



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Fotopletizmografijos būdu registruojamo širdies ritmo fragmentacijos parametro tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Dainius Merkšaitis

Projekto autorius

Prof. Vaidotas Marozas

Vadovas

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Fotopletizmografijos būdu registruojamo širdies ritmo fragmentacijos parametro tyrimas

Baigiamasis magistro studijų projektas

Biomedicininė inžinerija (6211EX002)

Dainius Merkšaitis

Projekto autorius

Prof. dr. Vaidotas Marozas

Vadovas

M. d. dr. Andrius Petrėnas

Recenzentas

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Elektros ir elektronikos fakultetas

Dainius Merkšaitis

Fotopletizmografijos būdu registruojamo širdies ritmo fragmentacijos parametro tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Dainiaus Merkšaičio, baigiamasis projektas tema „Fotopletizmografijos būdu registruojamo širdies ritmo fragmentacijos parametro tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir 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.

Dainius Merkšaitis

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Merkšaitis, Dainius. Fotopletizmografijos būdu registruojamo širdies ritmo fragmentacijos parametro tyrimas. Magistro baigiamasis projektas / vadovas prof. Vaidotas Marozas; Kauno technologijos universitetas, Elektros ir elektronikos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis: Bioinžinerija, inžinerijos mokslai.

Reikšminiai žodžiai: elektrokardiograma, fotopletizmograma, fragmentacijos parametrai, autonominė nervų sistema, širdies ritmo variabilumas, pulso variabilumas.

Kaunas, 2020. 55 p.

Santrauka

Širdies ligos yra viena dažniausių mirties priežasčių visame pasaulyje. Kiekvienais metais Europoje dėl širdies sukeltų sveikatos sutrikimų miršta apie 3.8 milijonai žmonių. Lėtinės širdies ir kraujagyslių ligos taip pat yra ir didelė ekonominė problema dėl pacientų ir jų šeimų narių nedarbingumo, todėl svarbu kaip galima anksčiau atpažinti ligą ir laiku pradėti gydymą. Ieškant jautrių širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiams parametru, neseniai buvo pasiūlytas širdies ritmo fragmentacijos parametras, apskaičiuojamas remiantis elektrokardiogramos (EKG) signalo analize. Nors EKG yra laikomas pagrindiniu klinikiu įrankiu širdies ligų diagnostikos procese, tačiau šiam signalui registruoti reikalingi elektrodai, kurie varžo paciento judėjimą ir sukelia diskomfortą. Geram kontaktui tarp elektrodų ir odos užtikrinti naudojamas kontaktinis gelis, kuris gali sukelti odos alergiją arba laikui bėgant išdžiūti. Alternatyvus metodas širdies pulsui registruoti yra fotopletizmografija (FPG). FPG yra patogus ir sąlyginai paprastas metodas, pacientui tereikia dėvėti apyrankę. Šiame darbe siekiama įgyvendinti ir ištirti fotopletizmografijos būdu registruojamo širdies ritmo fragmentacijos parametrus. Tyrimui atlikti panaudotos 3 duomenų bazės, kurios užregistruotos: sveikiems jauniems tiriamiesiems, vagus nervo stimuliacijos eksperimento metu ir kardiovaskuline autonomine neuropatija sergantiems pacientams. Atliktas fragmentacijos parametru įvertinimas parodė, kad fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo buvo artimi parametrams apskaičiuotiems iš EKG signalo. Nustatyta, kad fragmentacijos parametrai yra jautrūs autonominės nervų sistemos balanso pokyčiams. Didėjantis parasimpatinės nervų sistemos aktyvumas mažina fragmentacijos parametrus, tačiau simpatinės nervų sistemos aktyvumo pokyčiams fragmentacijos parametrai yra mažiau jautrūs. Fragmentacijos parametrai neparodė reikšmingo statistinio skirtumo tarp vagus nervo stimuliacijos ir placebo fazių, tačiau jie patikimai priskyrė pirmojo tipo diabetu sergančius pacientus su dar nediagnozuota kardiovaskuline autonomine neuropatija pacientams, kuriems kardiovaskulinė autonominė neuropatija jau diagnozuota. Kadangi fotopletizmografijos signalai yra jautrūs judesių triukšmams, rekomenduojama širdies ritmo fragmentacijos parametrus vertinti statinių testų ar miego metu. Fragmentacijos parametru palyginimas su klasikiais laiko srities širdies ritmo variabilumo parametrais parodė reikšmingus skirtumus, todėl galima teigti, kad fragmentacijos parametrai teikia papildomą diagnostinę informaciją.

Merkšaitis, Dainius. Investigation of photoplethysmography based heart rate fragmentation. Master's Final Degree Project / supervisor Prof. Vaidotas Marozas; Faculty of Electrical and Electronics Engineering, Kaunas University of Technology.

Study field and area: Bioengineering, Engineering Science.

Keywords: electrocardiogram, photoplethysmogram, fragmentation parameters, autonomic nervous system, heart rate variability, pulse variability.

Kaunas, 2020. 55.

Summary

Heart diseases are one of the most common causes of death worldwide. Every year, around 3.8 million people in Europe die from heart disease. Chronic cardiovascular diseases are a significant economic issue for patients and their family members, so it is important to detect the diseases as early as possible and start treatment in time. In search of parameters sensitive to changes in the cardiovascular system, the proposed parameter of heart rhythm fragmentation was recently calculated based on electrocardiogram (ECG) signal analysis. Although the ECG is considered a key clinical tool in the diagnostic process of heart disease, electrodes are required to record this signal, which restricts patient movement and causes discomfort. Contact gel is used to ensure good contact between the electrodes and the skin, which can cause skin allergies or dry out over time. An alternative method to record pulse rate is photoplethysmography (FPG). FPG is a convenient and relatively simple method. The patient only needs to wear a bracelet. The aim of this work is to implement and investigate the parameters of heart rate fragmentation recorded by photoplethysmography. 3 databases were used for the study, which were registered: in healthy young subjects, during vagus nerve stimulation experiment and in patients with cardiovascular autonomic neuropathy. The evaluation of fragmentation parameters showed that the fragmentation parameters calculated from the FPG signal were close to the parameters calculated from the ECG signal. Fragmentation parameters have been found to be sensitive to changes in the balance of the autonomic nervous system. Increasing parasympathetic nervous system activity decreases fragmentation parameters, but fragmentation parameters were less sensitive to changes in sympathetic nervous system activity. Fragmentation parameters did not show a significant statistical difference between the vagus nerve stimulation and placebo phases, but they reliably assigned patients with type 1 diabetes with undiagnosed cardiovascular autonomic neuropathy to patients already diagnosed with cardiovascular autonomic neuropathy. Because photoplethysmography signals are sensitive to movement noise, it is recommended that heart rate fragmentation parameters be assessed during static tests or during sleep. Comparison of the fragmentation parameters with the classical time-domain heart rate variability parameters showed significant differences, so it can be argued that the fragmentation parameters provide additional diagnostic information.

Turinys

Lentelių sąrašas	7
Paveikslų sąrašas	8
Santrumpų sąrašas	11
Įvadas.....	12
1. Autonominė nervų sistema ir jos tyrimo metodų analizė	13
1.1. Autonominės nervų sistemos anatomija ir patofiziologija	13
1.2. Autonominės nervų sistemos charakterizavimo technologijos	14
1.2.1. Kardiografijos ir fotopletizmografijos signalų registravimo technologijų palyginimas	14
1.2.2. Širdies ritmo variabilumo ir pulso variabilumo parametrai	16
2. Metodai.....	19
2.1. Apibendrintas širdies ritmo ir pulso ritmo fragmentacijos įvertinimo algoritmas	19
2.2. Elektrokardiogramos apdorojimas ir R dantelių atpažinimas	19
2.3. Atraminių taškų išskyrimas iš fotopletizmografinio signalo.....	20
2.4. Fotopletizmografijos signalo apdorojimas	22
2.5. Širdies ritmo fragmentacijos įvertinimo algoritmai	22
2.5.1. Širdies ritmo akceleracija ir deceleracija pagrįsti fragmentacijos parametrai.....	22
2.5.2. Simbolinė dinamika pagrįstas širdies ritmo fragmentacijos parametrizavimas	24
2.6. Klasikiniai širdies ritmo variabilumo parametrai	25
3. Duomenų bazės	26
3.1. Sveikų jaunų žmonių tyrimo duomenys	26
3.2. Vagus nervo stimuliacijos tyrimo duomenys	26
3.3. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo duomenys.....	27
4. Rezultatai ir diskusija	29
4.1. Sveikų jaunų žmonių tyrimo rezultatai ir diskusija.....	29
4.2. Vagus nervo stimuliacijos tyrimo rezultatai ir diskusija	33
4.3. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo rezultatai ir diskusija....	37
Išvados	45
Literatūros sąrašas	46
Priedai.....	49
1 priedas. Sveikų jaunų žmonių ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai.....	49
2 priedas. VNS ir placebo ŠRV fragmentacijos tyrimo rezultatai.....	52
3 priedas. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo rezultatai	53

Lentelių sąrašas

1 lentelė. Sveikų pacientų tyrimo koreliacijos koeficientų vidurkis ir standartinis nuokrypis	29
2 lentelė. VNS tyrimo koreliacijos koeficientų vidurkis ir standartinis nuokrypis	34
3 lentelė. VNS tyrimo statistinės analizės rezultatai	37
4 lentelė. KAN tyrimo koreliacijos koeficientų vidurkis ir standartinis nuokrypis	38
5 lentelė. KAN tyrimo statistinės analizės rezultatai	43

Paveikslų sąrašas

1.1 pav. Autonominės nervų sistemos dalys: simpatinės nervų sistemos dalis (kairėje), parasimpatinės nervų sistemos dalis (dešinėje). Papildomai atvaizduoti organai, kuriuos veikia šios autonominės sistemos atšakos. Adaptuota iš [13] [15].....	13
1.2 pav. Vieno širdies ciklo EKG signalo bangos morfologija. Adaptuota iš [6].....	14
1.3 pav. FPG signalo registravimo metodai ir pagrindinės FPG signalo komponentės: a) metodas paremtas peršvietimu, b) metodas paremtas šviesos atspindžiu, c) pagrindinės FPG signalo komponentės. Adaptuota iš [25] [26]	15
1.4 pav. Dviejų širdies ciklų FPG signalo morfologija. Adaptuota iš [25].....	16
1.5 pav. Pulso bangos sklidimo laiko pavyzdys. Adaptuota iš [9].....	17
1.6 pav. Sveiko paciento ŠRV signalas kairėje, o sergančio vainikinių arterijų liga dešinėje. Adaptuota iš [10]	18
2.1 pav. Apibendrinta širdies ritmo ir pulso variabilumo fragmentacijos įvertinimo algoritmo blokinė diagrama	19
2.2 pav. EKG signalo (diskretizacijos dažnis 500 Hz) filtravimui panaudoto juostinio filtro dažninės charakteristikos: a) žemųjų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika, b) aukštųjų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika.....	19
2.3 pav. a) EKG signalas ir R danteliai. b) FPG signalas ir atraminiai taškai: A – FPG signalo pikas, Ad – FPG signalo pirmosios išvestinės pikas, F – FPG signalo bangos minimalus taškas, M – FPG signalo amplitudės vidurio taškas, T – liestinių susikirtimo taškas. Adaptuota iš [37].....	21
2.4 pav. FPG signalo (diskretizacijos dažnis 250 Hz) apdorojimui panaudoto juostinio filtro dažninės charakteristikos: a) žemų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika, b) aukštųjų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika.....	22
2.5 pav. ŠRV fragmentacijos parametrų vizualizacija. Juodos vertikalios linijos atitinka širdies dūžius. Žalia spalva pažymėtas greitėjimo intervalas, mėlyna lėtėjimo intervalas, raudona linkio taškas. Adaptuota iš [41]	23
2.6 pav. Simbolinės sekos analizės pavyzdys. Sveiko paciento NN intervalų seka gauta iš EKG signalo. Paveikslėlyje pateikta simbolinė seka sudaryta iš pirmų 16 NN intervalų. Tai pat pateikti 4 pirmieji fragmentacijos žodžiai sudaryti iš simbolinės sekos. Adaptuota iš [11]	25
3.1 pav. Duomenų bazės duomenų registravimo protokolas: a) eksperimentas Nr. 1, b) eksperimentas Nr. 2, c) eksperimentas Nr. 3, d) eksperimentas Nr. 4	26
3.2 pav. Duomenų bazės protokolas. Studijos: a) vagus nervo stimuliacijos (VNS) tyrimas, b) placebo tyrimas. Placebo tyrimo metu vagus nervo stimuliacija neatlikta, tačiau pacientai apie tai neįspėti	27
3.3 pav. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo protokolas: a) eksperimentas Nr. 1, b) eksperimentas Nr. 2, c) eksperimentas Nr. 3, d) eksperimentas Nr. 4.....	27
4.1 pav. RR ir PP laiko intervalų sekų pavydžiai: a) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 1 metu, b) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 2, c) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 3 metu, d) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 4 metu. Vertikalios linijos žymi skirtingas tyrimo fazes....	29
4.2 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 1 metu (gilaus kvėpavimo testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida	30
4.3 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 2 metu (dešinės rankos šaldymo testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 .	

Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai įvertinti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai įvertinti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida.....	31
4.4 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 3 metu (dešinės rankos okliuzijos testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida	31
4.5 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 4 metu (30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida.....	32
4.6 pav. ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai apskaičiuoti eksperimento Nr.1 metu (gilaus kvėpavimo testas). Raudona spalva pateikti parametrai apskaičiuoti testo fazės metu. Mėlyna ir juoda spalva pateikti parametrai apskaičiuoti ramybės fazės metu. Paveiksle pateikti ŠRV parametru vidurkiai. Punktyrinės linijos žymi parametrus įvertintus iš FPG signalo	33
4.7 pav. RR ir PP intervalų laiko sekos pavyzdys: a) signalai užregistruoti esant vagus nervo stimuliacijai, b) signalai užregistruoti placebo eksperimento metu. PP signalas sudarytas naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką. Juodos punktyrinės linijos žymi skirtingas tyrimo fazes. Mėlyna spalva pažymėtas signalas gautas naudojant EKG, o raudona naudojant FPG signalą	34
4.8 pav. ŠRV fragmentacijos parametru Bland - Altman diagrama: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida.....	35
4.9 pav. ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai: a) rezultatai gauti VNS tyrimo metu, b) rezultatai gauti placebo tyrimo metu. Raudona spalva pažymėti rezultatai gauti stimuliacijos fazės metu. Mėlyna spalva pažymėti parametrai gauti ramybės fazės metu	36
4.10 pav. ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3) apskaičiuoti skirtingose VNS tyrimo fazėse: F1 - VNS stimuliacija Nr. 1, F2 - placebo stimuliacija Nr. 1, F3 - VNS stimuliacija Nr. 2, F4 - placebo stimuliacija Nr. 2	36
4.11 pav. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų duomenų bazės signalų pavyzdžiai. Pirmajame stulpelyje pateikti pacientų signalai, kurie serga pirmojo tipo diabetu bet jiems nėra diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija (a, d, g, y), antrajame stulpelyje, kurie serga pirmojo tipo diabetu bet jiems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija (b, e, h, j), trečiajame stulpelyje sveikų pacientų signalai (c, f, i, k). Eilutėse Nr. 1 - 4 pateikti signalų pavyzdžiai užregistruoti eksperimentų Nr.1 – 4 metu	38
4.12 pav. Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 1 metu (gilaus kvėpavimo testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametru: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida.....	39
4.13 pav. Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 2 metu (dešinės rankos šaldymo testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametru: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida	39
4.14 pav. Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 3 metu (dešinės rankos okliuzijos testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametru: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 ,	

- g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida. 40
- 4.15 pav.** Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 4 metu (30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida..... 40
- 4.16 pav.** ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai apskaičiuoti eksperimento Nr.1 metu. Raudona spalva žymi parametrus apskaičiuotus testo fazės metu. Mėlyna ir juoda spalva žymi parametrus apskaičiuotus ramybės fazės metu. Punktyrinė linija žymi ŠRV parametrus apskaičiuotus iš FPG signalo. Paveikslėlyje pateikti parametų vidurkiai..... 41
- 4.17 pav.** ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3 .) apskaičiuoti eksperimento Nr. 1 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nediagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija..... 41
- 4.18 pav.** ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3 .) apskaičiuoti eksperimento Nr. 2 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nediagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija..... 42
- 4.19 pav.** ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3 .) apskaičiuoti eksperimento Nr. 3 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nediagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija..... 42
- 4.20 pav.** ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3 .) apskaičiuoti eksperimento Nr. 4 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nediagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija..... 43

Santrumpų sąrašas

Santrumpos:

EKG - elektrokardiograma

FPG - fotopletizmograma

ANS – autonominė nervų sistema

PNS – parasimpatinė nervų sistema

SNS - simpatinė nervų sistema

ŠRV – širdies ritmo variabilumas

PV – pulso variabilumas

KAN – kardiovaskulinė autonominė neuropatija

Įvadas

Širdies ligos yra viena dažniausių mirties priežasčių visame pasaulyje. Kiekvienais metais Europoje dėl širdies sukeltų sveikatos sutrikimų miršta apie 3.8 milijonai žmonių, tai sudaro apie 45 procentus mirčių. Širdies ligos sudaro 40 procentų visų mirčių tarp vyrų ir 49 procentus tarp moterų [1]. Amerikoje situacija panaši, širdies ligos atsakingos už 23.1 procentus mirčių [2]. Širdies ligos dažniau nustatomos labiau išsivysčiusiose šalyse, tai galima pagrįsti tuo, kad širdies ligos paprastai diagnozuojamos vyresnio amžiaus žmonėms [3]. Širdies sutrikimai sukelia problemų ne tik pacientams ir jų šeimos nariams, bet ir valstybei. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose 2012 metais širdies ligų gydymui išleista 316,6 milijardai dolerių, o vėžiniams susirgimams gydyti išleista 88,7 milijardai dolerių [4]. Todėl ankstyva širdies sutrikimų diagnozė leistų sumažinti mirčių skaičių bei sumažintų išlaidas reikalingas gydymui.

Iki šių dienų elektrokardiografija (EKG) yra laikoma vienu iš pagrindinių įrankių širdies ligų diagnostikos procese. EKG signalas suteikia svarbios informacijos apie elektrinį širdies aktyvumą. Analizuojant EKG signalą galima nustatyti daugybę parametrų. Vienas iš šių parametrų yra širdies ritmas. Širdies ritmas gali būti naudingas atliekant širdies ligų diagnostiką ar prognozę. Vis dėlto EKG signalo registravimas turi trūkumų. Įprastai, norint užregistruoti EKG signalą, pacientas turi apsilankyti gydymo įstaigoje. EKG signalo registravimui reikalingi elektrodai, kurie varžo paciento judėjimą ir sukelia diskomfortą. Geram kontaktui tarp elektrodų ir odos užtikrinti naudojamas kontaktinis gelis. Laikui bėgant šis gelis išdžiūsta, todėl suprastėja kontaktas tarp elektrodų ir odos. Dėl šių priežasčių ilgalaikis EKG signalo registravimas yra komplikuotas ir nepatogus [5] [6].

