line [16].

### 3. Results

#### 3.1. The PAT Values at Different Breathing Patterns

Table 2 summarizes the mean of the 5 min average PAT values by the breathing patterns and the fiducial points. The Friedman test showed a significant difference in the mean PAT regarding the breathing patterns at each fiducial point; however, not at the  $T_{1/3}T_{2/3}$  delay (Table 3). We found a significant increase on the post hoc Wilcoxon test at each of the PAT reference points comparing single-paced breathing to the 1:2 or 1:1 i/e ratio, except PAT- $T_{0LM}$  at the single-paced to 1:1 comparison (Table 4). Figure 4 graphically demonstrates the increased PATs on dual-paced versus single-paced breathing.

**Table 2.** The mean of the PAT values (ms) at different fiducial points of the PPG ( $n = 35$ ): local minimum ( $T_{0LM}$ ), extrapolated point ( $T_{0EP}$ ), 1/3 height ( $T_{1/3}$ ), 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), 2/3 height ( $T_{2/3}$ ) of the ascending slope, the peak ( $T_{3/3}$ ), the time interval between  $T_{1/3}$  and  $T_{2/3}$  ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ), the peak of the first derivative ( $T_{diff}$ ) and the smooth derivative ( $T_{smdiff}$ ) of the PPG signal, at different breathing patterns: single-paced breathing (1:0), 1:2, and 1:1 i/e ratio.

Breathing Pattern	PAT Reference Points								
	$T_{0LM}$	$T_{0EP}$	$T_{1/3}$	$T_{1/2}$	$T_{2/3}$	$T_{3/3}$	$T_{1/3}T_{2/3}$	$T_{diff}$	$T_{smdiff}$
1:0	132.16	158.67	188.91	203.30	219.38	322.36	30.47	200.82	198.29
1:2	134.30 *	161.30 *	192.98 *	207.75 *	224.78 *	332.47 *	31.80	203.89 *	201.28 *
1:1	133.38	161.59 *	193.98 *	209.11 *	226.49 *	337.26 *	32.51	205.54 *	202.92 *

\* represents the significant differences compared to 1:0 breathing by post hoc Wilcoxon test (see Table 4).

**Table 3.** The  $p$  values of the Friedman tests ( $n = 35$ ) according to the PAT-fiducial points.

$p$	$T_{0LM}$	$T_{0EP}$	$T_{1/3}$	$T_{1/2}$	$T_{2/3}$	$T_{3/3}$	$T_{1/3}T_{2/3}$	$T_{diff}$	$T_{smdiff}$
Friedman-test	0.027 *	0.002 *	<0.001 *	0.001 *	0.003 *	<0.001 *	0.333	0.003 *	0.001 *

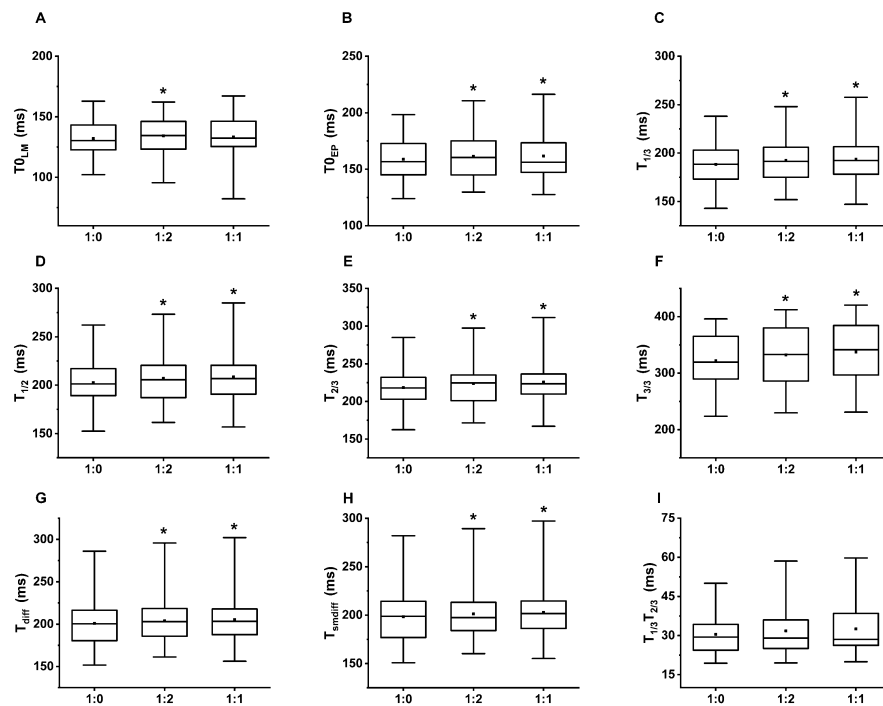
\*  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Table 4.** The  $p$  values of post hoc Wilcoxon’s paired-sample test ( $n = 35$ ) comparing the following breathing patterns: single-paced (1:0) to 1:2; and to 1:1 ratio; and 1:2 to 1:1 ratio. The fiducial points of the PPG signal: local minimum ( $T_{0LM}$ ), extrapolated point ( $T_{0EP}$ ), 1/3 height ( $T_{1/3}$ ), 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), 2/3 height ( $T_{2/3}$ ) of the ascending slope, local maximum ( $T_{3/3}$ ), the average time interval between  $T_{1/3}$  and  $T_{2/3}$  points ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ), peak of first derivative ( $T_{diff}$ ), and smooth derivative ( $T_{smdiff}$ ).

