

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS**  
**ELEKTROS IR ELEKTRONIKOS FAKULTETAS**

**Monika Šimaitytė**

**PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ**  
**PASISKIRSTYMO LAIKE PARAMETRIZAVIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

**Vadovas**

dr. Andrius Petrėnas

**KAUNAS, 2018**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS**

**ELEKTROS IR ELEKTRONIKOS FAKULTETAS**

**ELEKTRONIKOS INŽINERIJOS KATEDRA**

**PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ  
PASISKIRSTYMO LAIKE PARAMETRIZAVIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

**Biomedicininė inžinerija (kodas 621H16001)**

**Vadovas**

dr. Andrius Petrėnas

2018-05-29

**Recenzentas**

prof. Algimantas Kriščiukaitis

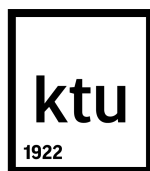
2018-05-29

**Projektą atliko**

Monika Šimaitytė

2018-05-29

**KAUNAS, 2018**



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

ELEKTROS IR ELEKTRONIKOS FAKULTETAS

Monika Šimaitytė

Biomedicininė inžinerija, kodas 621H16001

Baigiamojo projekto „Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų pasiskirstymo laike parametrizavimas“

### AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2018 m. gegužės 29 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Monikos Šimaitytės** baigiamasis projektas tema „Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų pasiskirstymo laike parametrizavimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

---

*(vardą ir pavardę įrašyti ranka)*

---

*(parašas)*

Šimaitytė, Monika. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų pasiskirstymo laike parametrizavimas. *Biomedicinos inžinerijos magistro* baigiamasis projektas / vadovas dr. Andrius Petrėnas; Kauno technologijos universitetas, Elektros ir elektronikos fakultetas, Elektronikos inžinerijos katedra.

Mokslų kryptis ir sritis: Elektros ir elektronikos inžinerija, Technologiniai mokslai

Reikšminiai žodžiai: paroksizminio prieširdžių virpėjimo profilis, paroksizminio prieširdžių virpėjimo profilio modeliavimas, aritmija, aritmijos charakterizavimas.

Kaunas, 2018. 67 p.

## SANTRAUKA

Prieširdžių virpėjimas (PV) – plačiausiai paplitusi širdies aritmija, kuria serga vis daugiau žmonių. PV yra siejamas su įvairiomis komplikacijomis (pvz., smegenų insultu) bei padidėjusiu mirštamumu. PV yra progresuojanti liga, pradžioje pasireiškia trumpi paroksizminio PV (PPV) epizodai, kurie nutrūksta savaime. Pacientai pradinėje ligos stadijoje retai jaučia simptomus, todėl PPV dažnai diagnozuojamas vėlesnėje stadijoje. Siekiant kuo anksčiau diagnozuoti PPV ir užkirsti kelią ligai progresuoti, reikia pacientui netrukdančios, ilgalaikės stebėsenos. Ilgalaikiai PPV įrašai atveria galimybę charakterizuoti PPV epizodų pasiskirstymą laike, o tai yra svarbu ieškant priežastinių ryšių su PPV komplikacijomis. Šio tyrimo tikslas – pasiūlyti PPV epizodų pasiskirstymo laike parametrizavimo algoritmus ir juos iširti su realiais bei modeliuotais PPV įrašais.

Darbe išanalizuoti realūs PPV įrašai, kurie gauti iš viešai prieinamų anotuotų *Physionet* duomenų bazių. Dėl ilgalaikių įrašų trūkumo, buvo sukurti ilgalaikių ir paros trukmės PPV profilių modeliai: pirmas modelis yra skirtas modeliuoti metų trukmės progreso profilius, kurie pastebimi klinikinėje praktikoje, o antras – modeliuoti paros trukmės profilius, kurie vyrauja realiuose įrašuose. Taip pat pasiūlyti keturi PPV epizodų pasiskirstymą laike apibūdinantys parametrai (santykinė bendra PPV trukmė, PPV epizodų intensyvumas, agregacija ir Gini koeficientas).

Tiriamojame darbo dalyje atliktas išsamus agregacijos parametro tyrimas. Įvertinta analizės lango ilgio ir klaidingai atpažintų PPV epizodų įtaka agregacijos parametro vertei bei įvertintas agregacijos parametro sąryšis su Gini koeficientu ir santykinė bendra PPV trukmė. Taip pat atliktas realių ir modeliuotų PPV profilių tyrimas remiantis pasiūlytais PPV profilių apibūdinančiais parametrais. Realių PPV profilių tyrimas atskleidė parametru gebėjimą diferencijuoti skirtingus PPV profilius, ilgalaikių modeliuotų profilių tyrimas parodė agregacijos parametro sąsają su PPV progresu, o paros trukmės modeliuotų profilių tyrimas kiekybiškai įvertino modeliuojamų profilių panašumą realiems įrašams.

Šimaitytė, Monika. Parametrization of Temporal Occurrence Patterns of Paroxysmal Atrial Fibrillation: *Master's thesis in Biomedical Engineering / supervisor dr. Andrius Petrėnas. Kaunas University of Technology, Faculty of Electrical and Electronics Engineering, department of Electronics Engineering.*

Research area and field: Electrical and Electronics Engineering, Technological Sciences

Key words: paroxysmal atrial fibrillation pattern, modeling of paroxysmal atrial fibrillation pattern, arrhythmia, arrhythmia characterization.

Kaunas, 2018. 67 p.

## SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Individuals with atrial fibrillation have an increased incidence of various complications (i.e., stroke) and increased mortality. Atrial fibrillation is a progressive disease, therefore, a pattern of self-terminating paroxysmal AF (PAF) episodes depends on the stage of the disease. In order to diagnose PAF in the initial stage, there is a need for technologies that could ensure unobtrusive long-term monitoring. Long-term monitoring of PAF progression would allow characterization of temporal distribution of PAF episodes and could be useful for finding causal relationships between PAF pattern and complications. The aim of this work is to introduce parameters for an objective evaluation of temporal PAF episodes distribution and to investigate these parameters with real and simulated PAF patterns.

In this work, real PAF patterns from public *Physionet* databases were analyzed. However, there is a lack of long-term annotated PAF pattern, so two models were created. The first model simulates four different PAF progression patterns (duration – 1 year), and the second simulates four PAF patterns (duration – 24 h), which are common in real patterns. In addition, four metrics for the objective evaluation of temporal PAF patterns were introduced (PAF burden, intensity, aggregation and Gini coefficient).

Four metrics were investigated with the real and simulated PAF patterns. The results with real PAF patterns show that the aggregation metric is capable of discriminating among different PAF patterns. While the results from the simulated PAF patterns show that the aggregation brings information about PAF progression stage and that the presented model of PAF patterns is suitable for simulating individual PAF patterns which are equivalent to the real ones. In addition, the aggregation metric was investigated in more detail.

## TURINYS

ĮVADAS . . . . .	8
1. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ PASISKIRSTYMO KLINIKINĖ SVARBA . . . . .	10
1.1. Priėširdėių virpėjimo mechanizmai . . . . .	10
1.2. Priėširdėių virpėjimo ir komplikacijų saryėis . . . . .	14
1.2.1. Priėširdėių virpėjimo ir insulto rizikos saryėis . . . . .	14
1.3. Skyriaus iėsvados . . . . .	17
2. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ PASISKIRSTYMO ANALIZĖ . . . . .	18
2.1. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo epizodų duomenų bazės . . . . .	18
2.2. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo epizodų trukmių skirstinių analizės metodai . . . . .	20
2.3. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo epizodų trukmių skirstinių analizė . . . . .	21
2.4. Skyriaus iėsvados . . . . .	24
3. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO PROGRESO MODELIAVIMAS . . . . .	25
3.1. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo progreso modelio įgyvendinimas . . . . .	25
3.1.1. Aktyvacijos greitis . . . . .	25
3.1.2. Atsistatymo greitis . . . . .	26
3.2. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo progreso modelio patobulinimas . . . . .	28
3.2.1. Ilgalaikių profilių modeliavimas . . . . .	28
3.2.2. Paros trukmės profilių modeliavimas . . . . .	31
3.3. Skyriaus iėsvados . . . . .	34
4. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ PASISKIRSTYMO PARAMETRIZAVIMAS . . . . .	35
4.1. Santykinė bendra paroksizminio priėširdėių virpėjimo trukmė . . . . .	35
4.2. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo epizodų intensyvumas . . . . .	35
4.3. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo epizodų agregacija . . . . .	36
4.4. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo epizodų trukmių netolygumo vertinimas . . . . .	37
4.5. Skyriaus iėsvados . . . . .	38
5. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO PROFILIŲ TYRIMAS . . . . .	39
5.1. Paroksizminio priėširdėių virpėjimo progreso modelio tyrimas . . . . .	39
5.2. Išsamus agregacijos parametro tyrimas . . . . .	42
5.2.1. Analizės lango ilgio įtakos agregacijos parametrai tyrimas . . . . .	42
5.2.2. Klaidingai atpaėintų epizodų įtakos agregacijos parametrai tyrimas . . . . .	45

5.2.3. Agregacijos parametro palyginimas su Gini koeficientu . . . . .	47
5.3. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų pasiskirstymo parametrų tyrimas . . .	50
5.3.1. Realių profilių tyrimas . . . . .	50
5.3.2. Ilgalaikių modeliuotų profilių tyrimas . . . . .	52
5.3.3. Paros trukmės modeliuotų profilių tyrimas . . . . .	54
5.4. Skyriaus išvados . . . . .	56
6. GALIMOS METODŲ TOBULINIMO KRYPTYS . . . . .	58
IŠVADOS . . . . .	59
INFORMACIJOS ŠALTINIŲ SĄRAŠAS . . . . .	60
PRIEDAI . . . . .	68
Priedas 1. Darbo viešinimas: CinC 2018 konferencija . . . . .	68
Priedas 2. Darbo viešinimas: BIOSTEC 2018 konferencija . . . . .	69
Priedas 3. Darbo viešinimas: JMK 2018 konferencija . . . . .	70
Priedas 4. Darbo viešinimas: Technorama 2018 . . . . .	71
Priedas 5. BIOSTEC 2018 konferencinis straipsnis . . . . .	72
Priedas 6. Recenzuojamas žurnalinis straipsnis . . . . .	77

## ĮVADAS

Prieširdžių virpėjimas (PV) – plačiausiai paplitusi širdies aritmija, kuria serga vis daugiau žmonių visame pasaulyje [1]. Jau dabar sergančiųjų skaičius visame pasaulyje viršija 33 milijonus [2], o Europoje – 10 milijonų. PV gydyti Europos šalyse vienam pacientui per metus vidutiniškai išleidžiama apie 2000 eurų [3]. PV yra vyresnio amžiaus žmonių liga, didžiąjai daliai žmonių PV pasireiškia viršijus 65 metų ribą [4], todėl dėl senstančios visuomenės bei prasto gyvenimo būdo (mažo fizinio aktyvumo, nutukimo) PV paplitimas dar labiau didėja, o tai didina medicininių paslaugų išlaidas [5, 6]. Prognozuojama, kad per 30 metų laikotarpį sergančiųjų skaičius išaugs 2–3 kartus [6, 7]. PV yra siejamas su padidėjusiu mirštamumu bei įvairiomis komplikacijomis. Pavyzdžiui, PV penkis kartus didina smegenų insulto riziką, tris kartus širdies nepakankamumo riziką bei du kartus dimensijos bei mirštamumo riziką [8]. PV komplikacijos dar labiau didina medicininių paslaugų išlaidas, nes padidėja laikas praleistas ligoninėje, išauga terapijos ir vaistų kaina bei žmonės tampa nedarbingi [2, 5].

PV yra progresuojanti liga, pradžioje pasireiškia trumpi paroksizminio PV (PPV) epizodai, kurie dažnai būna besimptomiai. Dėl šios priežasties PV dažnai diagnozuojamas tolimesnėje ligos stadijoje, kai pasireiškia ilgi epizodai, kurie nenutrūksta savaime [9]. Pacientams, kuriems PPV yra progresavęs, atliekama daugiau širdies ritmo atstatymo procedūrų (pvz., elektrinių kardioversijų), jie turi dažniau lankytis ligoninėje bei išauga komplikacijų rizika [10]. Svarbu PPV atpažinti dar pradinėje stadijoje ir užkirsti kelią ligai progresuoti, tačiau tam reikalingi ilgalaikiai elektrokardiogramos (EKG) signalai. Pavyzdžiui, pacientams patyrusiems insultą PPV epizodų diagnozavimo tikimybė yra 5 kartus didesnė stebint pacientą 24 mėnesius nei 30 dienų [11]. Vis dėlto, šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojama ilgalaikės PPV stebėsenos įranga yra brangi ir invazinė (implantuojami prietaisai) [12] arba nepatogi dėvėti ir leidžianti pacientą stebėti kelias paras (Holterio monitorius) ar kelias savaites (širdies įvykių registratorius) [13].

Spartus technologijų vystymasis atveria galimybę PPV stebėti ilgą laiką (mėnesį, metus) pacientui patogiu būdu, pavyzdžiui, panaudojant išmaniąsias apyrankes, kuriose integruotas fotopletizmogramos jutiklis [14, 15]. Ilgalaikiai PPV įrašai leidžia charakterizuoti PPV epizodų pasiskirstymą stebėjimo laikotarpiu, o tai yra svarbu ieškant priežastinių ryšių su PPV komplikacijomis. Pavyzdžiui, keliama hipotezė, kad PPV epizodų pasiskirstymas per tam tikrą laiką gali būti susijęs su krešulių formavimusi prieširdžio kairiojoje ausytėje, nes PPV metu kraujas nespėja išsivalyti iš kairiosios prieširdžio ausytės dėl sulėtėjusio maksimalaus ausytės išsivalymo srauto greičio, todėl atsiranda poreikis kiekybiškai įvertinti PPV epizodų pasiskirstymo laike profilį. Taip pat PPV epizodų profilio kiekybinis vertinimas galėtų būti naudingas siekiant suprasti PPV epizodų elgseną laike, PPV progresą bei prognozuoti savaiminį PPV nutrūkimą.



**Šio tyrimo tikslas** – sukurti ir iširti paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų pasiskirstymo laike parametrizavimo algoritmus.

**Tikslui pasiekti iškelti uždaviniai:**

1. išanalizuoti realius PPV įrašus ir PPV epizodų pasiskirstymą laike viešai prieinamose anotuotuose duomenų bazėse;
2. sukurti modeliuotų ilgalaikių ir paros trukmės PPV profilių duomenų bazę;
3. pasiūlyti PPV epizodų pasiskirstymo laike kiekybinio vertinimo parametrus;
4. iširti PPV progreso modelį ir pasiūlytus parametrus su realiais ir modeliuotais PPV profiliais.

**Praktinis taikymas.** Pasiūlyti ir iširti parametrai, įvertinantys PPV epizodų pasiskirstymą laike, naudojami vykdant projektus:

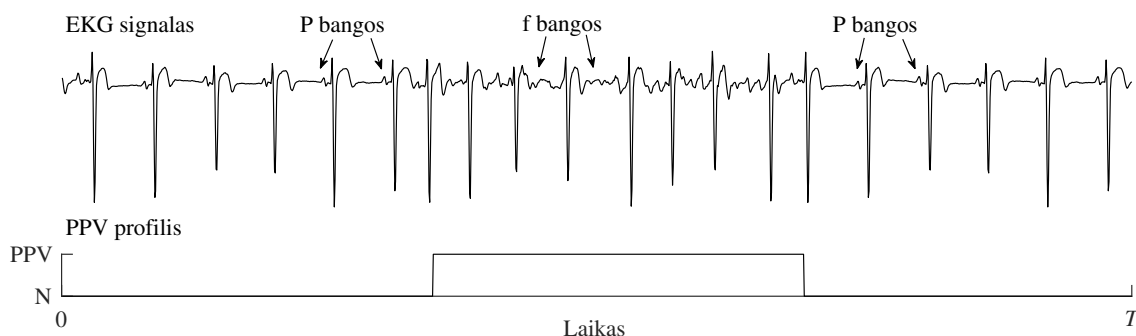
1. Lietuvos mokslo tarybos (LMT) mokslininkų grupių projektą „Poin-sultinės būklės pacientų prieširdžių aritmijų ilgalaikės netrukdančios stebėsenos metodai“ (sutarties Nr. S-MIP-17-81);
2. kartu su UAB Gruppo Fos (Italija) Lietuvos verslo paramos agentūros (LVPA) pagal SmartInvest priemonę finansuojamą projektą „Biomedicininė elektroninė įranga poin-sultinei stebėsenai“ (sutarties Nr. 01.2.1-LVPA-K-823-01-0004).

Dalis baigiamajame magistro projekte pristatytų tyrimų buvo atlikta vykdant Lietuvos verslo paramos agentūros (LVPA) pagal Intelektas priemonę finansuojamą projektą „Sveikatos rizikos profilio vertinimo ekspertinė sistema (D-Health)“ (sutarties Nr. J05-LVPA-K-01-0254). Pasiūlyti epizodų pasiskirstymą laike charakterizuojantys parametrai taikomi fizinio aktyvumo kontekste, analizuojant žingsnių duomenis užregistruotus išmaniają apyranke.

# 1. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ PASISKIRSTYMO KLINIKINĖ SVARBA

## 1.1. Prieširdžių virpėjimo mechanizmai

Vienas opiausių ir dažniausiai pasitaikančių širdies ritmo sutrikimų yra prieširdžių virpėjimas, kuris įprastai diagnozuojamas iš elektrokardiogramos signalo [9]. PV metu EKG signale matoma sparti (400–600 kartų per minutę) ir nereguliari prieširdžių veikla. Ne visi prieširdžiuose kylantys didelio dažnio elektriniai impulsai pasiekia skilvelius dėka atrioventrikulinio mazgo, kuris blokuoja prieširdžiuose kylančius elektrinius impulsus. Visa tai lemia, kad skilvelių susitraukimo dažnis tampa nereguliarus, t. y. laiko intervalai tarp gretimų R dantelių tampa nevienodi. Taip pat EKG signale P bangos žyminės normalią prieširdžio depoliarizaciją, kai elektrinis impulsas plinta nuo dešiniojo prieširdžio iki kairiojo prieširdžio, pakeičiamos į nereguliaras, nepertraukiamas f bangas (žr. 1.1 pav.). Šie požymiai padeda atpažinti PV epizodus iš EKG signalo. Išskirti PV epizodai ir jų pasiskirstymas laike vadinamas PV profiliu, kur aukštas lygis žymi PV epizodus. Klinikinėje praktikoje įvairiems širdies ritmo sutrikimams, tarp jų ir PV, įvertinti naudojami trumpalaikiai EKG signalai (nuo keliasdešimt sekundžių iki kelių dienų). Deja, bet besimptomius, savaime nutrūkstanius paroksizminio PV epizodus aptikti iš trumpalaikio EKG signalo yra sudėtinga. PPV diagnozė priklauso nuo to, ar „tinkamu metu“ užregistruotas EKG signalas, t. y. ar tuo metu pasireiškia PPV epizodai [16]. PPV yra sudėtinga aptikti, nes PPV epizodai yra trumpi (dažnai epizodų trukmė yra trumpesnė nei 30 s [16, 17]) ir pasirodo atsitiktiniu metu. Visa tai lemia, kad PPV prevencijos priemonės nėra paskiriamos laiku [16].



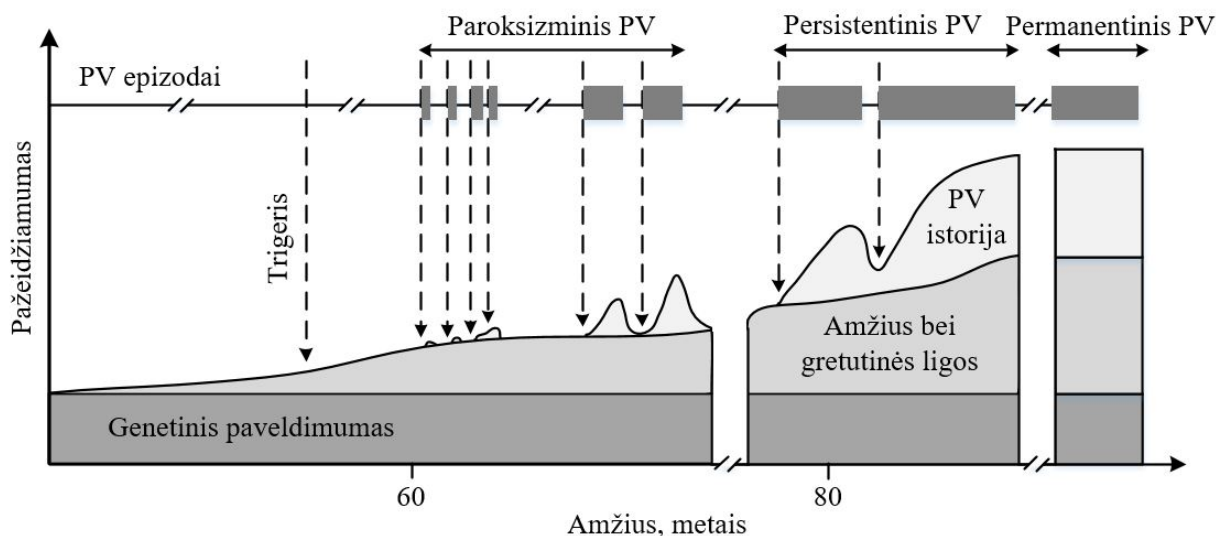
**1.1 pav.** Viršuje pateiktas EKG signalas, kuriame PV metu P bangos yra pakeičiamos į nereguliaras, nepertraukiamas f bangas. Apačioje pateiktas PPV profilis – išskirtas PPV epizodas iš EKG signalo. Aukštas lygis žymi PPV epizodą, o žemas lygis (N) reiškia, kad nėra PPV, tuo metu gali būti tiek sinusinis ritmas, tiek kito tipo aritmijos

PV yra progresuojanti liga, įprastai pradinėje ligos stadijoje pasireiškia trumpi, savaime nutrūkstanti paroksizminio PV epizodai, kurie gali progresuoti į ilgus epizodus, kurie savaime nenutrūksta. Atsižvelgiant į PV epizodų trukmę ir savaiminio nutrūkimo galimybę, PV yra skirstomas į keturias progreso stadijas. Pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuotas PV priskiriamas pirmai

stadijai nepriklausomai nuo PV epizodo trukmės ir nutrūkimo galimybės. Kitos trys ligos stadijos atspindi PV progresą. Pradžioje pasireiškia paroksizminio PV epizodai, kurie trunka nuo kelių sekundžių iki savaitės ir nutrūksta spontaniškai be medikų įsikišimo. Ligai progresuojant PPV perauga į persistuojantį PV, kai PV epizodai tęsiasi ilgiau nei savaitę arba nenutrūksta savaime, norint sustabdyti virpėjimą reikalingi medikamentai arba elektrinė kardioversija. Permanentinio PV stadija pasiekama, kai PV epizodų nebeįmanoma nutraukti jokiais priemonėmis, nepadedant nei medikamentais, nei elektrinė kardioversija [9]. Vis dėlto, šis klasifikavimas sulaukia vis didesnių mokslininkų diskusijų, nes klasifikuojant PV į keturias progreso stadijas nėra įvertinamos galimos komplikacijos. Tyrimų, kuriuose analizuojamas sąryšis tarp PV progreso stadijų ir galimų komplikacijų rizikos, rezultatai yra prieštaringi [14, 18, 19]. Neaišku, ar pacientai su PPV turi mažesnę komplikacijų riziką nei pacientai su nuolatinio virpėjimu.

Veiksniai lemiantys PPV progresą gali būti įvairūs: vyresnis amžius, lytis, širdies vožtuvų ydos, alkoholio vartojimas, insultas, širdies nepakankamumas, kairiojo prieširdžio savybių pakitimas (pvz., prieširdžio padidėjimas) ir kt. [10]. Sinusinio ritmo metu elektrinis impulsas prieširdyje keliauja viena kryptimi dėka refrakterinio periodo, tačiau PPV metu refrakterinis periodas sutrumpėja, todėl elektrinis impulsas gali grįžti ir pradėti sukurti ratą (susidaro *reentry* ratai). Virpėjimo metu prieširdžiuose susidaro židiniai, kurie skleidžia didelio dažnio elektrinius impulsus ir taip sukelia netvarkingą prieširdžių veiklą. Tokių ektopinių impulsų (trigerių) šaltinis dažniausiai yra plaučių venos [20]. Trigeris, skatinantis PPV epizodų prasidėjimą inicijuojant pažeistą prieširdžio audinį (substratą), gali būti ekstrasistolė, prieširdžių tachikardija ar prieširdžių plazdėjimas. Tačiau, PPV prasidėti ir progresuoti reikalingas ektopinis elektrinis impulsas (trigeris), kuris inicijuoja PPV epizodą, ir substratas – anatomicinė ir mechaninė prieširdžio audinio struktūra, kuri palaiko PPV būseną. Trigeriams ir substratui atsirasti padeda struktūrinė ir elektrinė prieširdžio remodeliacija (audinio savybių pasikeitimas). Prieširdžio audinio pasikeitimas dažniausiai yra susijęs su prieširdžių fibroze (audinio suragėjimu), hipertrofija (prieširdžių padidėjimu) bei elektrofiziologiniais ląstelių pasikeitimais [21]. Kuo prieširdžio audinys (substratas) labiau pažeistas (angl. *vulnerable substrat*), tuo lengviau trigeris inicijuoja PPV epizodus. Audinio pažeidžiamumas pradinėje ligos stadijoje yra nulemtas genetinio paveldimumo, amžiaus bei gretutinių ligų, pvz., hipertenzijos ar širdies nepakankamumo. Žmogui senstant ar atsiradus gretutinėms ligoms, audinio pažeidžiamumas didėja, o tai didina PV epizodų atsiradimo riziką, t. y. trigeriui yra lengviau inicijuoti PPV epizodus. Atsiradus PPV epizodams audinio pažeidžiamumas staigiai padidėja, o po kurio laiko grįžta į pradinę būseną. Prieširdžių audinio pažeidžiamumas dėl prieš tai buvusių epizodų (PPV istorijos) padeda išlaikyti PPV būseną, epizodai tęsiasi ilgiau, kol galiausiai nenutrūksta savaime [22]. Aptartas PPV progreso mechanizmas pateiktas 1.2 paveiksle. Apibendrintai galima išskirti tris pagrindinius veiksnius, kurie lemia PPV progresą: genetinis paveldimumas, prieširdžių

audinio pokyčiai (remodeliacija) dėl amžiaus bei įvairių komplikacijų ir prieširdžių audinio pokyčiai dėl PV istorijos (prieš tai buvusių epizodų trukmės ir pasiskirstymo laike) [22].

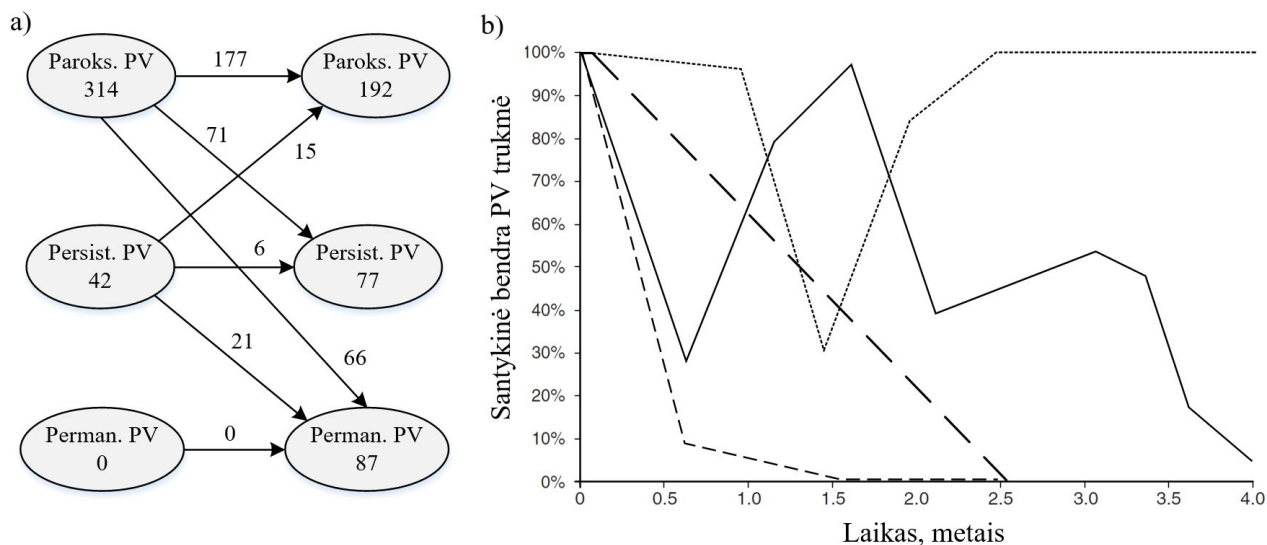


**1.2 pav.** PV progreso mechanizmas, kuris priklauso nuo genetinio paveldimumo, amžiaus, gretutinių ligų ir PV istorijos. Ektopinis impulso šaltinis (trigeris) inicijuoja paroksizminio PV epizodų atsiradimą, kai prieširdžio audinys yra pakankamai pažeistas dėl genetinio paveldimumo, amžiaus ir gretutinių ligų. Pažeidžiamumas dar labiau padidėja atsiradus PPV epizodams ir priklausomai nuo PV istorijos išsilaiko tam tikrą laiko tarpą, o po to grįžta į pradinę būseną. Paveikslėlis adaptuotas iš [22]

Yra žinoma, kad PPV yra progresuojanti liga [9], tačiau keliamos ir kitokios hipotezės [23]. Vieniems pacientams PPV būseną gali laikyti dešimtis metų ir neprogresuoti, o kitiems pacientams su tokiais pačiomis klinikinėmis charakteristikomis PPV vystosi taip greitai ir pasiekia persistuojančio ar permanentinio PV būseną per kelis mėnesius [24] ar metus [10, 14]. Taip pat gali būti situacijų, kad paroksizminis PV išsivysto į persistuojantį, tačiau po tam tikro laiko grįžta į palankesnę būseną – paroksizminį PV arba po kiek laiko vėl progresuoja į persistuojantį PV [25, 26]. Galimi PV būsenos keitimosi atvejai per  $7,2 \pm 3,1$  metų laikotarpį pateikti 1.3 paveikslo a) dalyje.

PPV progresas dažnai yra įvertinamas santykinės bendros PV trukmės parametru, kuris parodo kokią dalį visame įrašė trukmoje suminis virpėjimas. Kaip minėta, gali būti tokių PPV progreso atvejų, kai persistuojantis PV, kurio metu tęsiasi nuolatinis virpėjimas (santykinė bendra PV trukmė yra lygi 100 %) grįžta į palankesnę būseną – paroksizminį PV (santykinė bendra PV trukmė yra mažesnė nei 100 %). Pavyzdžiui, 1.3 paveikslo b) dalyje pateiktas 4 metų santykinės bendros PV trukmės kitimas laike po persistuojančio PV. Paveiksle galima matyti, kad trimis pacientams PV grįžo į palankesnę būseną (santykinė bendra PV trukmė sumažėjo), o vienam pacientui PV grįžo į palankesnę būseną, tačiau po 2,5 metų atsistatė į persistuojančio PV būseną (santykinė bendra PV trukmė sumažėjo, o po 2,5 metų vėl padidėjo iki 100 %). Apibendrinus galima išskirti keturis PPV progreso tipus: virpėjimas gali pasilikti PPV būsenoje, gali tolygiai arba staigiai progresuoti į nuolatinį virpėjimą (persistuojantį arba permanentinį PV), taip pat nuolatinis virpėjimas gali grįžti

į palankesnę būseną – PPV, kai epizodai nutrūksta savaime.



**1.3 pav.** PV būsenos kitimas. a) Pacientų skaičius, skirtingose PV būsenose, tyrimo pradžioje ir pabaigoje pateiktas apskritimuose, o rodyklės rodo PV būsenos pasikeitimą per tiriamą laikotarpį. Paveikslėlis adaptuotas iš [26]. b) Santykinės bendros PV trukmės, kuri įvertina PV progresą, kitimas laike. Nuolatinio PV atveju santykinė bendra PV trukmė yra lygi 100 %, o trukmės sumažėjimas rodo palankesnę būseną – paroksizminį PV. Paveikslėlis adaptuotas iš [25]

PPV progreso rizikai įvertinti dažnai naudojamas HATCH skaičiavimo metodas. HATCH metodu PPV progreso rizika įvertinama vienu skaičiumi, kuris gali kisti nuo 0 iki 7 priklausomai nuo penkių kriterijų: hipertenzijos (+1 taškas), amžiaus (+1 taškas jei pacientas yra vyresnis nei 75 metai), insulto (+2 taškai), lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (+1 taškas) ir širdies nepakankamumo (+2 taškai) [10]. HATCH skaičiavimo metodas leidžia identifikuoti tuos pacientus, kuriems pasireiškė PPV progresas artimiausiu metu. Kuo HATCH skaičius didesnis, tuo rizika yra didesnė. Vis dėlto, pastebima, kad HATCH skaičiavimo metodo nepakanka norint įvertinti ir prognozuoti PPV progresą, tam reikia papildomų parametrų, apibūdinančių PPV epizodų pasiskirstymą laike (PPV epizodų profilį) [14].

PPV epizodų profilio analizė ir supratimas ilguoju laikotarpiu yra svarbus siekiant suprasti PPV progresą, prognozuoti epizodų nutrūkimą bei įvertinti PPV profilio sąryšį su sveikatos būklės pasikeitimu (angl. *health outcomes*), įvairiomis komplikacijomis bei paciento gyvenimo kokybe [27, 28, 29]. Vis dėlto, PPV epizodų profilis kinta ne tik ilguoju laikotarpiu priklausomai nuo PPV progreso, bet pastebimas ir varijavimas dienos metu. Trumpi PPV epizodai (< 30 s) dažniausiai prasideda ryte nuo 8 val. iki 12 val., o ilgesni epizodai (≥ 30 s) neturi vyraujančios tendencijos ir atsiranda atsitiktiniu laiku [16]. Vis dėlto, ši nuomonė yra prieštaringa, nes yra pastebima, kad PPV epizodai pasireiškia ne tik ryte, bet ir po pietų apie 15–19 val. [30] bei vakare apie 22 val. [31]. Suprasti PPV epizodų profilį trumpuoju laikotarpiu (paros metu) yra svarbu norint padidinti tikimybę aptikti PPV epizodus. EKG signalas dažniausiai registruojamas atsitiktiniu

metu, tačiau žinant, kada pasireiškia daugiausia PPV epizodų, būtų galima numatyti laiką, kada turėtų būti registruojamas trumpalaikis EKG signalas [16]. PPV epizodų diagnozavimas yra svarbus norint parinkti efektyvų terapijos būdą, užkirsti kelią ligai progresuoti dar pradinėje stadijoje bei siekiant sumažinti įvairių komplikacijų riziką, kurios yra siejamos su PPV [32].

## 1.2. Prieširdžių virpėjimo ir komplikacijų sąryšis

Prieširdžių virpėjimas didina mirtingumo riziką 1,5 karto vyrams bei 2 kartus moterims ir yra siejamas su įvairiomis komplikacijomis, kurios pasitaiko gana dažnai [8, 9]. Pavyzdžiui, 98 % tiriamųjų su PV (imtis – 1297 tiriamieji) turėjo bent vieną komplikaciją, o 63 % turėjo keturias ir daugiau komplikacijų [33]. Dažniausiai komplikacijos (apie 90 %) yra susijusios su širdies ir kraujagyslių ligomis, pvz., smegenų insultu, širdies nepakankamumu, miokardo infarktu ar hipertenzija. Komplikacijų paplitimas pateiktas 1.1 lentelėje. Pati pavojingiausia komplikacija yra smegenų insultas, tai yra antroji mirties priežastis pasaulio mastu [34]. Mokslininkai pastaruosius 15 metų ypač didelį dėmesį skiria PPV ir insulto sąsajai tirti, kuri išsamiau aptarta toliau.

**1.1 lentelė.** Dažniausiai pasitaikančių PPV komplikacijų paplitimas. Rezultatai adaptuoti iš [33]

Komplikacija	Paplitimas
Smegenų insultas	20–25 %
Širdies nepakankamumas	19–56 %
Miokardo infarktas	14–21 %
Hipertenzija	48–71 %

### 1.2.1. Prieširdžių virpėjimo ir insulto rizikos sąryšis

Insultas – smegenų kraujotakos sutrikimas pasireiškiantis židininiais neurologiniais susirgimais. Insultas yra antroji mirties priežastis pasaulio mastu. 2013 m. dėl insulto mirė 6,5 milijono žmonių, o tai sudaro 11,8 % visų pasaulio mirčių. Prognozuojama, kad per 30 metų laikotarpį atsiras per 3,4 milijono naujų insulto atvejų [34]. Išgyvenusieji po insulto kenčia nuo įvairių neurologinių sutrikimų, pacientams reikia papildomos priežiūros, o tai siejama su ypač didele ekonomine našta. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) pionsultinei stebėsenai per metus išleidžiama apie 70 milijardų dolerių, o didėjant sergančiųjų skaičiui ši suma tik auga [35].

Insultas yra skirstomas į du tipus: išeminis insultas ir hemoraginis insultas [34]. Išeminis insultas įvyksta užsikimšus smegenų kraujagyslei dėl kraujagyslės susiaurėjimo arba kraujo krešulio. Kitas smegenų insulto tipas yra hemoraginis insultas, kuris įvyksta, kai kraujas išsilieja į smegenis dėl aneurizmos, susilpnėjusios kraujagyslės ar kraujagyslių senėjimo, tačiau šio tipo insultas nėra siejamas su PV. Išeminis insultas sudaro apie 87 % visų insulto atvejų ir 60 % visų mirčių susijusių

su insultu, o hemoraginis insultas yra rečiau pasitaikantis (13 % visų insulto atvejų), tačiau pavojingesnis ir apima 40 % visų mirčių susijusių su insultu per metus. Galima išskirti ir dar vieną insulto tipą – kriptogeninį insultą, kuriam priskiriami insulto atvejai, kai nėra aiški priežastis, kodėl įvyko insultas. Dažnu atveju kriptogeninis insultas yra siejamas su neaptiktu PV.

Smegenų insultas, kurio priežastis yra PV, apima 20–30 % visų išeminių insulto atvejų [9]. Po insulto diagnozuotas PV yra siejamas su sunkesnėmis pasekmėmis, 70–80 % visų atvejų baigiasi mirtimi arba negalia [36]. Įvykus insultui yra svarbu aptikti PV epizodus dėl tolimesnio gydymo [37]. Pacientams turintiems PV svarbu paskirti kraują skystinančius vaistus (antikoaguliantus), tačiau tai turi būti atlikta atsakingai, kad nepadidinti kraujavimo rizikos [14]. Antikoaguliantai gali būti skiriami tik diagnozavus PV, kitu atveju yra skiriama antitrombocitinė terapija, tačiau šis terapijos metodas yra mažiau efektyvus, jei pacientas turi PV, tačiau jis buvo nediagnozuotas [38]. PV diagnozavimas ir atitinkamų terapijos priemonių paskyrimas yra svarbus siekiant užkirsti kelią pakartotiniam insultui, kuris dažnai būna pavojingesnis, pasitaiko dažnesni mirties atvejai, nes smegenys jau yra pažeistos po pirminio insulto [39]. PV yra antras pagal svarbumą veiksnys lemiantis insulto pasikartojimą [40], kuris didina insulto pasikartojimo riziką 5 kartus [41].