Tobulėjančios technologijos atveria galimybes taikyti ir kitus metodus, kurie galėtų būti naudingi širdies sutrikimams diagnozuoti. Vienas iš metodų yra fotopletizmografija (FPG). FPG yra patogus ir sąlyginai paprastas metodas, pacientui tereikia nešioti apyrankę. Apyrankė nevaržo judesius ir gali būti naudojama ilgalaikiam signalui registruoti. Tai pat galima užregistruoti papildomus signalus, tokius kaip deguonies koncentracija kraujyje. Pulso ritmas yra vienas iš parametrų užregistruojamų FPG metodu. Pulso ritmas artimas širdies ritmui, tačiau šiek tiek suvėlintas, nes pulso banga, sklisdama iki registravimo vietos, sugaišta tam tikrą laiką. Vis dėlto, atlikti moksliniai tyrimai patvirtina, kad pulso ritmas gali būti panaudotas vietoje širdies ritmo [7] [8] [9].

Širdies ritmas analizuojamas taikant įvairius metodus, tačiau puikius rezultatus demonstruoja širdies ritmo fragmentacija. Širdies ritmo fragmentacija leidžia patikimiau įvertinti širdies ligomis sergančius pacientus ir atskirti nuo sveikų. Širdies ritmo fragmentacija dažnai pasižymi geresniais rezultatais nei klasikiniai laiko ar dažnio srities analizės metodai [10] [11] [12].

Šio **tyrimo tikslas** – įgyvendinti ir iširti fotopletizmografijos būdu registruojamo širdies ritmo fragmentacijos parametrus. Tikslui įgyvendinti užsibrėžti šie uždaviniai:

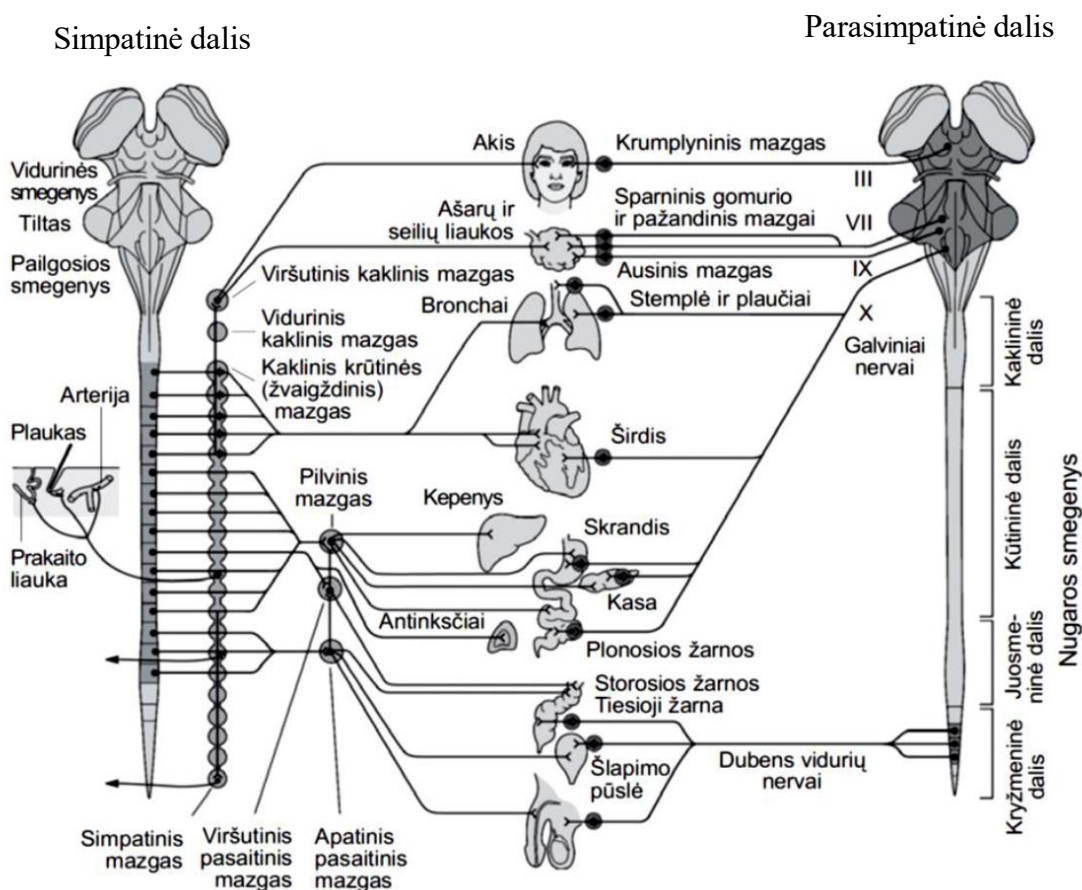
1. išanalizuoti širdies ritmo fragmentacijos įvertinimo algoritmus ir galimus jų taikymus autonominei nervų sistemai charakterizuoti;
2. įgyvendinti širdies pulso fragmentacijos algoritmus remiantis fotopletizmografinio signalo analize;
3. atlikti širdies ritmo fragmentacijos parametrų įvertintų fotopletizmografijos ir elektrokardiografijos metodais palyginimą.

1. Autonominė nervų sistema ir jos tyrimo metodų analizė

1.1. Autonominės nervų sistemos anatomija ir patofiziologija

Nervų sistema atsakinga už daugelį organizmo funkcijų. Nevų sistemą sudaro dvi pagrindinės dalys: somatinė ir vegetacinė. Vegetacinė nervų sistemos dalis paprastai vadinama autonominė. Somatinė nervų sistemos (SNS) dalis padeda reaguoti į aplinkos poveikį ir atlikti valingus judesius. SNS veikia skersaruožius griaučių raumenis. Autonominė nervų sistemos (ANS) dalis atsakinga už nevalingas organizmo funkcijas, tokias kaip kraujo apykaita, virškinimas. ANS veikia širdies ir lygiuosius raumenis bei įvairias liaukas [13].

ANS papildomai skirstoma į simpatinę ir parasimpatinę atšakas. Šių ANS atšakų poveikis organams yra skirtingas. SNS skaidulos išeina ties krūtinės ir juosmens srities nugaros smegenų segmentais. Parasimpatinės nervų sistemos (PNS) skaidulos išeina iš kryžmeninės nugaros smegenų dalies ir smegenų kamieno. ANS struktūra ir jos veikiami organai pavaizduoti 1.1 paveiksle [13] [14].



1.1 pav. Autonominės nervų sistemos dalys: simpatinės nervų sistemos dalis (kairėje), parasimpatinės nervų sistemos dalis (dešinėje). Papildomai atvaizduoti organai, kuriuos veikia šios autonominės sistemos atšakos.

Adaptuota iš [13] [15]

Daugelį vidaus organų veikia tiek simpatinė, tiek ir parasimpatinė autonominės nervų sistemos dalys. Tačiau poveikis organams skirtingas, priešingas. Ši ANS dalių tarpusavio sąveika padeda palaikyti organizmo homeostazę. SNS dalis aktyvi darbo ar didelio aktyvumo metu (angl. *fight or flight*). Veikiant SNS daliai didėja širdies aktyvumas, registruojamas aukštesnis kraujospūdis. Tuo metu PNS dalis aktyvi esant ramybės būsenai (angl. *rest and digest*). Veikiant PNS daliai širdies aktyvumas sumažėja [13]. Esant įprastai SNS įtakai sutrumpėja širdies raumens veikimo potencialo trukmė.

Simpatinė stimuliacija turi tokį pat poveikį tiek prieširdžių, tiek skilvelių širdies raumeniui. Parasimpatinė stimuliacija, skilvelių raumens atveju, pailgina veikimo potencialą ir refrakcijos periodą. Prieširdžiuose parasimpatinė stimuliacija turi priešinga poveikį [15].

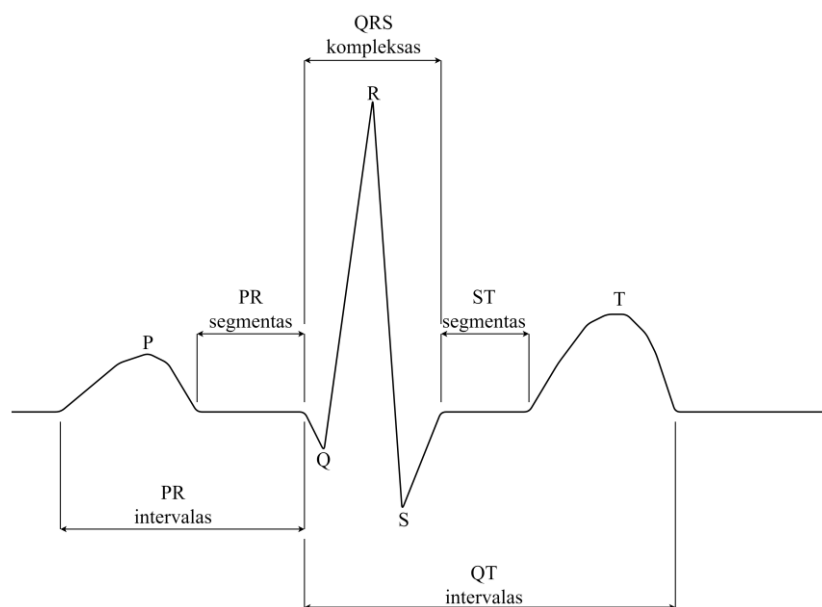
ANS įprastą veiklą gali paveikti įvairios ligos, kurios pažeidžia ANS skaidulas. Sumažėjęs PNS aktyvumas dažnai fiksuojamas pacientams sergantiems vainikinių arterijų liga [16]. Tai pat pastebėta, kad pacientams, kurie sega diabetu, dažnai fiksuojami PNS sutrikimai. Diabetas pažeidžia PNS ir tai pasireiškia padidėjusiu ramybės fazės širdies ritmu bei sumažėjusiu širdies ritmo variabilumu [17] [18]. Moksliniuose tyrimuose teigiama, didesnis PNS aktyvumas prognozuoja ilgesnį išgyvenamumą susirgus įvairių tipų vėžiu [19].

1.2. Autonominės nervų sistemos charakterizavimo technologijos

1.2.1. Kardiografijos ir fotopletizmografijos signalų registravimo technologijų palyginimas

Elektrokardiografija (EKG) suteikia naudingos informacijos apie širdies elektrinę veiklą. Šis metodas plačiai naudojamas įvairių širdies ligų diagnostikai. EKG signalas registruojamas naudojant elektrodus. Atsižvelgiant į naudojamų elektrodų tipą, EKG signalas gali būti registruojamas invaziniu arba neinvaziniu metodu. Neinvazinis registravimo metodas plačiau paplitęs klinikinėje praktikoje, nes yra paprastesnis ir saugesnis [20] [21].

EKG signalo amplitudė ir morfologija labai priklauso nuo elektrodų pozicijos ant tiriamojo kūno. Dažniausiai naudojamas standartinis 12 atvadų registravimo metodas. Tokiu atveju naudojami 3 galūnių atvadai, žymimi I, II, III. Papildomai naudojami 3 sustiprini galūnių atvadai, žymimi aVL, aVR, aVF. Likę 6 atvadai vadinami krūtinės atvadais. Šie atvadai žymimi V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆ [22] [5] [6].



1.2 pav. Vieno širdies ciklo EKG signalo bangos morfologija. Adaptuota iš [6]

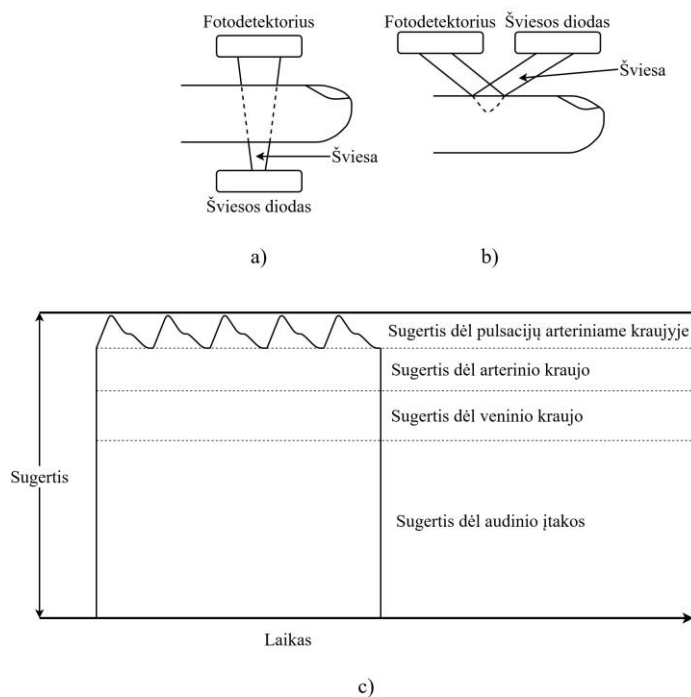
Vieno širdies susitraukimo signalas papildomai išskaidomas į bangas ir intervalus. Ši informacija palengvina EKG signalo analizės procesą (žr. 1.2 pav.). P banga atitinka prieširdžių depoliarizaciją. Q, R, S bangos sudaro QRS kompleksą, QRS kompleksas atspindi skilvelių depoliarizaciją, o T banga atitinka skilvelių repoliarizaciją. Prieširdžių repoliarizacija vyksta tuo pat metu kaip ir skilvelių

depolarizacija (QRS kompleksas), todėl šio proceso neįmanoma įvertinti naudojant EKG signalą. ST segmentas nurodo laiko intervalą, kurio metu skilveliai yra depolarizacijos stadijoje. ST segmentas prasideda S bangos pabaigoje ir tęsiasi iki T bangos pradžios. PQ intervalas nurodo laiką prasidedantį prieširdžių ir besibaigiantį skilvelių depolarizacijos metu. QT intervalas nurodo laiką tarp skilvelių depolarizacijos iki skilvelių repolarizacijos. Širdies ritmas vertinamas analizuojant laiko intervalus tarp vienas po kito einančių R dantelių [20] [6].

EKG signalas laikomas atraminiu metodu daugelio ligų diagnostikos procese. Tačiau EKG signalo registravimo metu paciento judesiai apribojami dėl elektrodams reikalingų laikų. Paprastai elektrodų ir odos kontakto zonoje naudojamas kontaktinis gelis, turintis užtikrinti tinkamą kontaktą. Laikui bėgant šis gelis išdžiūsta ir kontaktas suprastėja, tai lemia sumažėjusią EKG signalo kokybę. Tai pat EKG signalo kokybei didelę įtaką turi raumenų veiklos sukelti triukšmai [23].

Fotopletizmografija (FPG) leidžia užregistruoti kraujo tūrio pokyčius žmogaus kūne. Tai sąlyginai paprastas ir nebrangus metodas, leidžiantis stebėti širdies aktyvumą. Šis metodas paremtas audinių savybe sugerti šviesos spindulius priklausomai nuo audinių tipo. Paprasčiausią FPG sistemą sudaro šviesos šaltinis ir fotodetektorius [24].

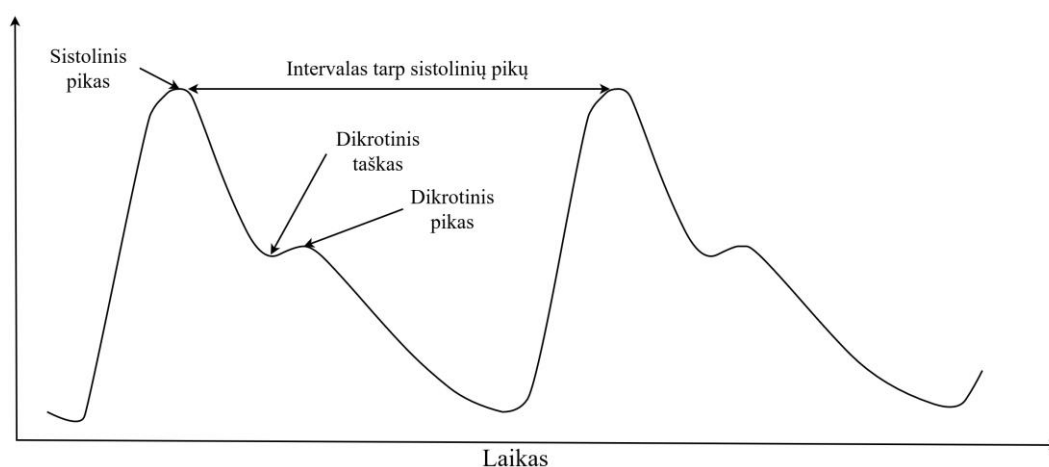
Atsižvelgiant į fotodetektoriaus poziciją šviesos šaltinio atžvilgiu, FPG registravimo metodas skirstomas į atspindžio bei perėjimo (žr. 1.3 pav., a ir b). Atspindžio principu paremtas FPG signalo registravimo metodas gaunamas tuomet, kai šviesos šaltinis ir fotodetektorius dedami lygiagrečiai vienas kito atžvilgiu. Tuo atveju, kai FPG signalo registravimas paremtas šviesos spindulių perėjimu per audinius, šviesos šaltinis ir fotodetektorius patalpinami priešingose pusėse. FPG signalo registravimo metodas paremtas šviesos perėjimu per audinius įmanomas tik tose kūno vietose, kur audinių storis yra pakankamai plonas, kad šviesos spinduliai galėtų prasiskverbti pro audinius [25].



1.3 pav. FPG signalo registravimo metodai ir pagrindinės FPG signalo komponentės: a) metodas paremtas peršvietimu, b) metodas paremtas šviesos atspindžiu, c) pagrindinės FPG signalo komponentės. Adaptuota iš [25] [26]

FPG metodu registruojamas signalas sudarytas iš keleto dedamųjų. FPG signalo komponentė, kuri yra santykinai nekintanti vadinama nuolatine komponente. Šiai komponentei didžiausią įtaką daro šviesos srauto sugertis veniniame kraujyje ir audiniuose. Kita FPG signalo dedamoji yra nepastovi, pulsuojanti. Ši signalo komponentė kyla dėl šviesos srauto sugerties arteriniame kraujyje. Arterinio kraujo pulsacijos atspindi širdies darbą (žr. 1.3 pav., c). Pulsuojanti FPG signalo komponentė naudojama širdies aktyvumui įvertinti [7].

Vieno širdies ciklo tipiškas FPG signalas perduoda informaciją apie širdies sistolės ir diastolės momentus. Kylančioji FPG signalo fazė susijusi su širdies susitraukimu (sistole). Besileidžianti FPG signalo fazė susijusi su atsipalaidavimu (diastole). Paprastai FPG signale pastebimas dikrocinis taškas, kuris atsiranda dėl sklindančios bangos atspindžio. FPG signalo morfologija pateikta 1.4 paveiksle [25].

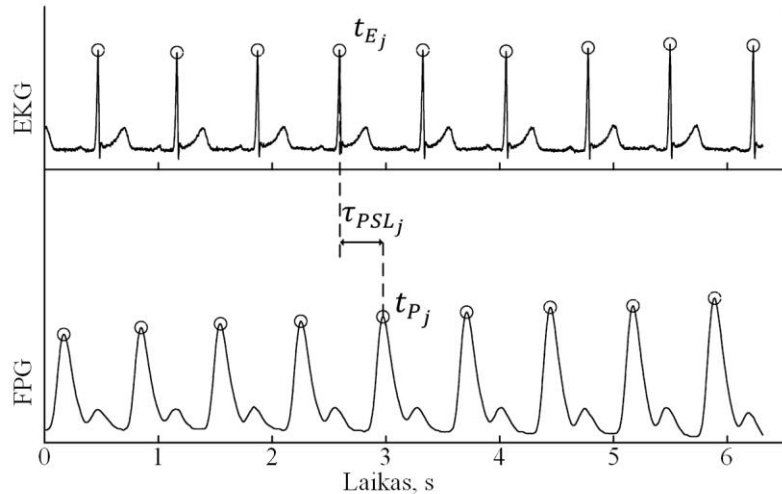


1.4 pav. Dviejų širdies ciklų FPG signalo morfologija. Adaptuota iš [25]

1.2.2. Širdies ritmo variabilumo ir pulso variabilumo parametrai

Širdies susitraukimą atitinka R dantelis (t_{E_j}), esantis EKG signale. Laiko intervalai tarp vienas po kito einančių R dantelių gali būti panaudoti naujam signalui suformuoti, kuris atspindi širdies ritmo variabilumą per tam tikrą laiką. Šis signalas vadinamas širdies ritmo variabilumu (ŠRV). FPG signalo atveju, širdies susitraukimą paprastai atitinka maksimali pulso bangos amplitudė (t_{P_j}) [9].