	$T_{0LM}$	$T_{0EP}$	$T_{1/3}$	$T_{1/2}$	$T_{2/3}$	$T_{3/3}$	$T_{diff}$	$T_{smdiff}$
1:0–1:2	0.005 *	0.001 *	<0.001 *	0.002 *	0.003 *	0.004 *	0.012 *	0.011 *
1:0–1:1	0.019	0.005 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	0.003 *	0.002 *
1:2–1:1	0.25	0.87	0.70	0.63	0.62	0.20	0.53	0.54

\* indicates when  $p < 0.01667$ .

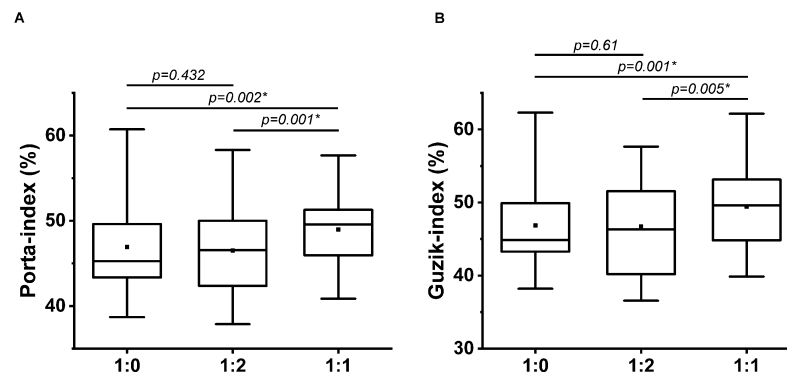




**Figure 4.** The box and whiskers diagrams represent the PAT values. The significant difference compared to single paced (1:0) breathing is marked with \*. The upper and lower sides of the box are the lower and upper quartiles. The box covers the interquartile interval. The horizontal line that splits the box is the median. The small square within the box is the mean. The whiskers indicate the minimum and maximum values in the study population. (A) PAT were calculated at the local minimum ( $T_{0LM}$ ), (B) extrapolated point ( $T_{0EP}$ ), (C) 1/3 height ( $T_{1/3}$ ), (D) 1/2 height ( $T_{1/2}$ ), (E) 2/3 height ( $T_{2/3}$ ) of the ascending slope, (F) local maximum ( $T_{3/3}$ ), (G) the peak of the first derivative ( $T_{diff}$ ) and (H) the smooth derivative ( $T_{smdiff}$ ) of the PPG signal. (I) There was no significant difference in the time interval between  $T_{1/3}$  and  $T_{2/3}$  ( $T_{1/3}T_{2/3}$ ) regarding the i/e ratio.

### 3.2. HRA Parameters at Different Breathing Patterns

Significant differences were found among the breathing patterns by Friedman test at both GI and PI. Post hoc Wilcoxon paired-sample test proved a significant increase at 1:1 i/e ratio breathing compared to single-paced and 1:2 i/e ratios (Table 5, Figure 5), i.e., it is not the number of paces but the i/e ratio that determines the HRA parameters in contrast to the PAT values.