Šiuo metu didelis mokslininkų dėmesys yra skiriamas PV ir insulto sąsajoms tirti. Vis dar nesutariama ar paroksizminis, persistuojantis ir permanentinis PV yra siejami su tokia pačia insulto rizika [19, 41]. Dalis mokslininkų teigia, kad insulto rizika yra tokia pati nepriklausomai nuo PV stadijos [42], tačiau kita dalis teigia, kad paroksizminio PV atveju insulto rizika yra mažesnė [43, 44]. Visgi, dėl pirminio PV aptikimo technologijų trūkumo paroksizminis PV gali būti labiau paplitęs, tačiau nediagnozuotas, o tai gali iškreipti tyrimų rezultatus [45]. Žinant, kad PV yra progresuojanti liga, net ir trumpo PPV epizodo aptikimas yra svarbus. Amerikos širdies asociacija teigia, kad reikšmingi PPV epizodai yra tik tie, kurie trunka daugiau nei 30 s, tačiau pastaruoju metu kyla ypač didelis susidomėjimas trumpalaikių PPV epizodų (mažiau nei 30 s) sąsajomis su krešulių susidarymo bei insulto rizika [45, 46, 47]. Pastebima, kad po insulto vyrauja tokie trumpalaikiai PPV epizodai [17].

Dažniausiai kraujo krešuliai susidaro širdyje dėl PV. Kraują pernešant iš širdies į smegenis krešulys taip pat pernešamas kartu ir gali užkimšti siauras smegenų kraujagysles, ypač jei yra kraujagyslių susiaurėjimas. Prieširdžio kairioji ausytė (angl. *left atrial appendage*) yra viena pagrindinių dalių, kurioje formuojasi krešuliai PV metu. Sinusinio ritmo metu kraujas reguliariai pasišalina iš ausytės, tačiau PV metu kraujo srautas į prieširdžio kairiąją ausytę yra nereguliarus bei sulėtėja maksimalus ausytės išsivalymo srauto greitis (angl. *maximal emptying flow velocity*), o tai didina krešulių susidarymo riziką [48, 49, 50]. Keliama hipotezė, kad esant ilgiems PPV epizodams arba koncentruotiems laike, prieširdžio kairiojoje ausytėje kraujas nespėja išsivalyti ir padidėja rizika, kad ten susidarys krešulys. Esant trumpiems ir retiems PPV epizodams – kraujas

spėja išsivalyti, tad ir krešulių susidarymo rizika yra mažesnė. Tokiu atveju kyla poreikis kiekybiškai įvertinti PPV epizodų pasiskirstymą laike, kas galėtų būti siejama su krešulių susidarymo rizika.

Klinikinėje praktikoje kraujo krešulių susidarymo rizikai įvertinti naudojamas *CHADS<sub>2</sub>* skaičiavimo metodas, kuris sumuoja taškus atsižvelgiant į 5 kriterijus: širdies nepakankamumą (+1 taškas), hipertenziją (+1 taškas), amžių (+1 taškas jei amžius  $\geq 75$  metai), cukrinį diabetą (+1 taškas), insultą ar trumpalaikę išeminę ataką (+2 taškai) [51]. Vis dėlto, remiantis šiuo skaičiavimo metodu net ir tie pacientai, kuriems *CHADS<sub>2</sub>* yra lygus nuliui turi padidintą krešulių susidarymo riziką. Šiuo metu pacientams su PV insulto rizikai įvertinti rekomenduojama naudoti *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc* skaičiavimo metodą [9], kuris yra patobulintas *CHADS<sub>2</sub>* skaičiavimo metodas. *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc* skaičiavimo metode įtraukiami 3 papildomi kriterijai: kraujagyslių ligos (+1 taškas), amžius nuo 65 iki 74 metų (+1 taškas) ir lytis (moterims +1 taškas) [52]. Vis dėlto, šie rizikos vertinimo metodai galėtų būti papildyti kiekybiniais parametrais įvertinančiais PPV epizodų profilį [53].

PPV epizodų trukmė (suminė PPV epizodų trukmė per tam tikrą laiko vienetą, pvz., per dieną) yra viena iš galimų kiekybinio PPV profilio vertinimo parametrų ir galėtų būti naudojama papildant klinikinėje praktikoje plačiai naudojamus metodus, kurie įvertina krešulių susidarymo riziką. Pastaruosius 10 metų ypač suaktyvėjo tyrimai analizuojant sąsają tarp PPV epizodų trukmės ir krešulių susidarymo rizikos. Vienuolikos studijų apžvalga yra pateikta 1.2 lentelėje. Dalis studijų išskiria vieno PPV epizodo trukmę, kaip reikšmingą dydį ieškant sąsajos su insulto ar krešulių susidarymo rizika. Pavyzdžiui, MOSTT studijoje išskirtas  $\geq 5$  min PPV epizodas, kuris daugiau nei du kartus didina insulto riziką, o ASSERT studijoje 2012 m. buvo išskirtas  $> 6$  min

**1.2 lentelė.** Vienuolikos studijų apžvalga, kuriose analizuojama, kokia PPV epizodų trukmė yra siejama su padidėjusia krešulių susidarymo arba insulto rizika. Studijose išskiriama vieno PPV epizodo trukmė arba suminė PPV epizodų trukmė per dieną

Studija	PPV epizodų trukmė	Sąsaja su krešulių susidarymo, insulto rizika
MOSTT, 2003 [54]	$\geq 5$ min PPV epizodas	$> 2$ kartus didesnė insulto rizika
Capucci <i>et al.</i> , 2005 [55]	$\geq 24$ val. PPV epizodas	3,1 karto didesnė krešulių susidarymo rizika
Botto <i>et al.</i> , 2008 [53]	PPV trukmė $> 5$ min per dieną	–
TRENDS, 2009 [56]	PPV trukmė $\geq 5,5$ val. per dieną	2 kartus didesnė krešulių susidarymo rizika
Ziegler <i>et al.</i> , 2010 [57]	PPV trukmė $\geq 5$ min per dieną	–
Boriani <i>et al.</i> , 2011 [58]	PPV trukmė $> 5$ min per dieną	–
Shanmugam <i>et al.</i> , 2012 [59]	PPV trukmė $\geq 3,8$ val. per dieną	9 kartus didesnė krešulių susidarymo rizika
ASSERT, 2012 [60]	$> 6$ min PPV epizodas	2,5 karto didesnė krešulių susidarymo rizika
SOS AF, 2013 [61]	PPV trukmė $\geq 1$ val. per dieną	2 kartus didesnė insulto rizika
IMPACT, 2015 [62]	PPV trukmė $> 5,5$ val. per dieną	3 kartus didesnė krešulių susidarymo rizika
ASSERT, 2017 [63]	$> 24$ val. PPV epizodas	3,2 karto didesnė krešulių susidarymo rizika



epizodas, kuris du kartus didina insulto riziką, tačiau ši studija buvo atnaujinta 2017 m. ir išskirtas > 24 val. epizodas, kuris 3,2 karto didina krešulių susidarymo riziką. Atnaujinto ASSERT tyrimo rezultatai sutampa su kitos studijos rezultatais, kuri buvo atlikta dar 2005 m. [55]. Kita dalis studijų tyrimuose išskiria suminę PPV epizodų trukmę per dieną. Pavyzdžiui, trys studijos išskiria PPV epizodų trukmę, kuri yra  $\geq 5$  min per dieną, tačiau nepateikia tikslios sąsajos su krešulių susidarymo rizika, kita studija išskiria PPV trukmę, kuri yra  $\geq 1$  val. per dieną, dar kita studija išskiria PPV trukmę  $\geq 3,8$  val., o likusios dvi studijos išskiria PPV trukmę  $\geq 5,5$  val., tačiau šiose dvejose studijose nurodoma skirtinga krešulių susidarymo rizika.

Nepaisant didelio mokslininkų susidomėjimo, PPV epizodų trukmės ir krešulių susidarymo sąsaja šiuo metu yra vertinama prieštaringai ir nėra bendrai priimto sprendimo, kokia PPV epizodų trukmė yra reikšminga [27, 28, 47]. Skirtingų rezultatų tarp studijų priežastis gali būti nestandartizuoti studijų protokolai, t. y. analizuojamos pacientų grupės yra skirtingos (skirtingose studijose analizuojamos skirtingos PPV trukmės ir pacientai suskirstomi pagal kiekvienos studijos numatytas grupes), taip pat kai kuriuose studijose nenurodoma krešėjimą slopinančių vaistų (antikoagulantų) įtaka tyrimo rezultatams [47]. Keliamą hipotezę, kad įvertinant PPV profilio įtaką krešulių susidarymo rizikai turėtų būti įtraukiami ir kiti parametrai, kurie charakterizuoja PPV epizodų pasiskirstymą laike.

### 1.3. Skyriaus išvados

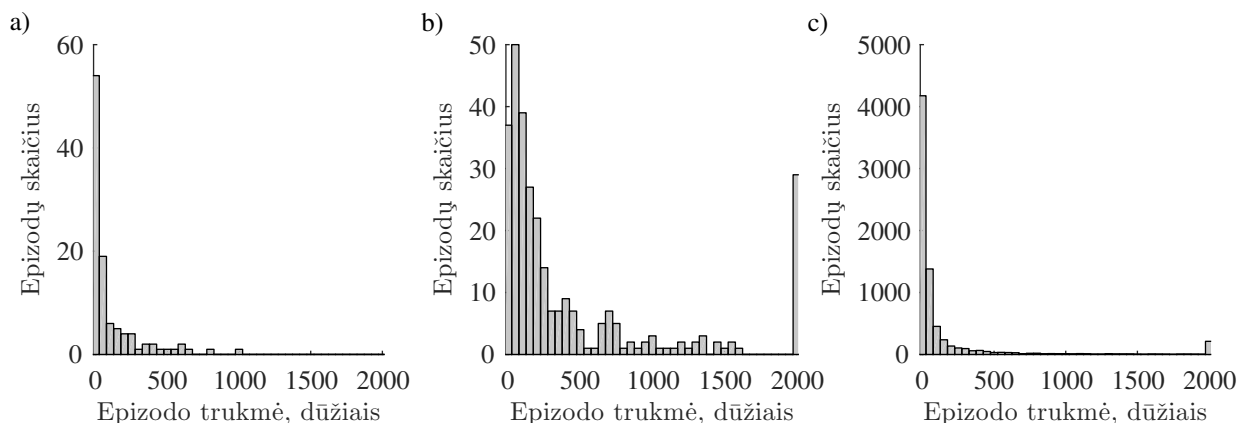
1. Siekiant žengti naują žingsnį PPV analizės kontekste yra svarbu pacientus stebėti ilgą laiką. Ilgalaikiai įrašai atveria galimybę analizuoti PPV progresą bei įvertinti PPV epizodų pasiskirstymą laike, o tai yra svarbu norint padidinti tikimybę aptikti PPV epizodus, parinkti efektyvų terapijos būdą bei užkirsti kelią ligai progresuoti.
2. PPV yra siejamas su padidinta krešulių susidarymo bei išeminio smegenų insulto rizika. Bendrai priimtos ir šiuo metu naudojamos smegenų insulto bei krešulių susidarymo rizikos vertinimo metodai *CHADS<sub>2</sub>* ir *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc* galėtų būti papildyti kiekybiniais parametrais, įvertinančiais PPV epizodų profilį.
3. PPV epizodų trukmė koreliuoja su krešulių susidarymo bei insulto rizika, tačiau riba žyminti šią sąsają yra prieštaringa ir reikalauja tolimesnių tyrimų arba papildymo naujais kiekybiniais parametrais, kurie išsamiau įvertintų PPV profilį, atsižvelgiant ne tik į epizodų trukmę.
4. Keliamos hipotezės, kad PPV epizodų pasiskirstymas laike daro įtaką krešulių formavimuisi prieširdžio kairiojoje ausytėje. Vis dėlto, tikrasis sąryšis tarp PPV epizodų profilio ir insulto rizikos nėra aiškus.

## 2. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ PASISKIRSTYMO ANALIZĖ

### 2.1. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų duomenų bazės

Laisvai prieinamoje fiziologinių signalų duomenų bazėje *Physionet* ([www.physionet.org](http://www.physionet.org)) yra patalpintos trys duomenų bazės su anotuotais PV epizodais, kurios išsamiau aptariamoms toliau šiame skyriuje.

MIT-BIH aritmijų duomenų bazė (angl. *MIT-BIH arrhythmia database*, toliau MITDB) sudaryta iš 48 įrašų, kurių kiekvieno trukmė yra 30 minučių, tačiau šioje duomenų bazėje yra tik 8 įrašai su PPV epizodais, o likę įrašai yra su kitų tipų aritmijų epizodais. Iš viso 8 įrašuose iš šios duomenų bazės yra 106 PPV epizodai, kurių trukmė kinta nuo 2 iki 1000 širdies susitraukimų, o mediana yra 23 širdies susitraukimai (žr. 2.1 pav. a). MITDB duomenų bazėje yra trys PPV profiliai, kuriuose yra daugiau nei 20 epizodų, o epizodų mediana yra 12 (žr. 2.2 pav. a).

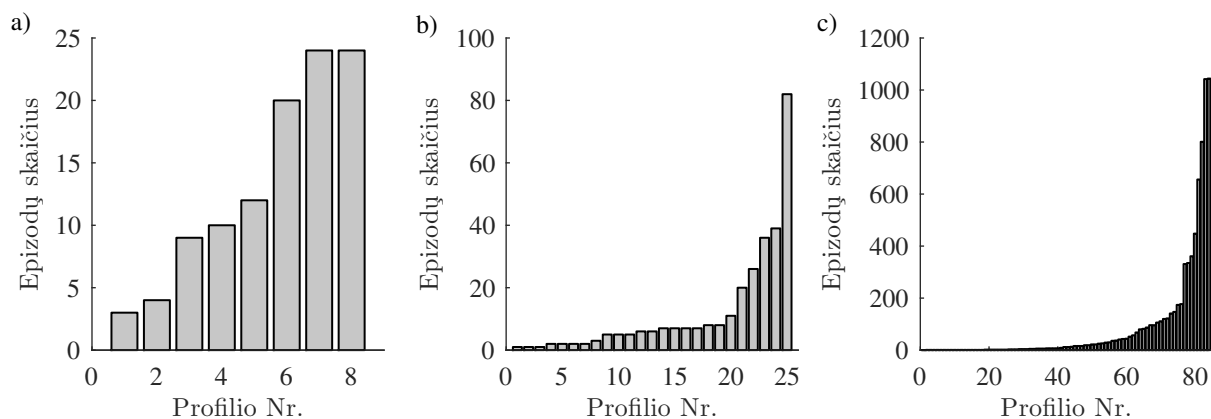


**2.1 pav.** PV epizodų trukmių histogramos skirtingose duomenų bazėse: a) MITDB, b) AFDB, c) LTAfDB. RR intervalų skaičius epizode atitinka epizodo trukmę dūžiais

MIT-BIH prieširdžių virpėjimo duomenų bazė (angl. *MIT-BIH atrial fibrillation database*, toliau AFDB) sudaryta iš 25 įrašų, kurių kiekvieno trukmė yra 10 valandų. PPV epizodai diagnozuoti iš ambulatoriškai užregistruotų dviejų derivacijų EKG signalų. AFDB yra 23 įrašai su PPV epizodais, o likusiuose 2 įrašuose PPV tęsiasi visą stebėjimo laikotarpį (nuolatinis virpėjimas). Iš viso duomenų bazėje yra 299 PPV epizodai, kurių trukmė kinta nuo 3 iki daugiau nei 100 tūkst. širdies susitraukimų, o mediana yra 167 širdies susitraukimai (žr. 2.1 pav. b). Analizuojant epizodų skaičių įrašuose galima matyti, kad duomenų bazėje vyrauja PPV profiliai, kuriuose yra mažai epizodų – epizodų mediana yra 6, tačiau vienas PPV profilis išsiskiria ypač dideliu epizodų skaičiumi, viršijančiu 80 (žr. 2.2 pav. b).

Ilgai besitęsiančio prieširdžių virpėjimo duomenų bazė (angl. *long-term atrial fibrillation database*, toliau LTAfDB) sudaryta iš 84 įrašų, kurių kiekvieno trukmė yra 24–25 valandos. PPV epizodai diagnozuoti iš ambulatoriškai užregistruotų dviejų derivacijų EKG signalų. Ši duomenų

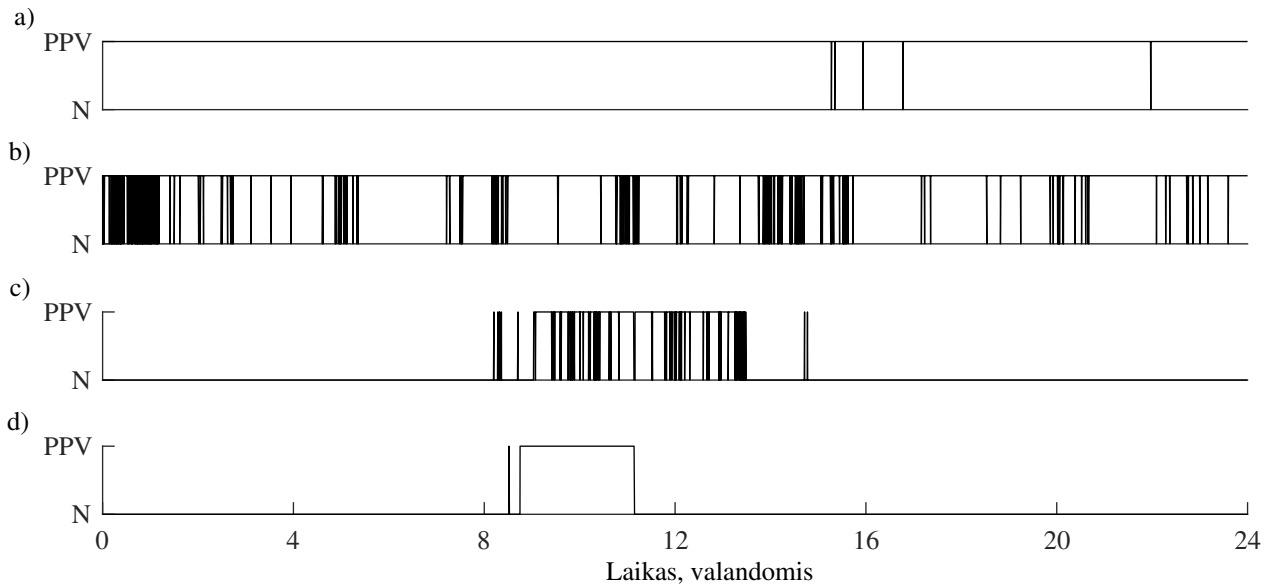
bazė sudaryta iš 71 įrašo su PPV epizodais, 12 įrašų su PPV epizodais besitęsiančiais per visą stebėjimo laikotarpį ir 1 įrašo, kuriame nėra PPV epizodų. Iš viso duomenų bazėje yra 7329 PPV epizodai, kurių trukmė kinta nuo 2 iki daugiau nei 500 tūkst. širdies susitraukimų, o mediana yra 18 (žr. 2.1 pav. c). Analizuojant epizodų skaičių įrašuose galima matyti, kad duomenų bazėje yra aštuoni PPV profiliai, kuriuose yra daugiau nei 200 epizodų, o epizodų skaičiaus mediana yra 12 (žr. 2.2 pav. c).



**2.2 pav.** PV epizodų skaičius skirtingose duomenų bazėse: a) MITDB, b) AFDB, c) LTAADB. Profilio Nr. atitinka įrašų skaičių duomenų bazėje. Įrašai išrikiuoti epizodų didėjimo tvarka

Iš viso trijose anksčiau aptartose duomenų bazėse yra 157 įrašai iš kurių 116 su PPV epizodais. Iš viso įrašuose yra 7734 PPV epizodais. Realiuose PPV profiluose vyrauja trumpi epizodai – epizodų trukmių mediana yra 20 širdies susitraukimų. Reikia pastebėti, kad realiuose įrašuose vyrauja sąlyginai mažai epizodų, mediana yra nuo 6 iki 12 epizodų skirtingose duomenų bazėse, o 14 iš 116 įrašų yra PPV epizodai, kurie tęsiasi visą stebėjimo laikotarpį (nuolatinis virpėjimas). To priežastis gali būti, kad registruojamas jau pažengęs PV, o ne pradinė PPV stadija, kai vyrauja daug trumpų epizodų.

Vizualinė realių įrašų analizė parodė, kad PPV epizodų profilis yra individualus kiekvienam pacientui, tačiau galima išskirti keturis vyraujančius PPV profilius. Vyraujantys profiliai išskirti iš LTAADB, kurioje ambulatoriškai užregistruotų įrašų trukmė yra 24 valandos. Pirmieji du profiliai atspindi būseną, kai PPV trunka beveik visą stebėjimo laikotarpį, tačiau epizodų pasiskirstymas profilyje yra skirtingas. Per visą stebėjimo laikotarpį gali būti pasiskirstę keli ilgi PPV epizodai (žr. 2.3 pav. a) arba gali būti daug trumpų epizodų, kurie pasiskirsto klasteriais, t. y. po ilgo PPV epizodo seka keli trumpi epizodai (žr. 2.3 pav. b). Tokie profiliai, kuriuose PPV epizodai tęsiasi beveik visą stebėjimo laikotarpį, galimi jau progresavusioje PPV stadijoje. Pradinėje ligos stadijoje gali būti vienas arba keli PPV epizodai koncentruoti trumpame laiko intervale. Pavyzdžiui, trečiame profilyje matoma daug trumpų PPV epizodų koncentruotų viename, apie 5 valandų trukmės, laiko intervale (žr. 2.3 pav. c), o ketvirtame profilyje yra trumpas epizodas po kurio eina ilgesnis apie 3 val. trukmės epizodas (žr. 2.3 pav. d).



**2.3 pav.** Išskirti keturi vyraujantys PPV epizodų profiliai: a) keli ilgi PPV epizodai, kurie tęsiasi visą stebėjimo laikotarpį, b) PPV epizodai pasiskirsto klasteriais, c) daug PPV epizodų koncentruotų trumpame laiko intervale, d) labai trumpas PPV epizodas ir po jo einantis apie 3 val. trukmės epizodas

## 2.2. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų trukmių skirstinių analizės metodai

PPV epizodų profilio analizė yra svarbi siekiant suprasti PPV epizodų pasiskirstymą laike ir tai pritaikyti klinikinėje praktikoje įvertinant terapijos efektyvumą. Keliama hipotezė, kad tam galėtų būti panaudojami matematiniai skirstiniai, kuriuos pritaikius būtų galima įvertinti pagal kokį skirstinį yra pasiskirstę PPV epizodai. Jei PPV epizodai pasiskirstę atsitiktiniu dėsnium, tai terapijos efektyvumui įvertinti galėtų būti naudojamas laikas iki pirmo pasikartojančio PPV epizodo, tačiau jei tai nėra atsitiktinis procesas – tam turėtų būti taikomi kiti parametrai [32]. Pavyzdžiui, PPV epizodų pasikartojimo dažnis ir PPV epizodų trukmė labiau tinka įvertinti terapijos efektyvumą, jei PPV epizodai pasiskirsto klasteriais, tačiau tokiu atveju pacientą reikia stebėti ilgą laiką [32, 64].

Ilgą laiką buvo manoma, kad PPV epizodai yra pasiskirstę atsitiktiniu dėsnium, t. y. PPV epizodo pasikartojimas nepriklauso nuo prieš tai buvusio epizodo atsiradimo laiko ir trukmės [65, 66]. Tokiu atveju, PPV epizodų pasikartojimas gali būti aprašomas eksponentiniu skirstiniu [67], kurio tikimybės tankio funkcija [68]:

$$F_E(t) = \lambda e^{-\lambda t}, \quad (2.1)$$

čia  $t$  – PPV epizodų trukmė, o  $\lambda$  – mastelio (angl. *scale*) parametras įvertinantis vidutinį laiką tarp pasikartojančių PPV epizodų. Vis dėlto, buvo įvertinta, kad PPV epizodai nėra pasiskirstę atsitiktinai [16, 31, 32, 29, 64, 67]. Pastebėta, kad PPV epizodai pasiskirsto klasteriais, t. y. po ilgo PPV epizodo eina eilė trumpų epizodų [32, 21]. PPV epizodų pasiskirstymas klasteriais gali būti

aprašomas Veibulio skirstiniu [29, 67], kurio tikimybės tankio funkcija [68]:

$$F_W(t) = \lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma-1} e^{-(\lambda t)^\gamma}, \quad (2.2)$$

čia  $\gamma$  – formos (angl. *shape*) parametras. Jei  $\gamma$  yra lygus 1, tada Veibulio skirstinys prilygsta eksponentiniam skirstiniui, jei  $\gamma < 1$  – PPV profilyje yra daugiau trumpų epizodų lyginant su ilgais ir atvirkščiai, jei  $\gamma > 1$  – profilyje yra daugiau ilgų epizodų [29, 68]. Analizuojant ilgalaikius įrašus pastebėta, kad Veibulio skirstinys geriau apibūdina PPV epizodų pasiskirstymą laike nei eksponentinis [32], tačiau į tyrimą nebuvo įtraukti PPV epizodai, kurių trukmė yra mažesnė nei 30 s [29]. Tokių trumpų epizodų įtraukimas gali būti svarbus vertinant PPV progresą bei komplikacijų riziką [45, 46, 47], nes dabar ypač didelis dėmesys yra skiriamas tyrimams, kuriuose analizuojami trumpi PPV epizodai ir jų įtaka komplikacijų rizikai.

Normalusis ir log-normalusis skirstiniai taip pat lyginami kartu su eksponentiniu ir Veibulio skirstiniu, kai analizuojama pagal kokį matematinį skirstinį yra pasiskirstę PPV epizodai [69]. Šių skirstinių tikimybės tankio funkcijos [68]:

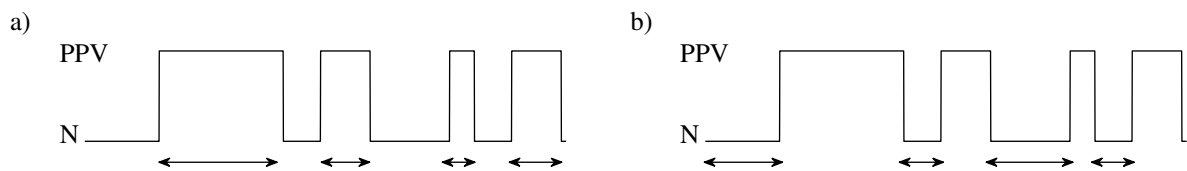
$$F_N(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(t-\mu)^2}{2\sigma^2}}, \quad (2.3)$$

$$F_L(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(\log t - \mu)^2}, \quad (2.4)$$

čia  $\mu$  – aritmetinis vidurkis,  $\sigma$  – standartinis nuokrypis. Vis dėlto, pastebėta, kad PPV epizodų pasiskirstymą geriau įvertina Veibulio arba eksponentinis skirstinys nei normalusis ar log-normalusis, tačiau dėl mažos imties šis pastebėjimas negali būti patvirtintas [29].

### 2.3. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų trukmių skirstinių analizė

Moksliniuose tyrimuose dažniausiai nagrinėjamos laiko trukmės tarp gretimų PPV epizodų, tačiau dėl studijų trūkumų, mažo analizuojamų įrašų skaičiaus bei trumpos įrašų trukmės išlieka neaišku pagal kokį skirstinį yra pasiskirsčiusios trukmės tarp gretimų PPV epizodų [64, 70]. Siekiant geriau suprasti PPV epizodų pasiskirstymą laike ir PPV progresą – svarbu išanalizuoti ne tik pagal kokį skirstinį yra pasiskirsčiusios trukmės tarp gretimų PPV epizodų, bet ir įvertinti PPV epizodų trukmių profilį (žr. 2.4 pav.). Tam tikslui buvo išanalizuoti įrašai esantys *Physionet* duomenų bazėje, įvertinant PPV epizodų trukmių (2.4 pav. a) bei trukmių tarp gretimų epizodų (2.4 pav. b) profilius.



**2.4 pav.** Rodyklėmis pažymėti modeliuoti PPV epizodai sudarantys a) epizodų trukmių profilį ir b) trukmių tarp gretimų epizodų profilį

Norint įvertinti PPV profilių skirstinius pirmiausia randamos PPV epizodų trukmių ir trukmių tarp gretimų epizodų histogramos, kurioms pritaikomi keturi skirstiniai: eksponentinis, Veibulio, normalusis ir log-normalusis. Siekiant didesnio rezultatų patikimumo, skirstinių pritaikymas prie trukmių histogramų buvo patikrintas naudojant du vertinimo metodus: Andersono-Darlingo testą [71] ir Bajeso informacijos kriterijų (angl. *Bayesian information criterion*) [72].

Andersono-Darlingo testas – statistinis testas, kuris parodo ar PPV profilių trukmių histogramos yra pasiskirsčiusios pagal tam tikrą skirstinį. Tam tikslui keliami hipotezė, kad PPV profilių trukmių histograma yra pasiskirsčiusi pagal nurodytą skirstinį, pvz., pagal eksponentinį skirstinį. Iškėlus hipotezę skaičiuojama  $p$  vertė, kuri įvertina tikimybę, kad epizodų trukmės yra iš nurodyto skirstinio. Hipotezė priimama arba atmetama priklausomai nuo reikšmingumo lygio, kuris šiuo atveju pasirinktas 0,05. Jei  $p > 0,05$  – hipotezė priimama, t. y. PPV profilio trukmės pasiskirsčiusios pagal nurodytą skirstinį. Kitu atveju hipotezė atmetama ( $p \leq 0,05$ ) – trukmės nėra pasiskirsčiusios pagal nurodytą skirstinį. Hipotezės yra iškeliamos visiems keturiems skirstiniams (eksponentiniam, Veibulio, normaliajam ir log-normaliajam), tad gali būti situacijų, kad kelių skirstinių hipotezės nebuvo atmetos. Pavyzdžiui,  $p$  vertė didesnė už reikšmingumo lygį tiek eksponentinio, tiek Veibulio skirstinio atveju. Tada pasirenkamas tas skirstinys, kuris turi didžiausią  $p$  vertę. Lygiai taip pat gali būti situacijų, kai visų skirstinių  $p$  vertės neperžengia pasirinkto reikšmingumo lygio, tada priimama, kad trukmės nėra pasiskirsčiusios nei pagal vieną iš keturių skirstinių.

Bajeso informacijos kriterijus apskaičiuojamas pagal:

$$BIC = k \ln(n) - 2 \ln(L), \quad (2.5)$$

čia  $k$  – skirstinio parametrų skaičius (pvz., eksponentinio skirstinio atveju  $k = 1$ , nes yra tik vienas parametras – vidurkis),  $n$  – PPV profilių trukmių histogramos stulpelių skaičius,  $L$  – maksimalus parametrų verčių tikėtinumai (angl. *likelihood*), kuris lygus maksimaliai tikimybei stebimo rezultato, kad profilių trukmių histogramos pasiskirsčiusios pagal nurodytą skirstinį esant tam tikrai modelio parametro vertei. Pavyzdžiui, analizuojama, kad PPV profilių trukmių histogramos yra pasiskirsčiusios pagal eksponentinį skirstinį. Tokiu atveju tikėtimumo funkcija įvertina eksponentinio skirstinio parametrus, žinant, kad trukmių histogramos pasiskirsčiusios pagal eksponentinį

skirstinį. *BIC* vertė apskaičiuojama visiems keturiems skirstiniams ir išrenkamas tas, kuris turi mažiausią *BIC* vertę, tačiau turi būti įvertinama ar kitų skirstinių atmetimas yra statistiškai reikšmingas. Jei skirtumas tarp išskirto skirstinio *BIC* vertės ir kitų skirstinių *BIC* verčių yra  $< 2$ , tada nėra pagrindo išskirti vieno skirstinio pagal kurį pasiskirsčiusios trukmių histogramos. Jei šis skirtumas yra  $\geq 2$  – pakanka įrodymų, kad epizodų trukmių histogramos yra pasiskirsčiusios pagal išskirtą skirstinį.

Iš viso *Physionet* duomenų bazėje yra 157 įrašai, tačiau tyrimui panaudoti tik 76 įrašai, nes:

1. įrašuose yra mažiau nei 4 PPV epizodai (iš viso 26 įrašai: 6 įrašai iš AFDB, 18 įrašų iš LTAfDB ir 2 įrašai iš MITDB);
2. stebimas nuolatinis virpėjimas (iš viso 14 įrašų: 2 įrašai iš AFDB ir 12 įrašų iš LTAfDB);
3. nėra PPV epizodų (iš viso 41 įrašas: 1 įrašas iš LTAfDB ir 40 įrašų iš MITDB).

Andersono-Darlingo testo ir Bajeso informacijos kriterijaus taikymo rezultatai, analizuojant PPV epizodų trukmių profilį, pateikti 2.1 lentelėje. Abu metodai parodė, kad daugiausiai PPV epizodų trukmių profilių atitinka log-normalųjį skirstinį, tačiau Andersono-Darlingo testas 32 iš 76 įrašų nepritaikė nei vieno iš keturių skirstinių, o Bajeso informacijos kriterijus – 23 iš 76 įrašų. Andersono-Darlingo testu atmesta visų skirstinių hipotezės tiems įrašams, kuriuose yra daug PPV epizodų. Įrašų, kuriems buvo pritaikytas skirstinys pagal Andersono-Darlingo testą PPV epizodų skaičiaus mediana yra 9 [4; 141] ([mažiausias epizodų skaičius; didžiausias epizodų skaičius]). Priešingai nei Andersono-Darlingo testo atveju, *BIC* verčių skirtumas (įrodymų reikšmingumas) didėjo didėjant PPV epizodų skaičiui. Įrašų, kuriems buvo pritaikytas skirstinys pagal Bajeso informacijos kriterijų PPV epizodų skaičiaus mediana yra 48 [7; 1044].

**2.1 lentelė.** PPV epizodų trukmių ir trukmių tarp gretimų epizodų profilių pasiskirstymas pagal matematinius skirstinius

Skirstinys	PPV epizodų trukmių profilis		Trukmių tarp PPV epizodų profilis	
	Andersono-Darlingo testas	<i>BIC</i> kriterijus	Andersono-Darlingo testas	<i>BIC</i> kriterijus
Log-normalusis	25	46	20	51
Veibulio	10	2	8	2
Eksponentinis	7	5	5	1
Normalusis	2	0	3	0
Nei vienas iš keturių	32	23	40	22

Andersono-Darlingo testo ir Bajeso informacijos kriterijaus rezultatai, analizuojant trukmių tarp gretimų PPV epizodų profilį, pateikti 2.1 lentelėje. Abu metodai parodė, kad daugiausiai profilių atitinka log-normalųjį skirstinį, tačiau Andersono-Darlingo testas 40 iš 76 įrašų, o Bajeso informacijos kriterijus 22 iš 76 įrašų nepritaikė nei vieno iš keturių skirstinių. Andersono-Darlingo testu buvo atmesta visų skirstinių hipotezės tiems įrašams, kuriuose yra daug PPV epizodų. Įrašams, kuriems buvo pritaikytas skirstinys trukmių tarp gretimų epizodų skaičiaus mediana yra 9 [5; 96].

Priešingai nei Andersono-Darlingo testo atveju, *BIC* verčių skirtumas didėjo didėjant trukmių tarp gretimų epizodų skaičiui. Įrašų, kuriems buvo pritaikytas skirstinys pagal Bajeso informacijos kriterijų trukmių tarp gretimų epizodų skaičiaus mediana yra 44 [6; 2026].

#### 2.4. Skyriaus išvados

1. Laisvai prieinamoje *Physionet* duomenų bazėje yra 157 įrašai su beveik 8 tūkst. PPV epizodų, tačiau ilgiausių įrašų trukmė yra tik 24–25 val. Tokios trukmės įrašai neleidžia įvertinti PPV progreso ilguoju laikotarpiu (pvz., per mėnesį ar metus) bei susidaryti išsamų vaizdą apie PPV epizodų ir trukmių tarp gretimų epizodų profilius.
2. Keliama hipotezė, kad matematinių skirstinių (pvz., eksponentinio, Veibulio, normaliojo ir log-normaliojo) pritaikymas gali padėti įvertinti PPV epizodų pasiskirstymą laike. Nepaisant atliktų pavienių tyrimų, tikrasis PPV epizodų ir trukmių tarp gretimų epizodų pasiskirstymas laike nėra žinomas. Siekiant tiksliai įvertinti PPV profilius, reikia tolimesnės analizės su ilgalaikiais įrašais ir didesne pacientų imtimi.
3. PPV profilių matematinių skirstinių analizė nesuteikė informacijos, kokios buvo tikėtasi. Apibendrinanti išvada pagal kokį matematinį skirstinį yra pasiskirstę PPV epizodų ir trukmių tarp gretimų epizodų profiliai negali būti priimta, nes didžiajai daliai PPV profilių nebuvo priskirtas nei vienas iš keturių skirstinių.



### 3. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO PROGRESO MODELIAVIMAS

Gauti ilgalaikius (pvz., mėnesio, metų trukmės) EKG signalus, kuriuose būtų anotuoti PPV epizodai yra sudėtinga. Tokių laisvai prieinamų duomenų bazių trūksta, o trijų *Physionet* duomenų bazių, kurios buvo išanalizuotos 2 skyriuje, nepakanka, ne tik dėl mažo įrašų skaičiaus, bet ir sąlyginai trumpo stebėjimo laiko (ilgiausi įrašai yra 24–25 val. trukmės).

Alternatyva realiems įrašams – fiziologiškai pagrįsti PPV modeliai, kurie būtų tinkami modeliuoti PPV epizodus atsižvelgiant į PPV progresą, epizodų ir trukmių tarp gretimų epizodų profilį [69]. Tokie modeliai būtų vertingi testuojant įvairius PPV profilį apibūdinančius parametrus, leistų patobulinti PPV atpažinimo algoritmus, įvertinti skirtingų terapijos metodų privalumus ir trūkumus, prognozuoti epizodų pasiskirstymo tendenciją ateityje (PPV progresą) [21]. Vis dėlto, yra sudėtinga sukurti ilgalaikių PPV profilių modelį, kuris atspindėtų PPV progresą. Tam reikia ne tik suprasti PPV progreso mechanizmą, bet ir įgyvendinti jį matematinėmis išraiškomis, o tai užtrunka nemažai laiko. Dažniausiai yra įgyvendinami tik trumpalaikių PPV profilių modeliai, kuriuose nėra atsižvelgiama į PPV progresą [23].

#### 3.1. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo progreso modelio įgyvendinimas

Darbe buvo įgyvendintas pažangiausias ilgalaikių PV profilių modelis, kuris atsižvelgia į PV progresą [21]. Šiame modelyje įgyvendintos dvi būsenos: perėjimas iš sinusinio ritmo į PV būseną ir atvirkščiai – grįžimas į sinusinį ritmą. Individualus PV epizodų laikinis pasiskirstymas bei PV progresas modeliuojamas atsižvelgiant į genetinį paveldimumą, paciento amžių bei PV istoriją (prieš tai buvusių epizodų trukmę ir pasiskirstymą laike). Modelyje kiekvienu laiko momentu  $t$ , nuo gimimo iki 100 metų, pacientas yra įvertinamas PV būseną  $S(t)$ , kuri įgyja vieną iš dviejų reikšmių – 0 arba 1. Jei laiko momentu  $t$  yra PV epizodas, tada  $S(t) = 1$ , kitu atveju –  $S(t) = 0$ . PV būsenos  $S(t)$  pasikeitimas laike priklauso nuo aktyvacijos  $A(t)$  (angl. *activation rate*) ir atsistatymo  $R(t)$  (angl. *recovery rate*) greičių, kurie plačiau aprašyti tolimesniuose punktuose.