Pulso variabilumo (PV) signalas sudarytas iš laiko intervalų, kurie žymi laiko tarpą tarp maksimalių, vienas po kito einančių, pulso bangos amplitudės taškų. Pagrindinis skirtumas tarp ŠRV ir PV yra laiko intervalas, reikalingas pulso bangai nusklinti iki FPG signalo registravimo pozicijos. Šis laiko intervalas vadinamas pulso bangos sklidimo laiku (PSL). Paprastai šis laikas išmatuojamas tarp R dantelio ir pulso bangos maksimalios amplitudės vertės. Pulso bangos sklidimo laiko įvertinimo pavyzdys pateiktas 1.5 paveiksle. PSL priklauso nuo arterijų sienelių savybių bei kraujo spaudimo. PV signalą įtakoja PSL pokyčiai [9].



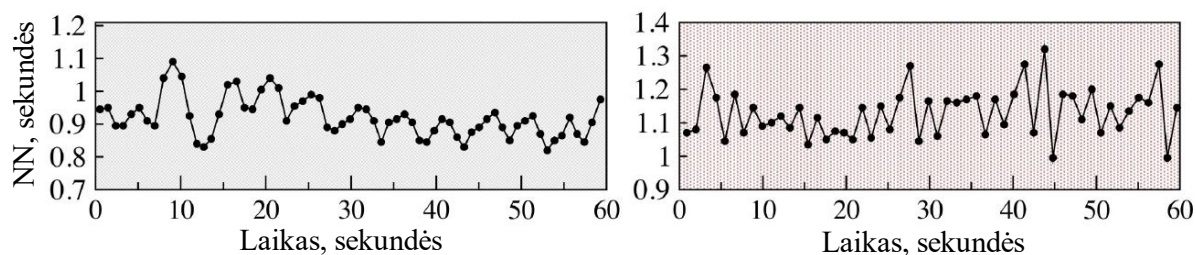
1.5 pav. Pulso bangos sklidimo laiko pavyzdys. Adaptuota iš [9]

Moksliniuose tyrimuose teigiama, kad širdies veiklą galima analizuoti naudojant PV signalą. Nepriklausoma nuo laiko (angl. *time-invariant*) analizė rodo aukštą koreliaciją (daugiau nei 0,97) tarp ŠRV ir PV signalų. Laiko ir dažnio srities analizė atskleidžia, kad abiejų signalų laiko ir dažnio spektrai pasižymi aukšta tarpusavio koreliacija ($0,99 \pm 0,01$) [9] [8].

Didelis FPG signalo trūkumas yra jautrumas judesio artefaktams. Judesio artefaktai kyla tiek dėl paciento judėjimo, tiek dėl pačio FPG jutiklio nestabilumo. Judesio artefaktai yra vienas didžiausių trūkumų, apribojančių FPG signalo pritaikymo galimybes [9].

Sveikiems asmenims trumpalaikės širdies ritmo fluktuacijos atsiranda dėl širdies ritmo ir kvėpavimo sąveikos, kurią papildomai moduliuoja PNS. Šios trumpalaikės širdies ritmo fluktuacijos paprastai vadinamos sinusinio kvėpavimo ritmo aritmija. Sveikiems asmenims sinusinės kvėpavimo aritmijos dažnis yra 0,15 – 0,40 Hz ribose. Už širdies ritmo kitimą šiose dažnio ribose labiausiai atsakinga PNS [27]. Todėl klasikiniai trumpalaikio (aukšto dažnio) širdies ritmo pokyčių matai, laikomi širdies ir PNS sąveiką apibūdinančiais parametrais.

ŠRV signalas, kuris yra moduluojamas PNS, savo dinamika skiriasi nuo ŠRV signalo, kurio PNS nemoduliuoja. Esant PNS moduliacijai, širdies ritmas kinta palaipsniui, perėjimai tarp širdies ritmo greitėjimo ir lėtėjimo epizodų yra retesni. Širdies ritmo pagreičio ženklo pokyčiai vyksta rečiau. Tuo tarpu, kai širdies ritmas yra nemoduluojamas PNS, pastebimas dažnas pokytis tarp širdies ritmo padidėjimo ir sumažėjimo (dažniau kinta širdies ritmo pagreičio ženklas). Išskirtiniais atvejais širdies ritmo pagreičio ženklas kinta kiekvieno širdies susitraukimo metu [10]. Pavyzdys pateiktas 1.6 paveiksle. Kairėje paveikslėlio pusėje pateiktas sveiko paciento ŠRV signalas, o dešinėje sergančio vainikinių arterijų liga. Galima pastebėti, kad paciento, sergančio vainikinių arterijų liga, ŠRV signalas pasižymi aštresniais pikais, tai pat dažniau keičiasi širdies ritmo pagreičio ženklas.



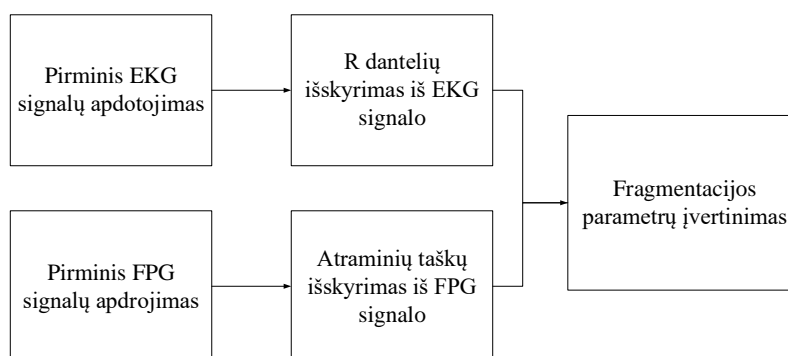
1.6 pav. Sveiko paciento ŠRV signalas kairėje, o sergančio vainikinių arterijų liga dešinėje. Adaptuota iš [10]

Pastebėta, kad PNS įtaka sinusiniam kvėpavimo ritmui mažėja senstant ar vystantis širdies ligoms. Dėl šios priežasties ŠRV turėtų mažėti [28]. Tyrimai atlikti sveikiems pacientams šį teiginį patvirtina [29]. Vis dėlto, kai kuriems pacientams, ypač turintiems širdies sutrikimų, trumpalaikis širdies ritmo kitimas (variabilumas) išauga [30] [31] [32]. Tai prieštarauja anksčiau išsakytai idėjai, kad su amžiumi ar esant širdies ligoms PNS įtaka mažėja. ŠRV dažnis turėtų sumažėti. Manoma kad taip yra todėl, kad už išaugusį ŠRV atsakinga nebe PNS. Dėl šios priežasties klasikiniai ŠRV įvertinimo metodai gali pateikti klaidingus rezultatus. Klasikiniai metodai negali atsakyti į klausimą ar ŠRV kyla dėl PNS moduliacijos ar dėl kitų širdies problemų. Atpažinti skirtingus ŠRV moduliavimo atvejus gali būti sudėtinga, o kai kuriais atvejais neįmanoma. Tai pat reikalingas kiekybinis įvertinimas. Šiai užduočiai atlikti pasitelkiamas širdies ritmo fragmentacijos parametras [12]. ŠRV fragmentacijos parametrai buvo sėkmingai panaudoti vainikinių arterijų ligos (angl. *coronary artery disease*) diagnostikai skirtingose amžiaus grupėse ir pademonstravo geresnius rezultatus nei klasikiniai ŠRV parametrai [10].

2. Metodai

2.1. Apibendrintas širdies ritmo ir pulso ritmo fragmentacijos įvertinimo algoritmas

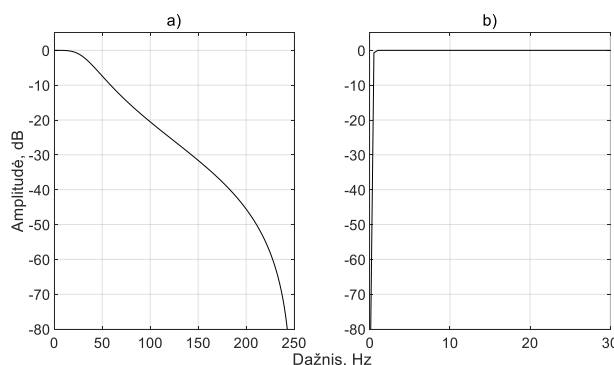
Širdies ritmo ir pulso ritmo fragmentacijos įvertinimo algoritmas sudarytas iš keleto dalių. Pirmojoje dalyje atliktas pirminis EKG ir FPG signalų apdorojimas. Šio signalų apdorojimo tikslas – pašalinti triukšmingus signalų intervalus, kurie gali įtakoti tolimesnius rezultatus. Pirminis signalų apdorojimas įgyvendintas naudojant skaitmeninius juostinius filtrus. Pirminis signalų apdorojimas išsamiau aptašytas 2.2 ir 2.4 skyreliuose. Sekančiame algoritmo etape atliktas EKG signalo R dantelių ir FPG signalo atraminių taškų aptikimas. Šiai užduočiai panaudoti metodai plačiau aptarti 2.2 ir 2.3 skyreliuose. Paskutiniame etape atliktas ŠRV ir PV signalų fragmentacijos parametrų įvertinimas ir palyginimas. Apibendrinta algoritmo blokinė diagrama pateikta 2.1 paveiksle.



2.1 pav. Apibendrinta širdies ritmo ir pulso variabilumo fragmentacijos įvertinimo algoritmo blokinė diagrama

2.2. Elektrokardiogramos apdorojimas ir R dantelių atpažinimas

EKG signalo filtravimas įgyvendintas panaudojant skaitmeninį juostinį filtrą, kurio dažnių juosta 0,4 – 35 Hz. Dažnio juosta pasirinkta atsižvelgiant į tai, kad informaciją apie širdies ritmą susitelkusi būtent šiame dažnių ruože [20]. Juostinis filtras įgyvendintas kaskadiškai sujungus žemųjų ir aukštųjų dažnių neribotos impulsinės reakcijos Batervorto (angl. *Butterworth*) filtrus. Darbe panaudotas žemųjų dažnių filtras buvo 3, o aukštųjų dažnių filtras 5 eilės. Panaudotų filtrų dažninės charakteristikos pateiktos 2.2 paveiksle. Siekiant pašalinti signalo iškraipymus, kurie kilo dėl netiesiškos fazinės charakteristikos, panaudotas tiesioginis – atbulinis (angl. *forward - backward*) filtravimo metodas.



2.2 pav. EKG signalo (diskretizacijos dažnis 500 Hz) filtravimui panaudoto juostinio filtro dažninės charakteristikos: a) žemųjų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika, b) aukštųjų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika

Siekiant visiškai pašalinti EKG signalo bazinės linijos dreifą, panaudotas kubinės interpoliacijos metodas. Kubinės interpoliacijos metodas leidžia įvertinti bazinės linijos dreifą. Bazinės linijos dreifo įvertis atimamas iš pradinio EKG signalo. Šiam metodui reikalingi atraminiai taškai, kuriais remiantis atliekamas bazinės linijos dreifo signalo įvertinimas. Paprastai atraminiu tašku pasirenkamas taškas esantis iš karto už QRS komplekso (taškas esantis ST segmente). Idėja paremta prielaida, kad EKG signalo vertė, einanti iš karto po QRS komplekso, turi būti artima nuliui. Atraminiam taškams surasti panaudotas algoritmas paremtas diskretine Vilnelių transformacija [33]. Kubinės interpoliacijos algoritmas įgyvendintas apskaičiuojant pirmąją, antrąją ir trečiąją išvestines. Pirmoji išvestinė įvertinta kaip nuolydis tarp dviejų taškų: [20].

$$y^{(1)}(t_i) \approx \frac{x(t_{i+1}) - x(t_i)}{t_{i+1} - t_i} \quad (1)$$

Atroji ir trečioji įvestinės apskaičiuotos pasitelkiant Teiloro eilutę. Antrosios $y^{(2)}$ ir trečiosios $y^{(3)}$ išvestinės išraiškos pateiktos atitinkamai 2 ir 3 lygtyse.

$$y^{(2)}(t_i) = \frac{6(y(t_{i+1}) - y(t_i))}{\Delta t_{i_1}^2} - \frac{2(2y^{(1)}(t_i) + (y(t_{i+2}) - y(t_i))/\Delta t_{i_2})}{\Delta t_{i_1}} \quad (2)$$

$$y^{(3)}(t_i) = -\frac{12(y(t_{i+1}) - y(t_i))}{\Delta t_{i_1}^3} - \frac{6(y^{(1)}(t_i) + (y(t_{i+2}) - y(t_i))/\Delta t_{i_2})}{\Delta t_{i_1}^2} \quad (3)$$

Kur $x(t_i)$ yra EKG signalo atraminiai taškai atitinkantys QRS komplekso pabaigos momentus. Metodo efektyvumui padidinti panaudota rekursinė metodika. Ši metodika, EKG signalo bazinės linijos dreifui pašalinti, plačiau aprašyta [34] straipsnyje.

EKG signale esantys R danteliai išskirti pasitelkiant metodą paremtą diskretine Vilnelių transformacija (angl. *discrete wavelet transform*) ir adaptyviu slenksčiu [35] [36]. Metodas įgyvendintas naudojant identiškus žemųjų ir aukštųjų dažnių filtrus, kurių impulsinė charakteristika baigtinė. Metodas plačiau aprašytas [33] straipsnyje.

2.3. Atraminų taškų išskyrimas iš fotopletizmografinio signalo

Autonominę nervų sistemą galimą analizuojanti naudojant PV signalą. PV signalui sudaryti reikalingi FPG signalo atraminiai taškai, kurie tinkamai atspindėtų širdies susitraukimo epizodus. Plačiai paplitęs FPG signalo atraminis taškas yra pulso bangos maksimumas (A). Mokslinėje literatūroje galima rasti ir kitų FPG signalo atraminų taškų: FPG signalo minimalus taškas (F), FPG signalo amplitudės vidurio taškas (M), FPG signalo pirmosios išvestinės pikas (Ad), liestinių susikirtimo taškas (T) [37].

FPG signalo pikas yra maksimalus taškas slenkančiame lange, kurio išraiška pateikta 4 formulėje. Lango plotis lygus medianai, kuri apskaičiuojama iš 3 paskutiniųjų pulso ritmo verčių. Išraiška pateikta 5 formulėje [37].

$$n_{A_i} = \arg \max_{n \in [n_{A_i}^d, n_{A_i}^d + \hat{m}_{AA_i}/2]} \{x(n)\} \quad (4)$$

$$\hat{m}_{AA_i} = \text{median} (n_{A_{i-4}}^d - n_{A_{i-3}}^d, n_{A_{i-3}}^d - n_{A_{i-2}}^d, n_{A_{i-2}}^d - n_{A_{i-1}}^d) \quad (5)$$

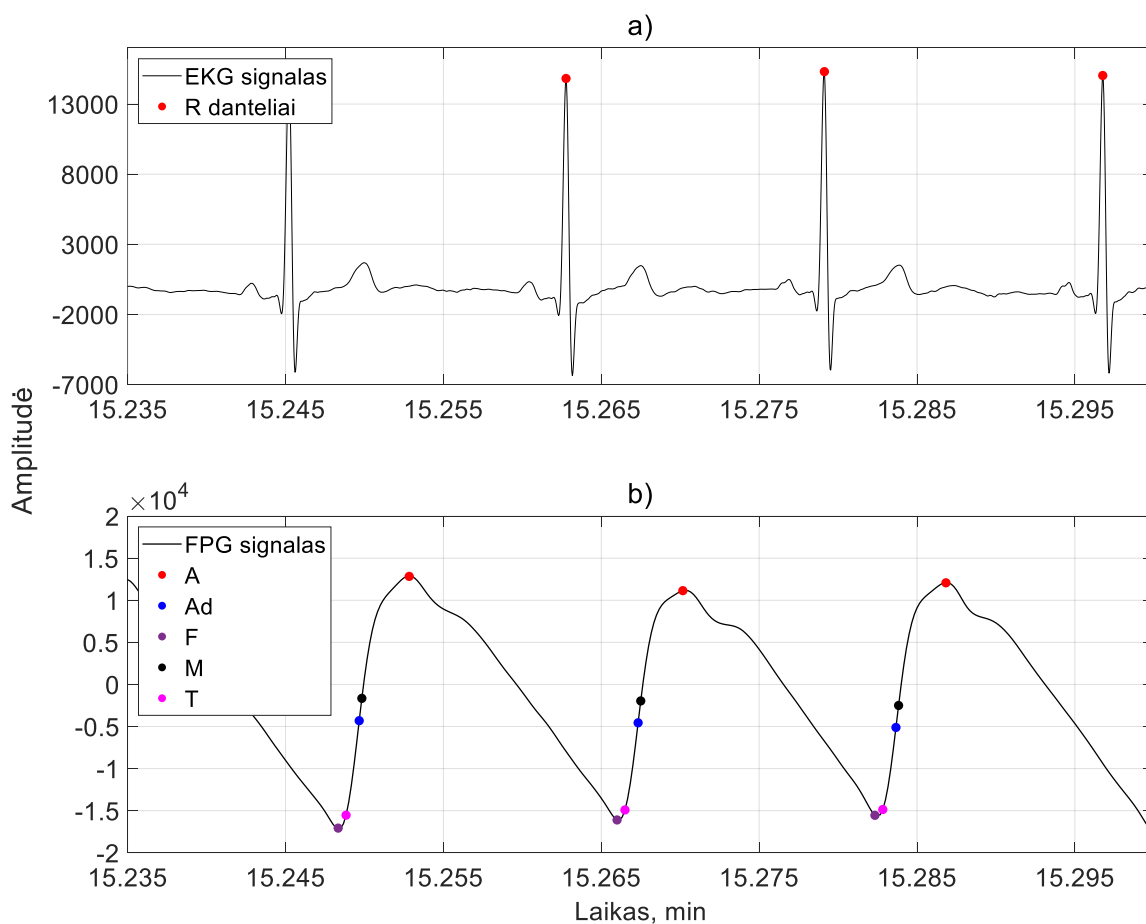
Kur $x(n)$ atitinka FPG signalo atskaitas, n_A^d - FPG signalo pirmosios išvestinės pikas. FPG signalo minimalus taškas yra minimali signalo vertė 250 milisekundžių trukmės lange. Lango pabaiga gaunama ties $n_{A_i}^d$ verte:

$$n_{F_i} = \arg \min_{n \in [n_{A_i}^d - 0.25f_s, n_{A_i}^d]} \{x(x)\} \quad (6)$$

kur f_s atitinka FPG signalo diskretizacijos dažnį. FPG signalo vidurio taškas atitinka vidurinę reikšmę tarp FPG signalo maksimalios ir minimalios reikšmės:

$$n_{M_i} = \arg \min_{n \in [n_{F_i}, n_{A_i}]} \left\{ \left| x(n) - \frac{x(n_{A_i}) + x(n_{F_i})}{2} \right| \right\} \quad (7)$$

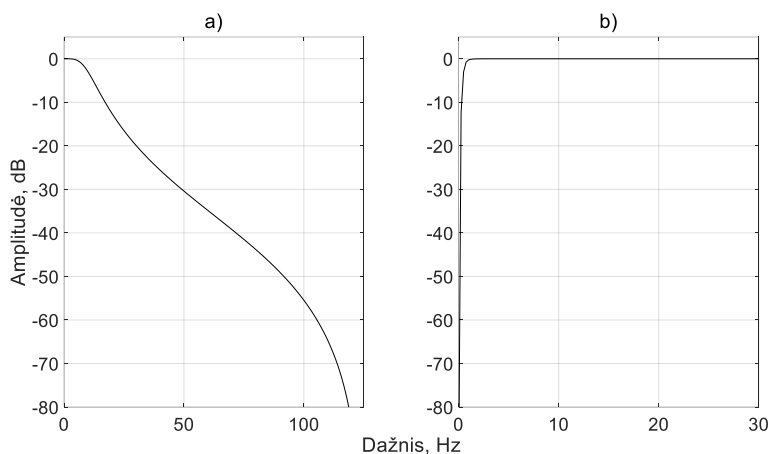
Liestinių susikirtimo taškas atitinka poziciją, kurioje susikerta liestinės apskaičiuotos iš FPG signalo minimalios vertės ir pirmosios išvestinės maksimalaus taško. Verta paminėti, kad minimalios FPG signalo vertės liestinė visada atitinka horizontalią liniją. FPG signalo ir atraminių taškų pavyzdys patektas 2.3 paveiksle, tai pat pildomai pateiktas EKG signalas ir R danteliai [38].