**Figure 5.** Guzik (A) and Porta (B) indices at single-paced (1:0), 1:2, and 1:1 breathing ratio ( $n = 35$ ); \* indicates the significant differences by post hoc Wilcoxon Paired-Sample test ( $p < 0.01667$ ). The upper and lower sides of the box are the lower and upper quartiles. The box covers the interquartile interval. The horizontal line that splits the box is the median. The small square within the box is the mean. The whiskers indicate the minimum and maximum values in the group.

**Table 5.** The values of Guzik and Porta indices at different breathing patterns ( $n = 35$ ): single-paced (1:0), dual-paced at 1:2 and 1:1 i/e ratio.

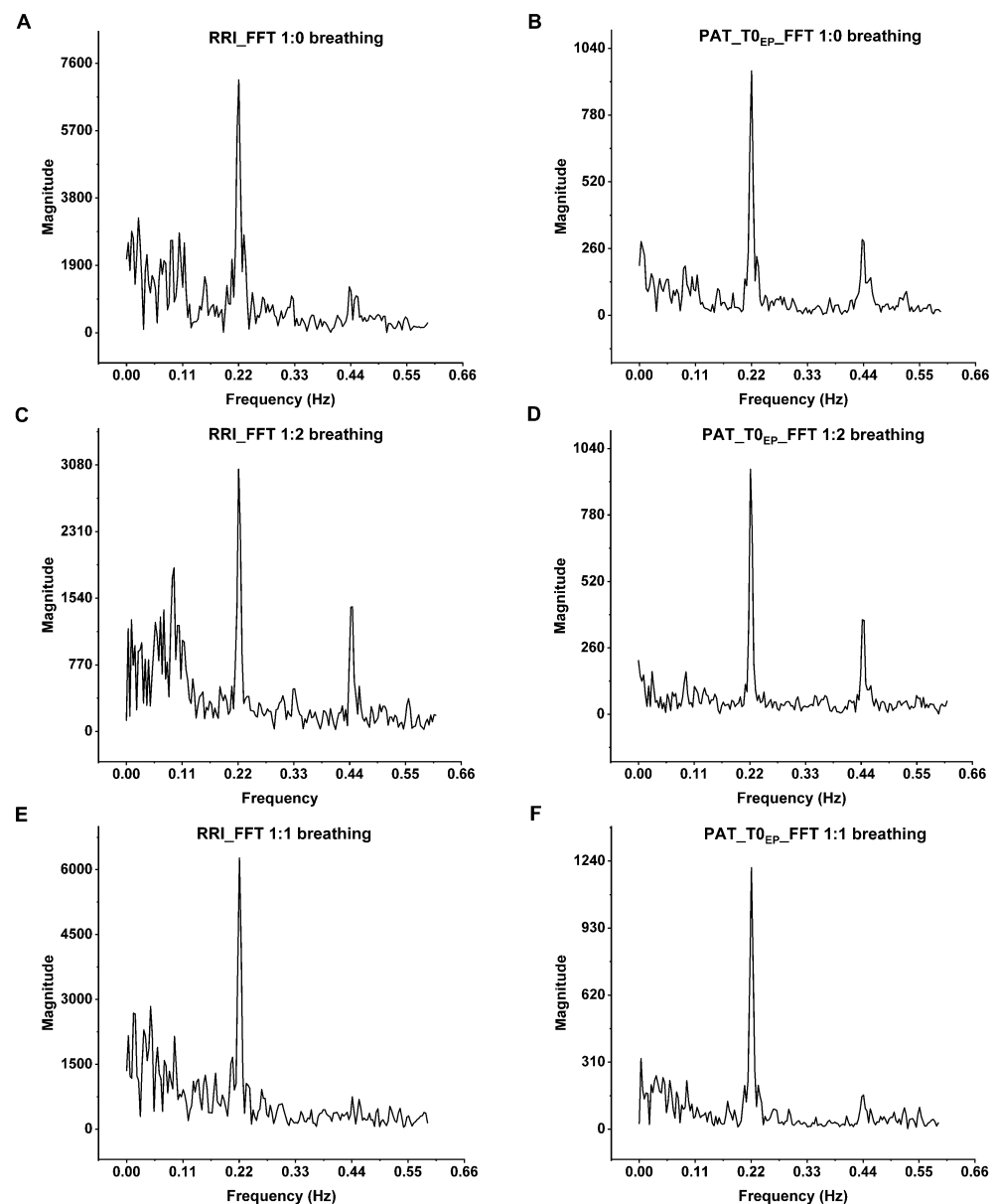
Breathing Pattern	Guzik-Index	Porta-Index
1:0	46.86	46.91
1:2	46.74	46.50
1:1	49.42 <sup>a,b</sup>	48.98 <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Significantly different compared to 1:0; <sup>b</sup> statistically significant difference compared to 1:2 breathing.