##### 3.1.1. Aktyvacijos greitis

Aktyvacijos greitis lemia laiko intervalus tarp gretimų PV epizodų, t. y. nurodo, kada įvyks būsenos pasikeitimas iš sinusinio ritmo į PV būseną. Aktyvacijos greitis priklauso nuo genetinio paveldimumo, paciento amžiaus, PV istorijos ir yra aprašomas trijų narių suma,

$$A(t) = A_0 + A_{age}(t) + A_{epi}(t), \quad (3.1)$$

čia  $A_0$  – aktyvacijos greitis susijęs su genetiniu paveldimumu, jis nepriklauso nuo paciento amžiaus ir yra konstanta;  $A_{age}(t)$  – aktyvacijos greitis, kuris priklauso nuo paciento amžiaus ir didėja vyresniame amžiuje.  $A_{age}(t)$  aprašomas sigmoido funkcija,

$$A_{age}(t) = \frac{A_1}{1 + \exp\left(-\frac{t-t_c}{t_d}\right)}, \quad (3.2)$$

čia  $A_1$  – maksimali  $A_{age}(t)$  vertė, kuri pasiekama vyresniame amžiuje;  $t_c$  ir  $t_d$  – sigmoido funkcijos parametrai, kurie yra susiję su PV progresu. Parametras  $t_c$  nurodo sigmoido centrą, t. y. paciento amžių, kada  $A_{age}(t)$  progresas pasiekė vidurį. Parametras  $t_d$  nurodo sigmoido plotį, kuris lemia  $A_{age}(t)$  progreso spartą – kaip greitai  $A_{age}(t)$  vertė pasieks maksimalią ( $A_1$ ).

Aktyvacijos greitis  $A(t)$  taip pat priklauso nuo PV istorijos (laiko praleisto PV būsenoje, epizodų skaičiaus ir pasiskirstymo laike). Fiziologine prasme aktyvacijos greitis priklauso nuo elektrinio ir struktūrinio prieširdžio atsistatymo po PV epizodo. Aktyvacijos greitis nuo PV istorijos įvertinamas parametru  $A_{epi}(t)$ , kuris išreiškiamas dvejomis būsenomis,

$$\frac{d}{dt}A_{epi}(t) = -\beta A_{epi}(t), \text{ kai } S(t) = 0, \quad (3.3)$$

$$\frac{d}{dt}A_{epi}(t) = \alpha(A_{max} - A_{epi}(t)), \text{ kai } S(t) = 1. \quad (3.4)$$

PV metu ( $S(t) = 1$ ) aktyvacijos greitis nuo PV istorijos  $A_{epi}(t)$  didėja iki maksimalios vertės  $A_{max}$  priklausomai nuo atsipalaidavimo greičio (angl. *relaxation rate*), kuris apibrėžiamas  $\alpha$  parametru. Maksimali vertė ( $A_{epi}(t) = A_{max}$ ) pasiekama, kai PV epizodas trunka savaitę laiko. Sinusinio ritmo metu ( $S(t) = 0$ ) vyksta atvirkščias procesas – aktyvacijos greitis nuo PV istorijos  $A_{epi}(t)$  grįžta į pradinę nulio vertę priklausomai nuo  $\beta$  parametro vertės, kuri nurodo atsipalaidavimo greitį po PV epizodo. Pilnas  $A_{epi}(t)$  atsistatymas po PV epizodo ( $A_{epi}(t) = 0$ ) trunka dvi savaites. Aktyvacijos greičio pasikeitimai esant dviem PPV epizodams pateikti 3.1 paveiksle.

### 3.1.2. Atsistatymo greitis

Veiksniai, kurie lemia PV epizodų prasidėjimą yra geriau išanalizuoti nei veiksniai lemiantys PV epizodų nutrūkimą. PV progresu modelyje priimta prielaida, kad šie veiksniai yra panašūs. Toku atveju, atsistatymo greitis  $R(t)$ , kuris lemia PV epizodų trukmę ir nurodo, kada įvyks būsenos pasikeitimas iš PV į sinusinį ritmą, priklauso nuo paciento amžiaus ir PV istorijos. Atitinkamai atsistatymo greitis yra aprašomas dviejų narių suma,

$$R(t) = R_{age}(t) + R_{epi}(t). \quad (3.5)$$

$R_{age}(t)$  – atsistatymo greitis, kuris priklauso nuo paciento amžiaus. Atsistatymo greitis nuo amžiaus eksponentiškai mažėja su amžiumi, o tai reiškia, kad vyresniame amžiuje sumažėja galimybė atsistatyti po PV epizodo,

$$R_{age}(t) = R_0 e^{-\lambda t}, \quad (3.6)$$

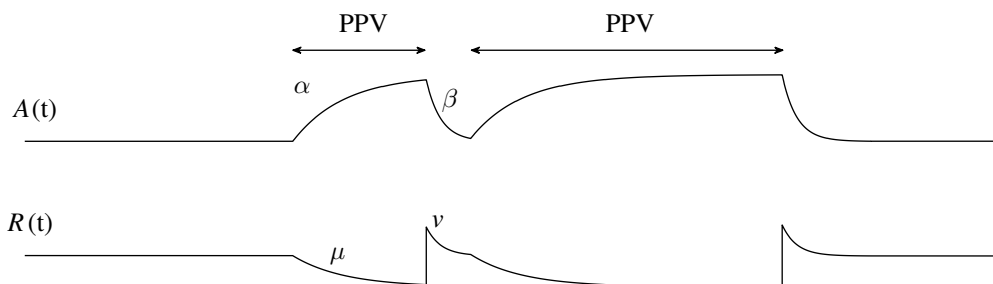
čia  $R_0$  – maksimalus atsistatymo greitis, kuris būna vaikystėje, kai  $t = 0$ ;  $\lambda$  – parametras lemiantis atsistatymo greičio nuo amžiaus  $R_{age}(t)$  mažėjimo spartą. Kuo  $\lambda$  yra didesnis, tuo  $R_{age}(t)$  greičiau sumažėja, o tai lemia greitesnį PV progresą (greičiau atsiranda ilgi PV epizodai).

Atsistatymo greitis  $R(t)$  taip pat priklauso nuo PV istorijos (laiko praleisto PV būsenoje, epizodų skaičiaus ir pasiskirstymo laike). Atsistatymo greitis nuo PV istorijos įvertinamas parametru  $R_{epi}(t)$ , kuris išreiškiamas dvejomis būsenomis,

$$\frac{d}{dt}R_{epi}(t) = -\nu R_{epi}(t), \text{ kai } S(t) = 0, \quad (3.7)$$

$$\frac{d}{dt}R(t) = -\mu R(t), \text{ kai } S(t) = 1, \quad (3.8)$$

čia  $\nu$  – atsipalaidavimo greitis lemiantis  $R_{epi}(t)$  grįžimą į nulio vertę po PV epizodo (pilnas atsistatymas trunka 2 dienas), o  $\mu$  – parametras lemiantis bendro atsistatymo greičio  $R(t)$  mažėjimo spartą. PV metu atsistatymo greitis  $R(t)$  mažėja sparčiau. Jei pacientas yra PV būsenoje ( $S(t) = 1$ ), tai  $R_{epi}(t)$  skaičiuojamas iš (3.8) ir (3.5) formulių. Kai  $R_{epi}(t)$  yra mažiau už 0 yra taikoma išimtis –  $R_{epi}(t)$  turi būti padaugintas iš skatinamojo veiksnio  $B$  (angl. *boost factor*), tai yra svarbu modeliuojant PV epizodų pasiskirstymą klasteriais. Atsistatymo greičio pasikeitimai esant dviem PPV epizodams pateikti 3.1 paveiksle.



**3.1 pav.** Aktyvacijos  $A(t)$  ir atsistatymo  $R(t)$  greičiai esant dviem PPV epizodams. PPV metu  $A(t)$  sparčiai padidėja, o  $R(t)$  sparčiai sumažėja. Perėjus į sinusinio ritmo būseną  $A(t)$  grįžta į pradinę būseną ( $A_{epi}(t) = 0$ ), o  $R(t)$  dėl skatinamojo veiksnio  $B$  staigiai padidėja ir po to taip pat grįžta į pradinę būseną ( $R_{epi}(t) = 0$ ). Paveikslėlis adaptuotas iš [21]

PV progreso modelyje naudojamos parametru vertės pateiktos 3.1 lentelėje, tačiau jos gali būti keičiamos siekiant individualizuoti PV progreso modelį.

**3.1 lentelė.** Parametrų, kurie naudojami PV progreso modelyje, paaiškinimai, vertės ir matavimo vienetai. Informacija adaptuota iš [21]

Parametras	Paaiškinimas	Vertė	Mat. vnt.
$A_0$	Genetinio paveldimumo aktyvacijos greitis	10	1/m
$A_1$	Maksimalus aktyvacijos greitis nuo amžiaus	2920	1/m
$A_{max}$	Maksimalus aktyvacijos greitis dėl PPV epizodo	2	1/m
$t_c$	Sigmoido funkcijos parametras nurodantis sigmoido centrą	70	m
$t_d$	Sigmoido funkcijos parametras nurodantis sigmoido plotį	3	m
$\alpha$	Parametras lemiantis $A_{epi}(t)$ grįžimą į nulio vertę, esant sinusiniam ritmui	52	1/m
$\beta$	Parametras lemiantis $A_{epi}(t)$ didėjimą iki $A_{max}$ vertės, esant PV epizodui	182,5	1/m
$R_0$	Maksimalus atsistatymo greitis vaikystėje	2	1/s
$\lambda$	Parametras lemiantis atsistatymo greičio mažėjimą dėl amžiaus	$\frac{1,2}{50} \cdot \log(840)$	1/m
$\mu$	Parametras lemiantis atsistatymo greičio mažėjimą PV būsenos metu	$\alpha$	1/m
$\nu$	Parametras lemiantis atsistatymo greičio atsistatymą sinusinio ritmo metu	$\beta$	1/m
$B$	Skatinamasis veiksnys	1	-

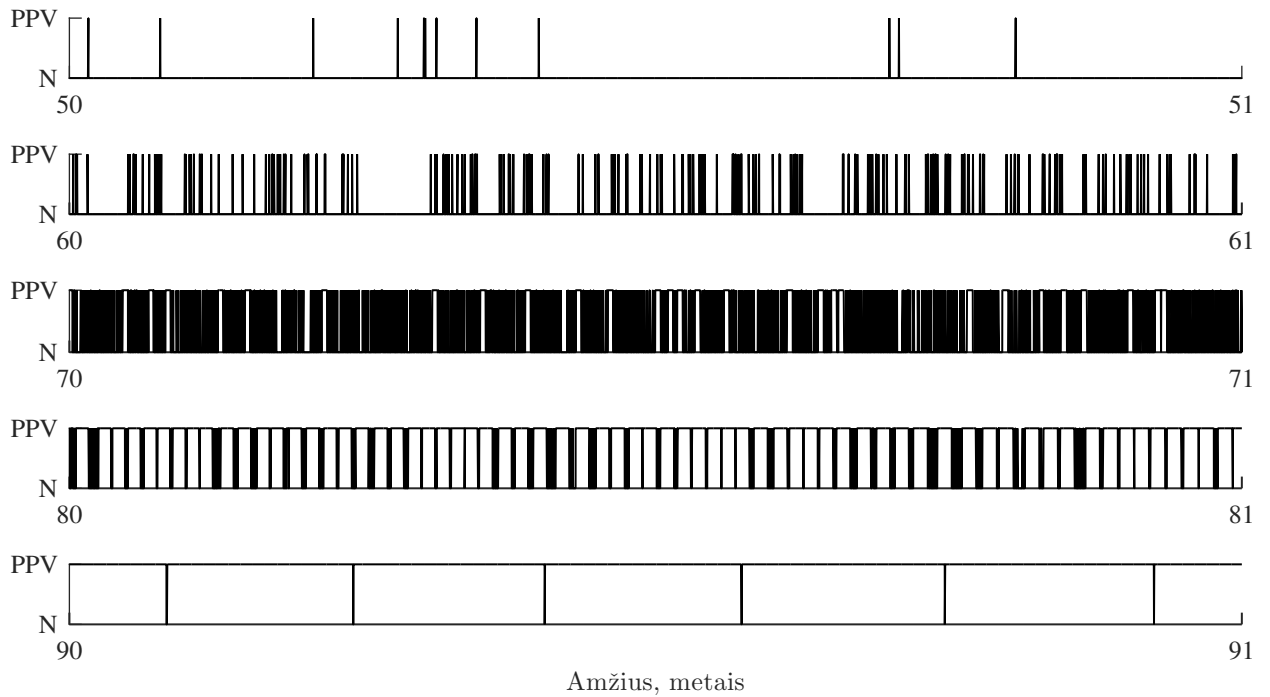
### 3.2. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo progreso modelio patobulinimas

Modeliuotų PV profilių, panaudojant pristatytą PV progreso modelį, panašumas realiems PV profilams nebuvo tiriamas [21], todėl atlikta išsamesnė modeliuojamų profilių analizė, kuria remiantis atlikti du modelio patobulinimai: ilgalaikių ir paros trukmės profilių modeliavimas.

#### 3.2.1. Ilgalaikių profilių modeliavimas

Originalus PV progreso modelis yra skirtas modeliuoti PV progresą nuo 0 iki 100 metų. Modelyje priimta, kad PV epizodas ilgesnis nei 14,4 min prasideda apie 44–48 metus, o per 28–32 metų progresuoja į nuolatinį virpėjimą. Modeliuotas PV progreso profilis pateiktas 3.2 paveiksle, kuriame PV profiliai pateikti kas 10 metų, o profilių trukmė yra vieneri metai. Pirmame PV profilyje (nuo 50 iki 51 metų) galima matyti kelis trumpus PV epizodus, o po 10 metų (nuo 60 iki 61 metų) tokių trumpų epizodų yra vis daugiau. Nuo 70 metų beveik visą laiką tęsiasi PV, matoma daug trumpų epizodų bei keli ilgesni. PV progresuojant dar labiau – epizodai ilgėja, trukmės tarp epizodų tampa labai mažos. Kyla klausimas ar profiliai nuo 80 iki 81 metų ir nuo 90 iki 91 metų yra realūs, pvz., nuo 90 iki 91 metų yra 7 epizodai tarp kurių yra kelių valandų tarpai, pavyzdžiui, 6 ar 4 valandų grįžimas į sinusinį ritmą.

Originaliame modelyje PV visada progresuoja į nuolatinį virpėjimą, tačiau nėra numatytas kitų PV progreso tipų, kurie pastebimi klinikinėje praktikoje modeliavimas. Originalus modelis buvo patobulintas įgyvendinant galimybę modeliuoti keturių tipų paroksizminio PV progresą: pirmas tipas – nėra PPV progreso, antras tipas – tolygus progresas, trečias tipas – spartus progresas ir ketvirtas tipas – spartus progresas po kurio grįžtama į palankesnę būseną (PPV). PPV progresuoja dažniausiai per metų laikotarpį [10, 14], todėl modeliuojamų PPV profilių trukmė yra metai laiko.



**3.2 pav.** Modeliuotas PV progresio profilis nuo 50 iki 100 metų. PV progresas pateiktas kas 10 metų, o atvaizduojamų PV profilių trukmė – vieneri metai. PV profiliai modeliuoti įgyvendinus PV progresio modelį pristatytą [21]

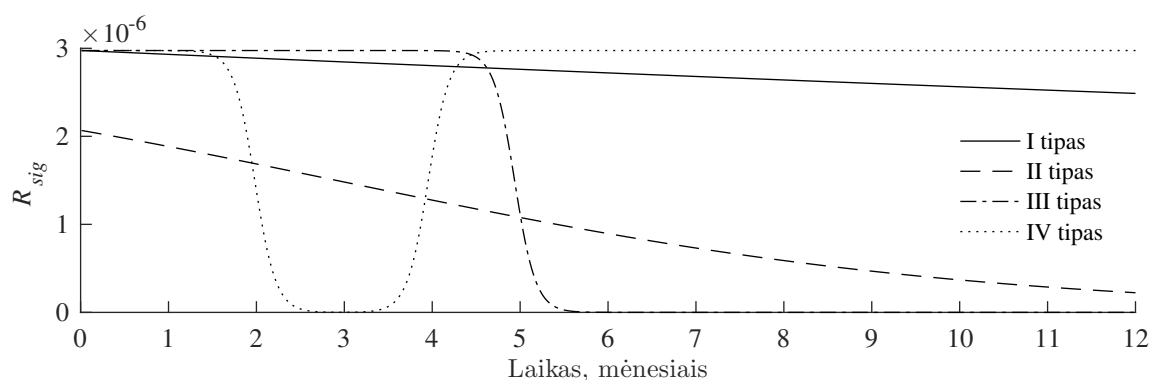
Originaliame PV progresio modelyje aktyvacijos greitis nuo amžiaus  $A_{age}$  aprašomas sigmoido funkcija (žr. (3.2) formulę). Šis parametras lemia trukmę tarp gretimų PPV epizodų. Kitas parametras – atsistatymo greitis nuo amžiaus  $R_{age}$  lemia PPV epizodų trukmę ir yra aprašomas eksponentiniu dėsnio (žr. (3.6) formulę). Siekiant įgyvendinti keturių tipų PPV progresio modelį, buvo pakeistas atsistatymo greičio nuo amžiaus  $R_{age}$  pobūdis.  $R_{age}$  išreikštas panaudojant sigmoido funkciją, kaip ir  $A_{age}$  atveju,

$$R_{sig}(t) = \frac{R_{age}(t)}{1 + \exp\left(-\frac{t-t_c}{t_d}\right)}, \quad (3.9)$$

čia  $R_{sig}(t)$  – atsistatymo greičio nuo amžiaus modifikacija, kuri naudojama siekiant modeliuoti skirtingus PPV progresio tipus;  $R_{age}(t)$  – laiko momentu  $t$  apskaičiuota  $R_{age}$  vertė pagal (3.6) formulę;  $t_c$  ir  $t_d$  – sigmoido funkcijos parametrai, kurie yra susiję su PPV progresu. Parametras  $t_c$  – sigmoido funkcijos centras, kuris nurodo laiką, kada PPV progresas įpusėjo, o  $t_d$  – sigmoido funkcijos plotis, kuris nurodo per kiek laiko įvyks PPV progresas.

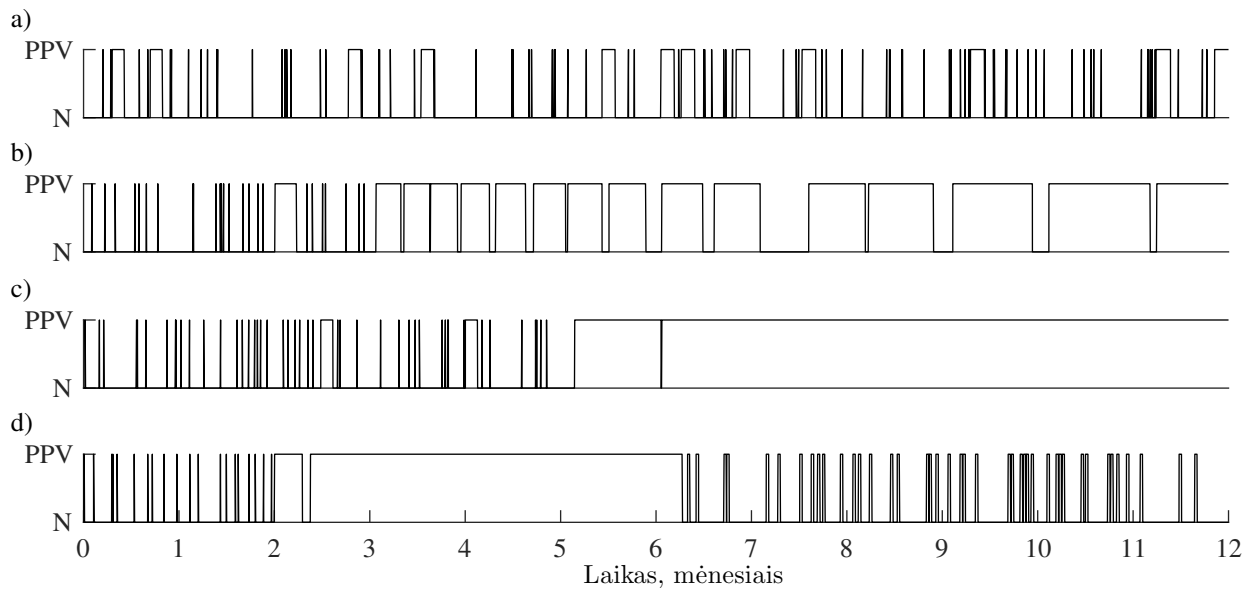
Pirmasis PPV profilis, kuriame PPV neprogresuoja per metų laikotarpį modeliuojamas panaudojant originalų PV progresio modelį, tik iškerpamas metų trukmės PPV profilis (nuo 75 iki 76 metų). Šiuo atveju matomas tik nedidelis  $R_{sig}$  sumažėjimas nulemtas  $\lambda$  parametro, kuris apskaičiuojamas pagal (3.6) formulę (žr. 3.3 pav. I tipas). Modeliuojant kitus tris PPV progresio tipus reikia nurodyti skirtingas atsistatymo greičio  $R_{sig}(t)$  parametrų  $t_c$  ir  $t_d$  vertes. Norint modeliuoti

tolygų PPV progresą –  $t_d$  parametro vertė pasirenkama didesnė. Tokiu atveju  $R_{sig}(t)$  kreivė metų laikotarpyje mažėja palaipsniui (žr. 3.3 pav. II tipas). Staigus PPV progresas modeliuojamas mažinant  $t_d$  parametro vertę, kad per trumpesnį laiko tarpą įvyktų PPV būsenos pasikeitimas. Tokiu atveju  $R_{sig}(t)$  vertė staigiai sumažėja sigmoido dėsnio (žr. 3.3 pav. III tipas). PPV progreso modelyje galima įgyvendinti ir kelis būsenos pasikeitimus – spartų PPV progresą ir po jo grįžimą į palankesnę būseną. Tokiu atveju reikia panaudoti dvi sigmoido funkcijas, kurios lemia  $R_{sig}(t)$  kreivės priklausomybę nuo amžiaus (žr. 3.3 pav. IV tipas). Reikia atkreipti dėmesį, kad būsenos pagerėjimas ( $R_{sig}(t)$  didėjimas) modeliuojamas panaudojant atvirkštinę sigmoido funkciją. Šiuo atveju reikia nurodyti ne tik pirmos sigmoido funkcijos, lemiančios  $R_{sig}(t)$  sumažėjimą, parametrų vertes, bet ir antros, kuri lemia  $R_{sig}(t)$  padidėjimą.



**3.3 pav.** Amžiaus įtaka atsistatymo greičiui  $R_{sig}(t)$ , esant keturiems PPV progreso tipams:  
a) I tipas – PPV neprogresuoja, b) II tipas – tolygus progresas, c) III tipas – staigus progresas ir  
d) IV tipas – staigus progresas ir grįžimas į palankesnę būseną (PPV)

Modeliuojami PPV progreso tipų profiliai laike pateikti 3.4 paveiksle. Pirmo tipo atveju matomas tolygus epizodų pasiskirstymas laike, epizodų trukmė metų laikotarpyje nekinta – PPV neprogresuoja (žr. 3.4 pav. a). Antrame PPV progreso profilyje epizodų trukmė tolygiai ilgėja, matomas tolygus progresas (žr. 3.4 pav. b). Šiuo atveju parametras  $t_d$  yra pasirinktas 0,3. Tokia parametro vertė pasirinkta eksperimentiniu būdu, kad progresas įvyktų per visą metų laikotarpį. Trečiame profilyje matomas staigus PPV būsenos pasikeitimas, ties 5 mėn. atsiranda mėnesį trunkantis PPV epizodas, o po jo tęsiasi nuolatinis virpėjimas (žr. 3.4 pav. c). Šiuo atveju  $t_d$  parametro vertė pasirinkta mažesnė ( $t_d = 0,01$ ), kad perėjimas į nuolatinio virpėjimo būseną įvyktų per trumpesnį laiko tarpą. Ketvirtame profilyje matomi du būsenos pasikeitimai – PPV epizodų trukmė staigiai padidėja ties 2 mėn. (spartus būsenos pablogėjimas), o po 4,5 mėn. grįžta į palankesnę būseną – epizodų trukmė sumažėja (žr. 3.4 pav. d). Spartus PPV progresas modeliuojamas, kaip ir III tipo atveju, o būsenos pagerėjimas (atsistatymo greičio  $R_{sig}$  padidėjimas) modeliuojamas panaudojant atvirkštinę sigmoido funkciją, kurios parametro  $t_d$  vertė nurodo, kada prasidės grįžimas į palankesnę būseną, o  $t_c$  pasirenkama tokia pati, kaip ir III tipo atveju.



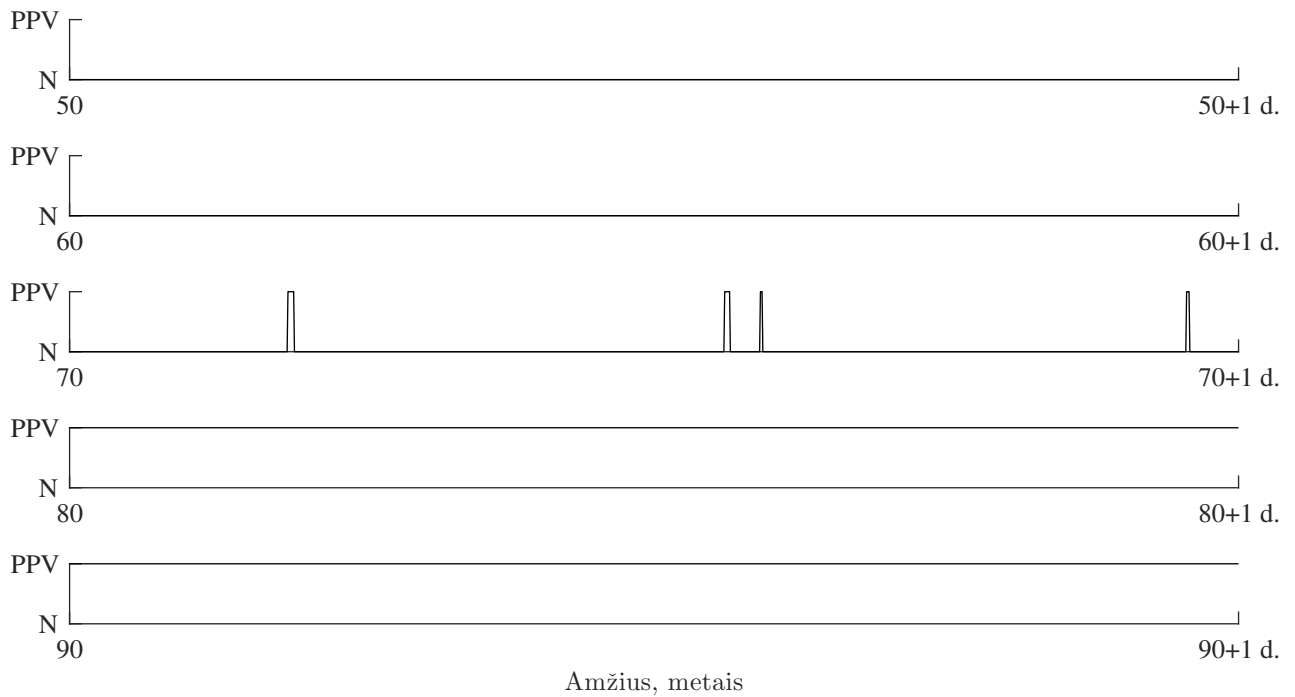
**3.4 pav.** Keturi PPV progreso tipai: a) nėra PPV progreso, b) tolygus progresas, c) spartus progresas, d) spartus progresas po kurio grįžtama į palankesnę būseną (PPV)

Modeliuojamų PPV progreso tipų, kurių trukmė vieneri metai negalima palyginti su realiais PPV profiliais, nes ilgiausi PPV profiliai esantys laisvai prieinamoje *Physionet* duomenų bazėje yra 24–25 val. Vis dėlto, tokie PPV progreso tipai yra galimi klinikinėje praktikoje [10, 14, 25, 26], tačiau išlieka neaišku ar PPV epizodų pasiskirstymas laike, epizodų skaičius bei trukmė atitinka realias situacijas.

### 3.2.2. Paros trukmės profilių modeliavimas

Analizuojant paroksizminio PV profilį svarbūs yra trumpi PPV epizodai ( $< 30$  s), kurie dažnai pastebimi dar pradinėje ligos stadijoje. Kyla klausimas ar įgyvendintas originalus PV progreso modelis geba modeliuoti tokius trumpus PPV epizodus. Tam tikslui sumodeliuotas 100 metų trukmės PPV profilis, tačiau analizuojami tik dienos trukmės PPV profiliai (žr. 3.5 pav.). Paveiksle galima matyti, kad nuo 50 iki 70 metų nėra nei vieno PPV epizodo, t. y. laiko tarpai tarp gretimų epizodų tokie dideli, kad nepataikoma į atkarpą, kurioje būtų vienas ar keli epizodai. Nuo 70 metų matomi keturi epizodai, o nuo 80 metų matomas tarsi nuolatinis virpėjimas – epizodų trukmės yra ilgesnės nei 24 val. Paros trukmės PPV profilių analizė rodo, kad originalus PV progreso modelis su parinktais parametrais nėra skirtas modeliuoti trumpalaikius PPV profilius. PPV profiliai ypač nutolsta nuo tų, kurie pastebimi įrašuose esančiuose *Physionet* duomenų bazėje.

Norint gauti daugiau trumpų PPV epizodų dienos laikotarpyje reikia keisti PV progreso modelio parametrus, kurių kiekvienas daro įtaką PPV profilui. Išskirti du parametrai  $A_1$  ir  $\lambda$ , kurie daro didžiausią įtaką trumpiems epizodams atsirasti. Parametras  $A_1$  nurodo epizodų medianą per parą. Originaliame modelyje  $A_1$  yra lygus 2920, tai reiškia, kad per parą epizodų mediana yra 8 ( $8 \cdot 365$ ), tačiau įrašų, esančių LTAfDB duomenų bazėje, vidutinis epizodų skaičius per parą yra 88,



**3.5 pav.** Dienos trukmės modeliuoti PPV profiliai, kurie gauti panaudojant originalų PV progreso modelį. PPV progresas pateiktas kas 10 metų, o atvaizduojamų PPV profilių trukmė – viena diena

todėl nuspręsta padidinti  $A_1$  parametro vertę. Parametras  $\lambda$  lemia PPV progreso spartą, kuo parametras didesnis, tuo greičiau trumpi PPV epizodai progresuoja į ilgesnius epizodus, kurie galiausiai nenutrūksta savaime, ir atvirkščiai – kuo parametras mažesnis, tuo progresas vyksta lėčiau. Originaliame modelyje parametras  $\lambda$  parinktas taip, kad epizodų trukmė ties 50 metų būtų 14,4 min. Vis dėlto, dauguma studijų pastebėjo, kad PPV profiluose vyrauja trumpalaikiai epizodai, kurie tęsiasi mažiau nei 30 s [16, 17, 31]. Pakeitus  $\lambda$  parametą taip, kad esant 50 metų PV epizodo trukmė būtų 30 s PV progresas labai sulėtėja ir virpėjimas nepasiekia nuolatinio PV būsenos, t. y. epizodų trukmė ties 100 metų yra apie 30 min.

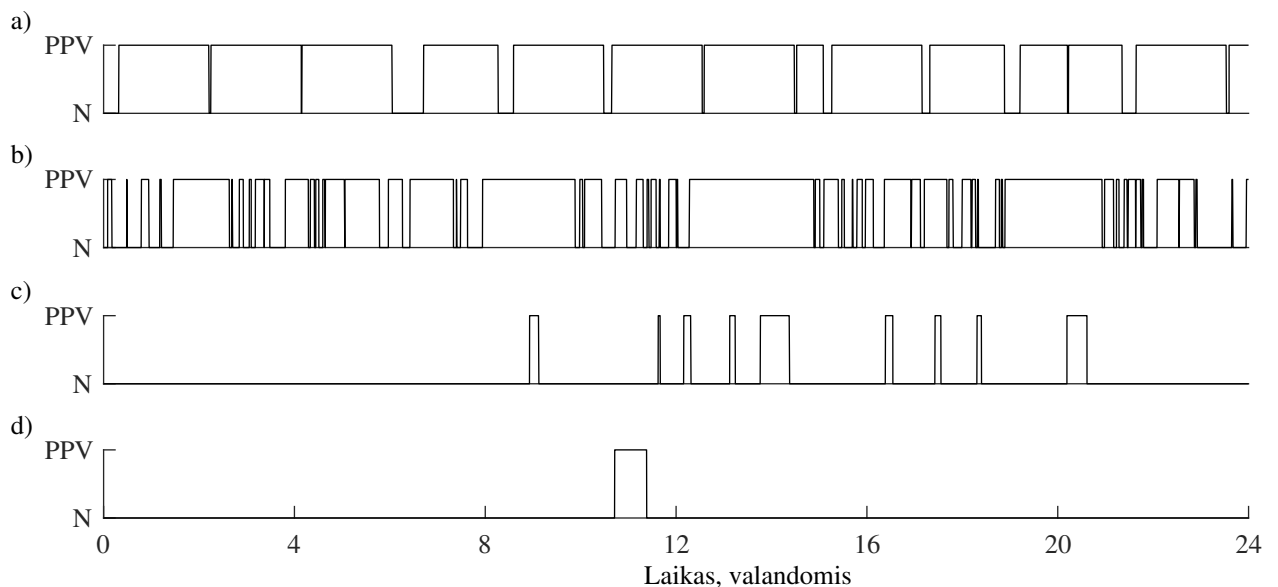
Originalus modelis buvo patobulintas įgyvendinant galimybę modeliuoti keturių tipų PPV profilius, kurie vyrauja realiuose klinikiniuose įrašuose. PPV profiliai modeliuojami ties 75 metais. Toks amžius pasirinktas atsižvelgiant į  $CHA_2DS_2 - VASc$  skaičiavimo metodą, kuriame pacientams vyresniems nei 75 metai priskiriama didesnė insulto rizika [9, 52]. Taip pat PPV dažniausiai pasireiškia  $70,5 \pm 10,5$  metų laikotarpyje [26]. Kiekvienam PPV profilui eksperimentiniu būdu buvo parinktos  $A_1$  ir  $\lambda$  parametų vertės, kurios pateiktos 3.2 lentelėje ir aptartos toliau.

**3.2 lentelė.** Parametų vertės naudojamos modeliuoti paros trukmės PPV profilius, kurie vyrauja realiuose įrašuose. Kitos PPV profilių modelio parametų vertės naudojamos tokios pačios, kaip ir originaliame PV progreso modelyje (žr. 3.1 lentelę)

	PPV profilis I	PPV profilis II	PPV profilis III	PPV profilis IV
$A_1$	$200 \cdot 365$	$200 \cdot 365$	$8 \cdot 365$	$1 \cdot 365$
$\lambda$	$1,55 \cdot \lg(30 \cdot 2)/50$	$2 \cdot \lg(30 \cdot 2)/50$	$\lg(14,4 \cdot 60 \cdot 2)/50$	$\lg(14,4 \cdot 60 \cdot 2)/50$



Pirmas PPV profilis yra sudarytas iš kelių ilgų PPV epizodų, kurie pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį (žr. 3.6 pav. a). Parametras  $A_1 = 200 \cdot 365$ , o tai reiškia, kad per metus epizodų mediana yra 200 (šis skaičius pasirinktas remiantis [25]). Originaliame PV progreso modelyje ties 75 metais PPV dar nėra taip progresavęs ir nėra ilgų epizodų, todėl progresas paspartinamas didinant  $\lambda$  parametro vertę. Tokiu atveju gaunama, kad vidutinė epizodų trukmė ties 75 metais yra apie 2 val. Antras PPV profilis atspindi epizodų pasiskirstymą klasteriais (žr. 3.6 pav. b). Parametro  $A_1$  vertė paliekama tokia pati, kaip ir pirmu atveju, tačiau  $\lambda$  vertė dar labiau padidinama. Trečias PPV profilis yra sudarytas iš daug trumpų epizodų koncentruotų trumpame laiko intervale (žr. 3.6 pav. c). Šiuo atveju epizodų skaičius sumažinimas ( $A_1 = 8 \cdot 365$ ), o  $\lambda$  paliekama tokia pati, kaip ir originaliame PV progreso modelyje. Ketvirtas PPV profilis yra sudarytas iš vieno ar kelių trumpų PPV epizodų (žr. 3.6 pav. d). Šiuo atveju dar labiau sumažinama parametro  $A_1$  vertė ( $A_1 = 1 \cdot 365$ ), o  $\lambda$  paliekama tokia pati, kaip ir originaliame PV progreso modelyje.



**3.6 pav.** Modeliuoti keturi paros trukmės PPV profiliai, kurie vyrauja realiuose įrašuose: a) profilis I – keli ilgi PPV epizodai, kurie tęsiasi visą stebėjimo laikotarpį, b) profilis II – PPV epizodai pasiskirsto klasteriais, c) profilis III – daug PPV epizodų koncentruotų trumpame laiko intervale, d) profilis IV – vienas trumpas PPV epizodas. Profiliai modeliuoti atitinkamai 2.3 paveiksle pateiktiems PPV profilams, kurie vyrauja realiuose įrašuose

Trumpalaikiai paros trukmės modeliuoti PPV profiliai gali būti palyginti su realiais profiliais esančiais LTAFDB (įrašų trukmė 24–25 val.). Vizualiai žiūrint, modeliuoti profiliai atitinka realius, tačiau išsamus modeliuotų PPV profilių panašumas realiems profilams bus pristatytas tiriamojoje projekto dalyje (5.3.3. punkte).

### 3.3. Skyriaus išvados

1. Įgyvendintas PV progreso modelis, kuris modeliuoja PV profilius nuo 0 iki 100 metų. Modelyje PV progresas priklauso nuo trijų komponentų: genetinio paveldimumo, paciento amžiaus bei PV istorijos. Vis dėlto, modeliuotų profilių, panaudojant PV progreso modelį, panašumas realiems profilams nebuvo tiriamas, todėl atlikta išsamesnė modeliuotų profilių analizė.
2. Modeliuojant ilgalaikius PPV profilius (pvz., metų ar dešimties metų trukmės) pastebėta, kad originaliaame PV progreso modelyje nėra numatyta galimybė modeliuoti skirtingus PPV progreso tipus, kurie yra pastebimi klinikinėje praktikoje. PV progreso modelyje PPV nuolatos progresuoja, tačiau nėra grįžimo į palankesnę būseną ar spartaus PPV progreso, kuris gali atsirasti dėl įvairių komplikacijų.
3. Modeliuojant trumpalaikius PPV profilius pastebėta, kad paros trukmės profiluose atsiranda vos keli epizodai (pvz., keturi trumpi epizodai per parą), nes laiko tarpai tarp gretimų epizodų yra per ilgi. Analizuojant realius paros trukmės įrašus pastebėta, kad vidutinis epizodų skaičius per parą yra 88, tad modeliuojami PPV profiliai žymiai nutolsta nuo realių, kurie vyrauja klinikuose įrašuose.
4. Atlikti du PV progreso modelio patobulinimai. Pirmame patobulinime įgyvendintas keturių PPV progreso tipų modelis, kuriame numatytas PPV būsenos nesikeitimas, tolygus progresas, spartus progresas bei grįžimas į palankesnę būseną. Modeliuojamų PPV progreso profilių trukmė – metai laiko. Antrame patobulinime atrinkti du parametrai ( $A_1$  ir  $\lambda$ ), kurie lemia trumpų PPV epizodų atsiradimą ir parinktos keturios parametų poros, kad būtų galima modeliuoti keletis skirtingus paros trukmės PPV profilius, kurie vyrauja realiuose įrašuose.