2.3 pav. a) EKG signalas ir R danteliai. b) FPG signalas ir atraminiai taškai: A – FPG signalo pikas, Ad – FPG signalo pirmosios išvestinės pikas, F – FPG signalo bangos minimalus taškas, M – FPG signalo amplitudės vidurio taškas, T – liestinių susikirtimo taškas. Adaptuota iš [37]

2.4. Fotopletizmografijos signalo apdorojimas

FPG signalas apdorotas skaitmeniniu juostiniu filtru. Filto pralaidos juosta 0,5 - 10 Hz. Juostinis filtras, kaip ir EKG signalo apdorojimo atvejus, įgyvendintas naudojant neribotos impulsinės reakcijos Batervorto (angl. *Butterworth*) žemųjų ir aukštųjų dažnių filtrus. Panaudoti filtrai atitinkami buvo 3 ir 5 eilės. Žemųjų ir aukštųjų dažnių filtrai sujungti kaskadiškai. Darbe panaudotų filtrų dažninės charakteristikos pateiktos 2.4 paveiksle. Šioje dalyje taip pat panaudotas tiesioginis – atbulinis (angl. *forward - backward*) filtravimo metodas.



2.4 pav. FPG signalo (diskretizacijos dažnis 250 Hz) apdorojimui panaudoto juostinio filtro dažninės charakteristikos: a) žemų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika, b) aukštųjų dažnių filtro amplitudinės dažninė charakteristika

FPG signalas pasižymi aukštu jautrumu judesio artefaktams. Šie artefaktai kyla dėl paciento judesių bei netolygaus FPG jutiklio prispaudimo prie tiriamojo odos. Dėl šių priežasčių FPG signalas praranda naudingą diagnostinę informaciją. Siekiant pašalinti triukšmingus intervalus, kurie nebetinka pulso variabilumo analizei, darbe panaudotas FPG signalo kokybės indeksas. Darbe panaudotas FPG signalo kokybės parametras Hjorth parametrais ir adaptyviu slenksčiu. FPG signalo kokybės indeksas, plačiau aprašytas [37] ir [39] straipsniuose.

2.5. Širdies ritmo fragmentacijos įvertinimo algoritmai

2.5.1. Širdies ritmo akceleracija ir deceleracija pagrįsti fragmentacijos parametrai

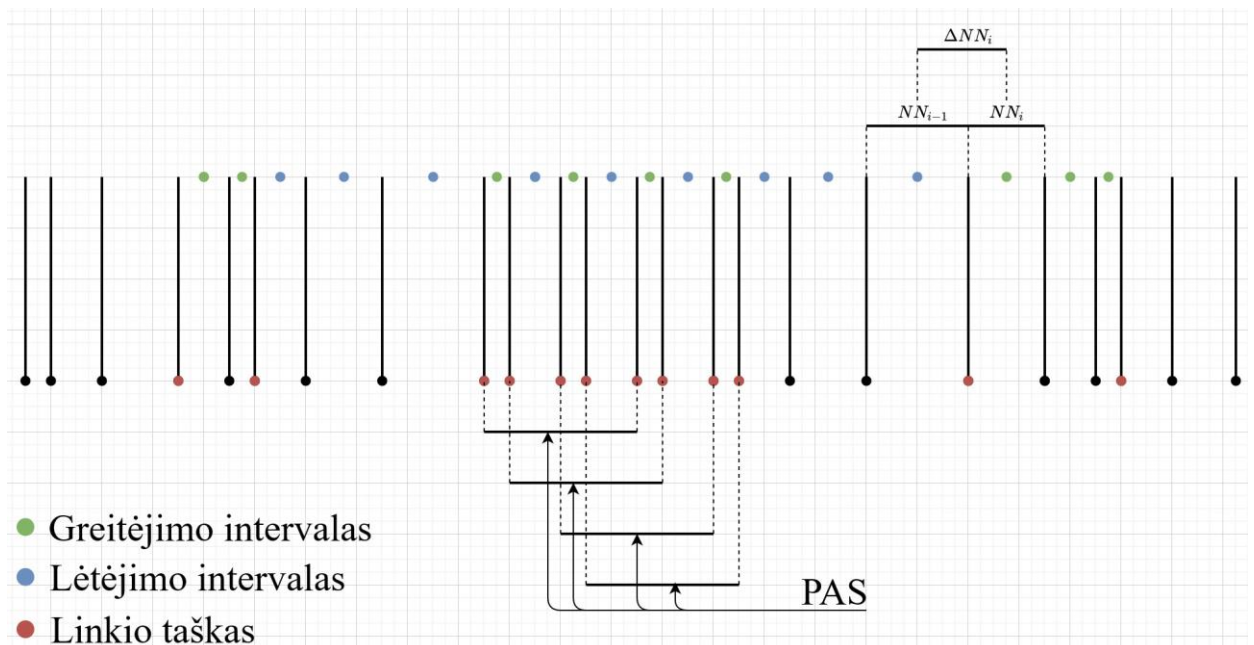
Širdies ritmas tampa fragmentuotu, kai jis viršija maksimalų ritmą, gaunamą esant įprastam širdies ir PNS ryšiui. Dar nėra visiškai aišku, kodėl širdies ritmas tampa fragmentuotu. Viena iš idėjų teigia, kad dėl padidėjusios širdies ritmo fragmentacijos atsakinga išaugusi sinusinio mazgo autonomija [40].

Širdies ritmo fragmentacijos metodo koncepcija paremta adaptyviu širdies ritmo reguliavimu. Adaptyvaus reguliavimo mechanizmas sudarytas iš dviejų tarpusavyje sąveikaujančių sistemų: neuroautonominės ir elektrofiziologinės. Neuroautonominės sistemos svarbiausia dalis PNS. Elektrofiziologinę sistemą sudaro sinusinio mazgo ląstelės. Šių sistemų darni veikla užtikrina sklandų širdies ritmo pokytį. Pagrindinė metodo idėja, kad sutrikus vienos iš šių sistemų funkcijai, atsiranda aukšto dažnio širdies ritmo fluktuacijos, kurios viršija PNS maksimalų moduliavimo dažnį. Tai lemia širdies ritmo fragmentacijos padidėjimą [8].

Širdies ritmo fragmentacijos parametrai nustatomi iš normalaus širdies ritmo laiko eilutės (ŠRV signalo). Širdies ritmo laiko serija $NN_i = (t_{N_i} - t_{N_{i-1}})$ atitinka širdies susitraukimo laiko momentus. Analizei papildomai panaudojama laiko serija tarp dviejų vienas po kito einančių NN_i intervalų, išreiškiama $\Delta NN_i = (NN_i - NN_{i-1})$. Širdies ritmo fragmentacijai įvertinti naudojami keturi parametrai:

1. PIP - nulį kertančių taškų procentinė dalis (angl. *PIP*) laiko serijoje arba kitaip linkio taškų (angl. *inflection points*) procentinė dalis. Nulį kertantis taškas gaunamas jei NN intervalų laiko serijos elementas tenkina sąlygą $\Delta NN_i \times \Delta NN_{i+1} \leq 0$. Ši išraiška reiškia, kad gaunamas širdies ritmo pagreičio ženklų pokytis.
2. IALS - atvirksčias vidutinis greitėjimo/lėtėjimo segmento ilgis (angl. *IALS*). Greitėjimo ar lėtėjimo segmentas tai seka NN intervalų tarp iš eilės einančių dviejų linkio taškų. Greitėjimo intervalas gaunamas tuomet, kai skirtumas tarp vienas po kito einančių NN intervalų < 0 . Lėtėjimo, kai skirtumas > 0 . Segmento ilgis – NN intervalų skaičius analizuojamame segmente.
3. PSS - trumpų segmentų procentinė dalis (angl. *PSS*). Segmentas laikomas trumpu jei greitėjimo ar lėtėjimo segmentas sudarytas iš trijų ar mažiau NN intervalų.
4. PAS - procentinė NN intervalų dalis, kurie yra besikeičiančiuose segmentuose (angl. *PAS*). Segmentas laikomas besikeičiančiu, jei segmentą sudaro nemažiau nei keturi NN intervalai. Šie NN intervalai sudaro ABAB modelį. A ir B reiškia širdies ritmo pagreičio ženklų pokytį.

Širdies ritmo laiko serijos pasižymintys aukštesne fragmentacija pasižymi aukštesnėmis PIP, IALS, PSS, PAS parametru vertėmis. Fragmentacijos parametru vizualizacija pateikta 2.5 paveiksle. Svarbu paminėti, kad nesinusinis širdies ritmas pasižymi aukšta fragmentacija, todėl sinusinio ritmo segmentai prasidedantys ir besibaigiantys linkio tašku pašalinami [41].



2.5 pav. ŠRV fragmentacijos parametru vizualizacija. Juodos vertikalios linijos atitinka širdies dūžius. Žalia spalva pažymėtas greitėjimo intervalas, mėlyna lėtėjimo intervalas, raudona linkio taškas. Adaptuota iš [41]

2.5.2. Simbolinė dinamika pagrįstas širdies ritmo fragmentacijos parametrizavimas

Širdies ritmo fragmentacijos simbolinis dinaminis metodas suteikia informacijos apie trumpalaikę širdies ritmo fragmentacijos struktūrą. Simbolinis dinaminis metodas paremtas 3 simbolių žemėlapiu, kuris sudarytas remiantis NN intervalų seka. Simbolių panaudojimas leidžia sumažinti informacijos kiekį ir panaikinti signale esančią informaciją, kuri nėra aktuali analizei. Tai padeda išryškinti analizei svarbias savybes. Svarbi savybė yra širdies ritmo pagreičio ženklo pokytis, tuo tarpu širdies ritmo pagreičio amplitudė nesvarbi [11].

Širdies ritmo intervalų seka konvertuojama į simbolinę seką s_i . Kur $1 \leq i \leq N$, N tai NN intervalų sekos ilgis. Konvertavimas atliekamas remiantis trimis taisyklėmis, kurios pateiktos 8 lygtyje.

$$s_i = \begin{cases} -1 & \text{jei } \Delta NN_i < 0 \\ 0 & \text{jei } \Delta NN_i = 0 \\ 1 & \text{jei } \Delta NN_i > 0 \end{cases} \quad (8)$$

Remiantis sudaryta simbolinė seka, suformuojami žodžiai $W_i = (s_i, s_{i+1}, \dots, s_{i+l-1})$, $1 \leq i \leq N - l + 1$. Jei simbolinėje sekoje yra n skaičius simbolių, tai reiškia kad gaunama n^l žodžių, kurių kiekvieno ilgis lygus l . Žodžiai gauti iš NN intervalų sekos vadinami NN žodžiais. Kadangi analizuojami trumpalaikiai širdies ritmo pokyčiai, žodžių ilgis paprastai parenkamas 4 simbolių ilgio, tačiau galimas ir kitos žodžių ilgis. 4 simbolių žodžio atveju tai atitinka apie 3 – 4 sekundžių laiko intervalą bet tai priklauso nuo širdies ritmo [11].

Suformuoti žodžiai grupuojami atsižvelgiant į perėjimą tarp vienas po kito einančių simbolių. Įvertinamas perėjimų skaičius ir tipas. Perėjimai tarp simbolių gali būti dviejų tipų. Simbolio pasikeitimas iš 1 į -1 arba atvirkščiai vadinamas aštriu linkio tašku ($\Delta NN_i \cdot \Delta NN_{i+1} < 0$). Simbolio pasikeitimas iš -1 ar 1 į 0 vadinamas švelniu linkio taškas ($\Delta NN_i \cdot \Delta NN_{i+1} = 0$, $\Delta NN_i \neq \Delta NN_{i+1}$). Aštrus linkio taškas reiškia širdies ritmo pagreičio ženklo pokytį. Kuo daugiau linkio taškų žodyje, tuo žodis labiau fragmentuotas. Žodis, kurį sudaro keturi simboliai negali turėti daugiau nei tris linkio taškus. Žodžių grupės, kurios sudarytos tik iš aštrių, tik iš švelnių, ar aštrių ir švelnių linkio taškų kombinacijų atitinkamai vadinamos W_j^H , W_j^S , W_j^M . Kur j - linkio taškų skaičius. Žodžių grupės W_j sudaromos neatsižvelgiant į linkio taškų tipą, o tik jų skaičių. Pavyzdžiui Žodis W_1 sudarytas iš W_1^H arba W_1^S . Metodo taikymo pavyzdys NN intervalų sekai pateiktas 2.6 paveiksle.

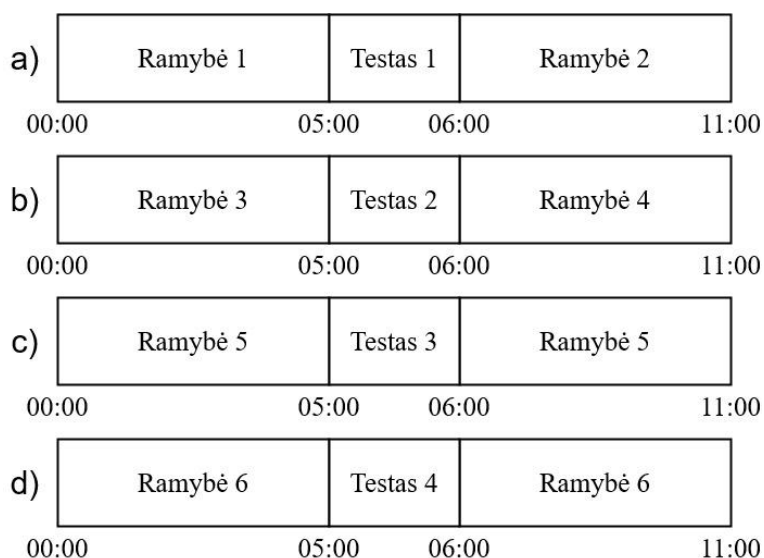
3. Duomenų bazės

3.1. Sveikų jaunų žmonių tyrimo duomenys

Sveikų jaunų žmonių tyrimo duomenų bazę sudaro signalai, kurie buvo užregistruoti 9 tiriamiesiems. Visi tyrime dalyvavę asmenys tyrimo metu buvo visiškai sveiki ir neturėjo jokių jiems žinomų sveikatos sutrikimų. Tyrime dalyvavusių asmenų amžius 21 ± 1 metai, ūgis $182 \pm 6,56$ cm, kūno masės indeksas $23,34 \text{ km/m}^2$.

Tyrimas atliktas visiems tyrime dalyvavusiems asmenims 3 kartus. Tyrimas atliktas pasitelkiant 4 skirtingus eksperimentus:

1. Eksperimentas Nr.1 - gilaus kvėpavimo testas (žr. 3.1 pav., a). Testas susideda iš gilaus kvėpavimo epizodų. Kvėpavimo dažnis 4 įkvėpimai per minutę.
2. Eksperimentas Nr.2 - dešinės rankos šaldymo testas (žr. 3.1 pav., b).
3. Eksperimentas Nr.3 - dešinės rankos okliuzijos testas (žr. 3.1 pav., c).
4. Eksperimentas Nr.4 - 30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas (žr. 3.1 pav., d).

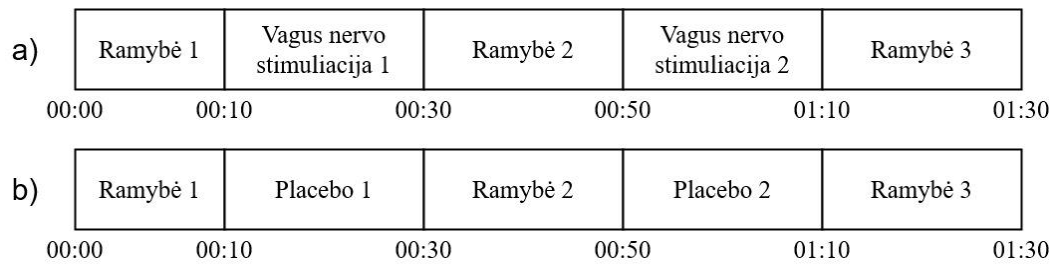


3.1 pav. Duomenų bazės duomenų registravimo protokolai: a) eksperimentas Nr. 1, b) eksperimentas Nr. 2, c) eksperimentas Nr. 3, d) eksperimentas Nr. 4

Kiekvieną eksperimentą sudarė 3 fazės: ramybė, testas, ramybė. Tyrimo protokolai pateikti 3.1 paveiksle. EKG ir FPG signalai užregistruoti prietaisu CardioLogger 6.2-1a15. EKG ir FPG signalų diskretizacijos dažniai atitinkamai 500 ir 250 Hz.

3.2. Vagus nervo stimuliacijos tyrimo duomenys

Vagus nervo stimuliacijos tyrimo duomenų bazę užregistruota bendradarbiaujant Kauno Technologijos ir Vienos technologijos universitetui. Duomenų bazę sudaro signalai, kurie buvo užregistruoti 9 tiriamiesiems. Tiriamųjų amžius 29 ± 6.97 metai, ūgis 1.73 ± 0.05 cm, kūno masės indeksas $22.34 \pm 2 \text{ km/m}^2$. Duomenų registravimo protokolai pateikti 3.2 paveiksle.



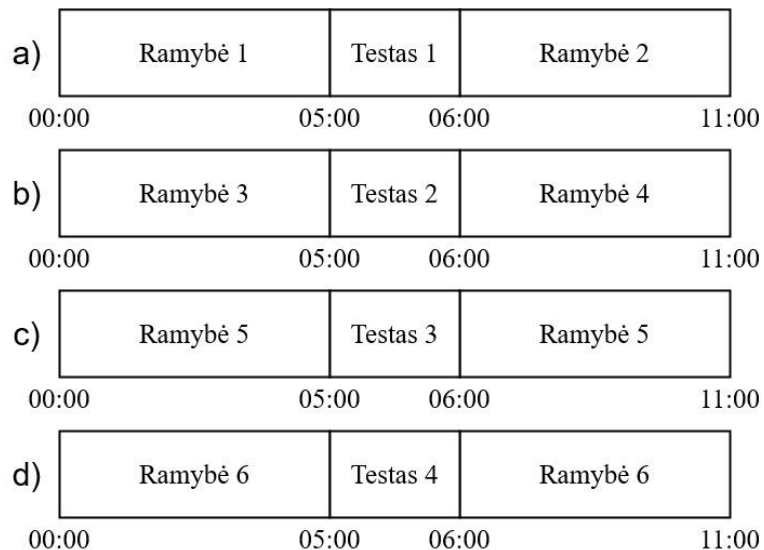
3.2 pav. Duomenų bazės protokolas. Studijos: a) vagus nervo stimuliacijos (VNS) tyrimas, b) placebo tyrimas. Placebo tyrimo metu vagus nervo stimuliacija neatlikta, tačiau pacientai apie tai neįspėti

Pacientams tyrimas atliktas 2 kartus (žr. 3.2 pav., a ir b). Pirmosios studijos metu atliktas vagus nervo stimuliacijos testas (parasimpatinės nervų sistemos). Antrosios studijos metu vagus nervo stimuliacijos testas nevykdytas, tačiau pacientas nebuvo informuotas apie stimuliacijos nebuvimą. Šis testas pavadintas placebo.