#### 4. Discussion

In the present study, we observed a significant increase in the average PAT values on dual-paced versus single-paced breathing patterns at each reference point except  $T_{0LM}$ ; however, the tendency was the same. On the contrary, the PI and GI significantly increased on 1:1 dual-paced breathing when compared to single-paced and 1:2 dual-paced respiration. The increased symmetry of breathing results in higher heart rate symmetry based on the HRA parameters. In considering 50.0 as perfect symmetry by PI and GI, the significantly increased parameters on 1:1 breathing versus 1:0 and 1:2 indicate the higher-level of symmetry (PI = 48.98 versus 46.91 and 46.50, respectively; GI = 49.42 versus 46.86 and 46.74, respectively). In support of our previous observations [15], the HRA changes due to respiration patterns reflect a proportional relation between breathing and heart rate control. At a 1:2 breathing ratio, there is relatively less time to inhale compared to 1:1 breathing. Thus, due to the “shorter” inhalation time, relatively fewer beats belong in the acceleration cloud. To preserve the mean heart rate in steady state conditions, the acceleration requires larger steps in “fewer RR intervals” in a 1:2 breathing. The short-term HRA due to breathing-related oscillations of RRIs is mediated by the parasympathetic tone rather than by the sympathetic activity, since the parasympathetic effects on the heart occur almost immediately (0.5 sec), while there is a delay of approximately 5 s prior to the sympathetic effects becoming noticeable [38]. Previous studies have also demonstrated how changes in posture affect the HRA parameters: Pawłowski et al. [39] investigated the effect of the head-up tilt (75°, HUTT) through the changing in HRA (PI, GI) and HRV parameters among healthy individuals. Their results showed that the GI significantly increased during the HUTT, indicating the sensitivity of HRA to orthostatic stress. This phenomenon was explained by the shift in the sympathovagal-balance from the supine position-related vagal saturation by vagal withdrawal, assuring a greater play for the RRI variability associated to respiratory changes. These results are in accordance with the previous study, in which Guzik et al. observed the asymmetry in the RRIs is proportionally more prominent during increased head-up tilt (75° and 90°) when compared to the supine position among healthy adults [17].

The close relation between the breathing and beat-to-beat PP interval variation has been observed by spectral evaluation of the PPG signal [7]. In the present research, FFT analysis was performed on a volunteer’s 5 min-long ECG recordings at each breathing pattern and the corresponding beat-to-beat PAT values at  $T_{0EP}$ , in which the most prominent respiratory oscillation can be detected [5] (Figure 6.). The peak at 0.22 Hz, associated with the 4500 ms respiratory cycle of paced breathing, was noticeable both at RRI and at PATs as well. There is a second harmonic at 0.44 Hz, due to the asymmetry of 1:2 i/e ratio, in contrast to 1:1 breathing, in which the second harmonic nearly disappeared. In addition to the direct connections between the respiratory and circulatory centers, short-term intrathoracic pressure changes affect the heart rate and blood pressure due to respiration through hemodynamic actions on preload and subsequently stroke volume, thus influencing the PEP and PTT, and consequently PAT [40]. Cox et al. [41] investigated the relationship between PAT and BP during physiologically induced BP changes when the pathway contains resistance vessels (PPG) or merely the conducting arteries (radial artery tonometry) to investigate the BP-independent neurological effect on the peripheral vascular resistance. They found no BP-independent autonomic influence on PTT and PAT during rest, cold pressor test, cycling and isometric handgrip exercises.



**Figure 6.** The spectral analysis of the RRIs and the corresponding PAT values of the volunteer B\_B\_20000627 at (A,B) single-paced, (C,D) 1:2 and (E,F) 1:1 i/e ratio. The most prominent peak is at 0.22 Hz that corresponds to the respiratory sinus arrhythmia at 4500 ms paced breathing. On the FFT of both the ECG and PAT, there are second harmonics at 0.44 Hz. These harmonics are the most prominent at 1:2 breathing ratio and nearly disappear at 1:1 ratio due to the sinusoidal shape of breathing. The Origin Pro 2021 (OriginLab Corp., Northampton, MA, USA) software was used for the spectral analysis of beat-to-beat RRIs and PAT values.