## 4. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO EPIZODŲ PASISKIRSTYMO PARAMETRIZAVIMAS

Šiame darbe PPV epizodų pasiskirstymą laike siūloma vertinti keturiais parametrais: santykinė bendra PPV trukmė (angl. *burden*, toliau  $B$ ), PPV epizodų intensyvumu (angl. *intensity*, toliau  $I$ ), PPV epizodų agregacija (angl. *aggregation*, toliau  $A$ ) ir Gini koeficientu (angl. *Gini coefficient*, toliau  $G$ ), kurie plačiau aptarti tolimesniuose poskyriuose.

### 4.1. Santykinė bendra paroksizminio prieširdžių virpėjimo trukmė

Santykinė bendra PPV trukmė  $B$  yra intuityviai suprantamas parametras, kuris parodo, kokią laiko dalį visame įrašė truko suminis virpėjimas ir yra apskaičiuojamas pagal,

$$B = \frac{T_{PPV}}{T}, \quad (4.1)$$

čia  $T_{PPV}$  – suminė bendra PPV epizodų trukmė,  $T$  – visas stebėjimo laikas. Priklausomai nuo virpėjimo trukmės,  $B$  vertė gali kisti ribose nuo 0 iki 1 (žr. 4.1 pav.). PPV profiliai, kuriuose epizodai užima beveik visą stebėjimo laikotarpį, nesvarbu ar buvo daug trumpų epizodų, ar keli ilgi – įgyja parametro vertes artimas 1. PPV profiliai, kuriuose vienas ar keli trumpi epizodai užima tik mažą dalį viso stebėjimo laikotarpio – įgyja vertes artimas 0. Santykinė bendra PPV trukmė naudojama analizuojant PPV epizodų ir įvairių komplikacijų (pvz., krešulių susidarymo) sąryšį [47, 53, 57, 58, 59, 61, 62] bei vertinant PPV progresą [25, 26]. Kuo  $B$  vertė yra didesnė, tuo PPV yra progresavęs labiau ir trunka vis daugiau laiko, lyginant su visu stebėjimo laikotarpiu.

### 4.2. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų intensyvumas

PPV profiliai gali skirtis epizodų skaičiumi, nepaisant to, kad turi tokią pačią santykinės bendros PPV trukmės  $B$  vertę. Pavyzdžiui, visame stebėjimo laikotarpyje gali pasireikšti vienas ilgas PPV epizodas arba daug trumpų epizodų, kurių suminė bendra PPV epizodų trukmė yra tokia pati. Tokie PPV profiliai gali turėti skirtingą klinikinę reikšmę, todėl yra svarbu juos identifikuoti [9]. PPV pasikartojimo dažnis yra apibrėžiamas, kaip epizodų skaičius per metus. Pastebėta, kad pacientai, kuriems PPV neprogresavo turėjo mažesnę PPV epizodų dažnį nei pacientai, kuriems pasireiškė PPV progresas [25].

Paroksizminio PV atveju epizodai trunka mažiau nei 7 dienas ir nutrūksta savaime [9]. Atsižvelgiant į PPV apibrėžimą nuspręsta PPV epizodų intensyvumu laikyti epizodų skaičių per savaitę,

$$I = \frac{N_{PPV}}{T_{sav.}}, \quad (4.2)$$

čia  $N_{PPV}$  – PPV epizodų skaičius įrašė;  $T_{sav.}$  – įrašo trukmė savaitėmis.

### 4.3. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų agregacija

Santykinė bendra PPV trukmė  $B$  ir intensyvumas  $I$  neatsižvelgia į epizodų pasiskirstymą laike, t. y. epizodai gali būti koncentruoti trumpame laiko intervale arba gali būti pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį. PPV epizodų pasiskirstymą laike pirmą kartą buvo pasiūlyta vertinti PPV tankio parametru (angl. *density*) [73, 74, 75], tačiau šis parametras nepriklauso nuo epizodo trukmės. PPV tankio parametras visada lygus 1, kai yra tik vienas PPV epizodas trunkantis mažiau nei visą stebėjimo laikotarpį. Vis dėlto, net ir vienas PPV epizodas lemia skirtingus PPV profilius, pvz., per parą gali būti vienas epizodas, kuris trunka 5 val. arba vienas epizodas, kuris trunka 5 min. Tokie PPV profiliai gali turėti skirtingą klinikinę reikšmę. Keliama hipotezė, kad krešulių susidarymo rizika kairiojoje prieširdžio ausytėje priklauso nuo PPV epizodų trukmės bei pasiskirstymo laike.

Remiantis aprašytu trūkumu, PPV tankio parametras buvo patobulintas ir pristatytas kaip agregacijos parametras. Agregacijos parametras įvertina PPV epizodų pasiskirstymą laike ir nusako, kiek šis pasiskirstymas yra nutolęs nuo tolygaus, kai visi epizodai tolygiai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį. Agregacijos parametras apskaičiuojamas pagal,

$$A = \frac{2}{NT_{PPV}} \sum_{i=1}^N |a_i - u_i|, \quad (4.3)$$

čia  $N$  – laiko intervalų skaičius, kuris priklauso nuo pasirinkto intervalo dydžio (idealiu atveju  $N$  yra lygus RR intervalų skaičiui);  $a_i$  ir  $u_i$  – atitinkamai realus ir teorinis tolygus PPV epizodų trukmės pasiskirstymas laiko intervaluose.

Realus PPV epizodų trukmės pasiskirstymas  $a_i$  aprašomas formulėmis:

$$a_{i,j+1} = \sum_{k=i}^{i+j} s_k, i = 1, \dots, N-j, j = 0, \dots, N-1, \quad (4.4)$$

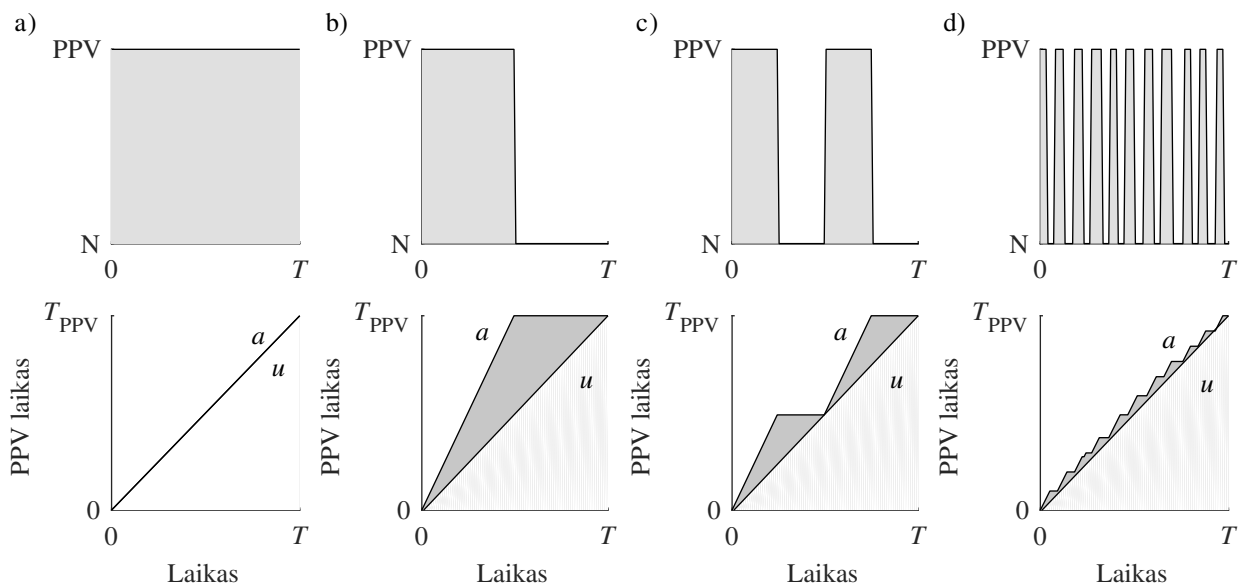
$$a_i = (a_{i,j})_{max}, i, j = 1, \dots, N, \quad (4.5)$$

čia  $s$  – suminė bendra PPV epizodų trukmė laiko intervaluose (pvz., vienos minutės trukmės intervaluose).

Teorinis tolygus PPV epizodų trukmės pasiskirstymas  $u_i$  yra atraminis metodas, kuris naudojamas įvertinti, kiek realus PPV epizodų pasiskirstymas laike  $a_i$  yra nutolęs nuo teorinio  $u_i$ . Teorinis tolygus PPV epizodų trukmės pasiskirstymas atitinka PPV profilį, kuriame suminė bendra PPV trukmė yra tolygiai pasiskirsčiusi per visą stebėjimo laikotarpį ir yra aprašomas išraiška,

$$u_i = \frac{i}{N} \sum_{k=1}^N s_k, i = 1, \dots, N. \quad (4.6)$$

PPV agregacijos vertė gali kisti ribose nuo 0 iki 1 (žr. 4.1 pav.). Vertės artimos 0 rodo mažą agregaciją, būdingą PPV profiliams, kuriuose epizodai pasiskirstę tolygiai per visą stebėjimo laikotarpį arba PPV profiliams, kuriuose yra vienas epizodas, kuris trunka beveik visą stebėjimo laikotarpį. Ir atvirkščiai, vertės artimos 1 rodo didelę agregaciją, būdingą PPV profiliams, kuriuose yra keli trumpi PPV epizodai koncentruoti trumpame laiko intervale arba vienas trumpas PPV epizodas (kuo epizodo trukmė mažesnė lyginant su visu stebėjimo laikotarpiu, tuo agregacijos vertė didesnė).



**4.1 pav.** PPV profilių pavyzdžiai: a) epizodas trunkantis visą stebėjimo laikotarpį ( $B = 1, I = 0, 1, A = 0$ ), b) vienas epizodas trunkantis pusę stebėjimo laikotarpio ( $B = 0,5, I = 0, 1, A = 0,5$ ), c) du epizodai ( $B = 0,5, I = 0,2, A = 0,25$ ), d) daug epizodų pasiskirsčiusių per visą stebėjimo laikotarpį ( $B = 0,52, I = 1, A = 0,08$ ). Paveikslų viršuje pateikti laikiniai PPV profiliai, o apačioje vizualiai pateikta agregacijos parametro skaičiavimo metodika: pilkas plotas apribotas  $a$  ir  $u$  kreivių yra padalijamas iš viso stačiakampio ploto

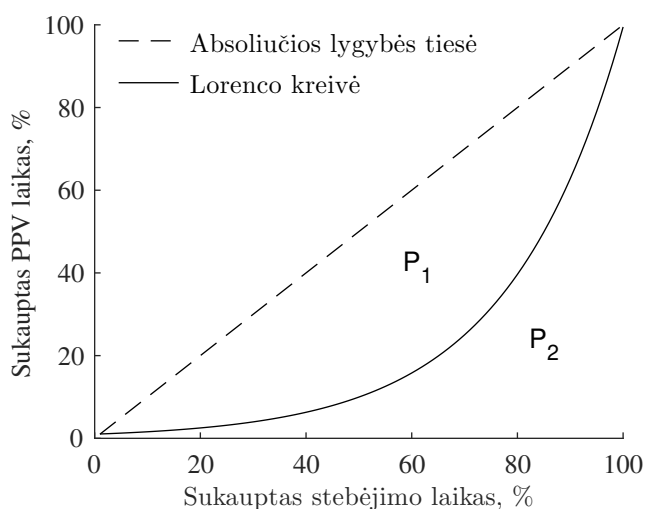
#### 4.4. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų trukmių netolygumo vertinimas

Gini koeficientas – nelygybės matas, kuris dažnai naudojamas ekonomikoje vertinti pajamų nelygybę [76]. Šis parametras taip pat naudojamas fizinio aktyvumo kontekste analizuojant fizinio aktyvumo sesijų intensyvumo nelygybę tarp žmonių [77]. Remiantis tuo, kad PPV epizodai gali būti įvairių trukmių, taip pat galima vertinti PPV epizodų trukmių nelygybę. Gini koeficientas yra apskaičiuojamas panaudojant Lorenco kreivę, kuri ekonomikoje apskaičiuojama sukauptą pelno dalį padalinus iš žmonių skaičiaus, kurie juo naudojami. Perkeliant šį parametą į PV kontekstą – Lorenco kreivė atitinka santykį tarp suminės PPV trukmės ir viso stebėjimo laikotarpio. Pavyzdžiui, žiūrint į Lorenco kreivę, kuri pateikta 4.2 paveiksle, galima matyti, kad 20 % suminės bendros PPV trukmės tenka 60 % viso stebėjimo laikotarpio, o žiūrint į absoliučios lygybės tiesę – 20 % PPV trukmės tenka 20 % viso stebėjimo laikotarpio, 40 % PPV trukmės tenka 40 % viso

stebėjimo laikotarpio ir t. t. Žiūrint iš matematinės pusės, Gini koeficientas išreiškiamas kaip ploto, kurį riboja absoliučios lygybės tiesė ir Lorencio kreivė ( $P_1$ ), santykis su plotu, kurį riboja Lorencio kreivė ir horizontali koordinačių ašis ( $P_2$ ):

$$G = \frac{P_1}{P_1 + P_2}. \quad (4.7)$$

Gini koeficiento vertė gali kisti ribose nuo 0 iki 1. Vertės artimos 1 rodo epizodų trukmių pasiskirstymo nelygybę, t. y., PPV profilyje yra vienas trumpas epizodas. Ir atvirkščiai, vertės artimos 0 rodo, kad per visą laikotarpį PPV epizodų trukmės yra lygiai pasiskirsčiusios, t. y., Lorencio kreivė artima absoliučios lygybės tiesei.



**4.2 pav.** Gini koeficiento skaičiavimo metodika. Paveikslėlis adaptuotas iš [76]

#### 4.5. Skyriaus išvados

1. Šiame skyriuje pristatyti keturi parametrai apibūdinantys PPV profilį: santykinė bendra PPV trukmė įvertina, kokią laiko dalį truko PPV; intensyvumas įvertina, kiek vidutiniškai per laiko vienetą (pvz., savaitę) buvo PPV epizodų; agregacija parodo epizodų pasiskirstymą laike; o Gini koeficientas įvertina PPV epizodų trukmių pasiskirstymo nelygybę.
2. Didžioji tyrimo dalis yra skirta pristatyti agregacijos parametras ir jį palyginti su santykinę bendra PPV trukme, intensyvumu ir Gini koeficientu, siekiant įrodyti, kad pristatomas agregacijos parametras neša skirtingą informaciją apie PPV profilį.
3. Gini koeficientas, kuris plačiai naudojamas ekonomikoje, buvo perkeltas į PPV kontekstą, siekiant įvertinti PPV epizodų pasiskirstymo nelygybę. Iš pirmo žvilgsnio atrodo, kad Gini koeficientas ir agregacijos parametras suteikia tokią pačią informaciją apie PPV profilį.

## 5. PAROKSIZMINIO PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO PROFILIŲ TYRIMAS

### 5.1. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo progreso modelio tyrimas

Originalus PV progreso modelis yra skirtas modeliuoti tik vieno tipo situaciją, kai PV progresuoja nuolatos. Esant įvairioms komplikacijoms (pvz., insultui), PPV progreso tipas gali keistis, todėl originalus modelis buvo patobulintas. Patobulintas modelis geba modeliuoti keturis skirtingus PPV progreso tipus: nėra PPV progreso, PPV progresuoja tolygiai, staigus PPV progresas ir staigus PPV progresas po kurio grįžtama į palankesnę būseną.

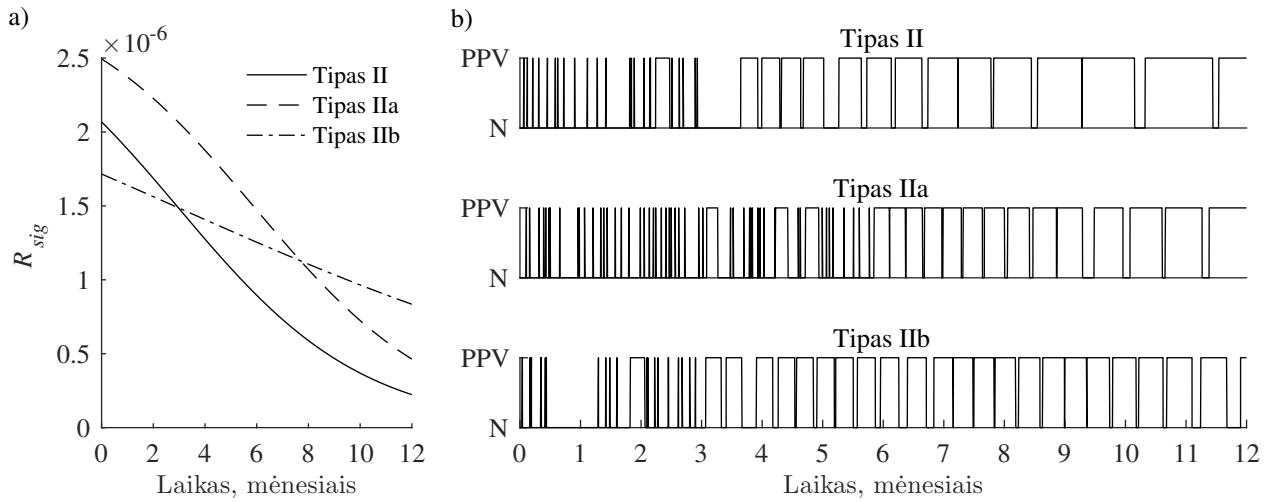
PPV progreso tipai įgyvendinami pakeitus atsistatymo greičio nuo amžiaus  $R_{age}(t)$  pobūdį ir aprašius jį sigmoido funkcija  $R_{sig}(t)$  (žr. (3.9) formulę). Modeliuojami PPV progreso tipai yra jautrūs  $R_{sig}(t)$  parametrų  $t_c$  ir  $t_d$  pasikeitimui, kurie apsprendžia laiką, kada įvyks PPV progresas. Parametro  $t_c$  vertė nurodo, kada prasidės staigus PPV progresas arba grįžimas į palankesnę būseną, o  $t_d$  parametras nurodo būsenos pasikeitimo staigumą (kiek laiko truks būsenos pasikeitimas). Taigi, buvo atliktas tyrimas siekiant įvertinti, kokią įtaką  $t_c$  ir  $t_d$  parametrų vertės turi PPV progreso profiliams. Antro, trečio, ketvirto PPV progresų tipų ir jų modifikacijų (tipas a ir b) parametrų vertės  $t_c$  ir  $t_d$  pateiktos 5.1 lentelėje. Parametrų vertės parinktos eksperimentiniu būdu. Pirmas tipas, kuriame nėra PPV progreso nenagrinėjamas, nes jame modeliuojami PPV profiliai panaudojant originalų PV progreso modelį, tik iškerpama modeliuoto profilio dalis nuo 75 iki 76 metų.

**5.1 lentelė.** Modeliuotų PPV progreso tipų ir jų modifikacijų (tipo a ir b) parametrų vertės. Modeliuoti PPV progreso tipai II, III, IV ir jų modifikacijos a ir b pateikti atitinkamai 5.1, 5.2 ir 5.3 paveiksluose. Parametrų vertės parinktos eksperimentiniu būdu

	PPV progreso tipas II		PPV progreso tipas III		PPV progreso tipas IV			
	$t_c$	$t_d$	$t_c$	$t_d$	$t_{c1}$	$t_{d1}$	$t_{c2}$	$t_{d2}$
PPV tipas	$75 + 3 \cdot \frac{30}{365}$	0,3	$75 + 5 \cdot \frac{30}{365}$	0,01	$75 + 2 \cdot \frac{30}{365}$	0,01	$75 + 4 \cdot \frac{30}{365}$	0,01
PPV tipas a	$75 + 6 \cdot \frac{30}{365}$	0,3	$75 + 3 \cdot \frac{30}{365}$	0,01	$75 + 4 \cdot \frac{30}{365}$	0,01	$75 + 6 \cdot \frac{30}{365}$	0,01
PPV tipas b	$75 + 3 \cdot \frac{30}{365}$	0,8	$75 + 5 \cdot \frac{30}{365}$	0,1	$75 + 2 \cdot \frac{30}{365}$	0,1	$75 + 4 \cdot \frac{30}{365}$	0,1

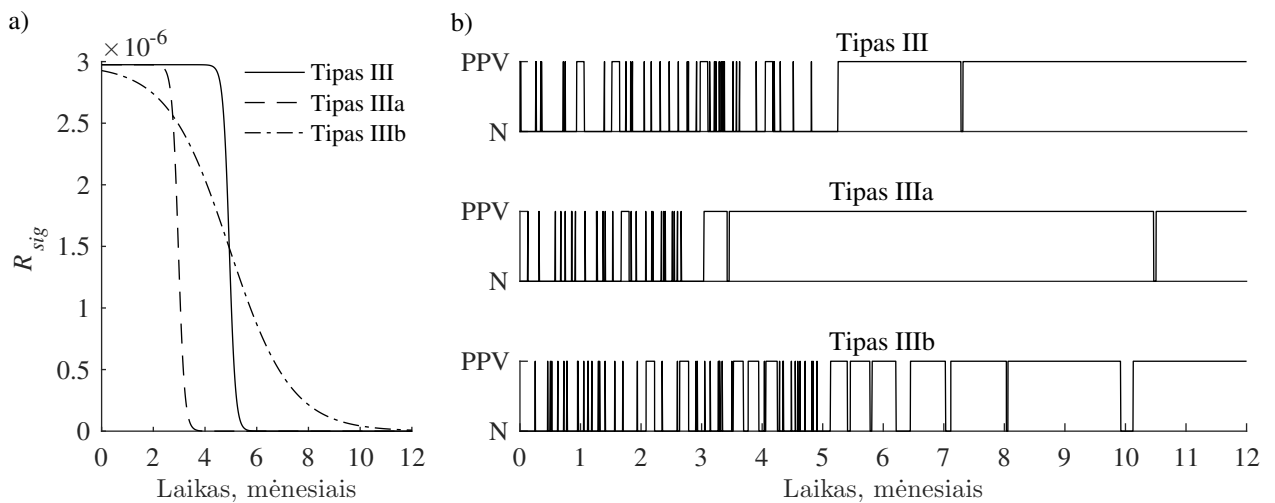
Atsistatymo greičio  $R_{sig}(t)$  kreivė keičiant  $t_c$  ir  $t_d$  parametrų vertes bei laikinis antro PPV progreso tipo profilis ir jo modifikacijos (tipas a ir b) pateikti 5.1 paveiksle. Paveikslo b) dalyje galima matyti, kad nuo 4 mėnesio PPV epizodų trukmė ilgėja (žr. Tipas II). Didinant  $t_c$  parametro vertę (žr. Tipas IIa) progresas šiek tiek sulėtėja,  $R_{sig}(t)$  kreivė išlaiko tą pačią formą, tačiau vertės yra didesnės, o tai lemia, kad PPV epizodų trukmės yra mažesnės. Žiūrint į laikinį PPV progreso IIa profilį galima matyti, kad progresas prasideda apie 2 mėn. vėliau nei originaliame variante, kai  $t_c$  parametro vertė nekeičiama (Tipas II). Didinant  $t_d$  parametro vertę (žr. Tipas IIb) matomas tolygesnis perėjimas, t. y.  $R_{sig}(t)$  kreivė yra nuožulnesnė, o tai lemia, kad epizodų trukmės ilgėja

tolygiau. Padidinus šio parametro vertę dar labiau, galima pasiekti būseną, kai PPV neprogresuoja ir  $R_{sig}(t)$  kreivė nepriklauso nuo laiko.



**5.1 pav.** Antro PPV progreso tipo profilio valdymas keičiant parametrų  $t_c$  ir  $t_d$  vertes, kurios apsprendžia a)  $R_{sig}(t)$  kreivės, lemiančios PPV epizodų trukmę, kitimą ir b) laikinius profilius

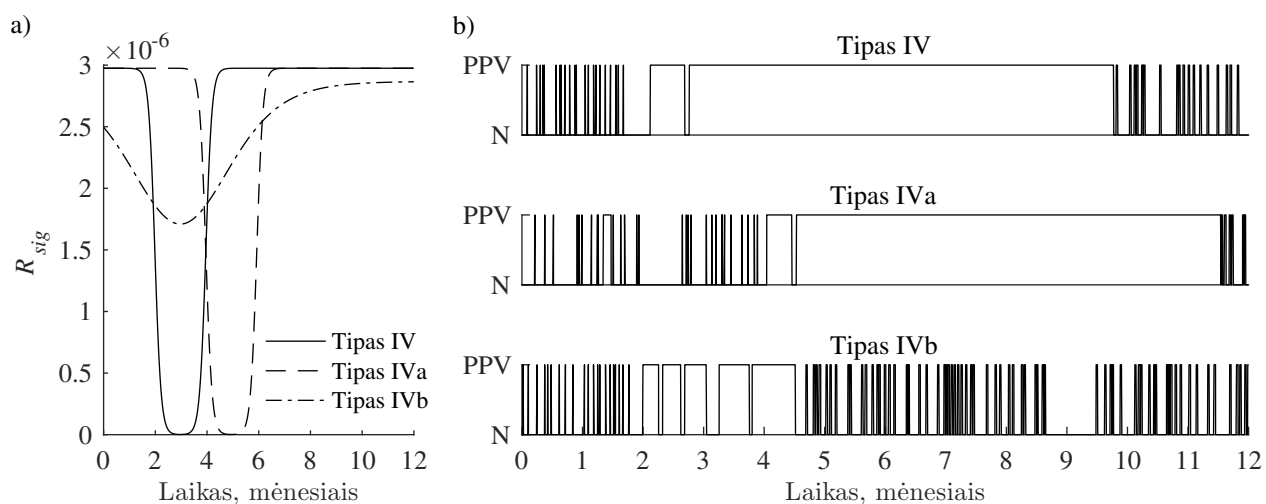
Atsistatymo greičio  $R_{sig}(t)$  kreivė keičiant  $t_c$  ir  $t_d$  parametrų vertes bei laikinis trečio PPV progreso tipo profilis ir jo modifikacijos (tipas a ir b) pateikti 5.2 paveiksle. Paveiksle galima matyti, kad parametras  $t_c$  apsprendžia laiką, kada prasidės staigus PPV progresas į sąlyginai ilgus epizodus ( $R_{sig}(t)$  vertės staigiai sumažėja). Originaliu atveju staigus PPV progresas prasideda apie 5 mėn. (žr. Tipas III), o mažinant  $t_c$  parametro vertę ilgi epizodai prasideda 2 mėn. anksčiau (žr. Tipas IIIa). Šie PPV progreso pasikeitimai matomi  $R_{sig}(t)$  kreivėje –  $R_{sig}(t)$  kreivė pasislenka į kairę pusę, o laikiniame PPV profilyje anksčiau atsiranda ilgesni epizodai. Parametras  $t_d$  reguliuoja PPV progreso staigumą, esant didesnei  $t_d$  parametro vertei  $R_{sig}(t)$  kreivė tampa nuožulnesnė, o tai lemia lėtesnį PPV progresą, epizodai po truputį pradeda ilgėti, kol galiausiai pereina į nuolatinį virpėjimą (žr. Tipas IIIb).



**5.2 pav.** Trečio PPV progreso tipo profilio valdymas keičiant parametrų  $t_c$  ir  $t_d$  vertes, kurios apsprendžia a)  $R_{sig}(t)$  kreivės, lemiančios PPV epizodų trukmę, kitimą ir b) laikinius profilius



Ketvirtas PPV progreso tipas modeliuojamas panaudojant dvi sigmoido funkcijas, t. y., atsistatymo greitis  $R_{sig}(t)$  aprašomas dvejomis sigmoido funkcijomis. Viena sigmoido funkcija apsprendžia staigų PPV progresą, o antra – perėjimą į palankesnę būseną, todėl reikia nurodyti abiejų sigmoido funkcijų parametrus  $t_{c1}$ ,  $t_{d1}$  ir  $t_{c2}$ ,  $t_{d2}$ . Atsistatymo greičio kreivė  $R_{sig}(t)$  pradžioje priklauso nuo pirmos sigmoido funkcijos (modeliuojamas staigus PPV progresas), o po to priklauso nuo antros sigmoido funkcijos (modeliuojamas būsenos pagerėjimas). Atsistatymo greičio  $R_{sig}(t)$  kreivė keičiant abiejų sigmoido funkcijų parametrų vertes bei laikinis ketvirto PPV progreso tipo profilis ir jo modifikacijos (tipas a ir tipas b) pateikti 5.3 paveiksle. Pirmu atveju (žr. Tipas IV) PPV staigiai progresuoja į nuolatinio PV būseną, o po 8 mėnesių grįžta į palankesnę būseną, laikiniame profilyje vėl matoma daug trumpų PPV epizodų. Didinant parametrų  $t_{c1}$  ir  $t_{c2}$  vertes šis pasikeitimas pasislenka į dešinę pusę laiko atžvilgiu, tai galima matyti tiek laikiniame profilyje, tiek  $R_{sig}(t)$  kreivės priklausomybėje nuo laiko (žr. Tipas IVa). Padidinus parametrų  $t_{d1}$  ir  $t_{d2}$  vertes nepasiekama nuolatinio PV būseną, tačiau laikiniame profilyje matomas epizodų pailgėjimas laikotarpyje nuo 2 iki 4 mėn., o nuo 5 mėn. matoma vėl daug trumpų PPV epizodų (žr. Tipas IVb).



**5.3 pav.** Ketvirto PPV progreso tipo profilio valdymas keičiant parametrų  $t_{c1}$ ,  $t_{d1}$  ir  $t_{c2}$ ,  $t_{d2}$  vertes, kurios apsprendžia a)  $R_{sig}(t)$  kreivės, lemiančios PPV epizodų trukmę, kitimą ir b) laikinius profilius

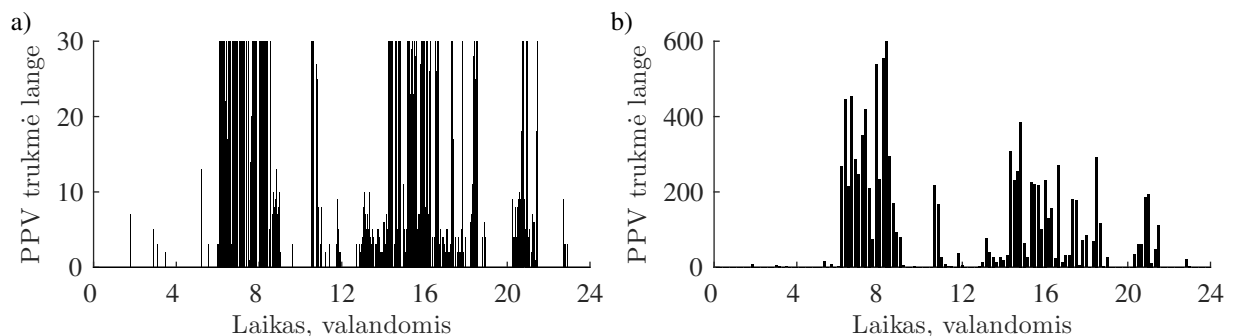
Tyrimo rezultatai parodė, kad keičiant parametrų  $t_c$  ir  $t_d$  vertes kiekvienam PPV progreso tipui galima gauti skirtingus profilius su skirtingu PPV epizodų pasiskirstymu laike. Vis dėlto, per daug pakeitus parametrų vertes galima gauti profilius, kurie nebeatitinka apibrėžto PPV progreso tipo. Pavyzdžiui, antro PPV progreso tipo atveju, padidinus  $t_d$  parametro vertę per daug – gaunamas pirmas PPV progreso tipas. Taip pat tyrimo rezultatai įrodė, kad  $t_c$  vertė apsprendžia laiką, kada prasidės būsenos pasikeitimas, o  $t_d$  – per kurią įvyks būsenos pasikeitimas. Kuo  $t_d$  vertė didesnė, tuo perėjimas į kitą būseną vyksta lėčiau, o kuo mažesnė  $t_d$  vertė, tuo perėjimas bus staigesnis (įvyks per mažesnę laiko intervalą).

## 5.2. Išsamus agregacijos parametro tyrimas

PPV trukmės ir intensyvumo parametrai yra intuityviai suprantami ir skaičiavimo prasme gana paprasti, tačiau agregacijos parametras yra naujas ir reikalauja išsamių tyrimų. Šiame poskyryje pristatytas išsamus agregacijos parametro tyrimas, analizuojant analizės lango ilgio bei klaidingai atpažintų epizodų įtaką parametro vertei. Taip pat buvo atlikti tyrimai analizuojant agregacijos parametro sąsają su santykinė bendra PPV trukme bei Gini koeficientu.

### 5.2.1. Analizės lango ilgio įtakos agregacijos parametru tyrimas

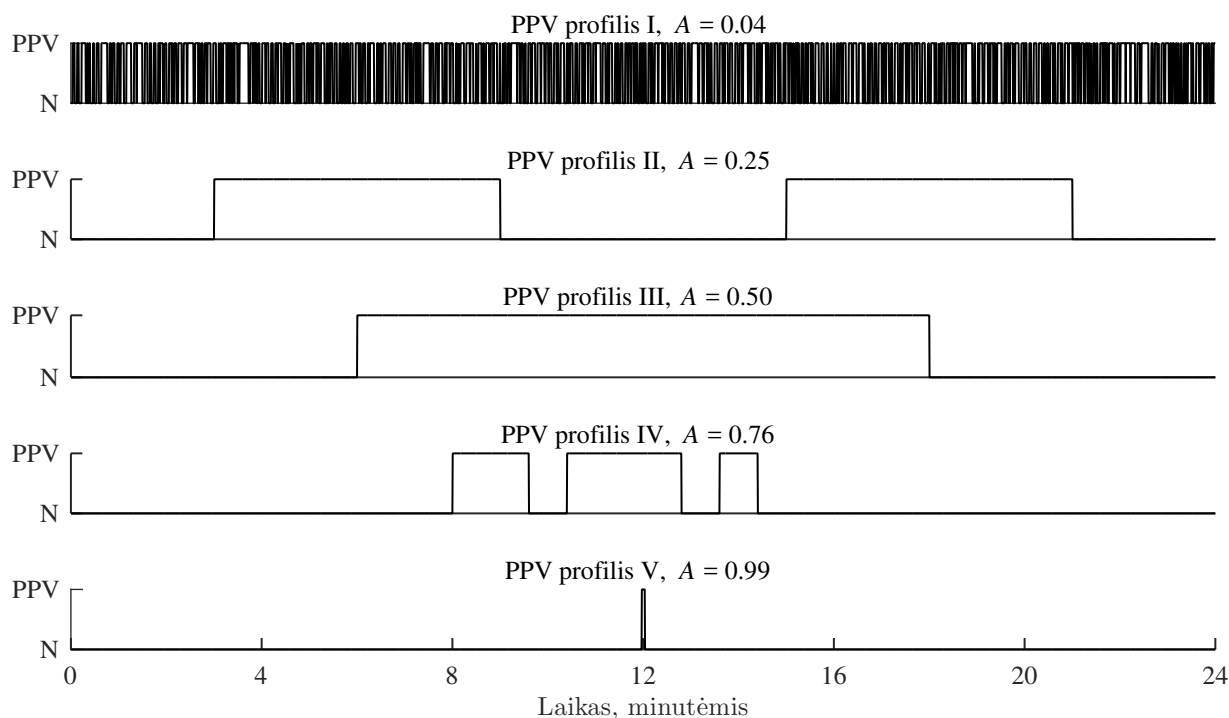
Norint pasiekti maksimalų PPV agregacijos verčių tikslumą – agregacija turėtų būti skaičiuojama kas kiekvieną RR intervalą (netaikomas langas), tačiau tai užtrunka nemažai laiko, ypač kai reikia analizuoti ilgalaikius įrašus (pvz., paros, savaitės trukmės). Skaičiavimo procesas gali būti pagreitintas pasirenkant analizės lango ilgį, kuriame sumuojamas laikas praleistas PPV būsenoje, tačiau lango parinkimas gali lemti agregacijos parametro vertės paklaidą. Pavyzdžiui, 5.4 paveiksle pateiktas tas pats PPV profilis paimtas iš LTAFDB (įrašo trukmė 24 val.), tačiau pritaikyti skirtingo ilgio langai: a) dalyje taikomas 30 s langas, o b) dalyje – 10 min langas. Vizualiai matoma, kad taikant skirtingo ilgio langus keičiasi PPV profilis, o tai gali turėti įtaką agregacijos parametro vertei. Tam tikslui atliktas tyrimas siekiant įvertinti, koks lango ilgis turėtų būti taikomas ir kokią tai turi poveikį agregacijos parametro vertei.



**5.4 pav.** Realus PPV profilis, kuris atvaizduotas taikant a) 30 s langą, b) 10 min langą. PPV trukmė yra sumuojama nurodyto ilgio lange. Analizės lango ilgis sekundėmis atitinka RR intervalų skaičių

Agregacijos parametras buvo patobulintas atsižvelgiant į PPV tankio trūkumus. Skaičiuojant PPV tankio parametras yra naudojamas langas, kurio trukmė yra viena para [73, 74, 75]. Pastebėta, kad šis parametras yra jautrus lango ilgiui, tačiau išsamesni tyrimai nebuvo atlikti [69]. Dažnai PPV įrašai yra trumpesni nei para, o gauti ilgalaikius įrašus yra sudėtinga, todėl turėtų būti taikomas mažesnis lango ilgis, kad būtų analizuoti trumpalaikius įrašus esančius *Physionet* duomenų bazėje (30 min, 10 val. ir 24 val.).

Tyrimui atlikti buvo sumodeliuoti penkių tipų PPV profiliai, kurie skiriasi agregacijos vertėmis (žr. 5.5 pav.). Pirmame sumodeliuotame PPV profilyje yra daug trumpų PPV epizodų pasiskirsčiusių per visą stebėjimo laikotarpį, tad agregacijos vertė lygi 0,05. Antrame profilyje yra du PPV epizodai trunkantys pusę stebėjimo laikotarpio ( $A = 0,25$ ), o trečiame profilyje yra vienas PPV epizodas trunkantis taip pat pusę stebėjimo laikotarpio, tačiau agregacija yra lygi 0,5. Antrame profilyje agregacija yra mažesnė nei trečiame, nes epizodai yra pasiskirstę stebėjimo laikotarpyje. Ketvirtame profilyje yra trys epizodai koncentruoti trumpame laiko intervale, o tai lemia agregacijos vertės padidėjimą ( $A = 0,76$ ). Penktame profilyje yra tik vienas epizodas, tad agregacijos parametro vertė yra didžiausia ( $A = 0,99$ ). Kiekvienas PPV profilis sumodeliuotas 60 min ir 24 val. trukmės norint įvertinti ar lango ilgio parinkimas priklauso nuo įrašo trukmės. Skaičiavimams pagreitinti eksperimentiniu būdu pasirinkti keturi analizės lango ilgiai: 30 s, 1 min, 5 min ir 10 min. Reikia atkreipti dėmesį, kad modeliuotuose PPV profiluose lango ilgis sekundėmis atitinka atskaitų skaičių, o realiuose profiluose atitinka RR intervalų skaičių.