3.3. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo duomenys

Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo duomenų bazė sudaryta iš signalų, kurie buvo užregistruoti 28 savanoriams. Visi tyrime dalyvavę savanoriai buvo vyrai. Dalyvių amžius 45.8 ± 11.5 , ūgis 178.3 ± 8.5 cm, svoris 85.1 ± 14.2 kg. Tiriamieji suskirstyti i 3 grupes:

1. Pirmąją grupę sudaro 9 sveiki savanoriai.
2. Antrąją grupę sudaro 9 savanoriai. Šie savanoriai serga pirmojo tipo diabetu, tačiau jiems nėra patvirtinta kardiovaskulinė autonominė neuropatija.
3. Trečiąją grupę sudaro 10 savanorių. Šie savanoriai tai pat serga pirmojo tipo diabetu, tačiau jiems kardiovaskulinė autonominė neuropatija patvirtinta.



3.3 pav. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo protokolas: a) eksperimentas Nr. 1, b) eksperimentas Nr. 2, c) eksperimentas Nr. 3, d) eksperimentas Nr. 4

Visos 3 savanorių grupės homogeniškos amžiumi, lytimi ir kūno masės indeksu. Autonominės nervų sistemos stimuliacija atlikta pasitelkiant 4 skirtingus eksperimentus:

1. Eksperimentas Nr.1 – gilaus kvėpavimo testas. Testas susideda iš gilaus kvėpavimo epizodų (žr. 3.3 pav., a).
2. Eksperimentas Nr.2 – dešinės rankos šaldymo testas (žr. 3.3 pav., b).
3. Eksperimentas Nr.3 – dešinės rankos okliuzijos testas (žr. 3.3 pav., c).
4. Eksperimentas Nr.4 – 30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrova (žr. 3.3 pav., c).

Kiekvieną eksperimentą sudarė 3 fazės: ramybė, testas, ramybė. Visi eksperimentai atlikti tuo pačiu paros metu (8:00 – 13:00). Visi eksperimentai atlikti remiantis duomenų registravimo protokolu, kuris pateiktas 3.3 paveiksle. Visų eksperimentų bendra trukmė 50 minučių. Atskiro eksperimento trukmė 11 minučių. Pertrauka tarp kiekvieno iš eksperimentų trunka nuo 1 iki 3 minučių. Kadangi rūkymas, alkoholio ar kavos vartojimas gali turėti įtakos tyrimo rezultatams, dėl šių priežasčių visų savanorių buvo paprašyta bent 2 valandas prieš tyrimą nevirtoti kavos, alkoholio ir nerūkyti.

EKG ir FPG signalai užregistruoti prietaisu CardioLogger 6.2-1a15. EKG ir FPG signalų diskretizacijos dažniai atitinkamai 500 ir 250 Hz.

4. Rezultatai ir diskusija

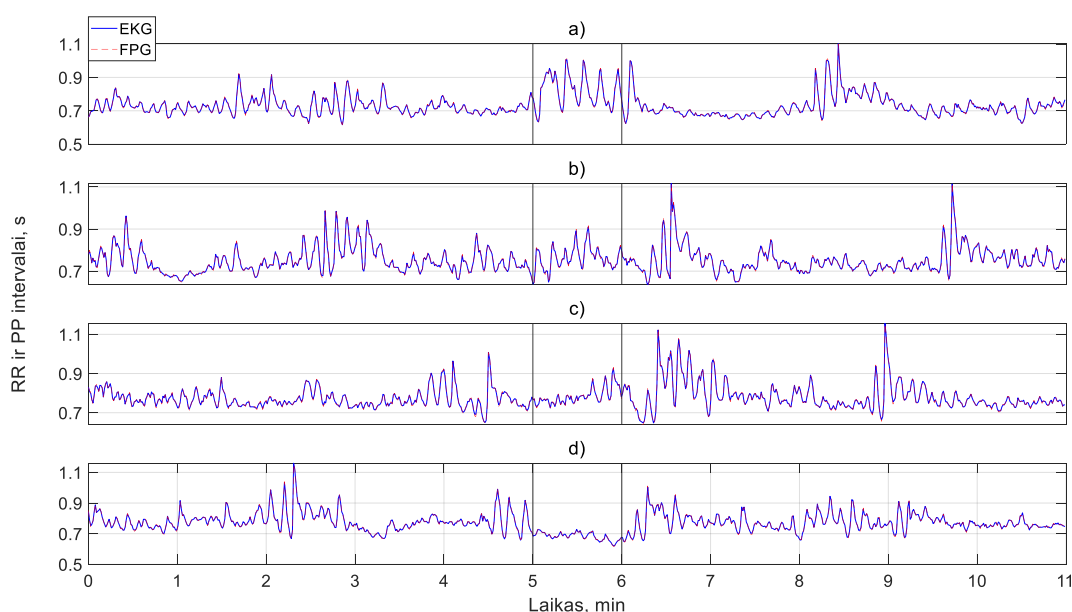
4.1. Sveikų jaunų žmonių tyrimo rezultatai ir diskusija

Literatūroje galima aptikti keletą skirtingų FPG signalo atraminių taškų: FPG signalo pulso bangos maksimalus taškas, FPG signalo pulso bangos minimalus taškas, FPG signalo amplitudės vidurio taškas, FPG signalo pirmosios išvestinės pikas, liestinių susikirtimo taškas. Siekiant nustatyti FPG signalo atraminį tašką, kuris leidžia gauti artimiausius rezultatus lyginant su atraminiu metodu, atliktas PP laiko intervalų ir atraminio signalo palyginimas. Šiame darbe atraminis metodas buvo EKG signalas ir R danteliai, todėl atraminis signalas buvo RR laiko intervalų seka. PP laiko intervalų sekos sudarytos panaudojant skirtingus FPG signalo atraminius taškus. Rezultatams įvertinti panaudotas koreliacijos koeficientas, kuris buvo apskaičiuotas tarp RR ir PP laiko intervalų sekų. Gauti rezultatai pateiki Nr. 1 lentelėje. Lentelėje pateiktas koreliacijos koeficiento vidurkis ir standartinis nuokrypis.

1 lentelė. Sveikų pacientų tyrimo koreliacijos koeficientų vidurkis ir standartinis nuokrypis

FPG signalo atraminis taškas	Koreliacijos koeficientas
FPG signalo pulso bangos maksimumas	$0,946 \pm 0,11$
FPG signalo pirmosios išvestinės pikas	$0,897 \pm 0,09$
FPG signalo minimalus taškas	$0,961 \pm 0,09$
FPG signalo amplitudės vidurio taškas	$0,966 \pm 0,086$
Liestinių susikirtimo taškas	$0,964 \pm 0,089$

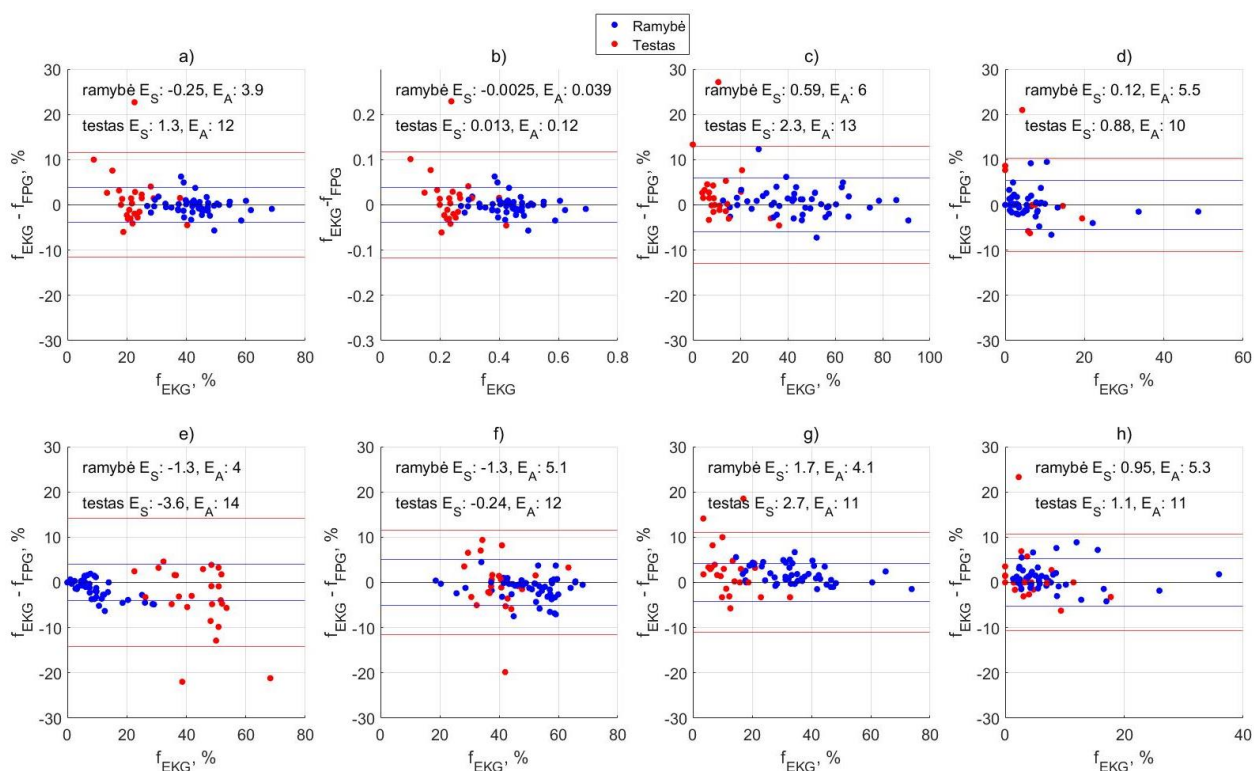
Remiantis lentelėje pateiktais rezultatais, aukščiausias koreliacijos koeficientas tarp RR ir PP laiko intervalų sekų nustatytas, kuomet PP intervalų seka sudaryta naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką ($0,966 \pm 0,086$). Tolimesniame tyrime panaudotas būtent šis FPG signalo atraminis taškas.



4.1 pav. RR ir PP laiko intervalų sekų pavyzdžiai: a) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 1 metu, b) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 2, c) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 3 metu, d) signalai užregistruoti eksperimento Nr. 4 metu. Vertikalios linijos žymi skirtingas tyrimo fazes

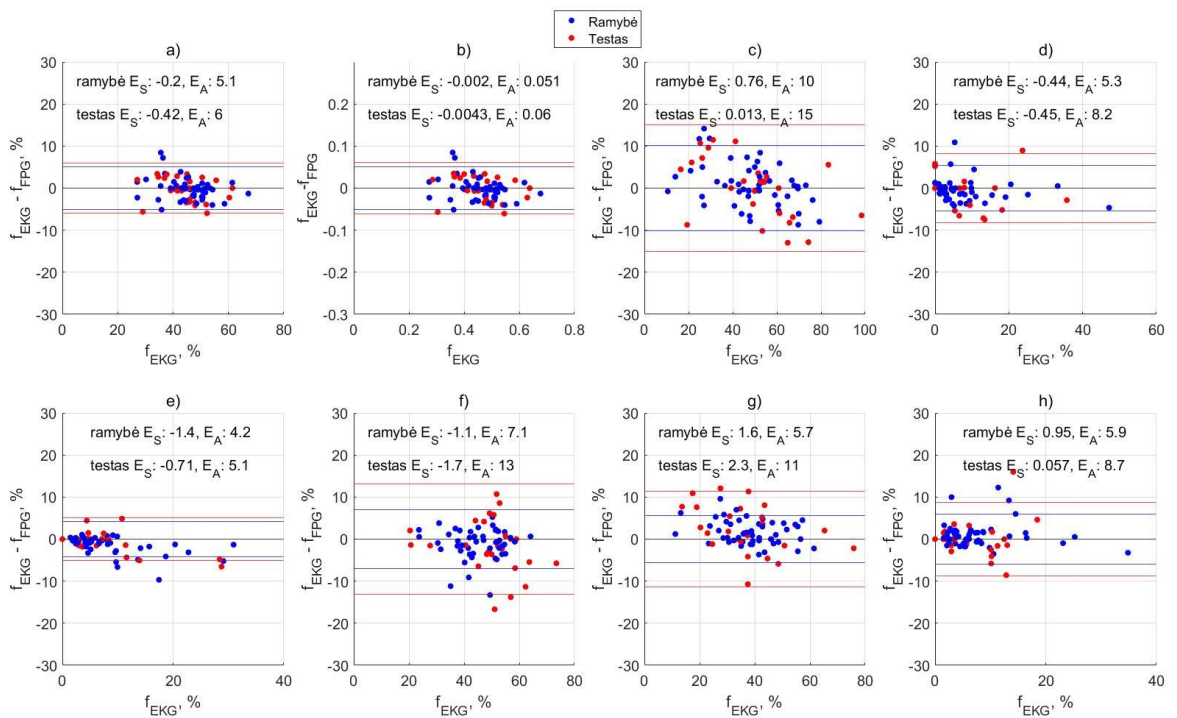
Vieno iš tiriamųjų RR ir PP laiko intervalų sekos signalo pavyzdys, apskaičiuotas 4 eksperimentų metu, pateiktas 4.1 paveiksle. PP intervalų seka sudaryta naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką. Mėlyna spalva žymi RR intervalų, o raudona PP intervalų laiko seka.

Fragmentacijos parametrai, gauti analizuojant EKG ir FPG signalus, palyginti naudojant Bland – Altman diagramas. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos visiems fragmentacijos parametrams. Fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo pateikti x ašyje (f_{EKG}). Skirtumas tarp fragmentacijos parametru, apskaičiuotų iš EKG ir FPG signalų, pateiktas y ašyje ($f_{EKG} - f_{FPG}$). Rezultatai gauti eksperimento Nr. 1 metu (gilus kvėpavimo testas) pateikti 4.2 paveiksle.



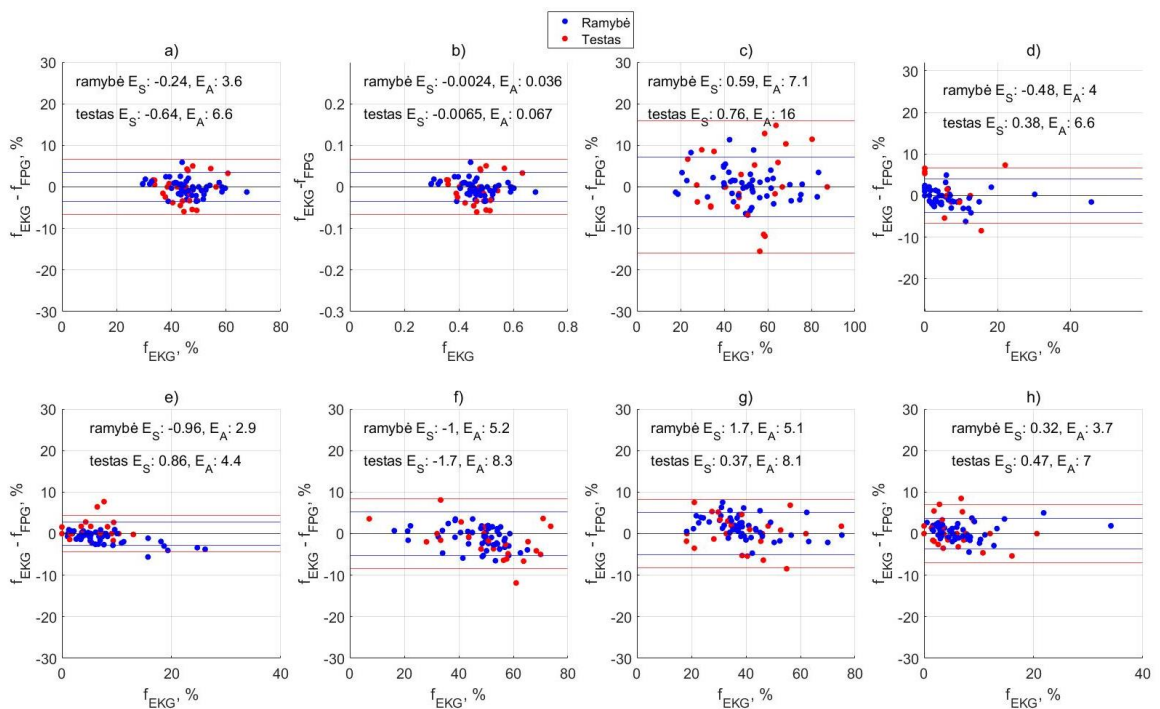
4.2 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 1 metu (gilus kvėpavimo testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 2 metu (dešinės rankos šaldymo testas) pateikti 4.3 paveiksle.



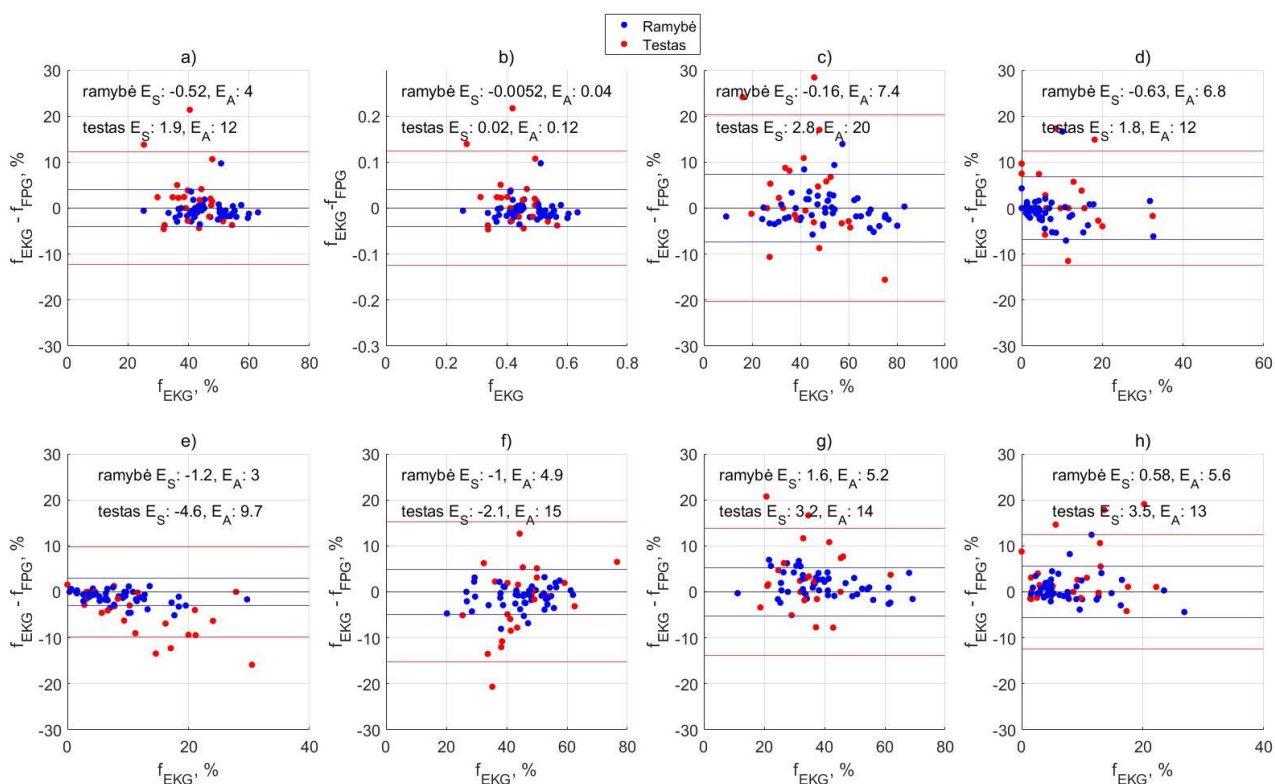
4.3 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 2 metu (dešinės rankos šaldymo testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai įvertinti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai įvertinti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 3 metu (dešinės rankos okliuzijos testas) pateikti 4.4 paveiksle.