The main result of the present study substantiates that dual-paced respiration proved to be the reason for the mild, but statistically significant, increase in the PAT values, regardless of the i/e ratio. Currently, we are limited to hypotheses and further investigations are needed to explain the phenomenon. Park et al. investigated the changes in the electroencephalogram (EEG) and HRV parameters during dual-paced breathing at 10 bpm, with a 2.4 s inhalation and 3.6 s-long exhalation period [42]. They found global increases in EEG parameters by the low- and high-frequency alpha power and a locally decreased theta power at dual-paced breathing compared to spontaneous respiration, as well as a significantly increased high-frequency band in the HRV, which reflects the parasympathetic activity. Due to the increase in low-frequency alpha power, they suggested that the paced

breathing promotes the internal alertness, indicating a successful meditation. In our study, during dual-paced breathing, volunteers were triggered by two short beeps with different tones at the beginning of inhalation and exhalation. This is similar to the auditory oddball paradigm, in which participants have to discriminate between a standard and a target stimulus from one another and perform the action. Related to the target stimuli, a positive deviation of the electroencephalogram (EEG) signal appears at approximately 300 ms delay, known as P300, which is a component of the event-related potential. It reflects the cognitive process: attention, short-memory, stimulus evaluation and decision-making [43,44]. Several areas of research have focused on the relationship between the autonomic nervous system and the higher-level brain controls. Ito et al. [45] examined the changes in sympathetic nerve activity (SSNA) during the auditory oddball task among healthy volunteers. They found significantly higher incidences of SSNA following the target stimulus. This phenomenon was not detectable in the case of the passive oddball paradigm, during which the subjects had to ignore the auditory signal. They also observed a sympathetic skin response and the reduction of skin blood flow following the SSNA burst. The decrease in skin blood flow may also have occurred during our measurements, which could explain the consequential increase in the PAT values.

In another study, the activation of the anterior cingulate cortex and the cerebellum were observed [46] during stochastic decision-making tasks. The increase in the PAT values on dual-paced respiration may indicate the presence of complex connections between the autonomic nervous system and higher-level brain areas in the explanation; however, further investigations are needed in order to clarify the role of dual-paced vs. single-paced respiration in this context.

**Study limitations:** The low sample size ( $n = 35$ ) may be considered as a limitation; however, the differences were proved to be statistically significant. Another shortcoming is the lack of continuous blood pressure measurement. Invasive measurement was not an option, and inflating and deflating the cuff for calibration would have disturbed the resting conditions.

## 5. Conclusions

According to our knowledge, this was the first study investigating the effects of the inspiration/expiration ratios and the number of respiration pacing pulses on the PAT values, considering multiple fiducial points on the PPG signal. The main finding of this research is that changes in the inspiration/expiration ratio do not have significant effects upon the average PAT values, regardless of the reference points. However, the significant increase in PATs during dual-paced breathing patterns can reflect the reduced blood pressure and/or reduced skin blood flow. The different actions of the single- and dual-paced respirations imply the involvement of higher-order cortical functions and their relationship to the autonomic nervous system. On the contrary, the inspiration to expiration ratio, not the number of pacing triggers, significantly influences the HRA parameters among healthy individuals according to PI and GI. A symmetrical breathing pattern results in greater symmetry in heart rate accelerations and decelerations. We hypothesize that the short-term effects of breathing on HRA are mediated by the vagus nerve via RSA; whereas the actions of respiration on PAT are possibly related to the arterial blood pressure and skin blood flow changes through peripheral sympathetic activity modulated by cognitive levels and not to the intrathoracic pressure variations. Considering the above experiences, these effects should be taken into account in studies examining mental load. Further research is encouraged to elucidate the exact pathomechanism.