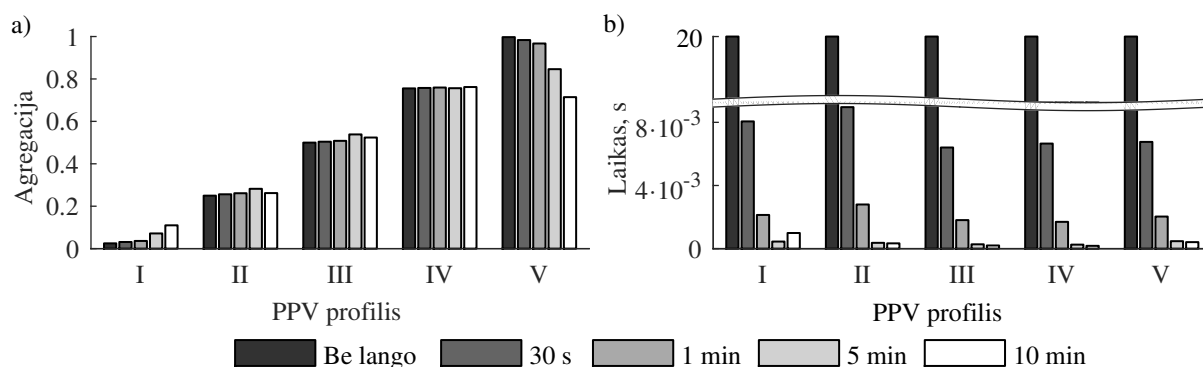


**5.5 pav.** Penki modeliuoti PPV profiliai su skirtingomis agregacijos vertėmis. Pateiktų profilių trukmė yra 60 min, tačiau tyrimui atlikti taip pat buvo sumodeliuoti identiški profiliai, kurių trukmė 24 val.

Kiekvienam modeliuotam PPV profilui buvo apskaičiuota atraminė agregacijos vertė, kai nėra taikomas langas. Po to rasti suminiai PPV profiliai taikant skirtingų ilgių langus, t. y. kiekvieno modeliuoto PPV profilio atveju sumuojamos PPV epizodų trukmės nurodyto ilgio lange (30 s, 1 min, 5 min ir 10 min). Tokiems susumuotiems PPV profilams taip pat buvo apskaičiuotos agregacijos vertės. Siekiant įvertinti skaičiavimo trukmę, kiekvienu atveju fiksuotas laikas, reikalingas skaičiavimams atlikti (naudojamas kompiuteris, kurio procesorius Intel Core i5-4570 CPU

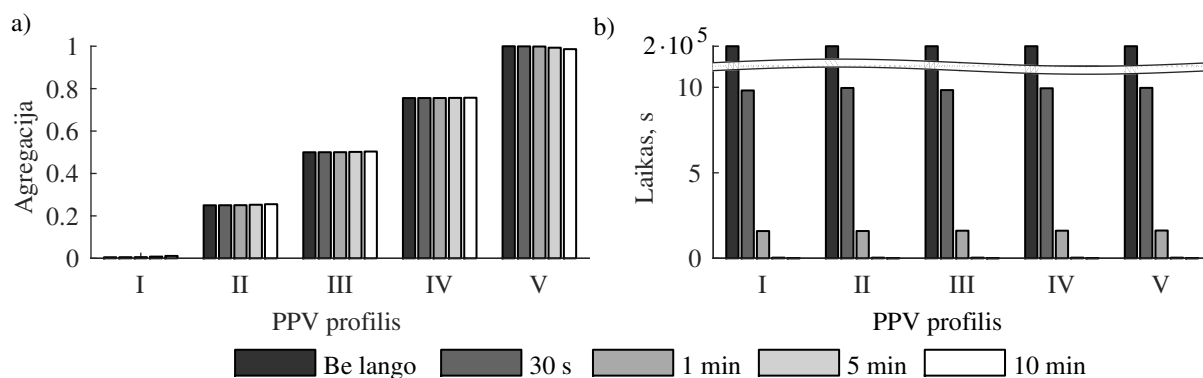
3,20 GHz, operatyvioji atmintis – 16,0 GB). Toks tyrimas atliktas su modeliuotais PPV profiliais, kurių trukmė yra 60 min ir 24 val.

Analizuojant 60 min trukmės modeliuotus PPV profilius pastebėta, kad agregacijos vertė taikant 30 s langą skiriasi nuo atraminės vertės, kai netaikomas langas, per tūkstantąsias skaičiaus dalis, o taikant ilgesnius langus (1 min, 5 min, 10 min) skirtumas gali siekti šimtąsias skaičiaus dalis (žr. 5.6 pav. a). Agregacijos parametro skaičiavimo laikas netaikant lango yra apie 20 s, o naudojant skirtingo ilgio langus ši trukmė sumažėja daugiau nei 3 tūkst. kartų ir trunka vos kelias tūkstantąsias sekundės dalis ar net mažiau (žr. 5.6 pav. b).



**5.6 pav.** Modeliuotų PPV profilių, kurių trukmė 60 min a) analizės lango ilgio įtaka agregacijos parametro vertei (atraminė agregacijos vertė laikoma ta, kai netaikomas langas) ir b) laikas reikalingas skaičiavimams atlikti, kuris sumažėja daugiau nei tūkstantį kartų esant skirtingiems lango ilgiams. Lango ilgis sekundėmis atitinka RR intervalų skaičių

Analizuojant 24 val. trukmės modeliuotus PPV profilius pastebėta, kad agregacijos vertė taikant 30 s langą skiriasi nuo atraminės vertės mažiau nei per tūkstantąją skaičiaus dalį, o taikant 5 min ir 10 min ilgio langus skirtumas gali siekti kelias tūkstantąsias skaičiaus dalis (žr. 5.7 pav. a). Agregacijos parametro skaičiavimas netaikant lango trunka apie 2 paras, o taikant skirtingo ilgio langus ši trukmė sumažėja apie 10 tūkst. kartų. Pavyzdžiui, taikant 30 s langą agregacijos



**5.7 pav.** Modeliuotų PPV profilių, kurių trukmė 24 val. a) analizės lango ilgio įtaka agregacijos parametro vertei (atraminė agregacijos vertė laikoma ta, kai netaikomas langas) ir b) laikas reikalingas skaičiavimams atlikti, kuris sumažėja daugiau nei 10 tūkst. kartų esant skirtingiems lango ilgiams. Lango ilgis sekundėmis atitinka RR intervalų skaičių

parametro skaičiavimas trunka apie 10 s, o taikant 10 min langą – apie tūkstantąsias sekundės dalis (žr. 5.7 pav. b).

Tyrimo rezultatai rodo, kad lango ilgis negali būti parinktas neatsižvelgiant į PPV profilio trukmę. Pavyzdžiui, esant 60 min trukmės profiliui ir 10 min langui – suminį PPV profilį sudaro 6 atskaitos. Toks suminis PPV profilis gali labai iškreipti originalų profilį, o tai daro įtaką agregacijos parametro vertei. Analizuojant 24 val. trukmės įrašą ir taikant 10 min langą – suminis PPV profilis yra sudarytas iš 144 atskaitų, o tai mažiau paveikia originalų PPV profilį. Taigi, ilgėjant įrašo trukmei gali būti taikomas vis ilgesnis langas, kuris neiškreips originalaus PPV profilio. Analizuojant agregacijos parametro verčių skirtumus tarp atraminės vertės ir verčių, kai taikomi langai galima matyti, kad esant 60 min trukmės PPV profiliui lango ilgis gali būti 30 s, o esant 24 val. trukmės profiliui – gali būti taikomas net ir 10 min langas. Šiuo tyrimu siekiama rasti analizės lango ilgį, kuris pakankamai sumažintų skaičiavimo laiką, tačiau būtų išlaikomas agregacijos vertės tikslumas, todėl priimta visiems įrašams taikyti patį mažiausią 30 s langą, kuris sumažina skaičiavimo trukmę tūkstančiais kartų, tačiau neįveda paklaidos didesnės nei šimtoji skaičiaus dalis.

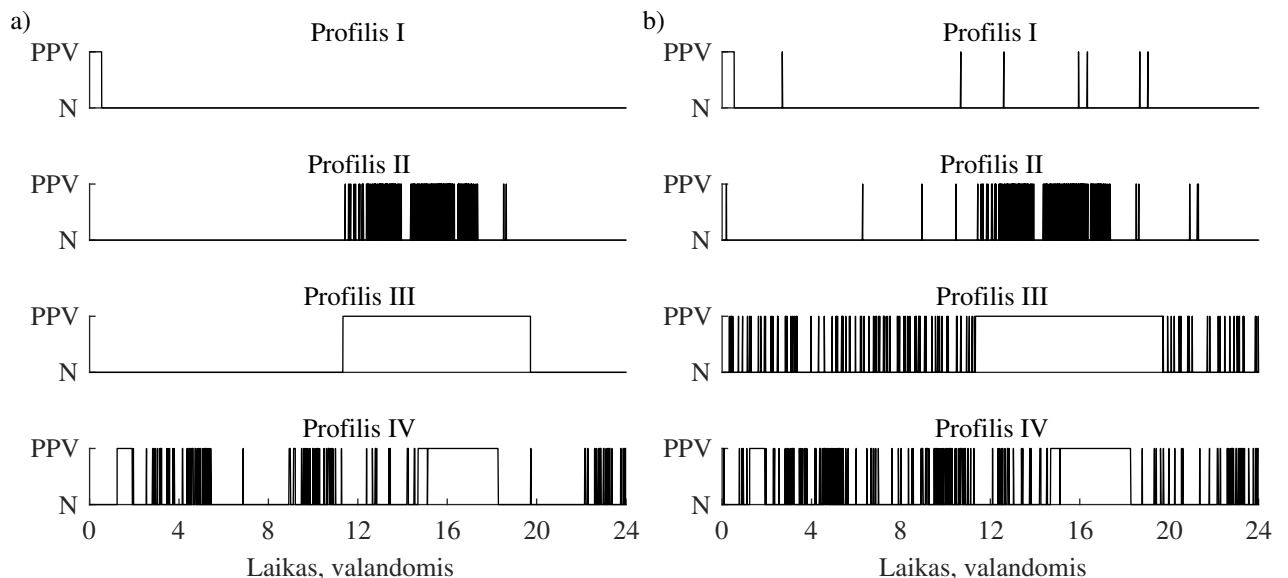
Reikia paminėti, kad tas pats lango ilgis taikomas skaičiuojant Gini koeficientą, kad nebūtų įvesta skaičiavimo paklaida, kai analizuojami skirtingi suminiai PPV profiliai.

### **5.2.2. Klaidingai atpažintų epizodų įtakos agregacijos parametrui tyrimas**

Vystantis technologijoms atsiranda galimybė stebėti PPV ilgą laiką, tačiau gydytojams būtų sudėtinga anoutuoti ilgalaikius įrašus (pvz., metų trukmės), tai užtruktų labai daug laiko. Automatiniai PPV atpažinimo metodai gali būti naudojami kaip alternatyva, tačiau jie nėra idealūs, PPV epizodai gali būti neatpažinti ar atpažinti klaidingai, o visa tai iškreipia PPV profilį. Šio tyrimo tikslas buvo ištirti agregacijos parametro priklausomybę nuo klaidingai atpažintų PPV epizodų. Tam tikslui buvo išskirti keturi realūs PPV profiliai iš LTAFDB. Pirmas PPV profilis sudarytas iš vieno trumpo PPV epizodo, antras sudarytas iš daug trumpų PPV epizodų koncentruotų trumpame laiko intervale, trečiame profilyje yra vienas PPV epizodas trunkantis beveik pusę stebėjimo laikotarpio, o ketvirtame – daug PPV epizodų pasiskirsčiusių per visą stebėjimo laikotarpį (žr. 5.8 pav. a).

Tyrimo buvo palyginta, kaip keičiasi agregacijos vertė priklausomai nuo PPV profilio, kai procentiškai didėja klaidingai atpažintų epizodų skaičius. Prie kiekvieno realaus PPV profilio buvo pridėtas profilis sudarytas iš atsitiktinai modeliuojamų PPV epizodų, kurių santykinė bendra PPV trukmė  $B$  yra nuo 1 % iki 100 % realaus profilio santykinės bendros PPV trukmės  $B_0$ . Pavyzdžiui, pirmojo PPV profilio  $B_0$  yra lygi 0,023, tai prie šio profilio buvo pridėti atsitiktinių PPV epizodų profiliai, kurių  $B$  kito atitinkamai:  $0,023 \cdot \frac{1\%}{100\%}$ ,  $0,023 \cdot \frac{2\%}{100\%}$ , ...,  $0,023 \cdot \frac{100\%}{100\%}$ . Prie kiekvienos atsitiktinio profilio PPV trukmės  $B$  buvo sugeneruota po 100 atsitiktinių PPV profilių. Kiekvienam tokiam profiliui, sudarytam iš realaus PPV profilio ir PPV profilio su atsitiktiniais

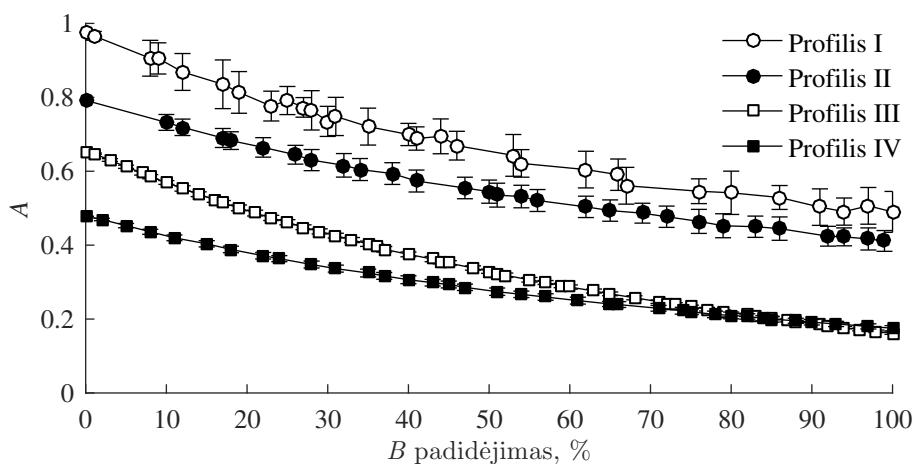
epizodais, buvo apskaičiuota agregacijos vertė ir po to rastas vidurkis bei standartinis nuokrypis. Tokia metodika pritaikyta visiems keturiems realiems PPV profiliams, kurie pateikti 5.8 paveikslo a) dalyje. Paveikslo b) dalyje pateikti profiliai prie kurių pridėti PPV profiliai su atsitiktinai sugeneruotais epizodais, kurių santykinė bendra PPV trukmė yra 5 % nuo realaus profilio PPV trukmės  $B_0$ . Galima matyti, kad atsitiktinai sugeneruoti PPV epizodai keičia PPV profilį – epizodai pasiskirto tolygiau per visą stebėjimo laikotarpį. Kuo daugiau bus klaidingai atpažintų epizodų (didesnis procentinis  $B$  padidėjimas), tuo labiau bus iškreiptas PPV profilis.



**5.8 pav.** a) Išskirti keturi realūs PPV profiliai ir b) profiliai prie kurių pridėti atsitiktinių PPV epizodų profiliai. Atsitiktinių PPV epizodų profilių santykinė bendra PPV trukmė yra 5 % nuo realių PPV profilių, pateiktų a) dalyje, santykinės bendros PPV trukmės

Visų keturių analizuojamų PPV profilių rezultatai pateikti 5.9 paveiksle. Galima matyti, kad visi realūs profiliai išsiskiria agregacijos vertėmis. Pirmame PPV profilyje yra tik vienas PPV epizodas trunkantis apie valandą laiko, todėl agregacijos vertė didžiausia, o ketvirtame profilyje epizodai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį, todėl agregacijos vertė yra mažiausia. Taip pat rezultatai rodo, kad atsitiktinai sugeneruoti PPV epizodai mažina agregacijos parametro vertę. Kuo daugiau tokių epizodų (kuo didesnis  $B$  vertės procentinis padidėjimas), tuo agregacijos parametro vertė mažesnė, nes epizodai pasiskirsto laike tolygiau. Taip pat galima matyti, kad klaidingai atpažintų PPV epizodų įtaka agregacijos vertei priklauso nuo PPV profilio. Pirmo ir trečio PPV profilio atveju agregacijos vertė sumažėjo 50 %, antro PPV profilio atveju – 40 %, ketvirto – 30 %. Taip pat pirmo ir antro PPV profilio atveju matomas didesnis agregacijos verčių išsibarstymas (didesnis standartinis nuokrypis), o trečio ir ketvirto profilio atveju standartinis nuokrypis yra labai mažas – tūkstantosios eilės. Šis skirtumas priklauso nuo atsitiktinai modeliuojamų PPV epizodų. Kuo santykinė bendra PPV trukmė  $B$  yra mažesnė (pirmo ir antro profilio atveju), tuo PPV epizodai laike pasiskirsto įvairiau, o tai lemia didesnę agregacijos verčių išsibarstymą, tačiau kai  $B$  vertė yra

didelė (trečio ir ketvirto profilio atveju) – PPV epizodai tęsiasi beveik visą stebėjimo laikotarpį, tad ir pasiskirstymas mažiau varijuoja, todėl agregacijos vertės yra stabilesnės (mažesnis standartinis nuokrypis).



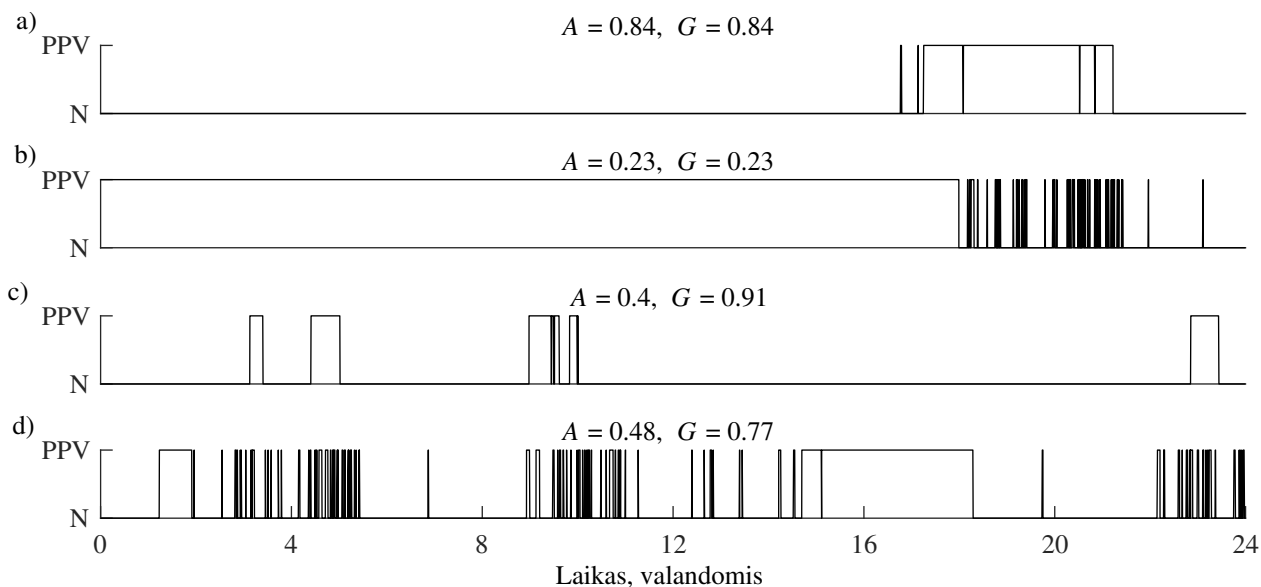
**5.9 pav.** Agregacijos vertės keitimasis priklausomai nuo klaidingai atpažintų epizodų skaičiaus. Rezultatai pateikti suvidurkinus 100 profilių su atsitiktinai generuojamais PPV epizodais priklausomai nuo užduotos santykinės PPV trukmės padidėjimo procentais

Tyrimo rezultatai parodė, kad klaidingai atpažintų PPV epizodų įtaka agregacijos parametrai priklauso nuo PPV profilio. PPV profiliai, kuriuose yra vienas epizodas yra jautresni klaidingai atpažintiems epizodams nei tie, kuriuose yra daug trumpų epizodų. Reikia turėti omenyje, kad agregacijos parametras yra jautrus klaidingai atpažintiems epizodams, tačiau šiuolaikiniai PPV epizodų atpažinimo algoritmai yra ganėtinai išstubulinti ir klaidingai atpažintų epizodų pasitaiko vienas kitas, o tai lemia bendros santykinės PPV trukmės padidėjimą vos keliais procentais ar dar mažiau, tad ir agregacijos vertė nepasikeistų arba nežymiai sumažėtų.

### 5.2.3. Agregacijos parametro palyginimas su Gini koeficientu

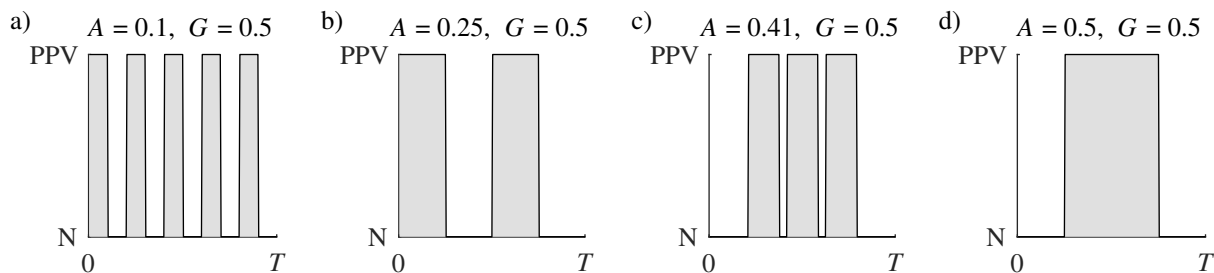
Agregacijos parametras, kuris įvertina epizodų pasiskirstymą laike, buvo palygintas su Gini koeficientu, įvertinančiu epizodų trukmių pasiskirstymo nelygybę. Analizuojant PPV profilius, esančius *Physionet* duomenų bazėje, išskirti keturi vyraujantys atvejai, kurie pateikti 5.10 paveiksle. Agregacijos parametro vertė sutampa su Gini koeficientu, kai yra keli epizodai koncentruoti trumpame laiko intervale (žr. 5.10 pav. a) arba PPV trunka beveik visą stebėjimo laikotarpį (žr. 5.10 pav. b). Vis dėlto, kai yra keli trumpi PPV epizodai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį – agregacijos parametro vertė sumažėja ( $A = 0,40$ ), o Gini koeficiento vertė išlieka didelė ( $G = 0,91$ ), nes PPV trukmė yra palyginti maža su visu stebėjimo laikotarpiu, tad nelygybė yra didelė (žr. 5.10 pav. c). Analizuojant PPV profilį, kuriame suminė bendra PPV trukmė didelė, tačiau epizodai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį gaunama tokia pati situacija – agregacijos vertė sumažėja ( $A = 0,48$ ), o Gini koeficientas yra lygus  $0,77$  (žr. 5.10 pav. d). Vizualiai galima

pastebėti, kad agregacijos parametro ir Gini koeficiento vertės nesutampa tada, kai epizodai yra pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį.



**5.10 pav.** Agregacijos parametro palyginimas su Gini koeficientu esant keturiems skirtingiems PPV profiliams: a) ir b) profiluose parametrų vertės sutampa, o c) ir d) – nesutampa, nes epizodai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį. Profiliai paimti iš LTAfDB duomenų bazės

Išsamesnis agregacijos parametro palyginimas su Gini koeficientu atliktas sumodeliavus ke-  
 turis PPV profilius, kuriuose skiriasi epizodų pasiskirstymas laike, tačiau santykinė bendra PPV  
 trukmė visais atvejais yra lygi 0,5, t. y. PPV truko 50 % viso stebėjimo laikotarpio, o sinusi-  
 nis ritmas truko likusią dalį (žr. 5.11 pav.). Kiekvienam modeliui apskaičiuota  
 agregacijos parametro vertė bei Gini koeficientas. Rezultatai parodė, kad agregacijos paramet-  
 ras atsižvelgia į epizodų pasiskirstymą laike ir visais atvejais gaunamos skirtingos vertės: kai yra 5  
 epizodai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį – agregacijos vertė yra mažiausia (žr. 5.11 pav. a),  
 o kai yra vienas epizodas – agregacijos vertė didžiausia (žr. 5.11 pav. d). Vis dėlto, Gini koeficien-  
 tas visais atvejais lygus 0,5 nepriklausomai nuo epizodų pasiskirstymo laike. Taigi, galima daryti  
 išvadą, kad Gini koeficientas neįvertina epizodų pasiskirstymo laike.

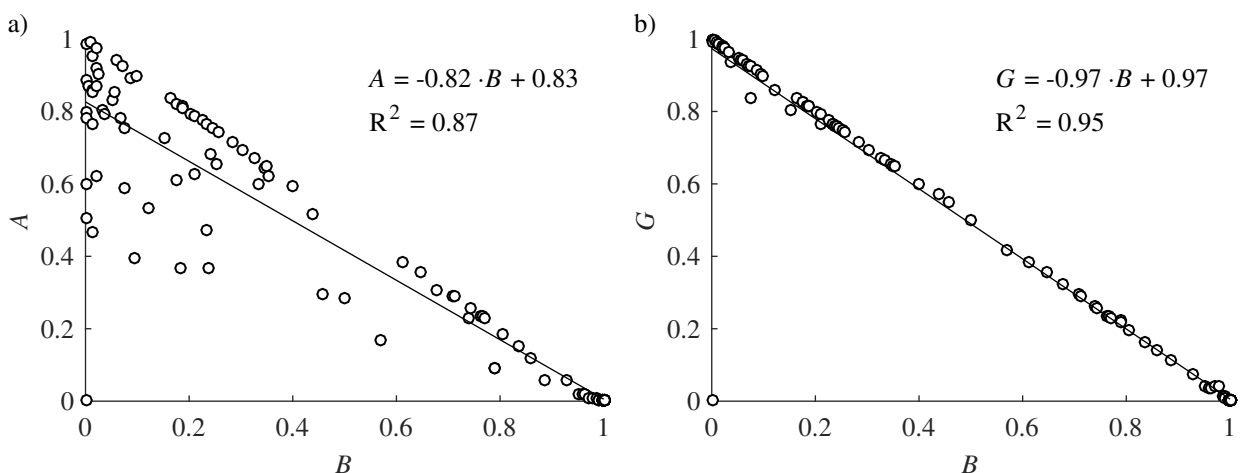


**5.11 pav.** Agregacijos parametro palyginimas su Gini koeficientu esant keturiems modeliui PPV profiliams, kurių santykinė bendra PPV trukmė yra 0,5. Agregacijos parametras atsižvelgia į  
 PPV epizodų pasiskirstymą laike, o Gini koeficiento vertės išlieka tokios pačios



Analizuojant tiek realius, tiek modeliuotus PPV profilius rezultatai rodo, kad Gini koeficientas suteikia kitokią informaciją nei agregacijos parametras. Siekiant geriau suprasti tiek agregacijos parametą, tiek Gini koeficientą buvo atliktas dar vienas tyrimas, kurio tikslas – įvertinti šių dviejų parametų priklausomybę nuo santykinės bendros PPV trukmės. Tam panaudoti 117 PPV profilių iš *Physionet* duomenų bazių (MITDB, AFDB ir LTAfDB). Kiekvienam PPV profiliui buvo apskaičiuota santykinė bendra PPV trukmė  $B$ , agregacija  $A$  bei Gini koeficientas  $G$  (tiek  $A$ , tiek  $G$  buvo apskaičiuotas taikant 30 s analizės langą). PPV profiliai buvo išrikiuoti nuo mažiausios  $B$  vertės iki didžiausios ir nubraižyta  $A$  priklausomybė nuo  $B$  bei  $G$  priklausomybė nuo  $B$ . Siekiant palyginti šias dvi priklausomybes buvo išvesta tiesinė regresijos lygtis ir apskaičiuotas determinacijos koeficientas  $R^2$ , kuris parodo tiesės pritaikymo tikslumą.

Rezultatai, analizuojant agregacijos parametro sąryšį su santykinė bendra PPV trukme, pateikti 5.12 paveikslo a) dalyje. Tiesinė regresijos lygtis rodo neigiamą koreliaciją, o determinacijos koeficiento  $R^2$  vertė siekia 0,87, o tai rodo, kad tiesė pritaikyta tinkamai. Didėjant santykinė bendrai PPV trukmei – laikas praleistas PPV būsenoje ilgėja, tad agregacijos parametro vertė mažėja, nes atsiranda vis daugiau epizodų, kurie yra pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį arba vienas PPV epizodas ilgėja, tad ir agregacijos vertė mažėja. Vis dėlto, tai nėra visiška tiesinė priklausomybė ir šie du parametrai suteikia skirtingą informaciją apie PPV profilį. Reikia atkreipti dėmesį, kad kai santykinė bendra PPV trukmė  $B$  yra artima 0, tada agregacijos  $A$  vertės yra išsibarsčiusios, nes epizodai yra trumpi ir gali būti įvairiai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį (PPV profiliai gaunami skirtingi). Didėjant  $B$  vertei, matomas vis mažesnis agregacijos verčių išsibarstymas, o kai  $B$  artima 1 –  $A$  verčių išsibarstymas yra mažiausias (vertės artimos 0), nes PPV epizodai trunka beveik visą stebėjimo laikotarpį.



**5.12 pav.** a) Agregacijos parametro, b) Gini koeficiento sąryšis su santykinė bendra PPV trukme. Parametų vertės apskaičiuotos šių duomenų bazių PPV profiliams: MITDB, AFDB ir LTAfDB (iš viso 117 PPV profilių). Apskaičiuotiems parametras išvesta tiesinė regresijos lygtis bei apskaičiuotas determinacijos koeficientas  $R^2$

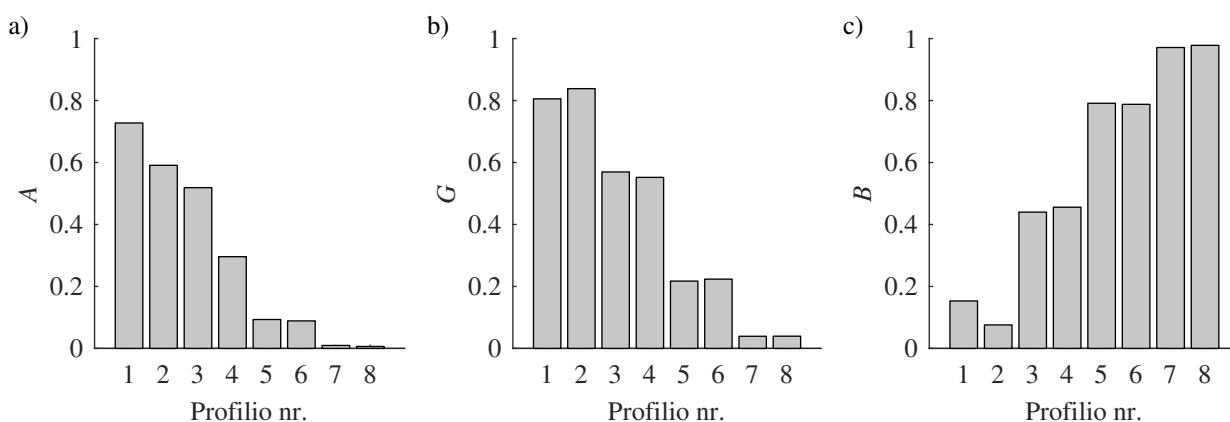
Rezultatai, analizuojant Gini koeficiento sąryšį su santykinę bendra PPV trukme, pateikti 5.12 paveikslo b) dalyje. Šiuo atveju gaunama beveik tiesinė neigiama koreliacija tarp Gini koeficiento ir santykinės bendros PPV trukmės. Didėjant santykinės bendros PPV trukmės vertei – didėja Gini koeficiento vertė. Determinacijos koeficientas  $R^2$  vertė siekia 0,95, o tai rodo, kad tiesė pritaikyta vos ne idealiai (vizualiai matomos tik dvi vertės, kurios nukrypta nuo tiesės). Tyrimo rezultatai rodo, kad Gini koeficientas priklauso nuo santykinės bendros PPV trukmės ir gali būti išskaičiuojamas, kai yra žinoma tiesės lygtis. Kyla klausimas ar šis parametras yra vertingas analizuojant PPV profilį, nes santykinės bendros PPV trukmės parametras yra intuityviai suprantamas ir lengviau apskaičiuojamas.

### 5.3. Paroksizminio prieširdžių virpėjimo epizodų pasiskirstymo parametru tyrimas

#### 5.3.1. Realių profilių tyrimas

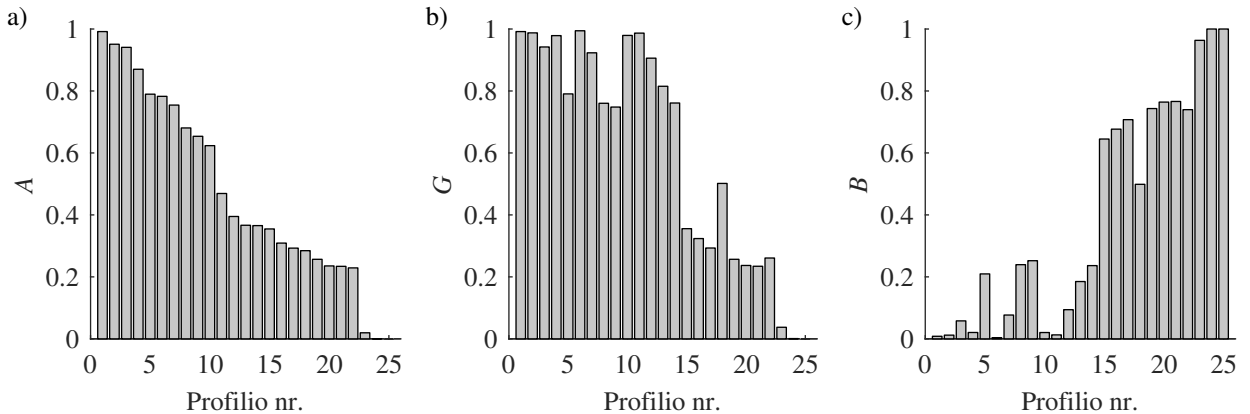
PPV profiliams, esantiems trijose *Physionet* duomenų bazėse (MITDB, AFDB ir LTAfDB), buvo apskaičiuoti PPV profilį apibūdinantys parametrai: agregacija  $A$ , Gini koeficientas  $G$  ir santykinė bendra PPV trukmė  $B$ . PPV profiliams esantiems *Physionet* duomenų bazėse nėra tikslinga skaičiuoti intensyvumo parametras, nes profilių trukmė yra mažesnė nei 7 dienos, o suminis epizodų skaičius buvo pateiktas 2.2 paveiksle. Parametru rezultatai pateikti PPV profilis išrikiavus pagal agregacijos parametro vertes, nuo didžiausios iki mažiausios vertės.

Analizuojant rezultatus gautus iš 8 PPV profilių esančių MITDB duomenų bazėje, negalima išskirti vyraujančios agregacijos vertės (žr. 5.13 pav.). Agregacijos vertės pasiskirsčiusios plačiose ribose, o verčių mediana yra 0,19. Lyginant Gini koeficientą su santykinę bendra PPV trukme matoma atvirkštinė tiesinė priklausomybė. Gini koeficiento mediana yra 0,39, o santykinės bendros PPV trukmės mediana yra 0,62.



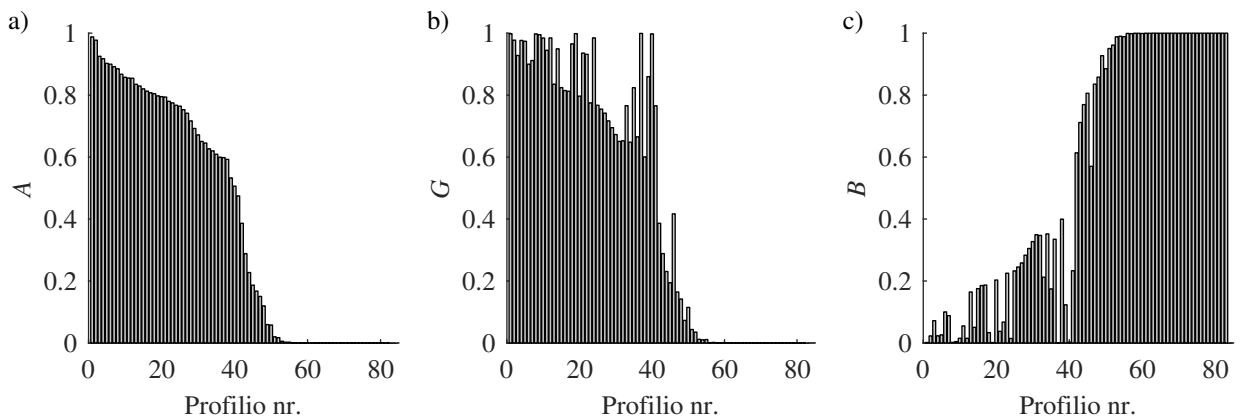
**5.13 pav.** PPV profilių, esančių MITDB duomenų bazėje, parametrai: a) agregacija, b) Gini koeficientas ir c) santykinė bendra PPV trukmė. PPV profiliai išrikiuoti nuo mažiausios ir didžiausios  $A$  vertės

Analizuojat rezultatus gautus iš 25 PPV profilių esančių AFDB duomenų bazėje, taip pat negalima išskirti vyraujančios agregacijos vertės (žr. 5.14 pav.). Agregacijos verčių mediana yra 0,36, Gini koeficiento mediana – 0,76, o santykinės bendros PPV trukmės mediana – 0,24. AFDB yra du PPV profiliai su nuolatiniu virpėjimu, todėl  $B = 1$ , o  $A = 0$ , nes visą stebėjimo laikotarpį tęsiasi virpėjimas. Gini koeficientas  $G$  nuolatinio virpėjimo atveju taip pat lygus 0, nes yra visiška lygybė, t. y. didėjant stebėjimo laikotarpiui proporcingai didėja laikas praleistas PPV būsenoje (Lorenco kreivė sutampa su absoliučios lygybės tiese).