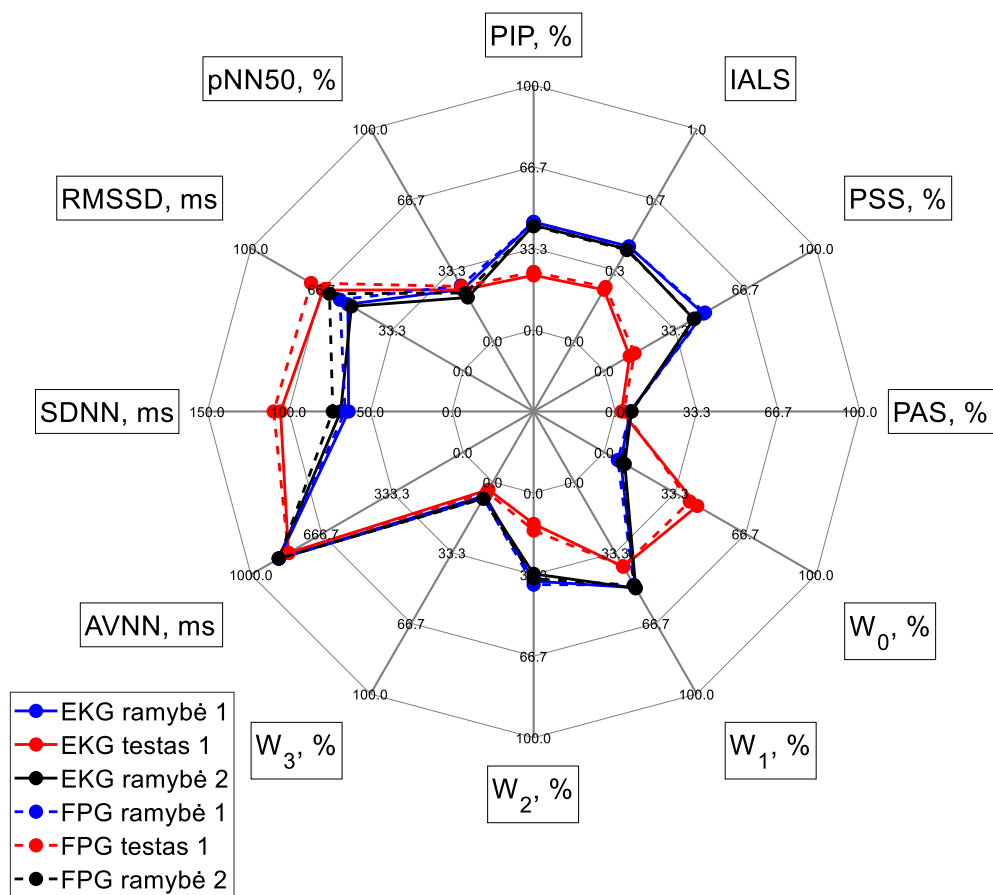
4.4 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 3 metu (dešinės rankos okliuzijos testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 4 metu (30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas) pateikti 4.5 paveiksle.



4.5 pav. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos eksperimento Nr. 4 metu (30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas). ŠRV fragmentacijos parametrai: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

ŠRV fragmentacijos parametrai nustatyti trijose tyrimo fazėse (ramybė, testas, ramybė). Papildomai nustatyti klasikiniai ŠRV parametrai (AVNN, SDNN, RMSSD, pNN50). Rezultatai gauti eksperimentas Nr. 1 metu pateikti radaro grafike (žr. 4.6 pav.). Dešinėje grafiko pusėje pateikti ŠRV fragmentacijos, o kairėje klasikiniai parametrai. Grafike atvaizduoti ŠRV parametų vidurkiai. Priede Nr. 1 pateikti likusių eksperimentų metu nustatyti parametrai. Priede pateikti ŠRV parametų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai. Raudona spalva žymi ŠRV parametrus, kurie buvo apskaičiuoti testo fazės metu. Mėlyna ir juoda spalvos žymi parametrus, kurie buvo apskaičiuoti ramybės fazių metu. Punktyrinė linija žymi ŠRV parametrus apskaičiuotus iš FPG signalo.



4.6 pav. ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai apskaičiuoti eksperimento Nr.1 metu (giliaus kvėpavimo testas). Raudona spalva pateikti parametrai apskaičiuoti testo fazės metu. Mėlyna ir juoda spalva pateikti parametrai apskaičiuoti ramybės fazės metu. Paveiksle pateikti ŠRV parametrų vidurkiai.

Punktyrinės linijos žymi parametrus įvertintus iš FPG signalo

Remiantis Bland – Altman diagramomis, didžiausias skirtumas tarp ŠRV fragmentacijos parametrų, apskaičiuotų skirtingais metodais, nustatytas eksperimento Nr. 4 metu parametrai PSS. Tai pat pastebėta, kad skirtingomis eksperimento Nr. 1 fazėmis, įvertinti parametrai PIP, IALS, PSS išsiskiria. Testo fazės metu šie parametrai sumažėjo lyginant su ramybės fazėmis. Sumažėję ŠRV fragmentacijos parametrai rodo padidėjusį parasimpatinės nervų sistemos aktyvumą. ŠRV simbolinė dinamika paremtos fragmentacijos žodžių (W_0 , W_1 , W_2 , W_3) pasiskirstymas, eksperimento Nr. 1 metu, indikavo apie mažiau fragmentuotą širdies ritmą testo fazės metu. ŠRV fragmentacijos parametrai likusių eksperimentų fazių metu (Nr. 2, Nr. 3, Nr. 4) nesiskyrė. ŠRV fragmentacijos parametrai apskaičiuoti naudojant EKG ir FPG signalus pasižymėjo artimomis vertėmis. Punktyrinė linija pažymėti ŠRV parametrai gauti iš FPG, o ištisinė linija gauti iš EKG signalo (žr. 4.6 pav.).

4.2. Vagus nervo stimuliacijos tyrimo rezultatai ir diskusija

Vagus nervo stimuliacijos tyrimo pradžioje pakartotas geriausio FPG atraminio taško įvertinimas. Šis FPG atraminis taškas buvo panaudotas tolimesniame tyrime. Šiame tyrime atraminis metodas tai pat EKG signalas ir R danteliai, todėl atraminis signalas buvo RR laiko intervalų seka. PP laiko intervalų sekos sudarytos naudojant skirtingus FPG signalo atraminius taškus. FPG atraminiai taškai, kurie buvo panaudoti tyrime paminėti 4.1 skyriuje. Rezultatams įvertinti panaudotas koreliacijos

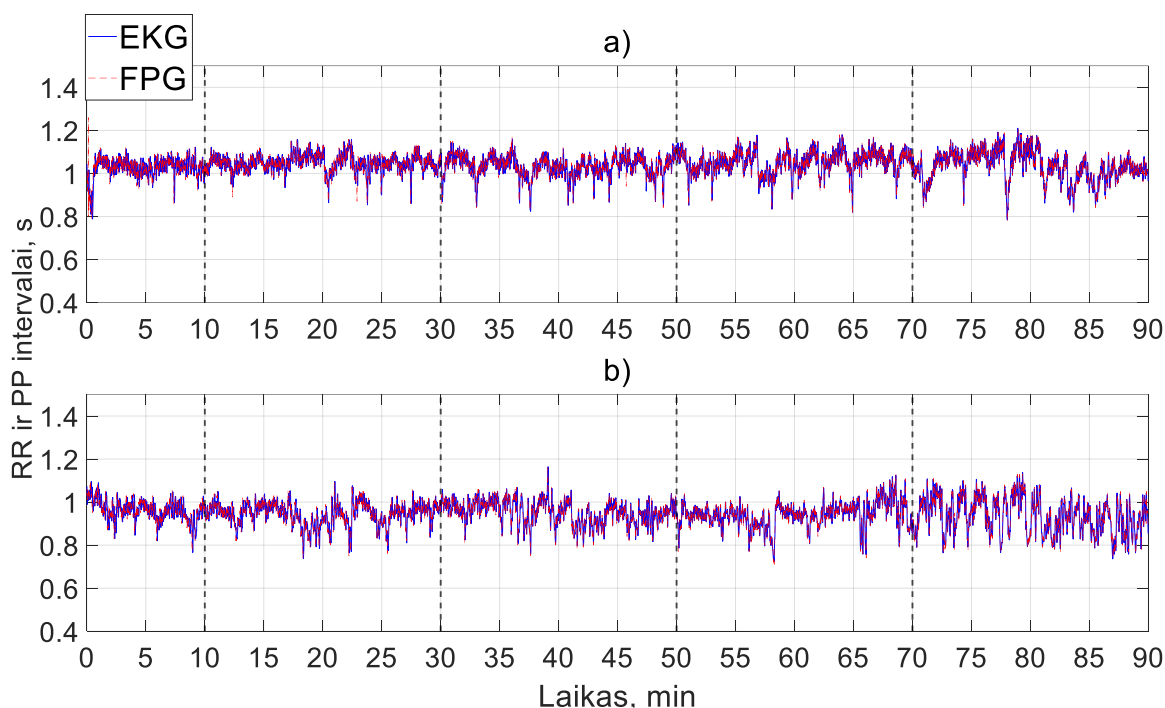
koeficientas, kuris buvo apskaičiuotas tarp RR ir PP laiko intervalų sekų. Gauti rezultatai pateikti lentelėje Nr. 2. Lentelėje pateiktas koreliacijos koeficiento vidurkis ir standartinis nuokrypis.

2 lentelė. VNS tyrimo koreliacijos koeficientų vidurkis ir standartinis nuokrypis

FPG signalo atraminis taškas	Koreliacijos koeficientas
FPG pulso bangos maksimumas	$0,906 \pm 0,111$
FPG signalo pirmosios išvestinės pikas	$0,826 \pm 0,102$
FPG signalo apatinis taškas	$0,963 \pm 0,057$
FPG signalo amplitudės vidurio taškas	$0,984 \pm 0,025$
Liestinių susikirtimo taškas	$0,983 \pm 0,028$

Remiantis lentelėje pateiktais rezultatais, aukščiausias koreliacijos koeficientas tarp RR ir PP intervalų laiko sekų gautas, kuomet PP intervalų laiko sekos signalas sudarytas naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką. Gautas koreliacijos koeficientas 0.984 ± 0.025 . Tolimesniame tyrime panaudotas būtent šis atraminis FPG signalo taškas.

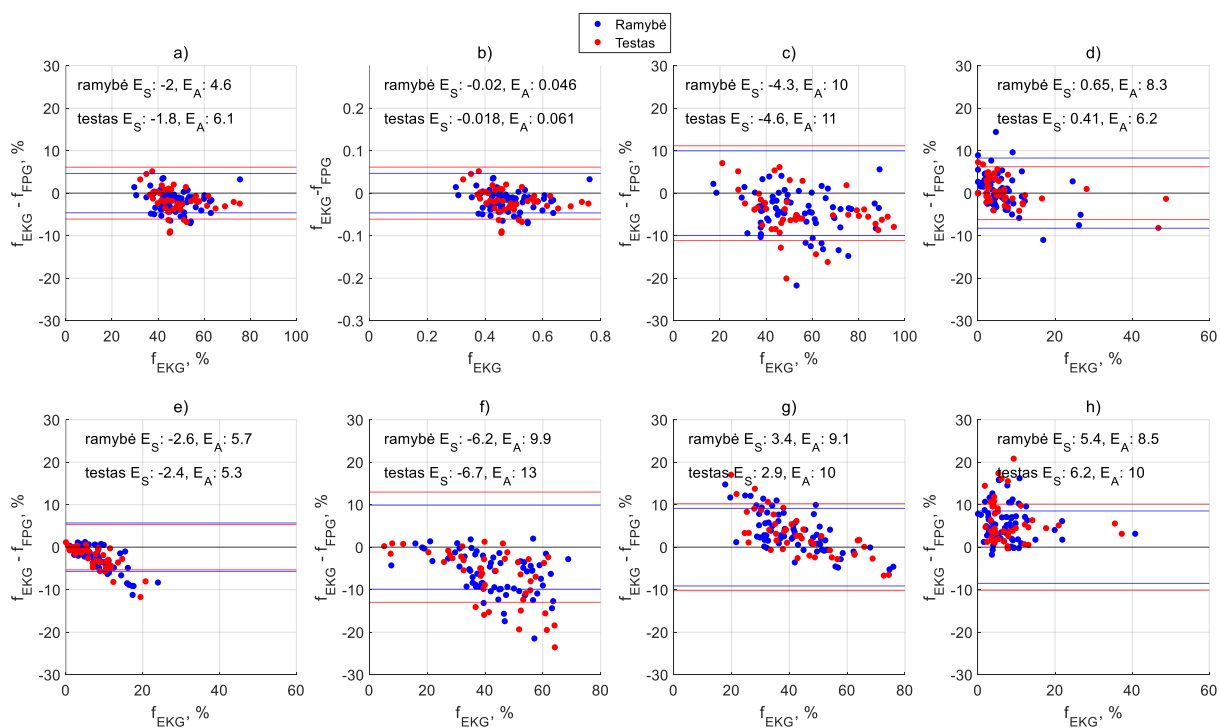
Vieno iš tiriamųjų RR ir PP intervalų laiko sekos signalo pavyzdys, užregistruotas atliekant VNS ir placebo tyrimus, pateiktas 4.7 paveiksle. PP intervalų laiko seka sudaryta naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką. Raudona spalva pažymėta RR intervalų laiko seka, mėlyna spalva pažymėta PP intervalų laiko seka. Vertikalios linijos žymi tyrimo fazes



4.7 pav. RR ir PP intervalų laiko sekos pavyzdys: a) signalai užregistruoti esant vagus nervo stimuliacijai, b) signalai užregistruoti placebo eksperimento metu. PP signalas sudarytas naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką. Juodos punktyrinės linijos žymi skirtingas tyrimo fazes. Mėlyna spalva pažymėtas signalas gautas naudojant EKG, o raudona naudojant FPG signalą

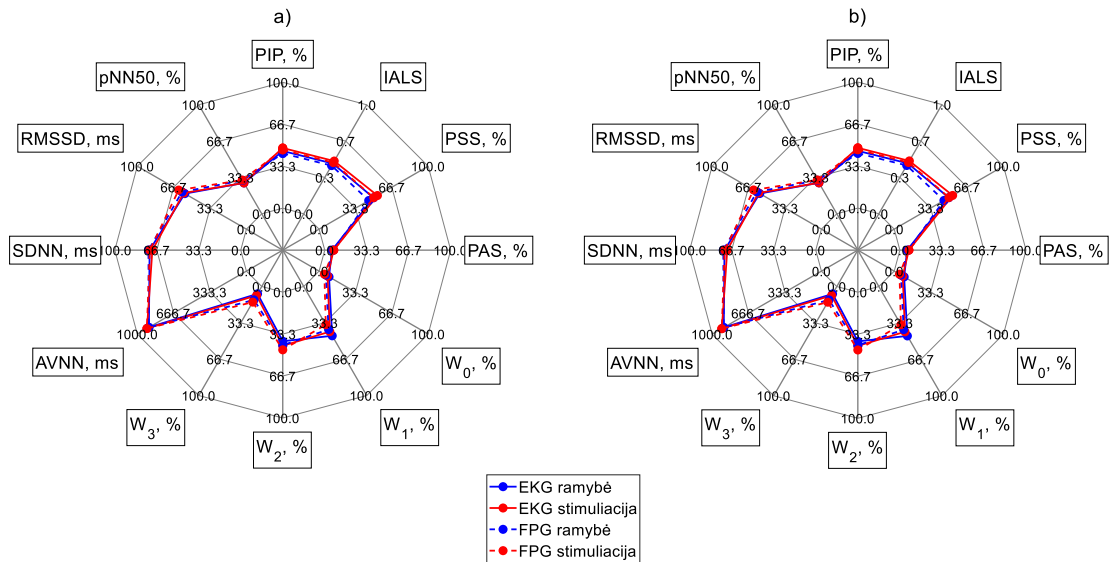
Bland – Altman diagramos įvertintos visiems fragmentacijos parametrams, siekiant palyginti ŠRV fragmentacijos parametrus apskaičiuotus iš EKG ir FPG signalų. Rezultatai pateikti 4.8 paveiksle. Paveiksle pateikti parametrai apskaičiuoti ramybės ir testo fazėse. ŠRV fragmentacijos parametrai,

apskaičiuoti naudojant EKG signalą, pateikti x ašyje (f_{EKG}). Skirtumas tarp ŠRV fragmentacijos parametru, apskaičiuotų analizuojant EKG ir FPG signalus, pateiktas y ašyje ($f_{EKG} - f_{FPG}$).