**Author Contributions:** Conceptualization, L.H.; methodology, L.H.; software, L.H.; validation, L.H.; formal analysis, B.E.A. and L.H.; investigation, B.E.A., S.B. and L.H.; resources, L.H.; data curation, B.E.A. and S.B.; writing—original draft preparation, B.E.A. and L.H.; writing—review and editing, L.H.; supervision, L.H.; project administration, B.E.A., S.B. and L.H.; funding acquisition, L.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** University of Pécs, Medical School, Hungary, provided financial support (3/2016 AOK-KA) for the instrumentation without any other involvement in the study.

**Institutional Review Board Statement:** The ethical approval was granted by the Regional Research Ethics Committee (approval numbers: 7533-PTE-2018; 7535-PTE 2019) and was conducted in full accordance with the Declaration of Helsinki and its later amendments for studies involving humans.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

**Data Availability Statement:** The authors do not have permission to share data.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Abbreviations

BP	blood pressure
bpm	breath per minute
ECG	electrocardiography/electrocardiogram
EEG	electroencephalogram
FFT	fast Fourier transformation
GI	Guzik-index
HR	heart rate
HRA	heart rate asymmetry
HRV	heart rate variability
PAT	pulse arrival time
PEP	pre-ejection period
PI	Porta-index
PPG	photoplethysmography/photoplethysmogram
PRV	pulse rate variability
PTT	pulse transit time
RMSSD	root mean square of successive RR-differences
RRI	R-R interval

## References

1. Seneviratne, S.; Hu, Y.; Nguyen, T.; Lan, G.; Khalifa, S.; Thilakarathna, K.; Hassan, M.; Seneviratne, A. A Survey of Wearable Devices and Challenges. *IEEE Commun. Surv. Tutor* **2017**, *19*, 2573–2620. [[CrossRef](#)]
2. Allen, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.* **2007**, *28*, R1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kyriacou, P.A.; Allen, J. *Photoplethysmography: Technology, Signal Analysis and Applications*; Academic Press: New York, NY, USA, 2021.
4. Shao, D.; Yang, Y.; Liu, C.; Tsow, F.; Yu, H.; Tao, N. Noncontact monitoring breathing pattern, exhalation flow rate and pulse transit time. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2014**, *61*, 2760–2767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Ajtay, B.E.; 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. *Biomed. Signal Process. Control.* **2023**, *79*, 104033. [[CrossRef](#)]
6. Nelson, B.W.; Allen, N.B. Accuracy of Consumer Wearable Heart Rate Measurement during an Ecologically Valid 24-Hour Period: Intraindividual Validation Study. *JMIR Mhealth Uhealth* **2019**, *7*, e10828. [[CrossRef](#)]
7. Béres, S.; Hejmel, L. The minimal sampling frequency of the photoplethysmogram for accurate pulse rate variability parameters in healthy volunteers. *Biomed. Signal Process. Control.* **2021**, *68*, 102589. [[CrossRef](#)]
8. 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. *Meas. Sci. Rev.* **2019**, *19*, 232–240. [[CrossRef](#)]
9. Mejía-Mejía, E.; May, J.M.; Kyriacou, P.A. Effects of using different algorithms and fiducial points for the detection of interbeat intervals, and different sampling rates on the assessment of pulse rate variability from photoplethysmography. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2022**, *218*, 106724. [[CrossRef](#)]
10. Mejía-Mejía, E.; May, J.M.; Kyriacou, P.A. Effect of Filtering of Photoplethysmography Signals in Pulse Rate Variability Analysis. In Proceedings of the 2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Jalisco, Mexico, 1–5 November 2021; Volume 2021, pp. 5500–5503. [[CrossRef](#)]
11. Charlton, P.H.; Bonnici, T.; Tarassenko, L.; Alastruey, J.; Clifton, D.A.; Beale, R.; Watkinson, P.J. Extraction of respiratory signals from the electrocardiogram and photoplethysmogram: Technical and physiological determinants. *Physiol. Meas.* **2017**, *38*, 669–690. [[CrossRef](#)]