**5.14 pav.** PPV profilių, esančių AFDB duomenų bazėje, parametrai: a) agregacija, b) Gini koeficientas ir c) santykinė bendra PPV trukmė. PPV profiliai išrikiuoti nuo mažiausios ir didžiausios  $A$  vertės

Analizuojat rezultatus gautus iš 84 PPV profilių esančių LTAfDB, galima matyti panašią tendenciją – vyraujanti agregacijos vertė negali būti išskirta (žr. 5.15 pav.). Agregacijos verčių mediana yra panaši, kaip ir anksčiau apžvelgtose duomenų bazėse ir lygi 0,34, o Gini koeficiento mediana yra 0,40. Santykinės bendros PPV trukmės mediana (0,49) šioje duomenų bazėje yra didesnė beveik du kartus nei AFDB, o tai reiškia, kad šioje duomenų bazėje PPV vidutiniškai truko ilgiau. Vis dėlto, įrašų trukmė LTAfDB duomenų bazėje yra daugiau nei 2 kartus didesnė



**5.15 pav.** PPV profilių, esančių LTAfDB duomenų bazėje, parametrai: a) agregacija, b) Gini koeficientas ir c) santykinė bendra PPV trukmė. PPV profiliai išrikiuoti nuo mažiausios ir didžiausios  $A$  vertės

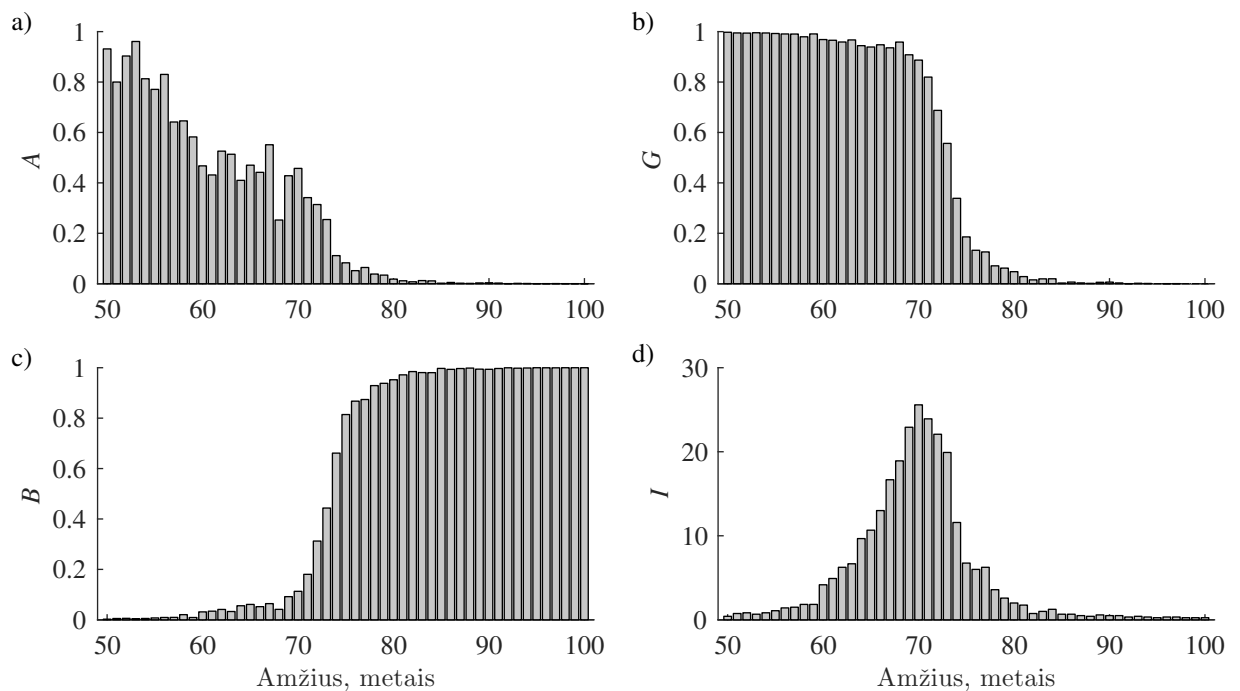
nei AFDB. Be to, santykinės bendros PPV trukmės medianos padidėjimą galėjo lemti tai, kad LTAFDB yra 12 PPV profilių su nuolatinį virpėjimu ( $B = 1$ ).

PPV profiliuose, esančiuose trijose skirtingose duomenų bazėse, negali būti išskirta vyraujanti agregacijos vertė, o tai reiškia, kad parametras geba diferencijuoti skirtingus PPV profilius. Lyginant agregacijos parametro vertes su Gini koeficientu galima matyti, kad kai kurios vertės sutampa, tačiau didžioji dalis verčių yra skirtingos, todėl šie du parametrai suteikia skirtingą informaciją apie PPV profilį. Lyginant agregacijos parametras su santykinę bendra PPV trukme galima matyti, kad kai  $A \rightarrow 1$ , tada  $B \rightarrow 0$ , nes epizodų trukmė mažėja, epizodai tampa labiau koncentruoti, o kai  $A \rightarrow 0$ , tada  $B \rightarrow 1$ , nes epizodų trukmė ilgėja, epizodai labiau pasiskirsto per visą stebėjimo laikotarpį. Vis dėlto, tarpinės parametrų  $A$  ir  $B$  vertės neturi atvirkštinės priklausomybės. Analizuojant Gini koeficientą ir santykinę bendrą PPV trukmę, matoma atvirkštinė tiesinė priklausomybė. Šis pastebėjimas sutampa su prieš tai atliktu tyrimu, kuris buvo pateiktas 5.2.3 punkte.

### 5.3.2. *Ilgalaikių modeliuotų profilių tyrimas*

Igyvendintame originaliame PV progreso modelyje pradžioje pasireiškia trumpi PPV epizodai, kurie progresuoja į nuolatinį virpėjimą (PV progresuoja visą laiką). Tokiam ilgalaikiam modeliuotam profilui nuo 50 metų iki 100 metų buvo apskaičiuotos PPV profilį apibūdinančių parametrų vertės ( $A$ ,  $G$ ,  $B$  ir  $I$ ). Parametrai skaičiuoti mėnesio trukmės PPV profilams kas metus, o parametrų vertės pateiktos suvidurkinus 3 modeliuotus profilius.

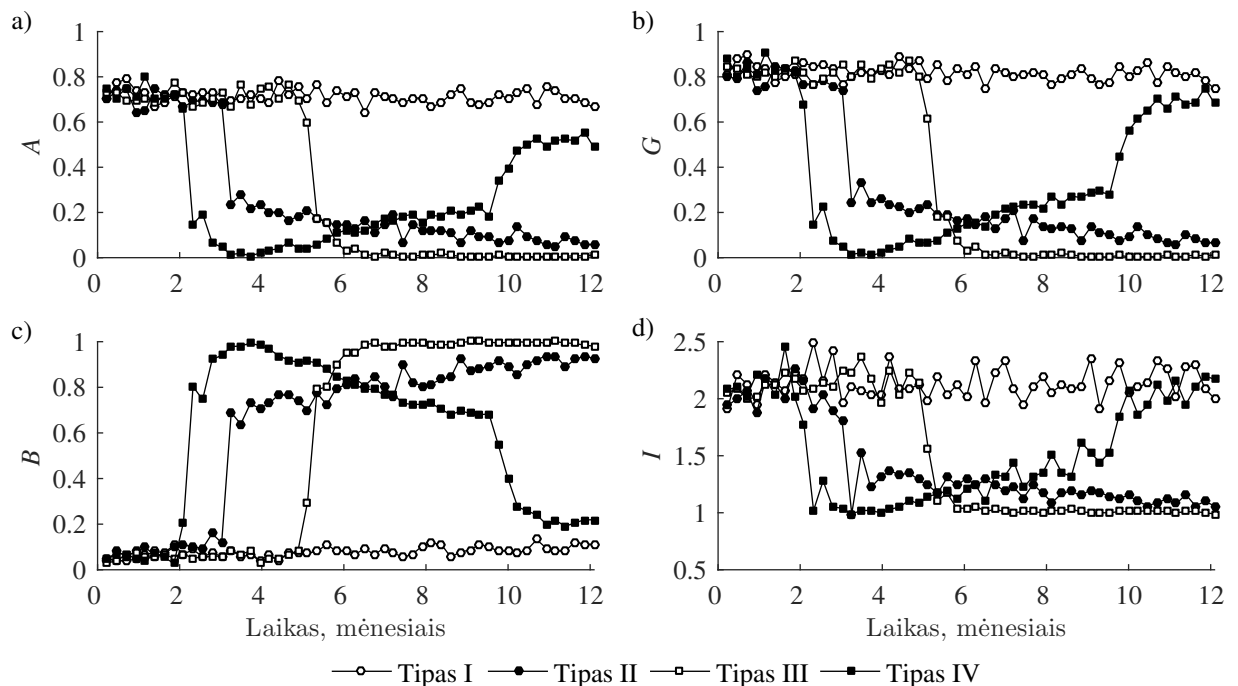
Ilgalaikių modeliuotų PPV profilių, panaudojant originalų PV progreso modelį, tyrimo rezultatai rodo, kad agregacijos vertė palaipsniui mažėja ligai progresuojant su amžiumi (žr. 5.16 pav. a). Pradžioje (50 metų) agregacijos vertės yra artimos vienetui, nes PPV profilį sudaro keli trumpi PPV epizodai koncentruoti trumpame laiko intervale. Ligai progresuojant, ties 80–90 metų, agregacijos vertės yra artimos nuliui, nes PPV profilis sudarytas iš kelių ilgų epizodų, o nuo 90 metų agregacijos parametro vertės lygios nuliui, nes stebimas nuolatinis virpėjimas. Analizuojant Gini koeficiento ir santykinės bendros PPV trukmės parametro kitimą ligai progresuojant matoma atvirkštinė priklausomybė. Pradžioje Gini koeficiento vertės artimos vienetui, o santykinės bendros PV trukmės vertės artimos nuliui, tai reiškia, kad profilis yra sudarytas tik iš kelių trumpų PPV epizodų. Nuo 70 iki 80 metų epizodai palaipsniui ilgėja – Gini koeficientas mažėja, o santykinės bendros PV trukmės vertės didėja, o ties 90 metų PV nenutrūksta ir tęsiasi visą laikotarpį, tad  $G = 0$ , o  $B = 1$  (žr. 5.16 pav. b) ir c). Analizuojant PPV intensyvumą matomas varpo formos intensyvumo kitimas nuo amžiaus. Nuo 50 iki 70 metų epizodų skaičius didėja, o po to palaipsniui mažėja – epizodai tampa vis ilgesni, kol galiausiai PPV progresuoja taip, kad visame mėnesio trukmės profilyje matomas nuolatinis virpėjimas (žr. 5.16 pav. d).



**5.16 pav.** Parametrų: a) agregacijos, b) Gini koeficiento, c) santykinės bendros PPV trukmės ir d) intensyvumo, kitimas progresuojant PPV dėl amžiaus. Parametrai apskaičiuoti kas metus, kai PPV profilio trukmė yra mėnuo laiko. Rezultatai pateikti suvidurkinus tris PPV profilius

Panašus tyrimas buvo atliktas su patobulintu PPV progreso modeliu, kuris geba modeliuoti keturis skirtingus PPV progreso tipus: tipas I – nėra PPV progreso, tipas II – tolygus PPV progresas, tipas III – spartus progresas, tipas IV – spartus progresas po kurio grįžtama į palankesnę būseną. Tyrimui atlikti buvo sumodeliuota po 100 profilių su skirtingai PPV progreso tipais (iš viso sumodeliuota 400 PPV profilių). Kiekvienam metų trukmės PPV progreso profiliui buvo apskaičiuotos bei suvidurkintos PPV profilį apibūdinančios parametrų vertės ( $A$ ,  $G$ ,  $B$  ir  $I$ ).

Tyrimo rezultatai analizuojant PPV progreso tipus pateikti 5.17 paveiksle. Paveiksle galima matyti, kad parametrų vertės išlieka panašios (nepriklauso nuo laiko), kai nėra PPV progreso (tipas I). Esant antram PPV progreso tipui – parametrų vertės turėtų tolygiai keistis, t. y. agregacijos, Gini koeficiento ir intensyvumo vertės tolygiai mažėti, o santykinės bendros PPV trukmės vertės tolygiai didėti. Vis dėlto, matomas staigesnis parametrų verčių pasikeitimas ties 3 mėnesiu. Galima manyti, kad tai lėmė neteisingai pasirinkta aktyvacijos greičio  $R_{sig}$  parametro  $t_d$  vertė, kuri nurodo PPV progreso spartą. Analizuojant trečią PPV progreso tipą galima matyti, kad esant staigiam PPV progresui agregacijos bei Gini koeficiento vertės staigiai sumažėja, o santykinės bendros PPV trukmės vertės padidėja. PPV intensyvumas taip pat sumažėja, nes atsiranda ilgesni epizodai. Analizuojant ketvirtą PPV progreso tipą, esant staigiam progresui ties pirmiais keturiais stebėjimo mėnesiais, agregacijos parametras, Gini koeficientas ir intensyvumas mažėja, o po to pradeda didėti, kai nuo 5 mėn. prasideda grįžimas į palankesnę būseną. Atvirkštinė tendencija matoma su santykinė bendra PPV trukme.

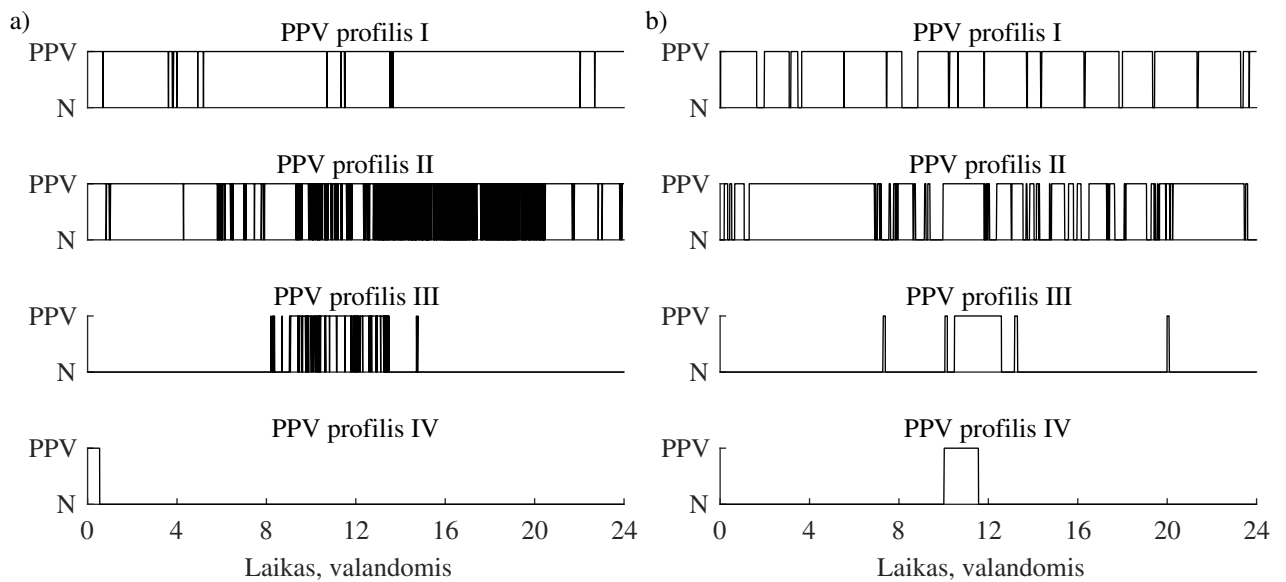


**5.17 pav.** Parametrų: a) agregacijos, b) Gini koeficiento, c) santykinės bendros PPV trukmės ir d) intensyvumo, kitimas, esant keturiems progreso tipams: tipas I – nėra PPV progreso, tipas II – tolygus progresas, tipas III – spartus progresas, tipas IV – spartus progresas po kurio grįžtama į palankesnę būseną. Rezultatai pateikti suvidurkinus po 100 modeliūtų profilių

Tyrimas analizuojant skirtingus PPV progreso tipus rodo, kad PPV profilį apibūdinantys parametrai reaguoja į PPV progreso stadiją. Didesnės agregacijos vertės rodo palankesnę būseną, kai PPV epizodų trukmės yra trumpos ir koncentruotos trumpame laiko intervale. Tokie PPV profiliai vyrauja pradinėje ligos stadijoje. Priešingai, mažesnės agregacijos vertės rodo prastesnę būseną, kai epizodai yra ilgi ir užima beveik visą stebėjimo laikotarpį. Tokie PPV profiliai vyrauja ligai progresavus ar esant komplikacijoms. Svarbu atkreipti dėmesį, kad maža agregacijos vertė gaunama ir tuo atveju, kai yra keli trumpi PPV epizodai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį, o tai nereiškia, kad virpėjimas progresavo. Dėl šios priežasties yra svarbūs ir kiti PPV profilį apibūdinantys parametrai, pavyzdžiui, santykinė bendra PPV trukmė ir intensyvumas, kurie leistų susidaryti išsamų vaizdą apie PPV profilį.

### 5.3.3. Paros trukmės modeliūtų profilių tyrimas

*Physionet* duomenų bazėse galima išskirti keturis vyraujančius PPV profilius, pagal kuriuos atitinkamai buvo patobulintas trumpalaikių PPV profilių modelis, kad būtų galimybė modeliuoti keturis skirtingus paros trukmės profilius. Laikiniai realūs PPV profiliai pateikti 5.18 paveikslo a) dalyje, o modeliuoti – b) dalyje. Vizualiai galima matyti, kad modeliuotuose PPV profiluose epizodų trukmė yra ilgesnė nei realiuose, tačiau profiliai yra gana panašūs. Vis dėlto, vizualinė analizė yra subjektyvi, tad buvo atliktas tyrimas siekiant palyginti realių PPV profilių parametrų vertes su modeliuotais PPV profiliais.



**5.18 pav.** a) *Physionet* duomenų bazėse vyraujantys PPV profiliai ir b) analogiški modeliuoti PPV profiliai

Keturiems 5.18 paveikslo a) dalyje pateiktiems realiems PPV profiliams buvo apskaičiuotos  $A$ ,  $G$ ,  $B$  parametrų vertės ir epizodų skaičius (žr. 5.2 lentelę). Analizuojant realius PPV profilius galima matyti, kad jie skiriasi agregacijos vertėmis. Pirmo PPV profilio atveju agregacijos vertė yra artima nuliui, o santykinė bendra PPV trukmė artima vienetui, nes laiko tarpai tarp epizodų palyginti su epizodų trukme yra labai maži. Intensyvumas šiuo atveju yra lygus epizodų skaičiui, nes profilių trukmė yra 24 val. Antrame PPV profilyje  $A$  vertė yra didesnė, o  $B$  vertė mažesnė, nes epizodų yra daugiau ir jie trumpesni, todėl bendra trukmė sinusiniame ritme yra ilgesnė. Šiuo atveju epizodų skaičius gaunamas didžiausias lyginant su kitais profiliais. Agregacijos vertė dar didesnė trečiame PPV profilyje, kai epizodai yra koncentruoti trumpame laiko intervale. PPV trunka nebe visą stebėjimo laikotarpį, todėl  $B$  vertė dar labiau sumažėja. Ketvirto PPV profilio atveju gaunama didžiausia agregacijos vertė, nes yra tik vienas trumpas PPV epizodas, jei epizodas būtų dar trumpesnis – agregacijos vertė būtų dar didesnė. Lyginant agregacijos parametro vertes su Gini koeficientu – vertės sutampa visais atvejais, nes išskirtuose PPV profiluose nėra trumpų PPV epizodų pasiskirsčiusių per visą stebėjimo laikotarpį.

Siekiant palyginti parametrų vertes tarp realių PPV profilių ir modeliuotų, buvo sumodeliuota po 100 visų keturių tipų PPV profilių (iš viso 400 profilių). Kiekvienam profiliui apskaičiuoti parametrai:  $A$ ,  $G$ ,  $B$  ir epizodų skaičius. Suvidurkintos parametrų vertės ir standartiniai nuokrypiai pateikti 5.2 lentelėje. Lyginant modeliuotus PPV profilius su realiais galima pastebėti, kad agregacijos vertės pirmo ir antro profilio atveju yra panašios. Vis dėlto, analizuojant trečią ir ketvirtą profilius, kuriems yra svarbu epizodų koncentruotumas trumpame laiko intervale, agregacijos vertės skiriasi – modeliuotuose profiluose agregacijos vertės yra mažesnės. Patobulintas modelis negeba modeliuoti tokių profilių, kuriuose svarbu epizodų koncentruotumas, tik retu atveju pa-

sitaiko, kad epizodai būtų koncentruoti trumpame laiko intervale. Lyginant santykinės bendros PPV trukmės parametro vertes tarp modeliuotų ir realių profilių, žymus skirtumas nepastebimas, tačiau epizodų skaičius antro ir trečio profilio atveju yra žymiai mažesnis. Analizuojant realius PPV profilius nebuvo pastebėtas skirtumas tarp agregacijos parametro bei Gini koeficiento verčių, tačiau šių parametrų vertės skiriasi modeliuotuose PPV profiluose. Šį skirtumą galima paaiškinti remiantis vizualine profilių analize – modeliuotuose profiluose yra mažiau epizodų nei realiuose, epizodai yra ilgesni bei labiau pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį, o tai ir lemia agregacijos parametro ir Gini koeficiento verčių nesutapimą, nes Gini koeficientas neatsižvelgia į epizodų pasiskirstymą laike.

**5.2 lentelė.** Keturių vyraujančių PPV profilių, stebimų 24 val. trukmės klinikiniuose įrašuose, parametrų palyginimas su modeliuotais trumpalaikiais profiliais. Šimto modeliuotų profilių rezultatai pateikti vidurkiu  $\pm$  standartiniu nuokrypiu

	PPV profilis I		PPV profilis II		PPV profilis III		PPV profilis IV	
	Realus	Modeliuotas	Realus	Modeliuotas	Realus	Modeliuotas	Realus	Modeliuotas
<i>A</i>	0	0,02 $\pm$ 0,008	0,02	0,08 $\pm$ 0,035	0,82	0,52 $\pm$ 0,182	0,98	0,58 $\pm$ 0,431
<i>G</i>	0	0,07 $\pm$ 0,019	0,04	0,18 $\pm$ 0,089	0,82	0,83 $\pm$ 0,161	0,98	0,64 $\pm$ 0,454
<i>B</i>	1	0,93 $\pm$ 0,019	0,96	0,82 $\pm$ 0,089	0,18	0,18 $\pm$ 0,162	0,02	0,03 $\pm$ 0,072
Ep. skč.	19	16,21 $\pm$ 1,672	801	39,23 $\pm$ 19,397	87	7,35 $\pm$ 2,739	1	1,05 $\pm$ 0,978

Atlikto tyrimo rezultatai parodė patobulinto trumpalaikių PPV profilių modelio trūkumą. Modelis negeba modeliuoti PPV profilių, kuriuose svarbus epizodų koncentruotumas trumpame laiko intervale. Epizodų pasiskirstymas laike turėtų būti konkrečiau apibrėžiamas, tačiau originalus PV progreso modelis to neleidžia. Reikėtų modelį keisti iš esmės, o ne tik atskirus jo parametrus.

#### 5.4. Skyriaus išvados

1. Patobulintas PPV progreso modelis geba modeliuoti skirtingus PPV progreso tipus apibrėžtus literatūroje. Be to, keičiant atsistatymo greičio nuo amžiaus parametrus  $t_c$  ir  $t_d$  galima gauti skirtingus PPV progreso tipų profilius. Parametrų keitimas suteikia galimybę nurodyti vietą, kurioje įvyks būsenos pasikeitimas (staigus progresas arba būsenos pagerėjimas) bei nurodyti būsenos pasikeitimo spartumą (per kiek laiko įvyks perėjimas iš vienos būsenos į kitą).
2. Pasirinktas analizės lango ilgis daro įtaką agregacijos parametro vertei. Lango ilgis turi būti pasirenkamas atsižvelgiant į PPV profilio trukmę, t. y. kuo stebėjimo laikotarpis ilgesnis, tuo ir lango ilgis gali būti didesnis. Svarbu yra pasirinkti lango ilgį, kuris pakankamai sumažina skaičiavimo trukmę, bet neįveda agregacijos parametro paklaidos didesnės nei tūkstantoji skaičiaus dalis. Atlikus tyrimą nuspręsta taikyti 30 s langą, kuris pakankamai sumažina skaičiavimo trukmę.



3. Klaidingai atpažinti PPV epizodai daro įtaką agregacijos parametrai ir priklauso nuo PPV profilio. Jautresni klaidingai atpažintiems PPV epizodams yra profiliai, kuriuose epizodai yra koncentruoti laike ir pasižymi didele agregacijos verte.
4. Agregacijos parametras yra atvirkščiai proporcingas santykinei bendrai PPV trukmei, tačiau tai nėra visiškai tiesinė atvirkštinė priklausomybė, tad abu parametrai yra svarbus įvertinant PPV profilį. Priešingai, pastebima atvirkštinė tiesinė priklausomybė tarp Gini koeficiento ir santykinės bendros PPV trukmės. Lyginant agregacijos parametą su Gini koeficientu, pastebėta, kad Gini koeficientas neatsižvelgia į epizodų pasiskirstymą laike.
5. PPV agregacijos parametras įvertina ne tik epizodų pasiskirstymą laike, bet gali būti siejamas ir su būsenos pagerėjimu ar pablogėjimu. Didesnės agregacijos vertės reiškia, kad yra palankesnė būseną – profilyje yra keli trumpi PPV epizodai koncentruoti trumpame laiko intervale arba yra vienas trumpas PPV epizodas. Priešingai, mažos agregacijos vertės siejamos su būsenos pablogėjimu – profilyje vienas ar keli epizodai užima beveik visą stebėjimo laikotarpį. Vis dėlto, siekiant išsamiai įvertinti PPV profilį, svarbu yra kombinuoti agregacijos parametą su kitais parametrais apibūdinančiais PPV profilį, pavyzdžiui, intensyvumu ar santykine bendra PPV trukme.
6. Patobulintas trumpalaikių PPV profilių modelis geba modeliuoti profilius, kuriuose epizodai pasiskirstę per visą stebėjimo laikotarpį. Vis dėlto, profiliai, kuriuose svarbus epizodų koncentruotumas trumpame laiko intervale ne visiškai atitinka realius įrašus.

## 6. GALIMOS METODŲ TOBULINIMO KRYPTYS

Magistro baigiamajame projekte buvo įgyvendintas PV progreso modelis [21], kuris modeliuoja profilius nuo 0 iki 100 metų ir priimta, kad PV nuolatos progresuoja iš paroksizminio PV būsenos į nuolatinį virpėjimą. Šis PV progreso modelis buvo patobulintas dviem būdais: įgyvendintas skirtingų PPV progreso tipų modelis bei įgyvendintas trumpalaikių PPV profilių modelis. Vis dėlto, galima išskirti ir dar kelias PV progreso modelio tobulinimo kryptis:

1. PV progreso modelis priklauso nuo genetinio paveldimumo, amžiaus bei PV istorijos. Galėtų būti įvesta dar viena komponentė, kuri apibrėžtų gretutinių ligų, pvz., širdies nepakankamumo, miokardo infarkto ar insulto įtaką PV progresui. Taip pat modelyje turėtų būti numatytas ne tik gretutinių ligų atsiradimas ir jų įtaka, bet ir gretutinių ligų išnykimas.
2. PV progreso modelis neatsižvelgia į išorinius PV nutrūkimo veiksnius: elektrinę kardioversiją, radiodažninę abliaciją arba medikamentinį gydymą.
3. PV progreso modelyje aktyvacijos ir atsistatymo greičiai didžiaja dalimi yra nulemti eksponentinio dėsnio, šį dėsnį galima keisti ir taip modeliuoti skirtingų profilių PV progresą.
4. PV progreso modelyje nėra atsižvelgiama į dienos ir nakties profilius (cirkadinį variavimą), kuris pastebimas PPV profiluose [16, 31].
5. PV progresas priklauso nuo lyties [26], tačiau PV progreso modelis į tai neatsižvelgia.

Įgyvendintas PV progreso modelis buvo patobulintas, tačiau pastebėta, kad net ir patobulintas modelis negeba modeliuoti profilių, kuriuose yra svarbu epizodų koncentracija trumpame laiko intervale. Siekiant, kad modeliuojami PPV profiliai būtų kuo panašesni į realius, reiktų išspręsti šią problemą ir pakeisti ne tik modelio atskirtus parametrus, bet ir patį modeliavimo principą.

Magistro baigiamajame projekte Gini koeficientas, kuris plačiai naudojamas ekonomikoje, buvo perkeltas į PV kontekstą. Tyrimo rezultatai parodė, kad Gini koeficientas yra atvirkščiai proporcingas santykinei bendrai PPV trukmei. Vis dėlto, Gini koeficientą būtų galima pritaikyti analizuojant tik PPV epizodus (neįtraukiant viso stebėjimo laikotarpio) ir taip įvertinti ar profilį sudaro panašios trukmės PPV epizodai, tačiau prieš tai reiktų atlikti išsamią literatūros analizę ir įvertinti ar tai turi klinikinę prasmę.

## IŠVADOS

1. Dėl nepakankamo dydžio duomenų bazės su anotuotais klinikiniais įrašais, apibendrinančių išvadų, pagal kokį skirstinį pasiskirstę PPV epizodų trukmių ir trukmių tarp gretimų epizodų profiliai, negalima priimti. Išsamesniems tyrimams atlikti reikia didesnės duomenų bazės su ilgalaikiais įrašais (pvz., savaitės, mėnesio trukmės).
2. Įgyvendinus PV progreso modelį ir atlikus išsamią modeliujamų profilių analizę, pastebėta, kad profiliai nėra kliniškai pagrįsti. PV progreso modelyje numatyta galimybė modeliuoti tik nuolatinį virpėjimo progresą, be to, šis modelis riboja galimybę modeliuoti trumpalaikius (pvz., paros trukmės) profilius, nes trukmės tarp gretimų epizodų yra per ilgos. Atsižvelgiant į pastebėtus trūkumus, atlikti du šio modelio patobulinimai: keturių, metų trukmės, PPV progreso tipų, kurie pastebimi klinikinėje praktikoje, modeliavimas ir keturių paros trukmės profilių, kurie artimi profiliams vyraujantiems realiuose įrašuose, modeliavimas.
3. Pasiūlyti trys PPV profilį apibūdinantys parametrai, kurie leidžia įvairiapusiškai įvertinti PPV epizodų pasiskirstymą laike: santykinė bendra PPV trukmė, kuri nurodo, kokią laiko dalį pacientas praleido PPV būsenoje; intensyvumas, kuris nurodo, koks vidutiniškai buvo epizodų skaičius per laiko vieneta; agregacija, kuri įvertina epizodų pasiskirstymą laike. Baigiamajame projekte taip pat ištirtas Gini koeficientas, tačiau nustatyta, kad koeficientas koreliuoja su santykinė bendra PPV trukme ir nesuteikia papildomos informacijos apie PPV profilį.
4. Realūs ir modeliuoti PPV profiliai buvo ištirti panaudojant profilį apibūdinančius parametrus. Tyrimo rezultatai parodė, kad agregacijos parametras geba diferencijuoti skirtingus PPV profilius, tačiau siekiant išsamiai charakterizuoti PPV profilius, rekomenduojama naudoti visus tris pasiūlytus parametrus (agregaciją, santykinę bendrą PPV trukmę ir intensyvumą). Išsamus agregacijos parametro tyrimas parodė, kad 30 s analizės lango pakanka, kad sumažinti skaičiavimo trukmę tūkstančiais kartų, tačiau, net ir analizuojant 60 min trukmės PPV profilį, agregacijos paklaida neviršija tūkstantosios skaičiaus dalies. Vis dėlto, agregacijos parametras yra jautrus klaidingai atpažintiems PPV epizodams. Taip pat įvertinta, kad agregacijos parametras yra neigiamai koreliuotas su santykinė bendra PPV trukme. Nustatyta, kad prie mažų santykinės bendros PPV trukmės verčių, agregacijos vertės yra išsibarsčiusios (PPV epizodų pasiskirstymas laike yra įvairus), tačiau prie didelių santykinės bendros PPV trukmės verčių ( $B > 0.6$ ), agregacijos vertės yra mažiau išsibarsčiusios, nes didžiąją dalį trunka virpėjimas ir epizodai pasiskirsto per visą stebėjimo laikotarpį.

## INFORMACIJOS ŠALTINIŲ SARAŠAS

1. V. Fuster, L. E. Rydén, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, J.-Y. Le Heuzey, G. N. Kay, J. E. Lowe *et al.*, ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, *Circulation*, vol. 114, no. 7, pp. 700–752, 2006.
2. S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E. J. Benjamin, R. F. Gillum, Y.-H. Kim, J. H. McAnulty, Z.-J. Zheng *et al.*, Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study, *Circulation*, vol. 127, no. 8, pp. 837–847, 2013.
3. A. Ringborg, R. Nieuwlaat, P. Lindgren, B. Jönsson, D. Fidan, A. P. Maggioni, J. Lopez-Sendon, J. Stepinska, D. V. Cokkinos, and H. J. Crijns, Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation, *Europace*, vol. 10, no. 4, pp. 403–411, 2008.
4. J. Heeringa, D. A. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. C. Stricker, T. Stijnen, G. Y. Lip, and J. C. Witteman, Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study, *European Heart Journal*, vol. 27, no. 8, pp. 949–953, 2006.
5. M. Casajuana, M. Giner-Soriano, A. Roso-Llorach, C. Vedia, C. Violan, and R. Morros, Annual costs attributed to atrial fibrillation management: cross-sectional study of primary healthcare electronic records, *The European Journal of Health Economics*, pp. 1–8, 2018.
6. S. Colilla, A. Crow, W. Petkun, D. E. Singer, T. Simon, and X. Liu, Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population, *American Journal of Cardiology*, vol. 112, no. 8, pp. 1142–1147, 2013.
7. I. Savelieva and J. Camm, Update on atrial fibrillation: part I, *Clinical Cardiology*, vol. 31, no. 2, pp. 55–62, 2008.
8. C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray *et al.*, 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 64, no. 21, pp. e1–e76, 2014.
9. P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.-C. Diener, H. Heidbuchel *et al.*, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, vol. 39, no. 13, pp. 2893–2962, 2016.

10. C. B. De Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat, M. H. Prins, R. G. Tieleman, R.-J. S. Coelen, A. C. van den Heijkant, M. A. Allesie, and H. J. Crijns, Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 8, pp. 725–731, 2010.
11. P. D. Ziegler, J. D. Rogers, S. W. Ferreira, A. J. Nichols, M. Richards, J. L. Koehler, and S. Sarkar, Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population, *International Journal of Cardiology*, vol. 244, pp. 175–179, 2017.
12. G. Quirino, M. Giammaria, G. Corbucci, P. Pistelli, E. Turri, A. Mazza, A. Perucca, C. Checchinato, M. Dalmaso, and S. S. Barold, Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 32, no. 1, pp. 91–98, 2009.
13. P. M. Barrett, R. Komatireddy, S. Haaser, S. Topol, J. Sheard, J. Encinas, A. J. Fought, and E. J. Topol, Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring, *The American Journal of Medicine*, vol. 127, no. 1, p. 95, 2014.
14. R. B. Schnabel, L. Pecun, D. Engler, M. Lucerna, J. M. Sellal, F. M. Ojeda, R. De Caterina, and P. Kirchhof, Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical outcomes, *Heart*, pp. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312569, 2018.
15. G. H. Tison, J. M. Sanchez, B. Ballinger, A. Singh, J. E. Olgin, M. J. Pletcher, E. Vittinghoff, E. S. Lee, S. M. Fan, R. A. Gladstone *et al.*, Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch, *JAMA Cardiology*, p. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0136, 2018.
16. A. Capucci, G. Calcagnini, E. Mattei, M. Triventi, P. Bartolini, G. Biancalana, A. Gargaro, A. Puglisi, and F. Censi, Daily distribution of atrial arrhythmic episodes in sick sinus syndrome patients: implications for atrial arrhythmia monitoring, *Europace*, vol. 14, no. 8, pp. 1117–1124, 2012.
17. C. Liantinioti, K. Tympas, A. H. Katsanos, J. Parissis, M. Chondrogianni, C. Zompola, G. Papadimitropoulos, M. Ioakeimidis, S. Triantafyllou, A. Roussopoulou *et al.*, Duration of paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke is not associated with stroke severity and early outcomes, *Journal of The Neurological Sciences*, vol. 376, pp. 191–195, 2017.
18. S. A. Lubitz, E. J. Benjamin, J. N. Ruskin, V. Fuster, and P. T. Ellinor, Challenges in the classification of atrial fibrillation, *Nature Reviews Cardiology*, vol. 7, no. 8, pp. 451–60, 2010.
19. M. Hammond-Haley, R. Providência, and P. D. Lambiase, Temporal pattern/episode duration-based classification of atrial fibrillation as paroxysmal vs. persistent: is it time to develop a

- more integrated prognostic score to optimize management? *Europace*, p. doi: 10.1093/euro-pace/eux178, 2017.
20. M. Haissaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Métayer, and J. Clémenty, Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins, *New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 10, pp. 659–666, 1998.
  21. E. T. Chang, Y. T. Lin, T. Galla, R. H. Clayton, and J. Eatock, A stochastic individual-based model of the progression of atrial fibrillation in individuals and populations, *PLoS One*, vol. 11, no. 4, p. e0152349, 2016.
  22. J. Heijman, N. Voigt, S. Nattel, and D. Dobrev, Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression, *Circulation Research*, vol. 114, no. 9, pp. 1483–1499, 2014.
  23. K. A. Manani, K. Christensen, and N. S. Peters, Myocardial architecture and patient variability in clinical patterns of atrial fibrillation, *Physical Review E*, vol. 94, no. 4, p. 042401, 2016.
  24. H. Kottkamp, Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy, *European Heart Journal*, vol. 34, no. 35, pp. 2731–2738, 2013.
  25. C. Sugihara, R. Veasey, N. Freemantle, S. Podd, S. Furniss, and N. Sulke, The development of af over time in patients with permanent pacemakers: objective assessment with pacemaker diagnostics demonstrates distinct patterns of AF, *Europace*, vol. 17, no. 6, pp. 864–870, 2015.
  26. R. Veasey, C. Sugihara, K. Sandhu, G. Dhillon, N. Freemantle, S. Furniss, and A. Sulke, The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease? *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, vol. 44, no. 1, pp. 23–30, 2015.
  27. G. Boriani, I. Diemberger, M. Ziacchi, C. Valzania, B. Gardini, P. Cimaglia, C. Martignani, and M. Biffi, AF burden is important—fact or fiction? *International Journal of Clinical Practice*, vol. 68, no. 4, pp. 444–452, 2014.
  28. A. Barbarossa, F. Guerra, and A. Capucci, Silent atrial fibrillation: a critical review, *Journal of Atrial Fibrillation*, vol. 7, no. 3, pp. 39–44, 2014.
  29. W. F. Kaemmerer, M. S. Rose, and R. Mehra, Distribution of patients paroxysmal atrial tachyarrhythmia episodes: Implications for detection of treatment efficacy, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 12, no. 2, pp. 121–130, 2001.
  30. A. M. Gillis, S. J. Connolly, M. Dubuc, R. Yee, P. Lacombe, F. Philippon, C. R. Kerr, S. Kimber, M. J. Gardner, A. S. Tang *et al.*, Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation, *American Journal of Cardiology*, vol. 87, no. 6, pp. 794–798, 2001.

31. A. R. J. Mitchell, P. A. R. Spurrell, and N. Sulke, Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation, *American Heart Journal*, vol. 146, no. 5, pp. 902–907, 2003.
32. A. M. Gillis and M. S. Rose, Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation, *The American Journal of Cardiology*, vol. 85, no. 12, pp. 1445–1450, 2000.
33. J. C. LaMori, S. H. Mody, H. J. Gross, M. daCosta DiBonaventura, A. A. Patel, J. R. Schein, and W. W. Nelson, Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation, *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, vol. 7, no. 2, pp. 53–62, 2013.
34. D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman, S. R. Das, S. De Ferranti, J.-P. Després, H. J. Fullerton *et al.*, Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association, *Circulation*, vol. 133, no. 4, pp. 447–454, 2016.
35. S. R. Atefi, F. Seoane, T. Thorlin, and K. Lindcrantz, Stroke damage detection using classification trees on electrical bioimpedance cerebral spectroscopy measurements, *Sensors*, vol. 13, no. 8, pp. 10 074–10 086, 2013.
36. G. Saposnik, D. Gladstone, R. Raptis, L. Zhou, R. G. Hart *et al.*, Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes, *Stroke*, vol. 44, no. 1, pp. 99–104, 2013.
37. M. Grond, M. Jauss, G. Hamann, E. Stark, R. Veltkamp, D. Nabavi, M. Horn, C. Weimar, M. Köhrmann, R. Wachter *et al.*, Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study, *Stroke*, vol. 44, no. 12, pp. 3357–3364, 2013.
38. D. J. Gladstone, M. Spring, P. Dorian, V. Panzov, K. E. Thorpe, J. Hall, H. Vaid, M. O’Donnell, A. Laupacis, R. Côté *et al.*, Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke, *New England Journal of Medicine*, vol. 370, no. 26, pp. 2467–2477, 2014.
39. A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger, E. J. Benjamin, J. D. Berry, M. J. Blaha, S. Dai, E. S. Ford, C. S. Fox, S. Franco *et al.*, Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association, *Circulation*, vol. 129, no. 3, pp. e28–e292, 2014.
40. T. Vanassche, M. N. Lauw, J. W. Eikelboom, J. S. Healey, R. G. Hart, M. Alings, A. Avezum, R. Díaz, S. H. Hohnloser, B. S. Lewis *et al.*, Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES, *European Heart Journal*, vol. 36, no. 5, pp. 281–288, 2014.
41. J. W. Keach, S. M. Bradley, M. P. Turakhia, and T. M. Maddox, Early detection of occult atrial fibrillation and stroke prevention, *Heart*, vol. 101, no. 14, pp. 1097–1102, 2015.