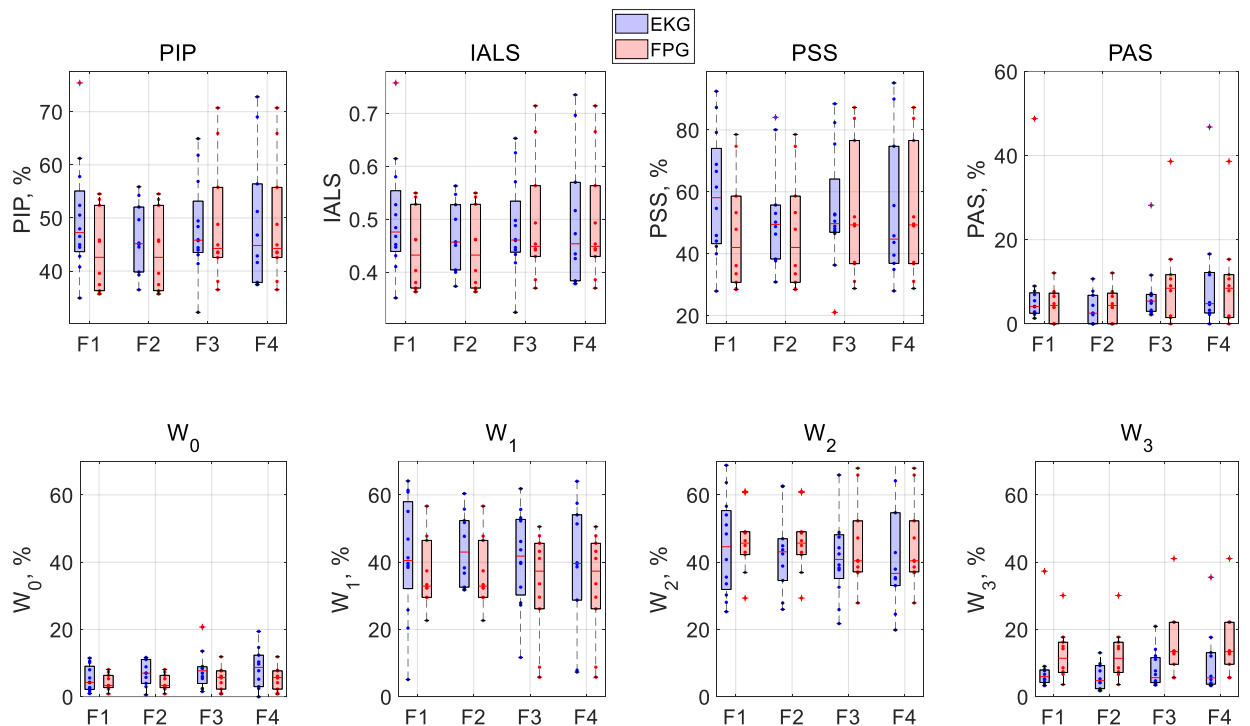
4.8 pav. ŠRV fragmentacijos parametru Bland - Altman diagrama: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Kur f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

Fragmentacijos parametru analizė atlikta 5 tyrimo fazėse (ramybė 1, stimuliacija 1, ramybė 2, stimuliacija 2, ramybė 3). Duomenų bazėje esantys signalai pakankamai ilgi (90 min), todėl pasitaikė nemažai judesio artefaktų, kurie buvo netinkami tolimesnei analizei. Dėl šios priežasties, iš kiekvienos tyrimo fazės (ramybė 1, stimuliacija 1, ramybė 2, stimuliacija 2, ramybė 3) parinktas trumpesnis signalo intervalas, neturintis triukšmingų epizodų. Papildomai užtikrinta sinchronizacija tarp EKG ir FPG signalų. ŠRV parametrai pateikti 4.9 paveiksle ir priede Nr. 2. Paveiksle pateikti ŠRV parametru vidurkiai. Priede pateikti ŠRV parametru vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai. Raudona spalva žymi ŠRV parametrus, kurie buvo apskaičiuoti stimuliacijos fazės metu. Mėlyna spalva žymi parametrus, kurie buvo apskaičiuoti ramybės fazių metu. Punktyrine linija atvaizduoti ŠRV parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo.



4.9 pav. ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai: a) rezultatai gauti VNS tyrimo metu, b) rezultatai gauti placebo tyrimo metu. Raudona spalva pažymėti rezultatai gauti stimuliacijos fazės metu. Mėlyna spalva pažymėti parametrai gauti rambės fazės metu

Norint palyginti VNS ir placebo stimuliacijos tyrimo fazes, papildomai išskirtos 4 tyrimo fazės: VNS stimuliacija Nr. 1, VNS stimuliacija Nr. 2, placebo stimuliacija Nr. 1, placebo stimuliacija Nr. 2. ŠRV fragmentacijos parametrai apskaičiuoti kiekvienai iš šių fazių, analizuojant EKG ir FPG signalus. Gauti rezultatai pateikt 4.10 paveiksle.



4.10 pav. ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3) apskaičiuoti skirtingose VNS tyrimo fazėse: F1 - VNS stimuliacija Nr. 1, F2 - placebo stimuliacija Nr. 1, F3 - VNS stimuliacija Nr. 2, F4 - placebo stimuliacija Nr. 2

Siekiant patikrinti ar fragmentacijos parametrai užregistruoti VNS simuliacijos metu skyrėsi nuo fragmentacijos parametrų užregistruotų placebo tyrimo metu, buvo atlikta ŠRV fragmentacijos parametrų statistinė analizė. Parametrai palyginti VNS stimuliacija Nr. 1 ir placebo stimuliacija Nr. 1 bei VNS stimuliacija Nr. 2 ir placebo stimuliacija Nr. 2 tyrimo fazėse. Siekiant patikrinti ar duomenys pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį atliktas Anderson – Darling testas. Gauti rezultatai parodė, kad duomenys pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį. Kadangi duomenys užregistruoti tiems patiems tiriamiesiems, atliktas porinis t-testas. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0.05$. Iškelta nulinė hipotezė - ŠRV fragmentacijos parametrai nesiskiria VNS ir placebo fazių metu. Visiems ŠRV fragmentacijos ir klasikiniams parametrų, apskaičiuotiems iš EKG ir FPG signalų, gauta p reikšmė. Rezultatai pateikti 3 lentelėje. Lentelėje pateiktos p reikšmės.

3 lentelė. VNS tyrimo statistinės analizės rezultatai

ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai	p vertė, EKG	p vertė, FPG
PIP	0,39	0,66
IALS	0,47	0,75
PSS	0,17	0,45
PAS	0,84	0,67
W ₀	0,14	0,91
W ₁	0,87	0,64
W ₂	0,43	0,55
W ₃	0,98	0,86
AVNN	0,86	0,87
SDNN	0,28	0,11
RMSSD	0,55	0,21
pNN50	0,84	0,66

Visiems tyrimo atvejams gauta p reikšmė buvo didesnė už užsibrėžtą reikšmingumo lygmenį. Todėl visais atvejais nulinė hipotezė neatmetama. Galima teigti, kad skirtumas tarp fazių (VNS ir placebo) nėra statistiškai reikšmingas. Taip galėjo nutikti dėl to, kad signalai užregistruoti sveikiems pacientams neturintiems jokių žinomų sutrikimų, VNS stimuliacijos efektas buvo per silpnas. Tai pat įtakos galėjo turėti ir tai, kad VNS ir placebo tyrimas, visiems pacientams, buvo atliekamas dideliu laiko intervalu vienas nuo kito. Signaluose pasitaikydavo triukšmingų epizodų, todėl nedidelė dalis signalų buvo neįtraukta į tyrimą.

4.3. Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo rezultatai ir diskusija

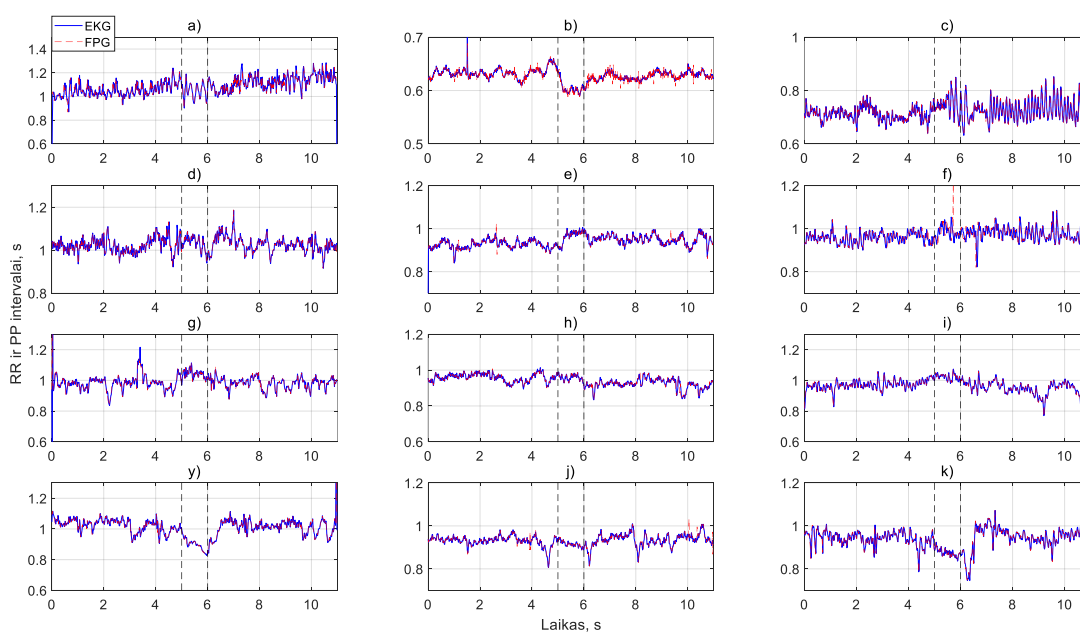
Kardiovaskuline autonomine neuropatija sergančių pacientų tyrimo pradžioje pakartotas tinkamiausio FPG atraminio taško įvertinimas. Geriausias FPG signalo atramins taškas panaudotas tolimesniame tyrime. Šiame tyrime atraminis metodas tai pat EKG signalas ir R danteliai, todėl atraminis signalas buvo RR laiko intervalų seka. PP laiko intervalų sekos sudarytos naudojant skirtingus FPG signalo atraminius taškus. FPG atraminiai taškai, kurie buvo panaudoti tyrime, paminėti 4.1 skyriuje. Rezultatams įvertinti panaudotas koreliacijos koeficientas, kuris buvo apskaičiuotas tarp RR ir PP laiko intervalų sekų. Gauti rezultatai pateikti lentelėje Nr. 4. Lentelėje pateiktas koreliacijos koeficiento vidurkis ir standartinis nuokrypis.

4 lentelė. KAN tyrimo koreliacijos koeficientų vidurkis ir standartinis nuokrypis

FPG signalo atraminis taškas	Koreliacijos koeficientas
FPG pulso bangos maksimumas	$0,901 \pm 0,111$
FPG signalo pirmosios išvestinės pikas	$0,839 \pm 0,116$
FPG signalo apatinis taškas	$0,862 \pm 0,123$
FPG signalo amplitudės vidurio taškas	$0,905 \pm 0,108$
liestinių susikirtimo taškas	$0,902 \pm 0,108$

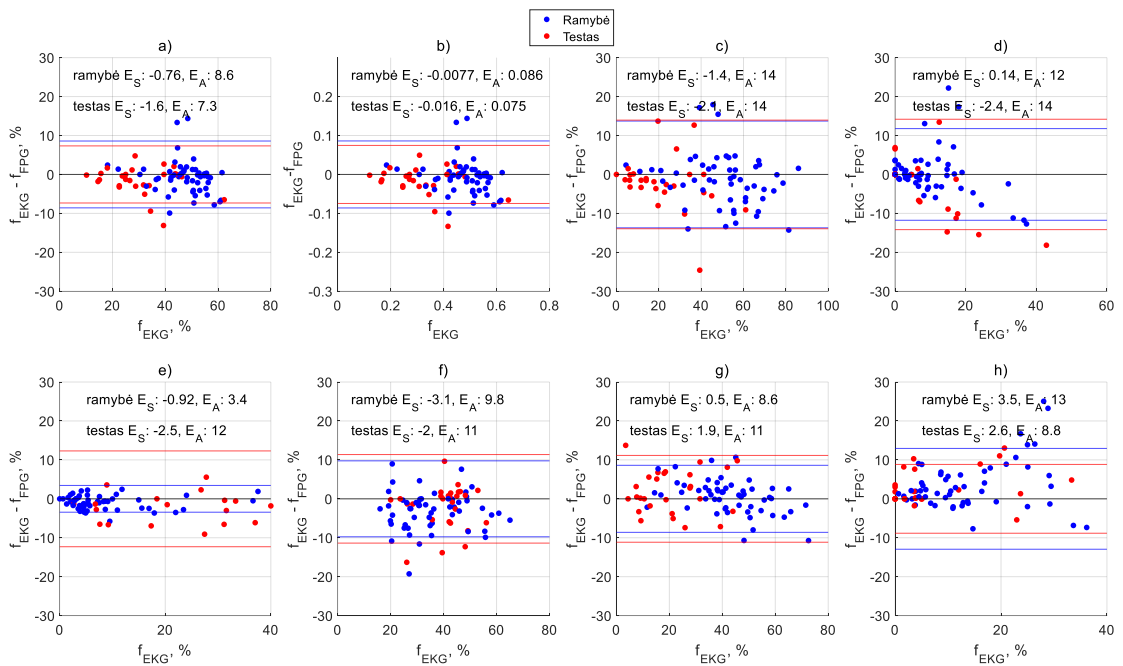
Remiantis lentelėje pateiktais rezultatais, aukščiausias koreliacijos koeficientas tarp RR ir PP intervalų laiko sekų nustatytas, kuomet PP intervalų laiko sekos signalas sudarytas naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką. Aukščiausias koreliacijos koeficiento vidurkis $0,905 \pm 0,108$. Tolimesniam tyrimui pasirinktas šis FPG signalo atraminis taškas.

Sveikų, sergančių pirmojo tipo diabetu, kuriems kardiovaskulinė autonominė neuropatija nedidžiuota, sergančių pirmojo tipo diabetu, kuriems kardiovaskulinė autonominė neuropatija didžiuota RR ir PP intervalų sekų pavyzdžiai pateikti 4.11 paveiksle. PP intervalų laiko seka sudaryta naudojant FPG signalo amplitudės vidurio tašką.



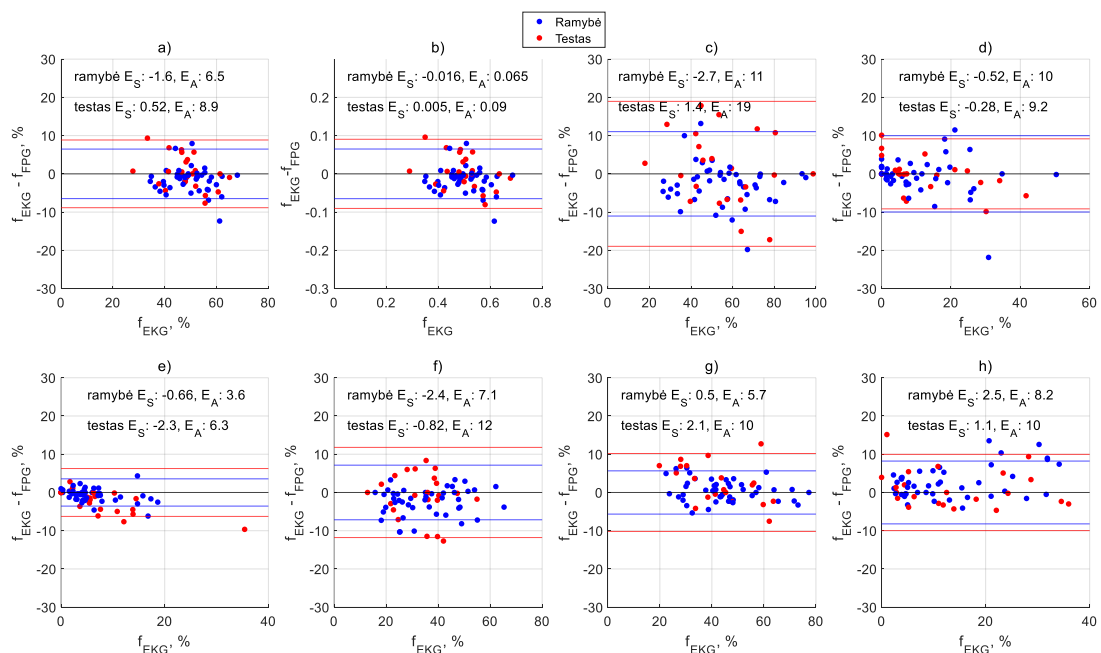
4.11 pav. Kardiovaskuline autonominė neuropatija sergančių pacientų duomenų bazės signalų pavyzdžiai. Pirmajame stulpelyje pateikti pacientų signalai, kurie serga pirmojo tipo diabetu bet jiems nėra didžiuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija (a, d, g, y), antrajame stulpelyje, kurie serga pirmojo tipo diabetu bet jiems didžiuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija (b, e, h, j), trečiajame stulpelyje sveikų pacientų signalai (c, f, i, k). Eilutėse Nr. 1 - 4 pateikti signalų pavyzdžiai užregistruoti eksperimentų Nr.1 - 4 metu

Fragmentacijos parametrai, gauti analizuojant EKG ir FPG signalus, palyginti naudojant Bland – Altman diagramas. Bland – Altman diagramos apskaičiuotos fragmentacijos parametrams. ŠRV fragmentacijos parametrai apskaičiuoti naudojant EKG signalą pateikti x ašyje (f_{EKG}). Skirtumas tarp fragmentacijos parametru apskaičiuotų naudojant EKG ir FPG signalus pateiktas y ašyje ($f_{EKG} - f_{FPG}$). Rezultatai gauti eksperimento Nr. 1 metu (gilus kvėpavimo testas) pateikti 4.12 pav. paveiksle.



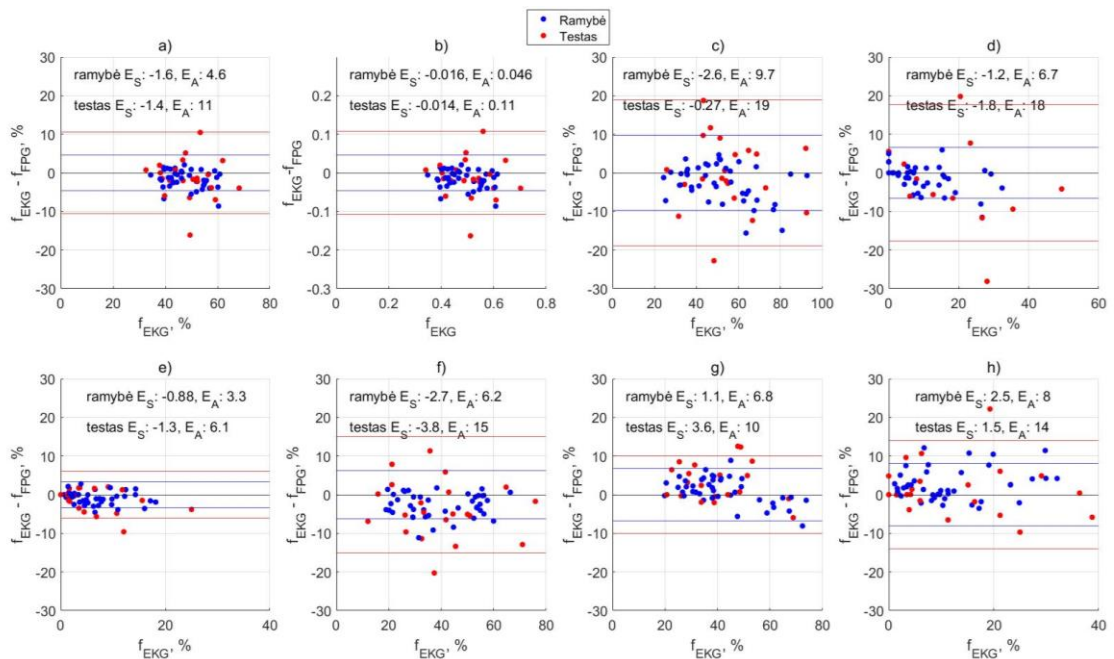
4.12 pav. Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 1 metu (gilaus kvėpavimo testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametru: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 2 metu (dešinės rankos šaldymo testas) pateikti 4.13 paveiksle.