12. Hejmel, L.; Gál, I. Heart rate variability analysis. *Acta Physiol. Hung.* **2001**, *88*, 219–230. [[CrossRef](#)]
13. Piskorski, J.; Guzik, P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Med. Biol. Eng. Comput.* **2011**, *49*, 1289–1297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Kaczmarek, L.D.; Behnke, M.; Enko, J.; Kosakowski, M.; Hughes, B.M.; Piskorski, J.; Guzik, P. Effects of emotions on heart rate asymmetry. *Psychophysiology* **2019**, *56*, e13318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Klintworth, A.; Ajtay, Z.; Paljunite, A.; Szabados, S.; Hejmel, L. Heart rate asymmetry follows the inspiration/expiration ratio in healthy volunteers. *Physiol. Meas.* **2012**, *33*, 1717–1731. [[CrossRef](#)]
16. Karmakar, C.K.; Khandoker, A.H.; Gubbi, J.; Palaniswami, M. Defining asymmetry in heart rate variability signals using a Poincaré plot. *Physiol. Meas.* **2009**, *30*, 1227–1240. [[CrossRef](#)]
17. Porta, A.; Casali, K.; Casali, A.G.; Gnechchi-Ruscone, T.; Tobaldini, E.; Montano, N.; Lange, S.; Geue, D.; Cysarz, D.; Van Leeuwen, P. Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* **2008**, *295*, 550–557. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Schäfer, A.; Vagedes, J. How accurate is pulse rate variability as an estimate of heart rate variability?: A review on studies comparing photoplethysmographic technology with an electrocardiogram. *Int. J. Cardiol.* **2013**, *166*, 15–29. [[CrossRef](#)]
19. Yuda, E.; Shibata, M.; Ogata, Y.; Ueda, N.; Yambe, T.; Yoshizawa, M.; Hayano, J. Pulse rate variability: A new biomarker, not a surrogate for heart rate variability. *J. Physiol. Anthr.* **2020**, *39*, 21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Bánhalmi, A.; Borbás, J.; Fidirich, M.; Bilicki, V.; Gingl, Z.; Rudas, L. Analysis of a Pulse Rate Variability Measurement Using a Smartphone Camera. *J. Health Eng.* **2018**, *2018*, 4038034. [[CrossRef](#)]
21. Chen, Y.-S.; Lin, Y.-Y.; Shih, C.-C.; Kuo, C.-D. Relationship between Heart Rate Variability and Pulse Rate Variability Measures in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Front. Cardiovasc. Med.* **2021**, *8*, 1892. [[CrossRef](#)]
22. Shi, P.; Hu, S.; Zhu, Y. A preliminary attempt to understand compatibility of photoplethysmographic pulse rate variability with electrocardiogram heart rate variability. *J. Med. Biol. Eng.* **2008**, *28*, 173–180.
23. Zauneder, S.; Vehkaoja, A.; Fleischhauer, V.; Antink, C.H. Signal-to-noise ratio is more important than sampling rate in beat-to-beat interval estimation from optical sensors. *Biomed. Signal Process. Control.* **2022**, *74*, 103538. [[CrossRef](#)]
24. Mejía-Mejía, E.; Kyriacou, P.A. Effects of noise and filtering strategies on the extraction of pulse rate variability from photoplethysmograms. *Biomed. Signal Process. Control.* **2023**, *80*, 104291. [[CrossRef](#)]
25. Peralta, E.; Lazaro, J.; Bailon, R.; Marozas, V.; Gil, E. Optimal fiducial points for pulse rate variability analysis from forehead and finger photoplethysmographic signals. *Physiol. Meas.* **2019**, *40*, 025007. [[CrossRef](#)]
26. Finnegan, E.; Davidson, S.; Harford, M.; Jorge, J.; Watkinson, P.; Young, D.; Tarassenko, L.; Villarroel, M. Pulse arrival time as a surrogate of blood pressure. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 22767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Landry, C.; Hedge, E.T.; Hughson, R.L.; Peterson, S.D.; Arami, A. Cuffless Blood Pressure Estimation during Moderate- and Heavy-Intensity Exercise Using Wearable ECG and PPG. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **2022**, *26*, 5942–5952. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Shin, H. A novel method for non-invasive blood pressure estimation based on continuous pulse transit time: An observational study. *Psychophysiology* **2023**, *60*, e14173. [[CrossRef](#)]
29. Louka, K.; Cox, J.; Tan, I.; Avolio, A.P.; O'Rourke, M.F.; Butlin, M. An investigation of the individualized, two-point calibration method for cuffless blood pressure estimation using pulse arrival time: An historical perspective using the Casio BP-100 digital watch. In Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, Jalisco, Mexico, 26 July 2021; Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.: Piscataway, NJ, USA, 2021; pp. 7493–7496. [[CrossRef](#)]
30. Bachler, M.; Sehnert, W.; Mikisek, I.; Wassertheurer, S.; Mengden, T. Non-invasive quantification of the effect of device-guided slow breathing with direct feedback to the patient to reduce blood pressure. *Physiol. Meas.* **2020**, *41*, 104002. [[CrossRef](#)]
31. Zhang, Z.; Wang, B.; Wu, H.; Chai, X.; Wang, W.; Peng, C.-K. Effects of slow and regular breathing exercise on cardiopulmonary coupling and blood pressure. *Med. Biol. Eng. Comput.* **2017**, *55*, 327–341. [[CrossRef](#)]
32. Béres, S.; Németh, A.; Ajtay, Z.; Kiss, I.; Németh, B.; Hejmel, L. Cellular phone irradiation of the head affects heart rate variability depending on inspiration/expiration ratio. *In Vivo* **2018**, *32*, 1145–1153. [[CrossRef](#)]
33. Lind, F.; Hesser, C.M. Breathing pattern and lung volumes during exercise. *Acta Physiol. Scand.* **1984**, *120*, 123–129. [[CrossRef](#)]
34. Chen, Y.; Li, D.; Li, Y.; Ma, X.; Wei, J. Use Moving Average Filter to Reduce Noises in Wearable PPG during Continuous Monitoring. In *Lecture Notes of the Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering, LNICST*; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, 2016; pp. 193–203. [[CrossRef](#)]
35. Hamilton, P.S.; Tompkins, W.J. Quantitative Investigation of QRS Detection Rules Using the MIT/BIH Arrhythmia Database. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **1986**, *12*, 1157–1165. [[CrossRef](#)]
36. Holoborodko, P. Smooth Noise-Robust Differentiators. Available online: <http://www.holoborodko.com/pavel/numerical-methods/numerical-derivative/smooth-low-noise-differentiators/> (accessed on 12 December 2021).
37. Abdi, H. Bonferroni and Šidák corrections for multiple comparisons. *Encycl. Meas. Stat.* **2007**, *3*, 2007.
38. Guzik, P.; Piskorski, J.; Krauze, T.; Wykretowicz, A.; Wysocki, H. Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals. *Biomed. Tech.* **2006**, *51*, 272–275. [[CrossRef](#)]
39. Pawłowski, R.; Buszko, K.; Newton, J.L.; Kujawski, S.; Zalewski, P. Heart Rate Asymmetry Analysis during Head-Up Tilt Test in Healthy Men. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