42. M. Disertori, M. G. Franzosi, S. Barlera, F. Cosmi, S. Quintarelli, C. Favero, G. Cappellini, G. Fabbri, A. P. Maggioni, L. Staszewsky *et al.*, Thromboembolic event rate in paroxysmal and persistent atrial fibrillation: data from the GISSI-AF trial, *BMC Cardiovascular Disorders*, vol. 13, no. 1, p. 28, 2013.
43. A. N. Ganesan, D. P. Chew, T. Hartshorne, J. B. Selvanayagam, P. E. Aylward, P. Sanders, and A. D. McGavigan, The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis, *European Heart Journal*, vol. 37, no. 20, pp. 1591–1602, 2016.
44. M. S. Link, R. P. Giugliano, C. T. Ruff, B. M. Scirica, H. Huikuri, A. Oto, A. E. Crompton, S. A. Murphy, H. Lanz, M. F. Mercuri *et al.*, Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial (effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation–thrombolysis in myocardial infarction 48), *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 10, no. 1, p. e004267, 2017.
45. A. A. Rabinstein, J. E. Fugate, J. Mandrekar, J. D. Burns, R. C. Seet, S. A. Dupont, T. J. Kauffman, S. J. Asirvatham, and P. A. Friedman, Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a case–control study, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 22, no. 8, pp. 1405–1411, 2013.
46. R. C. Seet, P. A. Friedman, and A. A. Rabinstein, Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause, *Circulation*, vol. 124, no. 4, pp. 477–486, 2011.
47. R. Mahajan, T. Perera, A. D. Elliott, D. J. Twomey, S. Kumar, D. A. Munwar, K. B. Khokhar, A. Thiyagarajah, M. E. Middeldorp, C. J. Nalliah *et al.*, Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis, *European Heart Journal*, 2018.
48. N. Al-Saady, O. Obel, and A. Camm, Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism, *Heart*, vol. 82, no. 5, pp. 547–554, 1999.
49. M. Petersen, A. Roehrich, J. Balzer, D.-I. Shin, C. Meyer, M. Kelm, and E. S. Kehmeier, Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation, *Europace*, vol. 17, no. 4, pp. 539–545, 2014.
50. K. Fukushima, N. Fukushima, K. Kato, K. Ejima, H. Sato, K. Fukushima, C. Saito, K. Hayashi, K. Arai, T. Manaka *et al.*, Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, vol. 17, no. 1, pp. 59–66, 2015.



51. B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon, M. Boechler, M. W. Rich, and M. J. Radford, Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation, *Jama*, vol. 285, no. 22, pp. 2864–2870, 2001.
52. G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane, and H. J. Crijns, Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation, *Chest*, vol. 137, no. 2, pp. 263–272, 2010.
53. G. L. Botto, L. Padeletti, M. Santini, A. Capucci, M. Gulizia, F. Zolezzi, S. Favale, G. Molon, R. Ricci, M. Biffi *et al.*, Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events, *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 20, no. 3, pp. 241–248, 2009.
54. T. V. Glotzer, A. S. Hellkamp, J. Zimmerman, M. O. Sweeney, R. Yee, R. Marinchak, J. Cook, A. Paraschos, J. Love, G. Radoslovich *et al.*, Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the mode selection trial (MOST), *Circulation*, vol. 107, no. 12, pp. 1614–1619, 2003.
55. A. Capucci, M. Santini, L. Padeletti, M. Gulizia, G. Botto, G. Boriani, R. Ricci, S. Favale, F. Zolezzi, N. Di Belardino *et al.*, Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 10, pp. 1913–1920, 2005.
56. T. V. Glotzer, E. G. Daoud, D. G. Wyse, D. E. Singer, M. D. Ezekowitz, C. Hilker, C. Miller, D. Qi, and P. D. Ziegler, The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: The TRENDS Study, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 2, no. 5, pp. 474–480, 2009.
57. P. D. Ziegler, T. V. Glotzer, E. G. Daoud, D. G. Wyse, D. E. Singer, M. D. Ezekowitz, J. L. Koehler, and C. E. Hilker, Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events, *Stroke*, vol. 41, no. 2, pp. 256–260, 2010.
58. G. Boriani, G. L. Botto, L. Padeletti, M. Santini, A. Capucci, M. Gulizia, R. Ricci, M. Biffi, T. De Santo, G. Corbucci *et al.*, Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring, *Stroke*, vol. 42, no. 6, pp. 1768–1770, 2011.
59. N. Shanmugam, A. Boerdlein, J. Proff, P. Ong, O. Valencia, S. K. Maier, W. R. Bauer, V. Paul, and S. Sack, Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical sig-

- nificance in the heart failure–cardiac resynchronization therapy population, *Europace*, vol. 14, no. 2, pp. 230–237, 2011.
60. J. S. Healey, S. J. Connolly, M. R. Gold, C. W. Israel, I. C. Van Gelder, A. Capucci, C. Lau, E. Fain, S. Yang, C. Bailleul *et al.*, Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke, *New England Journal of Medicine*, vol. 366, no. 2, pp. 120–129, 2012.
61. G. Boriani, T. V. Glotzer, M. Santini, T. M. West, M. De Melis, M. Sepsi, M. Gasparini, T. Lewalter, J. A. Camm, and D. E. Singer, Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of > 10 000 patients from the SOS AF project (stroke prevention strategies based on atrial fibrillation information from implanted devices), *European Heart Journal*, vol. 35, no. 8, pp. 508–516, 2013.
62. D. T. Martin, M. M. Bersohn, A. L. Waldo, M. S. Wathen, W. K. Choucair, G. Y. Lip, J. Ip, R. Holcomb, J. G. Akar, and J. L. Halperin, Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices, *European Heart Journal*, vol. 36, no. 26, pp. 1660–1668, 2015.
63. I. C. Van Gelder, J. S. Healey, H. J. Crijns, J. Wang, S. H. Hohnloser, M. R. Gold, A. Capucci, C.-P. Lau, C. A. Morillo, A. H. Hobbelt *et al.*, Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT, *European Heart Journal*, vol. 38, no. 17, pp. 1339–1344, 2017.
64. R. Ricci, M. Santini, L. Padeletti, G. Boriani, A. Capucci, G. Botto, M. Gulizia, G. Inama, A. Galati, F. Solimene *et al.*, Atrial tachyarrhythmia recurrence temporal patterns in bradycardia patients implanted with antitachycardia pacemakers, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 15, no. 1, pp. 44–51, 2004.
65. G. S. Greer, W. E. Wilkinson, E. A. McCarthy, and E. L. Pritchett, Random and nonrandom behavior of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation, *The American Journal of Cardiology*, vol. 64, no. 5, pp. 339–342, 1989.
66. R. L. Page, W. E. Wilkinson, W. K. Clair, E. A. McCarthy, and E. L. Pritchett, Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia, *Circulation*, vol. 89, no. 1, pp. 224–227, 1994.
67. M. A. Wood, B. Gunderson, A. Xia, X. Zhou, V. Padmanabhan, and K. A. Ellenbogen, Temporal patterns of ventricular tachyarrhythmia recurrences follow a Weibull distribution, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 16, no. 2, pp. 181–185, 2005.
68. E. T. Lee and J. Wang, *Statistical methods for survival data analysis*. John Wiley & Sons, 2003, vol. 476.

69. J. Eatock, Y. T. Lin, E. T. Chang, T. Galla, and R. H. Clayton, Assessing measures of atrial fibrillation clustering via stochastic models of episode recurrence and disease progression, in *Computing in Cardiology Conference (CinC), 2015*. IEEE, 2015, pp. 265–268.
70. L. A. Shehadeh, L. S. Liebovitch, and M. A. Wood, Temporal patterns of atrial arrhythmia recurrences in patients with implantable defibrillators: implications for assessing antiarrhythmic therapies, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 13, no. 4, pp. 303–309, 2002.
71. N. M. Razali, Y. B. Wah *et al.*, Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests, *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, vol. 2, no. 1, pp. 21–33, 2011.
72. A. A. Neath and J. E. Cavanaugh, The Bayesian information criterion: background, derivation, and applications, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, vol. 4, no. 2, pp. 199–203, 2012.
73. E. I. Charitos, U. Stierle, P. D. Ziegler, M. Baldewig, D. R. Robinson, H.-H. Sievers, and T. Hanke, A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions, *Circulation*, vol. 126, no. 7, pp. 806–14, 2012.
74. E. I. Charitos, P. D. Ziegler, U. Stierle, H.-H. Sievers, H. Paarman, and T. Hanke, Atrial fibrillation density: A novel measure of atrial fibrillation temporal aggregation for the characterization of atrial fibrillation recurrence pattern, *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*, vol. 17, pp. 3–10, 2013.
75. E. I. Charitos, P. D. Ziegler, U. Stierle, D. R. Robinson, B. Graf, H.-H. Sievers, and T. Hanke, How often should we monitor for reliable detection of atrial fibrillation recurrence? Efficiency considerations and implications for study design, *PloS One*, vol. 9, no. 2, p. e89022, 2014.
76. F. G. De Maio, Income inequality measures, *Journal of Epidemiology & Community Health*, vol. 61, no. 10, pp. 849–852, 2007.
77. T. Althoff, J. L. Hicks, A. C. King, S. L. Delp, J. Leskovec *et al.*, Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality, *Nature*, vol. 547, no. 7663, pp. 336–339, 2017.

# PRIEDAI

## Priedas 1. Darbo viešinimas: CinC 2018 konferencija

Baigiamojo magistro projekto rezultatus planuojama viešinti „Computing in Cardiology – CinC 2018“ konferencijoje (Mastrichtas, Olandija), kuri vyks 2018 m. rugsėjo 23–26 d. Šiuo metu straipsnio santrauka, kuri pateikta žemiau, yra išsiųsta recenzentams.

### Quantitative Evaluation of Temporal Occurrence Patterns of Paroxysmal Atrial Fibrillation

Monika Šimaitytė\*, Andrius Petrėnas, Vaidotas Marozas, Justinas Bacevičius, Audrius Aidietis, Leif Sörnmo

Biomedical Engineering Institute, Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania

**Introduction:** Flow velocity in left atrial appendage decreases when paroxysmal atrial fibrillation (PAF) progresses to longer episodes, suggesting that temporal PAF occurrence patterns may be related to risk of thrombus formation. The aim of this study is to investigate descriptors for quantitative evaluation of temporal PAF occurrence patterns.

**Methods:** Two descriptors were investigated, where the aggregation  $\mathcal{A}$  evaluates temporal distribution of PAF episodes, whereas the Gini coefficient  $\mathcal{G}$  quantifies differences in episode duration. The descriptors were investigated on three *PhysioNet* databases with annotated PAF episodes (MITDB, AFDB, LTAfDB), resulting in a total of 102 PAF records with 7742 episodes. Three types of PAF patterns were manually defined, namely, clustered episodes in a single time interval; clustered in several time intervals; episodes spread throughout the entire monitoring period.

**Results:** The different PAF patterns were well-reflected by  $\mathcal{A}$  and  $\mathcal{G}$ .  $\mathcal{A}$  and  $\mathcal{G}$  assume similar values for patterns with highly aggregated episodes, however, they differ considerably when episodes are clustered in several time intervals.

Table.  $\mathcal{A}$  and  $\mathcal{G}$  for different PAF pattern type (mean  $\pm$  confidence interval).

Pattern type	$\mathcal{A}$	$\mathcal{G}$
Single cluster	$0.76 \pm 0.07$	$0.79 \pm 0.07$
Several clusters	$0.60 \pm 0.08$	$0.78 \pm 0.09$
Spread	$0.12 \pm 0.07$	$0.16 \pm 0.09$

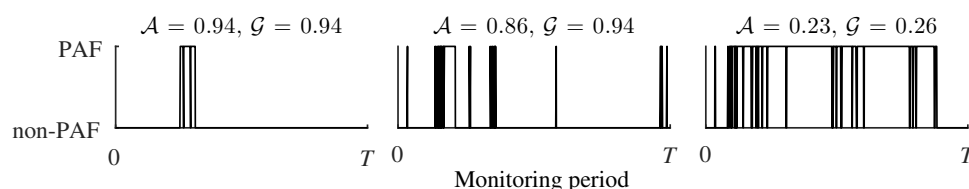
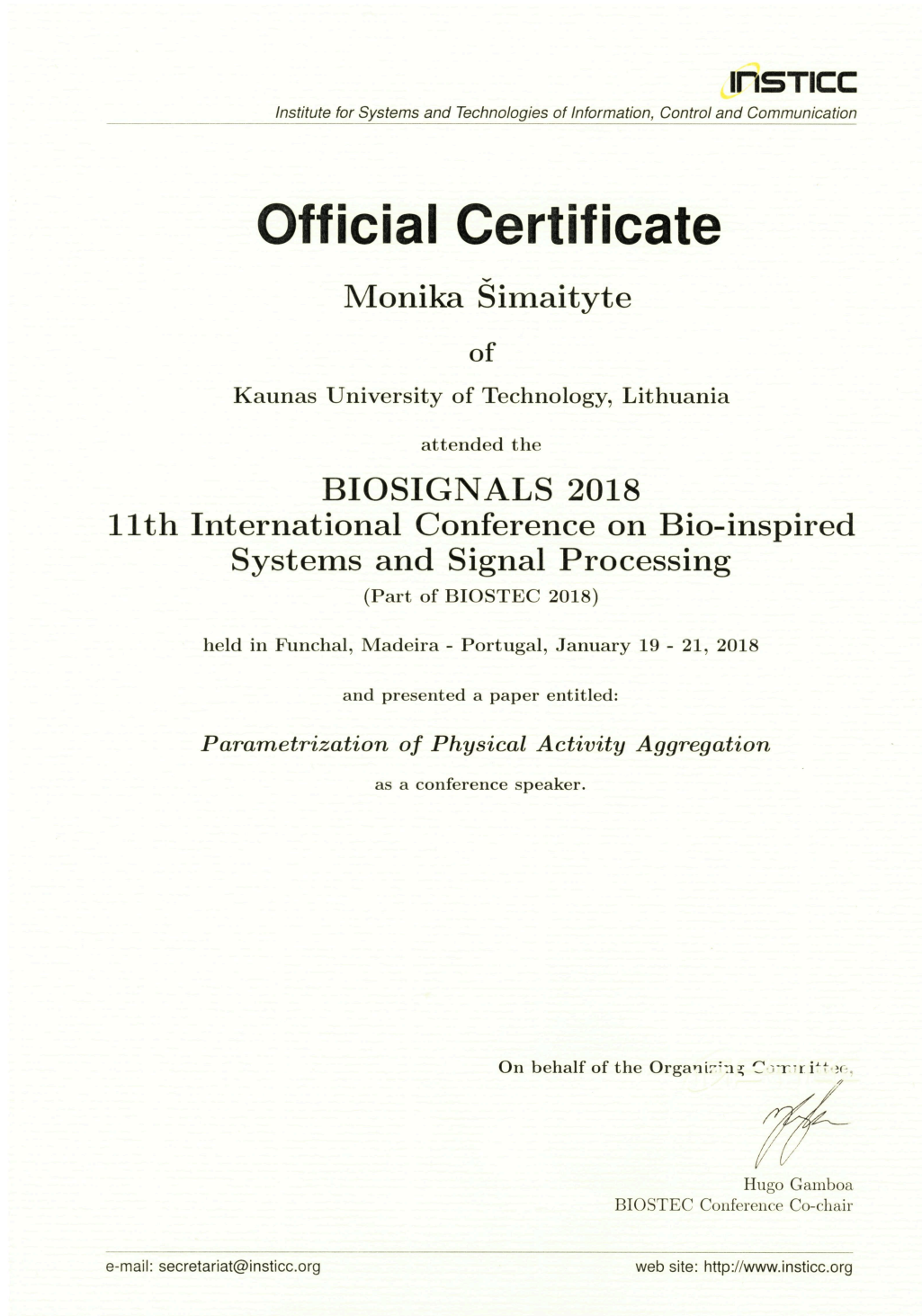


Fig.  $\mathcal{A}$  and  $\mathcal{G}$  for PAF patterns with a single (left) and several clusters (middle), and episodes spread throughout the monitoring period (right).

**Conclusion:** The descriptor  $\mathcal{A}$  is better suited for discriminating different temporal PAF occurrence patterns. This descriptor may have relevance when studying pattern relationship with the risk of thrombus formation.

## Priedas 2. Darbo viešinimas: BIOSTEC 2018 konferencija

Baigiamajame magistro projekte pristatytas agregacijos parametras buvo papildomai tyrinėjamas fizinio aktyvumo kontekste. Rezultatai pristatyti „The International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies – BIOSTEC 2018“ konferencijoje (Funšalis, Madeira-Portugalija), kuri vyko 2018 m. sausio 19–21 d.



### Priedas 3. Darbo viešinimas: JMK 2018 konferencija

Baigiamajame magistro projekte pristatytas agregacijos parametras buvo papildomai tyrinėjamas fizinio aktyvumo kontekste. Rezultatai pristatyti 8-oji jaunųjų mokslininkų konferencijoje „Fizinių ir technologijos mokslų tarpdalykiniai tyrimai“ (Vilnius, Lietuva), kuri vyko 2018 m. vasario 9 d.



# Pažymėjimas

Kauno technologijos universiteto  
magistrantei

**Monikai ŠIMAITYTEI**

už dalyvavimą LMA 8-oje jaunųjų mokslininkų konferencijoje

**Fizinių ir technologijos mokslų  
tarpdalykiniai tyrimai**

ir skaitytą pranešimą


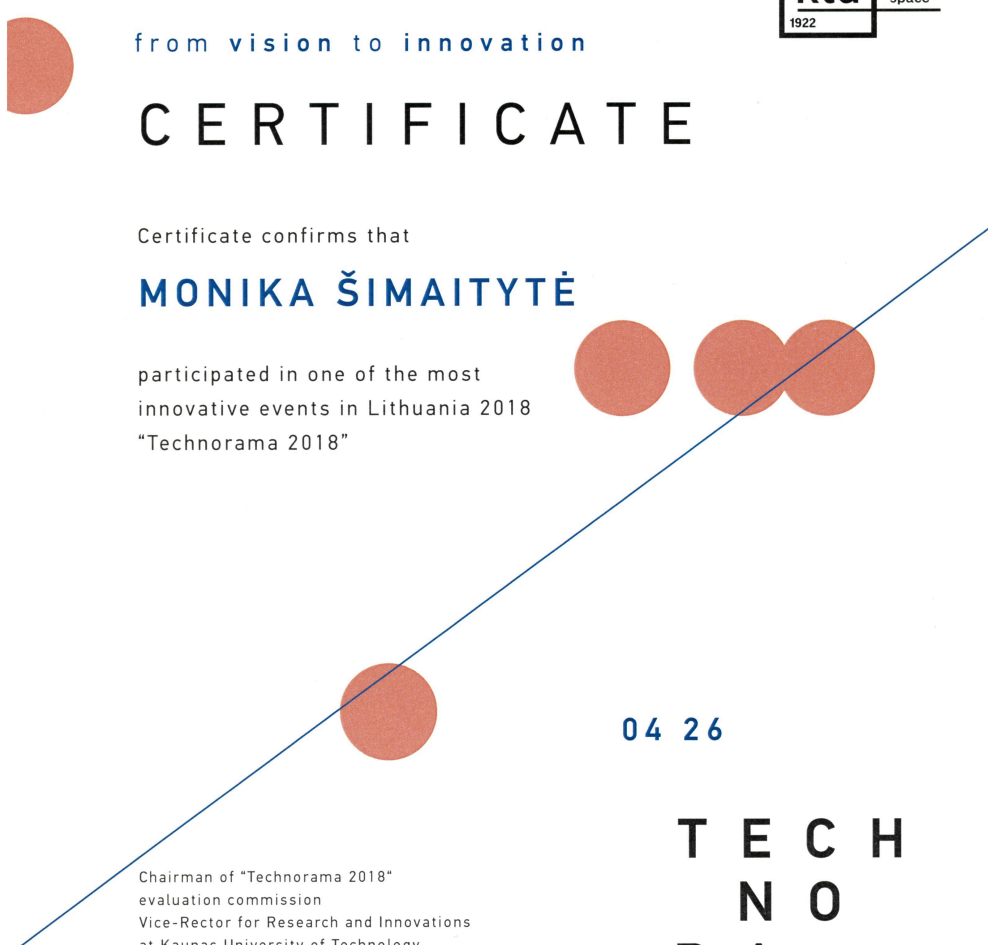
**Fizinio aktyvumo profilio vertinimas  
naudojant išmaniąją apyrankę**

Konferencijos organizavimo komiteto pirmininkas  
akad. FELIKSAS IVANAUSKAS

2018 m. vasario 8 d.  
Vilnius

## Priedas 4. Darbo viešinimas: Technorama 2018

Baigiamajame magistro projekte pristatytas agregacijos parametras buvo papildomai tyrinėjamas fizinio aktyvumo kontekste. Rezultatai pristatyti 17-tą kartą vykusioje jaunųjų mokslininkų parodoje-konkurse „Technorama 2018“ (Kaunas, Lietuva), kuri vyko 2018 m. balandžio 26 d. Pristatyto darbo tema „Objektyvus fizinio aktyvumo vertinimas panaudojant išmaniają apyranę“. Darbas už socialiai atsakingiausią parodos sprendimą buvo apdovanotas specialiuoju „ChangeMakers'ON“ prizų.



from vision to innovation

# CERTIFICATE

Certificate confirms that

**MONIKA ŠIMAITYTĖ**


participated in one of the most innovative events in Lithuania 2018  
“Technorama 2018”

04 26

TECH  
NO  
RA 2018  
MA

Chairman of “Technorama 2018”  
evaluation commission  
Vice-Rector for Research and Innovations  
at Kaunas University of Technology  
**prof. Asta Pundzienė**

KTU „Santakos“ slėnis



## Priedas 5. BIOSTEC 2018 konferencinis straipsnis

Baigiamajame magistro projekte pristatytas agregacijos parametras buvo papildomai tyrinėjamas fizinio aktyvumo kontekste. Rezultatai išspausdinti BIOSTEC 2018 konferenciniame straipsnyje.

### Parametrization of Physical Activity Aggregation

Monika Šimaitytė<sup>1</sup>, Andrius Petrėnas<sup>1,2</sup> and Vaidotas Marozas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Biomedical Engineering Institute, Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania*

<sup>2</sup>*Faculty of Electrical and Electronics Engineering, Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania*

**Keywords:** Physical Activity Distribution, Physical Activity Profile, Smart Wristband, Steps, Sedentary Behaviour, Long-term Monitoring, Cardiovascular Disease.

**Abstract:** This work introduces a novel approach to parametrization of physical activity profile. The proposed parameter, named as physical activity aggregation, is useful for evaluating a distribution of daily or weekly physical activity. The parameter takes a large value for a highly accumulated physical activity, whereas is much lower for an evenly spread activity over the monitoring period. The parameter was investigated on step data obtained using a smart wristband on a group of 71 participants with cardiovascular disease. The results of the pilot study show that the proposed parameter is capable of discriminating among different physical activity profiles, including sedentary behaviour, going to and from work, walking in a park and being active the entire day. Moreover, the results demonstrate the tendency that middle-aged and older women are associated with lower aggregation values, suggesting that they probably spend less time in sedentary behaviour compared to men of the same age. The proposed parameter has potential to be useful for characterizing physical activity profile, as well as, for investigating its relation to health outcomes, e.g., during ambulatory rehabilitation after major cardiovascular events.

#### 1 INTRODUCTION

Physical inactivity is often considered among the leading risk factors of chronic diseases, and is closely related to all cause mortality (Biswas et al., 2015; de Souto Barreto et al., 2017). Unfortunately, according to the World Health Organization, more than 80% of the population are insufficiently physically active. It is widely accepted that even low physical activity is beneficial for health (Sattelmair et al., 2011), thus it is recommended to avoid sedentary behaviour as much as possible to reduce the risk of a hazardous outcome (Biswas et al., 2015).

Based on the latest report by the Physical Activity Guidelines Advisory Committee [PAG] (2008), there is an absence of research on optimal physical activity for healthy and unhealthy individuals. Therefore, optimization may potentially lead to an improved general health status and reduced number of deaths (Alves et al., 2016). Positive effect on health is observed for at least of 150 min weekly moderate activity (PAG, 2008). However, there is no consensus on whether 30 minutes in 5 days or 50 minutes in 3 days are more beneficial for health. In most studies, a measure of the total time spent in physical activity is usu-

ally employed for investigating causal relationships with chronic diseases and mortality (Warburton et al., 2010; Wilmot et al., 2012). Nevertheless, such factors as activity session frequency and duration may also be desirable to account for in order to comprehensively evaluate physical activity profile (PAG, 2008).

Rapid development of electronics and cloud technology has given rise to various means of long-term physical activity monitoring (Piwek et al., 2016). Therefore, the conventional approach for collecting information on physical activity via questionnaires can now be replaced by objective evaluation. The advancements in technology, capable of tracking physical activity (e.g., smart wristbands, smart watches, smartphones), have led to compact, user-friendly and inexpensive devices, which are especially suitable for monitoring for extended periods of time (months, years). Most of them provide information about the number of steps, sedentary time, climbed floors, travelled distances, etc. It has been shown that these devices are sufficiently accurate in tracking physical activity, therefore, they are becoming increasingly popular for use in research and medical applications (Leininger et al., 2016; Althoff et al., 2017; Leth et al., 2017).



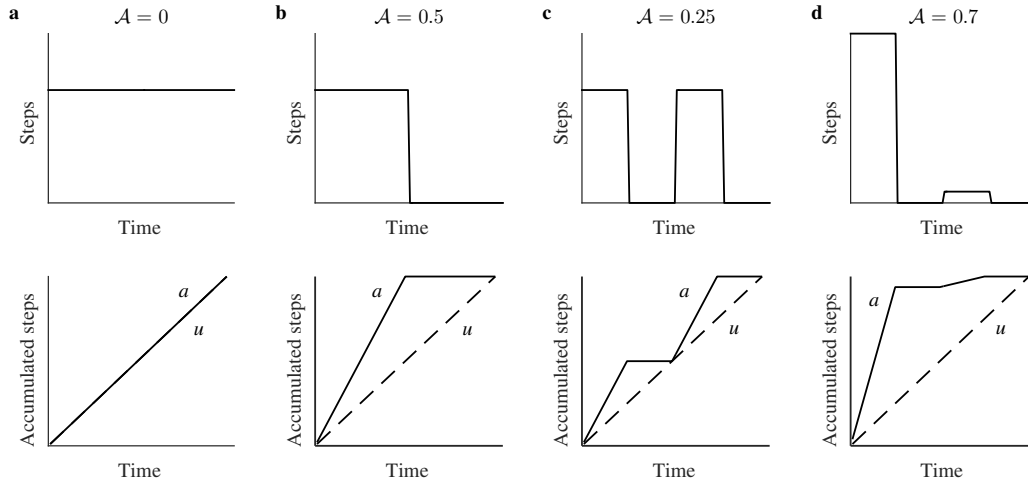


Figure 1: Physical activity profiles (above) with corresponding accumulated steps (below) of actual ( $a$ ) and reference uniform ( $u$ ) distributions: a) uniform distribution over the entire monitoring period, b) a continuous single episode taking half of the total monitoring period, c) two episodes of equal intensity, d) two episodes of unequal intensity.

In this paper, we propose a novel parameter for an objective evaluation of physical activity aggregation, allowing to express the distribution of physical activity over time in terms of a single number. The acquired new information can potentially be useful for long-term tracking of changes in the physical activity profile, as well as, for investigating its relationship to health status.

## 2 METHODS

### 2.1 Physical Activity Aggregation

In this study, we define physical activity as a number of steps in a time interval. Physical activity aggregation is given by

$$\mathcal{A} = \frac{2}{SN} \sum_{i=1}^N |a_i - u_i|, \quad (1)$$

where  $a_i$  and  $u_i$  are accumulated steps of actual and uniform distributions. The latter is used as a reference for computing the aggregation of actual distribution.  $S$  – the total number of steps in a time period under analysis (e.g., day or week),  $N$  – the total number of time intervals.

The function of accumulated steps of actual distribution  $a_i$  is expressed by

$$a_{i,j+1} = \sum_{k=i}^{i+j} s_k, \quad i = 1, \dots, N-j, \quad j = 0, \dots, N-1, \quad (2)$$

$$a_i = (a_{i,j})_{\max}, \quad i, j = 1, \dots, N, \quad (3)$$

where  $s$  – the number of steps in a time interval  $k$ .

The function of accumulated steps of reference uniform distribution  $u_i$  is expressed by

$$u_i = \frac{i}{N} \sum_{k=1}^N s_k, \quad i = 1, \dots, N. \quad (4)$$

Physical activity aggregation  $\mathcal{A}$  takes values between 0 and 1. Values close to 0 indicate low physical activity aggregation. This applies for physical activity profiles with steps evenly spread over the monitoring period (Fig. 1 a). In contrast, values close to 1 indicate maximal temporal aggregation, which is inherent for physical activity profiles with a single continuous activity episode (Fig. 1 d). It should be noted, that the aggregation parameter depends on the duration of an episode, i.e.,  $\mathcal{A}$  becomes larger for shorter physical activity episodes.

### 2.2 Study Population

Seventy-one participants (37 women),  $51 \pm 13$  years old, with a body mass index of  $27.1 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>, were enrolled in the study. Most of the participants were diagnosed with serious cardiovascular diseases, namely, congestive heart failure, angina pectoris, myocardial ischemia, atrial fibrillation, hypertension, etc. A signed, written consent to participate in a study was obtained from all the participants.

In order to investigate the differences in physical activity profiles among different age women and men, the participants were assigned to three age groups (see Table 1).

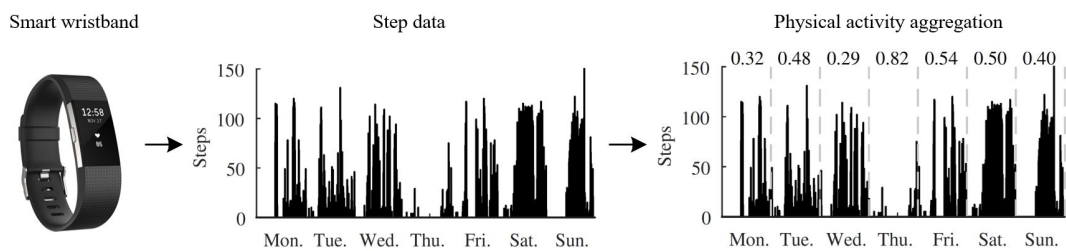


Figure 2: Acquisition of step data and evaluation of daily physical activity aggregation.

Table 1: The number of the participants in each age group.

Age	Women	Men
<50 years	11	16
50-60 years	13	12
>60 years	13	6

### 2.3 Data Acquisition

Minute-by-minute step data was obtained using a Fitbit Charge 2 (Fitbit, San Francisco, CA, the US) smart wristband. Then, the data was processed and used for estimating the physical activity aggregation, see block diagram in Fig. 2. Since no major activity is expected during the night, this time period was excluded from the computation of  $\mathcal{A}$ . The onset of the night was set when the number of steps per hour decreased to less than 20. Similarly, the end of the night was set when the number of steps per hour exceeded 20.

## 3 RESULTS

The obtained  $\mathcal{A}$  values for various physical activity profiles clearly show that the aggregation parameter is sensitive to various step distributions (see Fig. 3). For example, a physical activity profile, dominated by a low intensity physical activity, results in a very low aggregation value (Fig. 3 a). Another physical activity profile (Fig. 3 b) demonstrates the case when the largest number of steps is aggregated during time periods corresponding to going to and from work. Such a profile is especially common among those working in an office. Similarly, the profile in Fig. 3 c represents an ordinary workday, however, with additional physical activity in the evening due to a 2 h walk in a park. Since half of the total daily activity is aggregated in the evening, the parameter value approaches 0.5. The example in Fig. 3 d stands for the profile when the participant is only active for a short period of time, therefore, almost all activity is aggregated in a continuous episode starting from 12 pm to 4 pm. For this reason, a highly aggregated physical activity results in a large  $\mathcal{A}$  value.

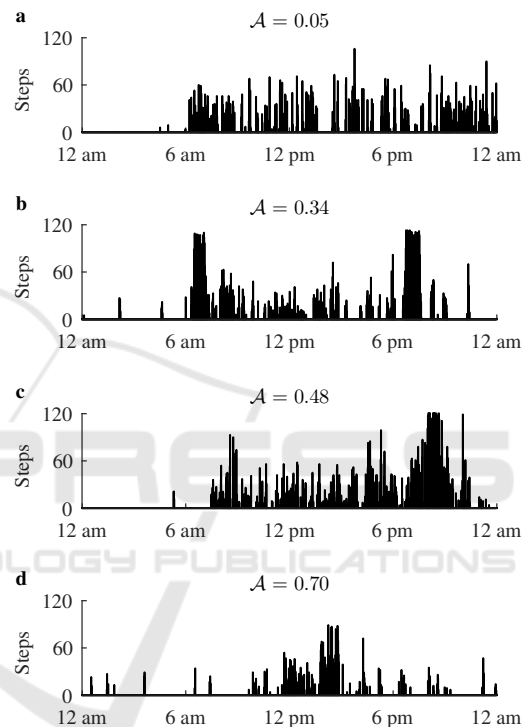


Figure 3: Different physical activity profiles with computed physical activity aggregation: a) uniformly distributed activity, b) aggregated during the time periods corresponding to going to and from work, c) aggregated during walking in the park at the evening, d) most of the activity aggregated in the afternoon.

Figure 4 displays physical activity aggregation among different age women and men. The results show that physical activity aggregation is larger among participants over 60 years compared to those under 50 years, which is obvious since younger individuals are more likely to be physically active, spreading physical activity over the day. Moreover, the results demonstrate the tendency of physical activity aggregation being lower for women than men, suggesting that women spend less time in sedentary behaviour.

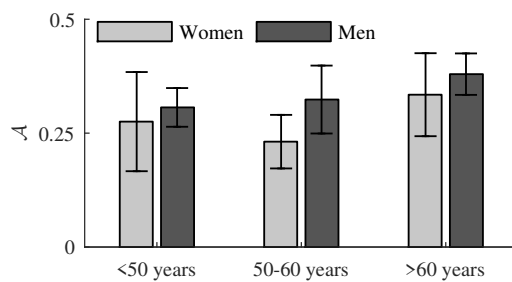


Figure 4: Physical activity aggregation among different age groups. Results are expressed as mean  $\pm$  two-sided 95% confidence interval.

## 4 DISCUSSION

The goal of this work is to propose a parameter for an objective evaluation of a physical activity distribution. With such a parameter daily or weekly physical activity profile is characterized by a single number. The results of the pilot study show that the aggregation parameter is capable of differentiating among different physical activity profiles. Therefore, such information, collected over an extended period of time (months, years), could be useful for answering the core question what physical activity profile is optimal for different patient groups.

It is widely agreed that regularly performed physical activity extends life expectancy after major cardiovascular events, such as myocardial infarction. A study on leisure time physical activity influence on survival after myocardial infarction has shown that different survival rates are associated with regular and irregular physical activity, suggesting that a physical activity pattern may play a significant role in life expectancy (Gerber et al., 2011). Therefore, long-term monitoring of physical activity, and required corrections of an activity profile may improve ambulatory rehabilitation. Since a conventional approach using questionnaires is neither sufficiently accurate, nor convenient for both the patient and the physician, objective monitoring of aggregation using smart wristbands may be considered as a promising replacement for conventional methods.

The approach for quantifying temporal aggregation of specific events was first introduced for the purpose to characterize the distribution of self-terminating atrial arrhythmia episodes (Charitos et al., 2012; Charitos et al., 2013). Differently from the original approach, in which a single arrhythmia episode shorter than the total monitored time is always assigned to maximal aggregation, our approach is flexible and duration-dependent. That is, aggregation increa-

ses when the duration of a continuous physical activity episode decreases. This parameter update is motivated by the rationale that there is a major difference between a single very short episode (e.g., 5 min) and a long one (e.g., 2 h). Therefore, it is incorrect to assign such diverse physical activity profiles to the same aggregation value.

Large aggregation values represent physical activity profiles dominated by the sedentary behaviour. However, since the aggregation parameter is not affected by physical activity intensity, but rather by distribution itself, the value is the same both for low and high intensities. Based on the current agreement that “some activity is good, but more is better” (Sattelmair et al., 2011; PAG, 2008), the aggregation parameter can be even more valuable if studied with respect to other parameters, such as, physical activity intensity.

### 4.1 Limitations

The major limitation of this study is the small number of women and men participants assigned to different age groups. In addition, a study cohort preferably should cover a larger span of age to draw a more reliable insights on gender-related physical activity profile.

## 5 CONCLUSIONS

This study shows that the physical activity aggregation parameter is useful for an objective evaluation of a physical activity profile. The proposed parameter is especially suitable for implementation in devices, capable of tracking physical activity (smart wristbands, smartphones), therefore, can provide additional information on physical activity relationship with health status.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partially supported by the Lithuanian Business Support Agency (LBSA) under the Intellect LT measure (Agreement No. J05-LVPA-K-01-0254), and the Research Council of Lithuania (agreement No. MIP088/15).

## REFERENCES

Althoff, T., Hicks, J. L., King, A. C., Delp, S. L., Leskovec, J., et al. (2017). Large-scale physical acti-

- vity data reveal worldwide activity inequality. *Nature*, 547(7663):336–339.
- Alves, A. J., Viana, J. L., Cavalcante, S. L., Oliveira, N. L., Duarte, J. A., Mota, J., Oliveira, J., and Ribeiro, F. (2016). Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: overview updated. *World Journal of Cardiology*, 8(10):575–583.
- Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., and Alter, D. A. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 162(2):123–132.
- Charitos, E. I., Stierle, U., Ziegler, P. D., Baldewig, M., Robinson, D. R., Sievers, H.-H., and Hanke, T. (2012). A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*, 126(7):806–814.
- Charitos, E. I., Ziegler, P. D., Stierle, U., Sievers, H.-H., Paarmann, H., and Hanke, T. (2013). Atrial fibrillation density: A novel measure of atrial fibrillation temporal aggregation for the characterization of atrial fibrillation recurrence pattern. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*, 17(1):3–10.
- de Souto Barreto, P., Cesari, M., Andrieu, S., Vellas, B., and Rolland, Y. (2017). Physical activity and incident chronic diseases: a longitudinal observational study in 16 European countries. *American Journal of Preventive Medicine*, 52(3):373–378.
- Gerber, Y., Myers, V., Goldbourt, U., Benyamini, Y., Scheinowitz, M., and Drory, Y. (2011). Long-term trajectory of leisure time physical activity and survival after first myocardial infarction: a population-based cohort study. *European Journal of Epidemiology*, 26(2):109–116.
- Leininger, L. J., Cook, B. J., and Adams, K. J. (2016). Validation and accuracy of Fitbit Charge: A pilot study in a university worksite walking program. *Journal of Fitness Research*, 5(2):3–9.
- Leth, S., Hansen, J., Nielsen, O. W., and Dinesen, B. (2017). Evaluation of commercial self-monitoring devices for clinical purposes: results from the future patient trial, phase I. *Sensors*, 17(1):211.
- Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report (2008). Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2008:A1–H14.
- Piwek, L., Ellis, D. A., Andrews, S., and Joinson, A. (2016). The rise of consumer health wearables: promises and barriers. *PLoS Medicine*, 13(2):e1001953.
- Sattelmair, J., Pertman, J., Ding, E. L., Kohl, H. W., Hasskell, W., and Lee, I.-M. (2011). Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation*, 124(7):784–791.
- Warburton, D. E., Charlesworth, S., Ivey, A., Nettlefold, L., and Bredin, S. S. (2010). A systematic review of the evidence for Canada’s physical activity guidelines for adults. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 7:39.
- Wilmot, E. G., Edwardson, C. L., Achana, F. A., Davies, M. J., Gorely, T., Gray, L. J., Khunti, K., Yates, T., and Biddle, S. J. (2012). Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55(11):2895–2905.