40. Russo, M.A.; Santarelli, D.M.; O’rourke, D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe* **2017**, *13*, 298–309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Cox, J.; Avolio, A.P.; Louka, K.; Shirbani, F.; Tan, I.; Butlin, M. Blood pressure-independent neurogenic effect on conductance and resistance vessels: A consideration for cuffless blood pressure measurement? In Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, Virtual, Jalisco, Mexico, 1–5 November 2021; Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.: Piscataway, NJ, USA, 2021; pp. 7485–7488. [[CrossRef](#)]
42. Park, Y.-J. Clinical utility of paced breathing as a concentration meditation practice. *Complement. Ther. Med.* **2012**, *20*, 393–399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Picton, T.W. The P300 Wave of the Human Event-Related Potential. *J. Clin. Neurophysiol.* **1992**, *9*, 456–479. [[CrossRef](#)]
44. Ajtay, Z.; Kellényi, L.; Hejmel, L.; Solymos, A.; Németh, A.; Bártfai, I.; Kovács, N.; Cziráki, A.; Papp, L. Simple and choice reaction times are prolonged following extracorporeal circulation: A potential method for the assessment of acute neurocognitive deficit. *Med. Sci. Monit.* **2009**, *15*, CR470–CR476. [[PubMed](#)]
45. Ito, H.; Sugiyama, Y.; Mano, T.; Okada, H.; Matsukawa, T.; Iwase, S. Skin sympathetic nerve activity and event-related potentials during auditory oddball paradigms. *J. Auton. Nerv. Syst.* **1996**, *60*, 129–135. [[CrossRef](#)]
46. Ohira, H.; Ichikawa, N.; Nomura, M.; Isowa, T.; Kimura, K.; Kanayama, N.; Fukuyama, S.; Shinoda, J.; Yamada, J. Brain and autonomic association accompanying stochastic decision-making. *Neuroimage* **2010**, *49*, 1024–1037. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.