## Priedas 6. Recenzuojamas žurnalinis straipsnis

Baigiamajame magistro projekte pristatytas agregacijos parametras buvo papildomai tyrinėjamas fizinio aktyvumo kontekste. Parengtas ir išsiųstas žurnalinis straipsnis į *Nature Scientific Reports* (4.259 CI, 2016), kuris šiuo metu yra recenzuojamas.

# Objective evaluation of physical activity pattern using smart devices

Monika Šimaitytė<sup>1,\*</sup>, Andrius Petrėnas<sup>1</sup>, Julija Kravčenko<sup>2</sup>, Eleni Kaldoudi<sup>3</sup>, and Vaidotas Marozas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biomedical Engineering Institute, Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania

<sup>2</sup>Faculty of Electrical and Electronics Engineering, Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania

<sup>3</sup>Medical Imaging and Telemedicine, School of Medicine, Democritus University of Thrace, Dragana, Alexandroupoli, Greece

\*monika.simaityte@ktu.lt

## ABSTRACT

Physical activity pattern may play a significant role on survival after major cardiovascular events. However, current approaches for evaluating physical activity are based on self-report data, thus are less accurate and prone to recall bias. This work introduces a novel method for objective description of physical activity pattern using smart devices. The proposed method is sensitive to physical activity aggregation over time and can be applied for evaluating daily or weekly patterns. The practical application is demonstrated on a step data from 71 participants diagnosed with cardiovascular disease. The results show that the proposed method is capable of discriminating among different physical activity patterns, including sedentary behaviour, going to and from work, walking in a park and being active the entire day. Moreover, the results demonstrate the tendency that mid-aged and older women are associated with lower aggregation values, suggesting that women spend less time in a sedentary behaviour compared to men of the same age. The proposed method shows potential as an objective approach for investigating physical activity pattern and its relation to health outcomes.

## Introduction

The impact of physical activity pattern on health outcomes is an ongoing debate and has recently received considerable research attention<sup>1–11</sup>. It has been hypothesized that personalization of physical activity pattern may facilitate rehabilitation and lead to a reduced number of deaths, caused by cardiovascular diseases<sup>5,12</sup>. This reasoning can be supported by the findings of an association between regular and irregular physical activity and the survival after major cardiovascular events, i.e., myocardial infarction<sup>4</sup>, and stroke<sup>13</sup>.

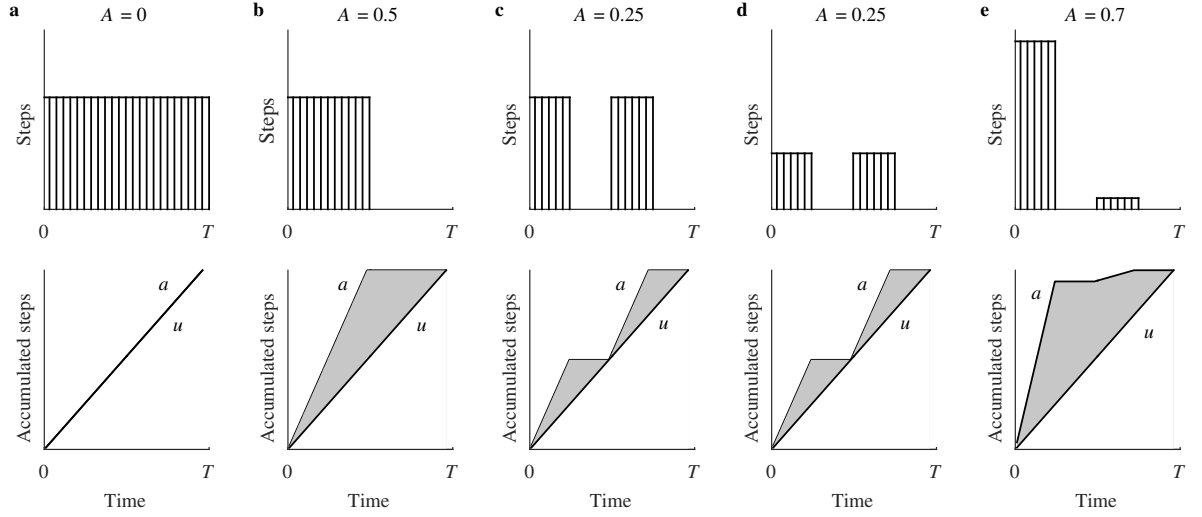
Current methods for evaluating physical activity pattern rely on self-report data, such as logs, questionnaires, surveys and interviews<sup>4,6,7,10,11,14–18</sup>. These subjective methods are generally accepted and low cost, however, they are less suitable for long-term monitoring (months, years) due to errors and recall bias<sup>14</sup>.

The recent development of electronics has given rise to various means of long-term physical activity monitoring<sup>19</sup>. The advancements in technology, capable of tracking physical activity (e.g., smart wristbands, smart watches, smartphones), have led to compact, user-friendly and inexpensive devices, which are especially suitable for monitoring of physical activity for extended periods of time<sup>20–22</sup>. It has been shown that these devices are sufficiently accurate in tracking the number of steps<sup>23,24</sup>, therefore, they are becoming increasingly popular for use in research and medical applications<sup>25–28</sup>. Hence, the conventional approach for collecting information using self-reported methods can now be augmented or even replaced by objective measurements.

In this paper, we propose a novel method for evaluation of physical activity pattern, that allows to characterize the distribution of physical activity over time. In combination with conventional descriptors, such as intensity, physical activity can thus be characterized in a more complete way, and potentially be useful for tracking long-term trends in physical activity pattern.

## Methods

In this study, physical activity is defined as a number of steps, accumulated in a time interval, e.g., 1 min. Accordingly, physical activity pattern represents temporal distribution of steps, accumulated in time intervals over the monitoring period, e.g., during a day. We propose three physical activity descriptors: ratio, intensity and aggregation. These are defined in the following paragraphs.



**Figure 1.** Physical activity patterns (above) with corresponding accumulated steps (below) of actual ( $a$ ) and reference uniform ( $u$ ) distributions: (a) an evenly spread physical activity over the entire monitoring period, (b) a continuous single episode taking half of the total monitoring period, (c) two equal episodes of high intensity, (d) two equal episodes of low intensity, (e) two episodes of unequal intensity.

### Parametrization of physical activity pattern

Physical activity ratio  $R$  is defined as the proportion of the total duration the individual is in physical activity ( $T_a$ ) to the total monitoring period ( $T$ ),

$$R = \frac{T_a}{T}, \quad (1)$$

The physical activity ratio takes values between 0 and 1. Values close to 0 indicate sedentary behaviour, whereas values close to 1 are obtained when the individual is physically active most of the time.

Physical activity intensity  $I$  is defined as the average number of steps per time interval,

$$I = \frac{S}{T_a}, \quad (2)$$

where  $S$  is the total number of steps in a monitoring period.

Neither physical activity ratio  $R$ , nor intensity  $I$  is well-suited for describing physical activity pattern, since they do not account for a shape of a step distribution. Therefore, we propose to characterize the pattern in terms of a step aggregation  $A$ , given by,

$$A = \frac{2}{SN} \sum_{i=1}^N |a_i - u_i|, \quad (3)$$

where  $N$  is the total number of time intervals, and  $a_i$  and  $u_i$  are accumulated steps of actual and uniform distributions, respectively. The latter serves as a reference distribution for computing the aggregation of actual distribution (see Fig. 1).

Accumulated steps of an actual distribution  $a_i$  are obtained by,

$$a_{i,j+1} = \sum_{k=i}^{i+j} s_k, i = 1, \dots, N-j, j = 0, \dots, N-1, \quad (4)$$

$$a_i = (a_{i,j})_{max}, i, j = 1, \dots, N, \quad (5)$$

where  $s$  is the number of steps in time intervals (e.g., minute-by-minute step data).

Accumulated steps of a reference uniform distribution  $u_i$  are obtained by,

$$u_i = \frac{i}{N} \sum_{k=1}^N s_k, i = 1, \dots, N. \quad (6)$$

Physical activity aggregation  $A$  takes values between 0 and 1. Values close to 0 indicate low aggregation; this corresponds to physical activity patterns with steps evenly spread over the monitoring period (Fig. 1 a). In contrast, values close to 1 indicate maximal temporal aggregation, inherent in patterns with a single continuous physical activity episode. It should be noted, that the aggregation descriptor depends on the duration of a physical activity episode, i.e.,  $A$  tends to be larger for shorter episodes. Moreover,  $A$  is not affected by intensity, but rather by the physical activity pattern. Therefore, the same pattern, but with different intensity, would result in the same aggregation value (Fig. 1 c and d).

### Study protocol

Two groups of participants were enrolled in the study. The step data of the first group was used for evaluating descriptors on synthesized physical activity patterns. The data of the second group was used to demonstrate practical application of the proposed descriptor on participants diagnosed with cardiovascular diseases. No lifestyle intervention was introduced for this group and participants were asked to maintain their usual physical activity regimens. A signed, written consent to participate in a study was obtained from all the participants. Identifiable information was removed to ensure participant anonymity.

The data was originally collected by the information technology company Kvantas (Kaunas, Lithuania) and the primary health care company Signata (Kaunas, Lithuania) during a commercial project “An expert system for health risk profile assessment”. The project was partially supported by the Lithuanian Business Support Agency (LBSA) under the Intellect LT measure (Agreement No. J05-LVPA-K-01-0254). Biomedical Engineering Institute of Kaunas University of Technology was subcontracted by the company Kvantas to process the data and develop the method for objective evaluation of physical activity profile.

### Synthesized physical activity patterns

The first group consists of 11 healthy participants (7 women),  $20.0 \pm 1.6$  years old, with a body mass index of  $21.7 \pm 2.4$  kg/m<sup>2</sup>. This group was instructed to perform standardized physical activities (Table 1) so that most commonly encountered patterns could be synthesized.

Activity type	Conformity	Duration
Slow walking ~ 3 km/h	Walking in a park	20 min
Fast walking ~ 6km/h	Going to and from work	20 min
Running ~ 10 km/h	Sports	20 min
Recovery	Rest after physical activity	10 min

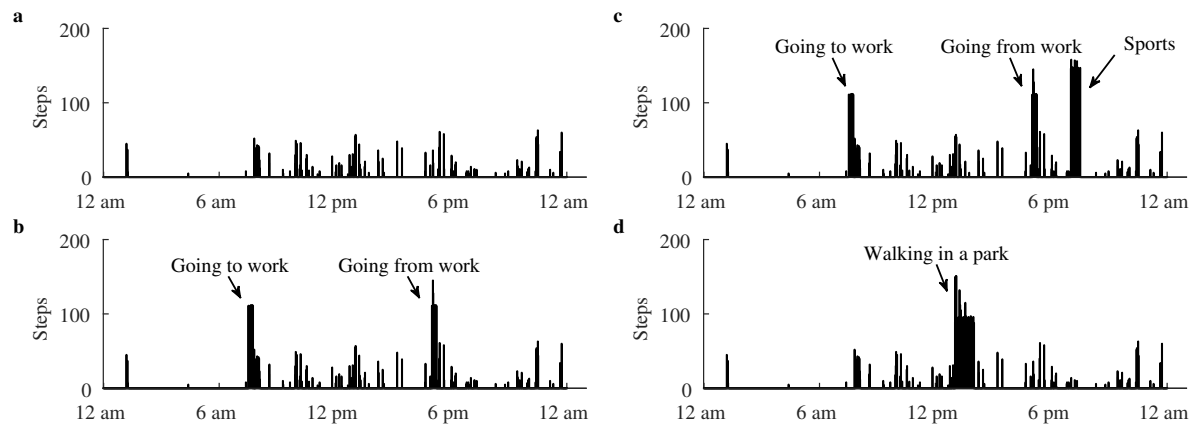
**Table 1.** Types of standardized physical activity.

By using the standardized step data, four daily patterns were synthesized based on the observations in a large-scale physical activity data, reported in<sup>26</sup>:

- 1<sup>st</sup> pattern represents low intensity physical activity over the entire day. Such pattern is intrinsic for individuals spending large amount of time in a sedentary behaviour. The pattern was obtained using daily steps of low intensity physical activity, extracted from long-term step recording. No standardized activity is added to this pattern.
- 2<sup>nd</sup> pattern stands for the activity of going to and from work. Such pattern is especially common among those working in an office. The pattern was synthesized using step data of fast walking.
- 3<sup>rd</sup> pattern is identical to the 2<sup>nd</sup>, however, with additional activity of sports after the workday. The sports activity was synthesized using step data recorded during running.
- 4<sup>th</sup> pattern represents walking in a park, which is common activity on the weekend. Walking in a park was synthesized using step data acquired during slow walking.

Patterns were synthesized by placing steps of the standardized activity at the specific time, intrinsic for each pattern. To increase realism of the synthesized patterns, background low intensity physical activity, such as that in pattern 1<sup>st</sup>, was added to each of the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 4<sup>th</sup> patterns. The synthesized dataset contains a total of  $11 \times 4 = 44$  daily patterns. Examples of synthesized patterns are shown in Fig. 2.





**Figure 2.** Synthesized physical activity patterns: (a) 1<sup>st</sup>, (b) 2<sup>nd</sup>, (c) 3<sup>rd</sup>, (d) 4<sup>th</sup>. Note, that background low intensity activity is added to the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 4<sup>th</sup> patterns.

### Participants with cardiovascular diseases

The second group consists of 71 participants (37 women),  $51.5 \pm 13.1$  years old, with a body mass index of  $27.1 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>. Most of the participants were diagnosed with various cardiovascular diseases, namely, congestive heart failure, angina pectoris, myocardial ischemia, myocardial infarction, hypertension, atrial fibrillation, bradychardia, etc. For this group, step data was recorded in a free-living condition without any lifestyle interventions. The purpose of the second group was to investigate the differences in physical activity patterns among women and men.

### Data acquisition

Minute-by-minute step data was obtained using a Fitbit Charge 2 (Fitbit, San Francisco, CA, the US) smart wristband. Since smart wristband is designed to be used on the arm, and not near the body mass center, monitoring may lead to extra steps counted due to arm movement<sup>25</sup>. The accuracy of the smart wristband was investigated by comparing the results to a reference method, involving the device placed on the body mass center. The reference step data was obtained using Bittium Faros 180<sup>0</sup> (Bittium Corporation, Finland) monitor, capable of acquiring three axis accelerometer signals (vertical, forward, side direction), sampled at 100 Hz. The signals were processed and used as a subject for step detection using an algorithm similar to that introduced in<sup>29</sup>.

The step data was used for estimating physical activity descriptors, i.e., ratio, intensity and aggregation. Since no major activity is expected during the night, this period was excluded from the computation. The onset of the night was set when the number of steps per hour decreased to less than 20. Similarly, the end of the night was set when the number of steps per hour exceeded 20.

### Data availability

The datasets analyzed in the current study are available from the corresponding author on a request.

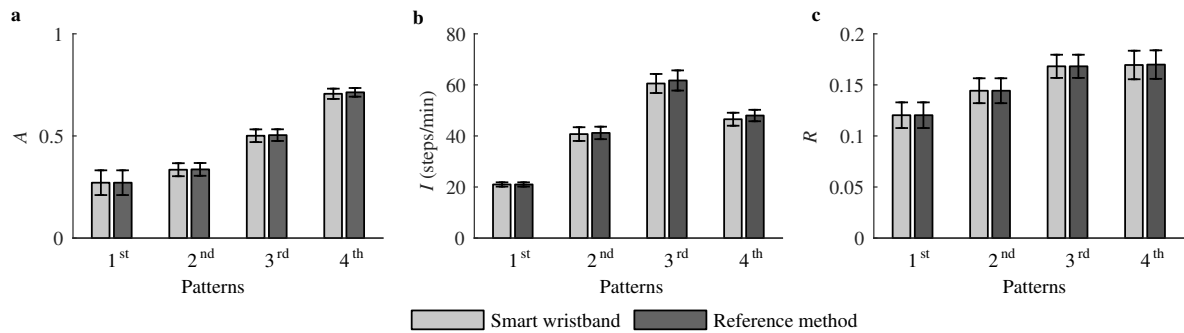
### Performance evaluation

The overall results are expressed as mean and two-sided confidence interval (95%). The statistical significance of the differences was determined using the Mann-Whitney U test.

## Results

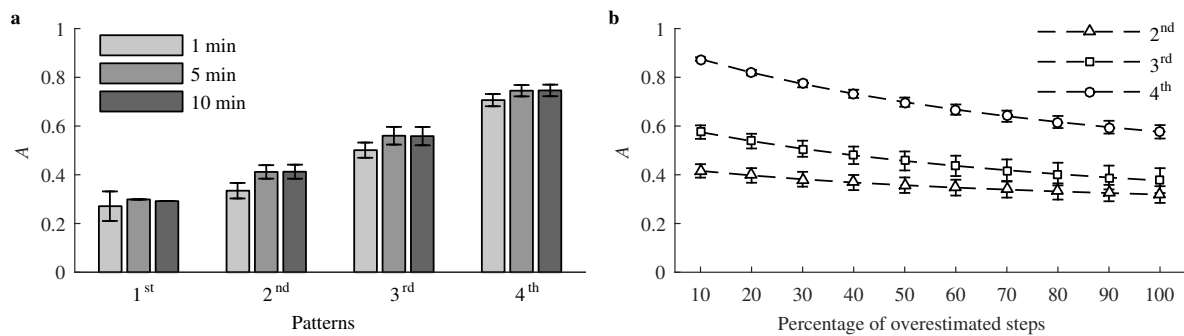
Figure 3 displays physical activity descriptors, computed for synthesized patterns. The results show no significant difference between the values computed using the data obtained from the smart wristband and the reference method, suggesting that the particular smart wristband is a sufficiently accurate step counter. The capability of  $A$  to characterize different patterns is shown in Fig. 3 (a). It is obvious that patterns with a highly aggregated physical activity, such as patterns 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> in the aforementioned list, take much larger values than those without. Since the 3<sup>rd</sup> pattern refers to sports activity, it is associated with the highest intensity compared to those including only walking (see Fig. 3 b). No major difference in  $R$  among different patterns can be explained by a background low intensity physical activity, which is similar for all patterns (see Fig. 3 c).





**Figure 3.** Physical activity descriptor values for synthesized patterns: (a) aggregation, (b) intensity, and (c) physical activity ratio. Results are expressed as mean ± two-sided 95% confidence interval.

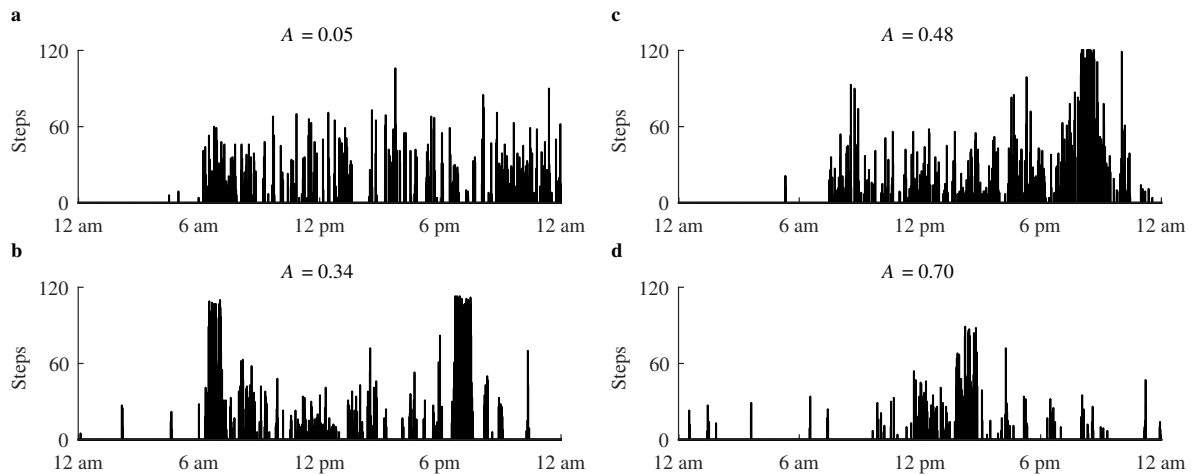
Smart devices may provide step data, accumulated in a longer window than 1 min. Figure 4 (a) displays the influence of different windows on  $A$ . The results show that  $A$  slightly increases when a window longer than 1 min is used; this observation applies to all patterns under the investigation. In addition, some smart devices tend to overestimate steps due to arm movement. Figure 4 (b) shows  $A$  as a function of a percentage of overestimated steps, synthesized by increasing the level of background low intensity physical activity. Since aggregated physical activity is dominated by background activity,  $A$  decreases as the percentage of overestimated steps increases. In addition, the largest negative influence of overestimated steps on  $A$  is observed for patterns with a high step aggregation.



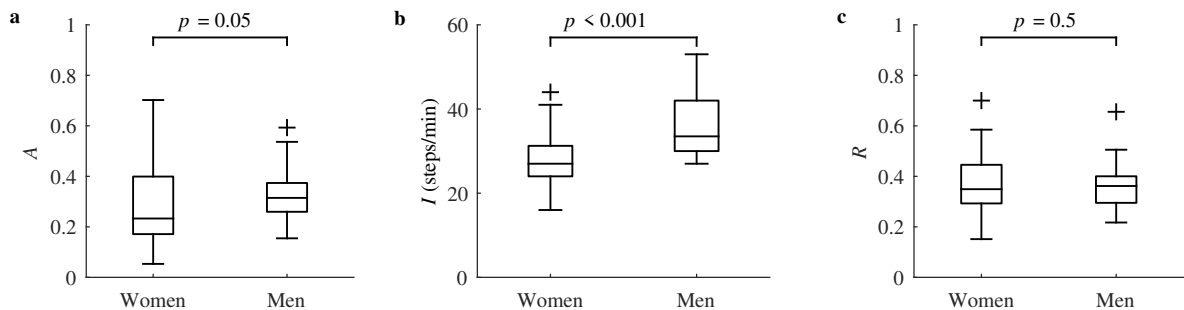
**Figure 4.** (a) Physical activity aggregation values for synthesized physical activity patterns, when steps are accumulated in a window of increasing duration: 1 min, 5 min, 10 min. (b) Influence of overestimated steps on  $A$ . Overestimated steps were synthesized by increasing the level of low intensity background activity. Results are expressed as mean ± two-sided 95% confidence interval.

The obtained  $A$  values for participants with diagnosed cardiovascular diseases confirms that the aggregation descriptor is well-suited for discriminating physical activity patterns (see Fig. 5). A pattern, dominated by a sedentary behaviour and low intensity physical activity, results in a low  $A$  value (Fig. 5 a). A pattern in Fig. 5 (b) shows the case with the most steps aggregated during going to and from work. Such a pattern is especially common among those working in an office. Similarly, the pattern in Fig. 5 (c) represents an ordinary workday, however, with additional 2 h walk in a park. Since half of the total physical activity is aggregated in the evening, the descriptor value approaches 0.5. The example in Fig. 5 (d) demonstrates the pattern of a sedentary behaviour with a short period of physical activity, therefore, almost all steps are aggregated in a continuous episode, resulting in a large  $A$  value.

Figure 6 displays physical activity aggregation, intensity and ratio among women and men. The results demonstrate the tendency of aggregation being lower for women than men ( $p = 0.05$ ), suggesting that women spend less time in a sedentary behaviour, although, men are associated with higher intensity activity. No difference in physical activity ratio was observed.



**Figure 5.** Physical activity patterns observed among participants with cardiovascular diseases in a free-living condition: (a) uniformly distributed activity, (b) aggregated during the time periods corresponding to going to and from work, (c) aggregated during walking in the park at the evening, (d) most of the physical activity aggregated during the mid-day.



**Figure 6.** (a) Physical activity aggregation, (b) intensity and (c) ratio among groups of women and men.

## Discussion

This work introduces a novel method for an objective evaluation of physical activity pattern. The results show that the aggregation descriptor is well-suited for differentiating among the most common patterns in mid-aged and older individuals. Therefore, monitoring of a physical activity pattern over an extended period of time could be useful for finding optimal patterns with respect to health outcomes. Moreover, optimized physical activity patterns may facilitate rehabilitation of patients with major cardiovascular diseases, such as chronic heart failure<sup>30</sup>, or myocardial infarction<sup>4</sup>.

In most studies, a measure of the total time spent in physical activity is usually employed for investigating associations with health outcomes and mortality<sup>10,12,17</sup>. Nevertheless, such factors as physical activity session frequency and duration are also desirable to account for in order to comprehensively evaluate physical activity pattern<sup>2,11,13</sup>. Positive effect on health is observed for at least of 150 min weekly moderate physical activity<sup>2</sup>. However, there is no consensus on a distribution of physical activity sessions over time. That is, it is unclear whether 30 minutes in 5 days or 50 minutes in 3 days are more beneficial for health.

It is widely agreed that a regularly performed physical activity reduces the risk of cardiovascular diseases and leads to extended life expectancy<sup>10,31-34</sup>. A study on leisure time physical activity influence on survival after myocardial infarction has shown different survival rates associated with regular and irregular physical activity<sup>4</sup>. This finding offers physical activity pattern as an important factor on life expectancy. Therefore, long-term monitoring and pattern corrections may improve ambulatory rehabilitation. Widely used self-report methods are neither sufficiently accurate, nor convenient for both the patient and the physician<sup>14</sup>, thus objective monitoring using more advanced technology is highly desirable.

Smart wristbands and smartphones are becoming increasingly popular for long-term physical activity monitoring<sup>25,26</sup>. Most

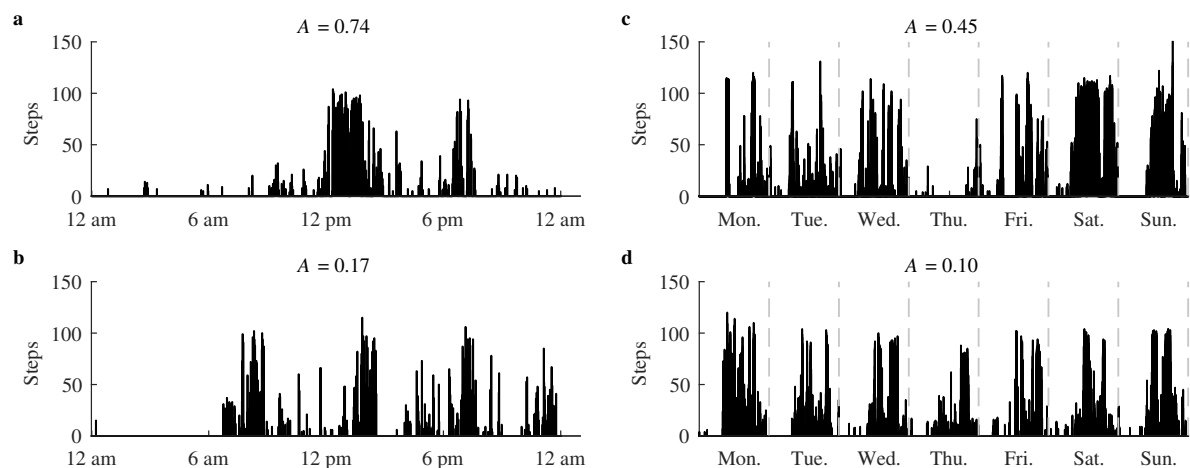
of them provide various activity-related information via cloud services or apps, which may increase motivation to enhance the physical activity level<sup>35</sup>. The novel physical activity aggregation descriptor proposed in this paper may provide objective evaluation of physical activity patterns, which may prove to be different for various target groups.

The practical application of the aggregation descriptor is to characterize physical activity patterns of mid-aged and older women and men. The results show the tendency of women being associated with lower aggregation value than men. This finding can be explained by the fact that Lithuanian women are more responsible for most of household activities, which is also in agreement with the study of Japanese<sup>36</sup> and Brazilian individuals<sup>37</sup>. On the other hand, the group of men was associated both with higher aggregation and higher intensity, showing that most of aggregated steps were due to work-related activities, followed by the sedentary behaviour after work.

Low aggregation values represent physical activity patterns, dominated by a combination of low intensity activity and a sedentary behaviour. However, since the aggregation descriptor is not affected by the intensity, but rather by the pattern itself, the aggregation value is the same both for low and high intensities. Based on the current agreement that “some activity is good, but more is better”<sup>2,38</sup>, the aggregation descriptor can be even more valuable if studied with respect to other descriptors.

The physical activity patterns, used for testing aggregation descriptor, were chosen based on the commonly observed patterns in general population<sup>26,39</sup>. Large-scale step data, collected using smartphones, had revealed that the most intensive physical activity is at 8 am and 6 pm on weekdays, whereas, is evenly spread during mid-day on the weekends<sup>26</sup>. Accordingly, the patterns “going to and from work” and “waking in a park” have been synthesized. Selection of the two remaining patterns was motivated by the need of including patterns intrinsic for both insufficiently active (“low intensity activity”) and very active (“going to/from work and sports”) individuals.

Based on the results in<sup>40</sup>, several days of step data are required to reliably evaluate physical activity pattern. Since the proposed aggregation descriptor is not restricted to day-by-day analysis, the week-by-week analysis window can be considered as well. However, the week-by-week analysis leads to slightly lower aggregation values (see Fig. 7). To obtain high aggregation value on the week-by-week basis, most of the physical activity has to be aggregated in a single day, which is unrealistic in most cases. Usually, individuals are active at least several days per week, spreading physical activity throughout the monitoring period, and leading to decreased aggregation values.



**Figure 7.** The examples of (a) daily and (b) weekly physical activity patterns of high (above) and low (below) aggregation.

The method for quantifying temporal aggregation was first introduced to characterize the distribution of self-terminating cardiac arrhythmia episodes<sup>41,42</sup>. In contrast to this method, in which a single arrhythmia episode, shorter than the total monitoring period, is always assigned to a maximal aggregation, our method is flexible and duration-dependent. That is, aggregation increases when the duration of a continuous episode of physical activity decreases. This update is motivated by the rationale that there is a major difference between a single very short episode (e.g., 5 min) and a long one (e.g., 2 h). Therefore, it is incorrect to assign such diverse physical activity patterns to the same aggregation value.

A limitation of the present study is the small number of participants. A study cohort of participants with cardiovascular diseases preferably should cover a larger span of age to draw a more reliable conclusions on gender-related physical activity patterns.

## Conclusions

This study introduces a novel physical activity aggregation descriptor and shows its application for an objective evaluation of a physical activity pattern. The descriptor is expected to have clinical relevance since it may provide additional information on the relationship between physical activity pattern and health outcomes, especially when used in a combination with other physical activity descriptors. In addition, the descriptor is well-suited for implementation in smart devices capable of monitoring physical activity (smart wristbands, smartphones).

## References

1. Wolin, K. Y., Glynn, R. J., Colditz, G. A., Lee, I.-M. & Kawachi, I. Long-term physical activity patterns and health-related quality of life in US women. *Am. J. Prev. Medicine* **32**, 490–499 (2007).
2. Physical activity guidelines advisory committee report, 2008. *Washington, DC: US Dep. Heal. Hum. Serv.* A1–H14 (2008).
3. Warburton, D. E., Charlesworth, S., Ivey, A., Nettlefold, L. & Bredin, S. S. A systematic review of the evidence for Canada's physical activity guidelines for adults. *The Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **7**, 39–39 (2010).
4. Gerber, Y. *et al.* Long-term trajectory of leisure time physical activity and survival after first myocardial infarction: a population-based cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* **26**, 109–116 (2011).
5. Alves, A. J. *et al.* Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: overview updated. *World J. Cardiol.* **8**, 575–583 (2016).
6. Hamer, M., Biddle, S. J. H. & Stamatakis, E. Weekend warrior physical activity pattern and common mental disorder: a population wide study of 108,011 British adults. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **14**, 96, doi: 10.1186/s12966-017-0549-0 (2017).
7. Bauman, A. E., Grunseit, A. C., Rangul, V. & Heitmann, B. L. Physical activity, obesity and mortality: does pattern of physical activity have stronger epidemiological associations? *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **17**, 788, doi: 10.1186/s12889-017-4806-6 (2017).
8. Fortune, E., Mundell, B., Amin, S. & Kaufman, K. A pilot study of physical activity and sedentary behavior distribution patterns in older women. *Gait & Posture* **57**, 74–79 (2017).
9. Yavari, M. *et al.* Volume and patterns of physical activity across the health and heart failure continuum. *Can. J. Cardiol.* doi: 10.1016/j.cjca.2017.07.005 (2017).
10. Diaz, K. M. *et al.* Physical activity and incident hypertension in African Americans: The Jackson Heart study. *Hypertens.* **69**, 421–427 (2017).
11. de Souto Barreto, P., Cesari, M., Andrieu, S., Vellas, B. & Rolland, Y. Physical activity and incident chronic diseases: a longitudinal observational study in 16 European countries. *Am. J. Prev. Medicine* **52**, 373–378 (2017).
12. Zhou, Y. *et al.* Association of regular physical activity with total and cause-specific mortality among middle-aged and older Chinese: a prospective cohort study. *Sci. reports* **7**, 39939, doi: 10.1038/srep39939 (2017).
13. Gallanagh, S., Quinn, T. J., Alexander, J. & Walters, M. R. Physical activity in the prevention and treatment of stroke. *ISRN Neurol.* **2011**, doi: 10.5402/2011/953818 (2011).
14. Prince, S. A. *et al.* A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **5**, 56, doi: 10.1186/1479-5868-5-56 (2008).
15. Katzmarzyk, P. T., Church, T. S., Craig, C. L. & Bouchard, C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Medicine & Sci. Sports & Exerc.* **41**, 998–1005 (2009).
16. Cassidy, S., Chau, J. Y., Catt, M., Bauman, A. & Trenell, M. I. Low physical activity, high television viewing and poor sleep duration cluster in overweight and obese adults; a cross-sectional study of 398,984 participants from the UK Biobank. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **14**, 57, doi: 10.1186/s12966-017-0514-y (2017).
17. Kubota, Y., Iso, H., Yamagishi, K., Sawada, N. & Tsugane, S. Daily total physical activity and incident stroke. *Stroke* **48**, 1730–1736 (2017).
18. Vancampfort, D. *et al.* Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low-and middle-income countries. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **14**, 6, doi: 10.1186/s12966-017-0463-5 (2017).
19. Piwek, L., Ellis, D. A., Andrews, S. & Joinson, A. The rise of consumer health wearables: promises and barriers. *PLoS Medicine* **13**, e1001953 (2016).

20. Vanhees, L. *et al.* How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur. J. Cardiovasc. Prev. & Rehabil.* **12**, 102–114 (2005).
21. Chen, K. Y. & Bassett, D. R. J. The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future. *Medicine & Sci. Sports & Exerc.* **37**, S490–S500 (2005).
22. Strath, S. J. *et al.* Guide to the assessment of physical activity: clinical and research applications. *Circ.* **128**, 2259–2279 (2013).
23. Swartz, A., Bassett, D. R. J., Moore, J., Thompson, D. & Strath, S. Effects of body mass index on the accuracy of an electronic pedometer. *Int. J. Sports Medicine* **24**, 588–592 (2003).
24. Evenson, K. R., Goto, M. M. & Furberg, R. D. Systematic review of the validity and reliability of consumer-wearable activity trackers. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **12**, 159 (2015).
25. Leininger, L. J., Cook, B. J. & Adams, K. J. Validation and accuracy of Fitbit Charge: A pilot study in a university worksite walking program. *J. Fit. Res.* **5**, 3–9 (2016).
26. Althoff, T. *et al.* Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Nat.* **547**, 336–339 (2017).
27. Leth, S., Hansen, J., Nielsen, O. W. & Dinesen, B. Evaluation of commercial self-monitoring devices for clinical purposes: results from the future patient trial, phase I. *Sensors* **17**, 211, doi: 10.3390/s17010211 (2017).
28. Menai, M. *et al.* Accelerometer assessed moderate-to-vigorous physical activity and successful ageing: results from the Whitehall II study. *Sci. Reports* **7**, 45772, doi: 10.1038/srep45772 (2017).
29. Zhao, N. Full-featured pedometer design realized with 3-axis digital accelerometer. *Analog. Dialogue* **44**, 1–5 (2010).
30. Mueller, L. *et al.* Exercise capacity, physical activity patterns and outcomes six years after cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Clin. Rehabil.* **21**, 923–931 (2007).
31. Warburton, D. E., Nicol, C. W. & Bredin, S. S. Health benefits of physical activity: the evidence. *Can. Med. Assoc. J.* **174**, 801–809 (2006).
32. Nelson, M. E. *et al.* Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circ.* **116**, 1094–1105 (2007).
33. Perk, J. *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Int. J. Behav. Medicine* **19**, 403–488 (2012).
34. Biswas, A. *et al.* Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Annals Intern. Medicine* **162**, 123–132 (2015).
35. Ainsworth, B. & Buchholz, S. W. How to assess physical activity in clinical practice and for scholarly work. *The J. for Nurse Pract.* **13**, 14–20 (2017).
36. Amagasa, S. *et al.* Light and sporadic physical activity overlooked by current guidelines makes older women more active than older men. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **14**, 59, doi: 10.1186/s12966-017-0519-6 (2017).
37. Ramires, V. V. *et al.* Physical activity levels objectively measured among older adults: a population-based study in a Southern city of Brazil. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **14**, 13, doi: 10.1186/s12966-017-0465-3 (2017).
38. Sattelmair, J. *et al.* Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease. *Circ.* **124**, 784–791 (2011).
39. Doherty, A. *et al.* Large scale population assessment of physical activity using wrist worn accelerometers: The UK Biobank study. *PloS one* **12**, e0169649 (2017).
40. Hart, T. L., Swartz, A. M., Cashin, S. E. & Strath, S. J. How many days of monitoring predict physical activity and sedentary behaviour in older adults? *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity* **8**, 62, doi: 10.1186/1479-5868-8-62. (2011).
41. Charitos, E. I. *et al.* A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circ.* **126**, 806–814 (2012).
42. Charitos, E. I. *et al.* Atrial fibrillation density: A novel measure of atrial fibrillation temporal aggregation for the characterization of atrial fibrillation recurrence pattern. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* **17**, 3–10 (2013).

## Acknowledgements

This work was partially supported by the Lithuanian Business Support Agency (LBSA) under the Intellect LT measure (Agreement No. J05-LVPA-K-01-0254) and the Research Council of Lithuania (Agreement No. S-MIP-17-81).

### **Author contributions**

M.Š. developed the method for evaluation of physical activity pattern, conducted data analysis, and wrote the first draft of the manuscript. A.P. designed the study, interpreted the results, and revised the manuscript. J.K. contributed to data collection. E.K. revised the manuscript. V.M. developed the concept of evaluation of physical activity pattern, and revised the manuscript. All authors have read the submitted manuscript and approved the final version.

### **Additional information**

**Competing Interests:** The authors declare no competing financial interests.