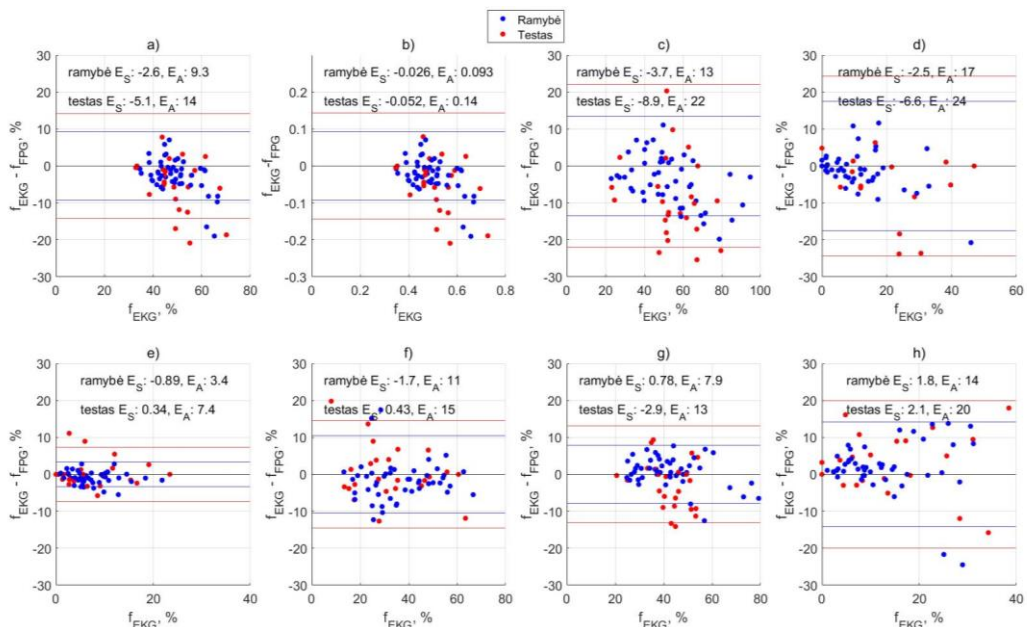
4.13 pav. Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 2 metu (dešinės rankos šaldymo testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametru: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 3 metu (dešinės rankos okliuzijos testas) pateikti 4.14 paveiksle.



4.14 pav. Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 3 metu (dešinės rankos okliuzijos testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametru: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida.

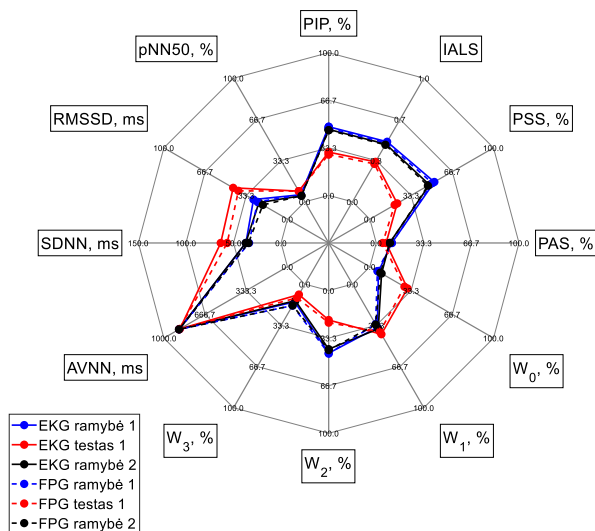
Rezultatai gauti eksperimento Nr. 4 metu (30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas) pateikti 4.15 paveiksle.



4.15 pav. Bland – Altman diagramos įvertintos eksperimento Nr. 4 metu (30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas), kiekvienam ŠRV fragmentacijos parametru: a) PIP, b) IALS, c) PSS, d) PAS, e) W_0 , f) W_1 , g) W_2 , h) W_3 . Čia f_{EKG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš EKG signalo, f_{FPG} – fragmentacijos parametrai apskaičiuoti iš FPG signalo, E_S – sisteminė paklaida, E_A – atsitiktinė paklaida

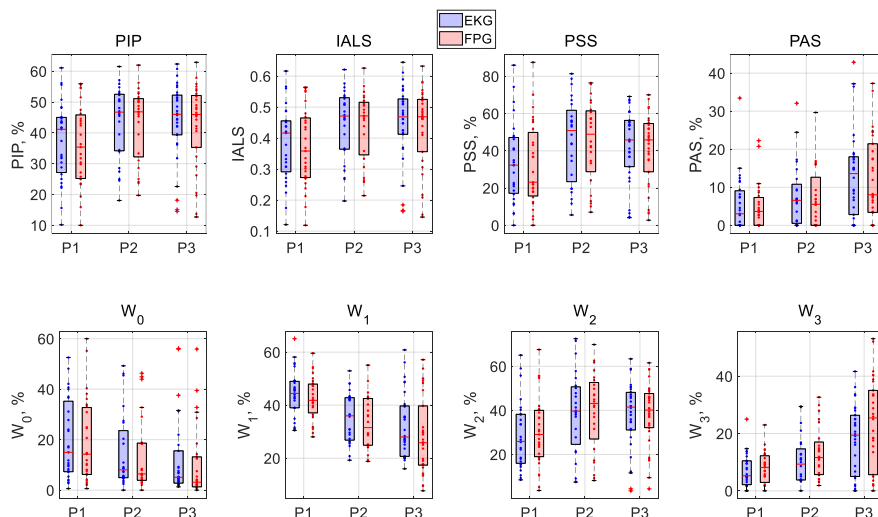
ŠRV fragmentacijos parametrai apskaičiuoti 3 tyrimo fazių metu (ramybė, testas, ramybė). Papildomai apskaičiuoti klasikiniai ŠRV parametrai (AVNN, SDNN, RMSSD, pNN50). Rezultatai

gauti eksperimento Nr. 1 metu pateikti 4.16 paveikslėlyje. Paveikslėlyje pateikti ŠRV fragmentacijos parametrų vidurkiai. Priede Nr. 3 pateikti likusių eksperimentų metu nustatyti ŠRV fragmentacijos parametrų vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai. Raudona spalva žymi ŠRV parametrus, kurie buvo apskaičiuoti testo fazės metu. Mėlyna ir juoda spalvos žymi parametrus, kurie buvo apskaičiuoti ramybės fazių metu. Punktyrinė linija žymi ŠRV parametrus apskaičiuotus iš FPG signalo.



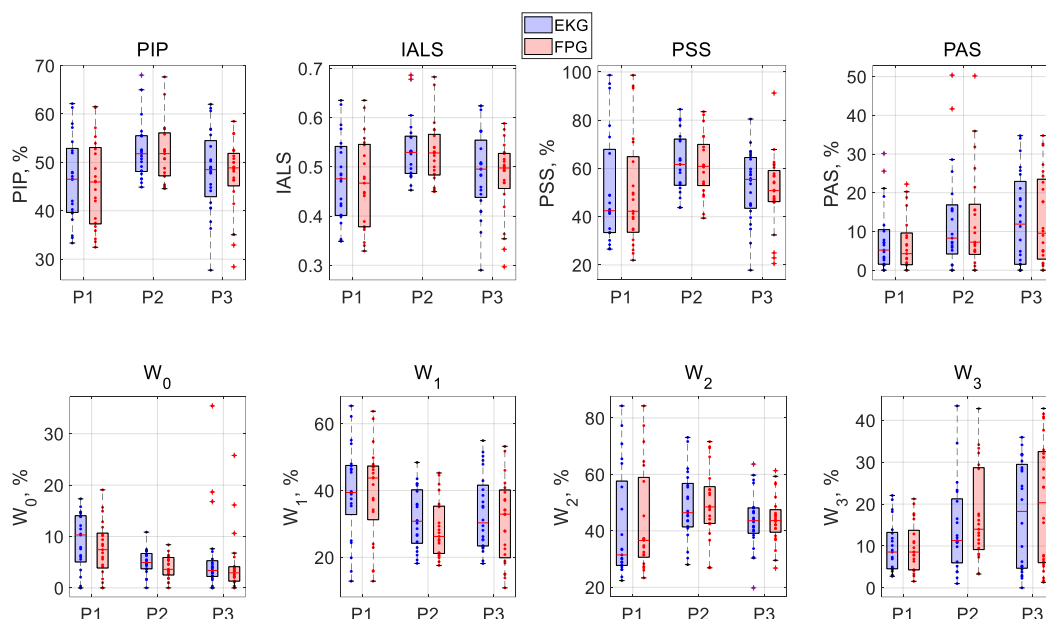
4.16 pav. ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai apskaičiuoti eksperimento Nr.1 metu. Raudona spalva žymi parametrus apskaičiuotus testo fazės metu. Mėlyna ir juoda spalva žymi parametrus apskaičiuotus ramybės fazės metu. Punktyrinė linija žymi ŠRV parametrus apskaičiuotus iš FPG signalo. Paveikslėlyje pateikti parametrų vidurkiai

Papildomai atliktas ŠRV fragmentacijos parametrų palyginimas tarp pacientų grupių. ŠRV fragmentacijos parametrai apskaičiuoti visų 3 grupių pacientams, analizuojant EKG ir FPG signalus. Rezultatai gauti eksperimento Nr. 1 (gilus kvėpavimo testas) metu pateikti 4.17 paveiksle.



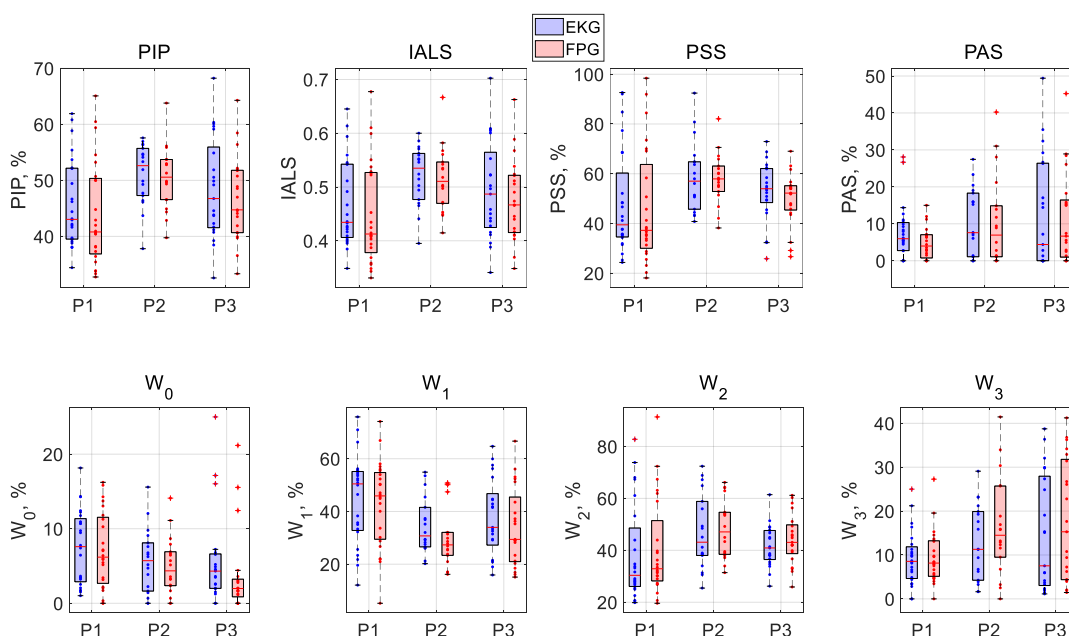
4.17 pav. ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3 .) apskaičiuoti eksperimento Nr. 1 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nedidžiaguota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems didžiaguota kardiovaskulinė autonominė neuropatija

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 2 metu (dešinės rankos šaldymo testas) pateikti 4.18 paveiksle.



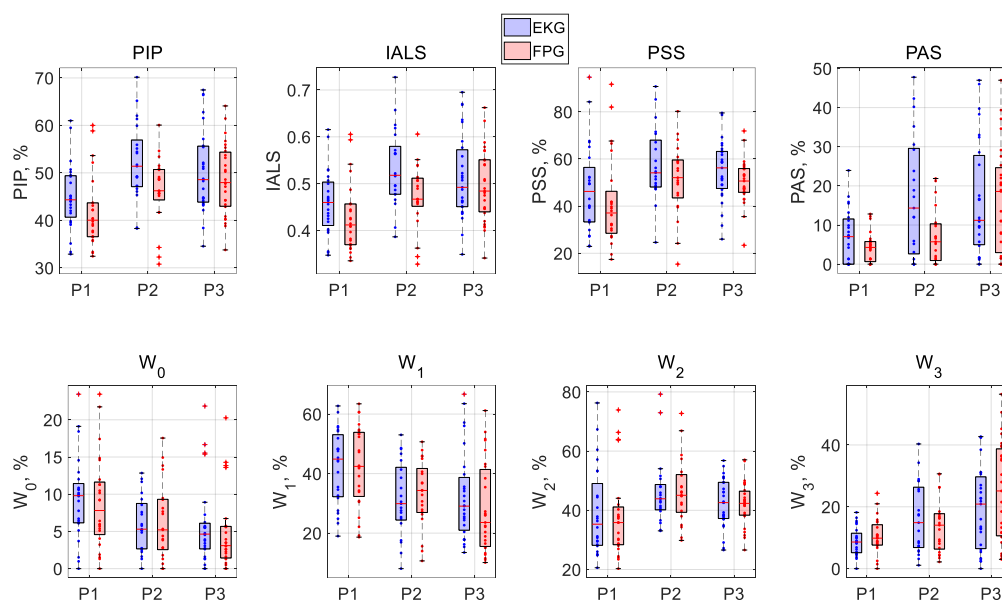
4.18 pav. ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3 .) apskaičiuoti eksperimento Nr. 2 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nediagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 3 metu (dešinės rankos okliuzijos testas) pateikti 4.19 paveiksle.



4.19 pav. ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3 .) apskaičiuoti eksperimento Nr. 3 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nediagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija

Rezultatai gauti eksperimento Nr. 4 metu (30 % maksimalios dešinės rankos jėgos apkrovos testas) pateikti 4.20 paveiksle.



4.20 pav. ŠRV fragmentacijos parametrai (PIP, IALS, PSS, PAS, W_0 , W_1 , W_2 , W_3) apskaičiuoti eksperimento Nr. 4 metu, skirtingose pacientų grupėse: P1 – sveiki pacientai, P2 – pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nediagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija, P3 - pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems diagnozuota kardiovaskulinė autonominė neuropatija

Rezultatams įvertinti atlikta statistinė analizė. Pacientų grupė, kuriai kardiovaskulinė autonominė neuropatija nediagnozuota buvo palyginta su likusiomis grupėmis: sveikų pacientų ir sergančių pacientų, kuriems kardiovaskulinė autonominė neuropatija diagnozuota. Siekiant patikrinti ar duomenys pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį, atliktas Anderson – Darling testas. Gauti rezultatai parodė, kad duomenys nėra pasiskirstę pagal normalųjį. Kadangi duomenų bazė sudaryta iš signalų užregistruotų 3 skirtingomis pacientų grupėms ir duomenys nėra pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį, pasirinktas Wilcoxon rangų sumos kriterijus (angl. *Wilcoxon rank-sum test*). Gauti rezultatai pateikti 5 lentelėje. Lentelėje pateiktos p reikšmės tarp grupių.

5 lentelė. KAN tyrimo statistinės analizės rezultatai

ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai	EKG / FPG p vertės (Diabetas be KAN - Diabetas su KAN)	p vertės EKG / FPG (Diabetas be KAN - Sveiki)
PIP	0,402 / 0,393	0,022 / 0,03
IALS	0,394 / 0,362	0,022 / 0,026
PSS	0,465 / 0,329	0,031 / 0,027
PAS	0,691 / 0,498	0,245 / 0,266
W_0	0,333 / 0,674	0,112 / 0,144
W_1	0,589 / 0,31	0,025 / 0,012
W_2	0,48 / 0,259	0,039 / 0,032
W_3	0,553 / 0,383	0,167 / 0,096
AVNN	0,002 / 0,002	0,401 / 0,372
SDNN	0,035 / 0,087	0,676 / 0,632
RMSSD	0,1 / 0,217	0,638 / 0,809
pNN50	0,049 / 0,081	0,576 / 0,489

Statistinės analizės rezultatai parodė, kad pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems nėra diagnozuota kardiovaskulinė autonominė, yra artimesni pacientams sergantiems pirmojo tipo diabetu, kuriems kardiovaskulinė autonominė neuropatija diagnozuota. Tačiau ŠRV klasikiniai parametrai parodė, kad pacientai sergantys pirmojo tipo diabetu, kuriems kardiovaskulinė autonominė neuropatija nediagnozuota artimesni sveikų pacientų grupei. Fragmentacijos parametru palyginimas su klasikineis laiko srities ŠRV parametrais parodė reikšmingus skirtumus, todėl galima teigti, kad fragmentacijos parametrai teikia papildomą diagnostinę informaciją. Tai pat pastebėta, kad žemesnės ŠRV fragmentacijos parametru vertės užfiksuotos sveikiems pacientams, lyginant su likusiomis pacientų grupėmis. Analizuojant gautus rezultatus nustatyta, kad skirtingose eksperimento Nr.1 fazėse apskaičiuoti fragmentacijos parametrai skyrėsi. Testo fazės metu fragmentacijos parametrai buvo mažesni.

Šiame tyrime koreliacijos koeficientų vidurkiai tarp RR ir PP intervalų buvo mažesni nei prieš tai buvusių tyrimų metu. Tai galėjo nutikti dėl to, kad pacientų sergančių pirmojo tipo diabetu signaluose buvo pastebimi ektopiniai pikai. Šių pikų įtaką stengiasi eliminuoti neįtraukiant intervalų į tyrimą.

Išvados

1. Literatūros analizė parodė, kad širdies ritmo fragmentacijos parametrai buvo sėkmingai panaudoti atpažįstant išeminę širdies ligą. Mūsų tyrimas taip pat atskleidė, kad fragmentacijos parametrai yra jautrūs ANS balanso pokyčiams. Didėjantis PNS aktyvumas mažina fragmentacijos parametrus. Šią išvadą pagrindžia gilaus kvėpavimo testas. Tačiau SNS aktyvumo pokyčiams fragmentacijos parametrai yra mažiau jautrūs. Tai parodė SNS aktyvumą didinantis rankos šaldymo testas. VNS stimuliacijos atveju ŠRV fragmentacijos parametrai neparodė reikšmingo skirtumo tarp stimuliacijos ir placebo tyrimų. Todėl nulinės hipotezės, kad ŠRV fragmentacijos parametrai nesiskiria VNS ir placebo eksperimentų metu negalima atmesti. Kardiovaskulinės autonominės neuropatijos pacientų tyrimo rezultatai leidžia daryti išvadą, kad fragmentacijos parametrų vertės, fiksuojamos sergantiems pirmojo tipo diabetu yra didesnės bei sveikiems tiriamiesiems.
2. Fragmentacijos parametrų įgyvendinimas remiasi patikimu atraminių taškų fiziologiniuose signaluose atpažinimu. Tarp ištirtų 5 metodų atraminiams taškams FPG signale atpažinti aukščiausiu koreliacijos koeficientu su EKG atraminių taškų seka pasižymėjo FPG amplitudės vidurio taškas. Šie rezultatai nesiskyrė visoms 3 duomenų bazėms ir patvirtina kitų studijų rezultatus. Gauti aukšti koreliacijos koeficientai (0,966, 0,984, 0,905) rodo FPG signalo tinkamumą fragmentacijos parametrams vertinti. Kadangi FPG signalas yra jautresnis judesio artefaktams nei EKG, rekomenduojama fragmentacijos parametrus vertinti tik statinių testų ar miego metu.
3. Širdies ritmo fragmentacijos parametrų, įvertintų remiantis EKG ir FPG signalų analize, palyginimas visų trijų duomenų bazių atveju rodo esant minimalius, todėl šie parametrai gali būti stebimi vartotojui patogesniais, ilgalaikiam dėvėjimui skirtais FPG jutikliais. Fragmentacijos parametrų palyginimas su klasikiniiais laiko srities širdies ritmo variabilumo parametrais parodė reikšmingus skirtumus, todėl galima teigti, kad fragmentacijos parametrai teikia papildomą diagnostinę informaciją.

Literatūros sąrašas

- [1] A. Timmis, N. Townsend, C. Gale, R. Grobbee, N. Maniadakis, M. Flather, E. Wilkins, L. Wright, R. Vos, J. Bax, M. Blum, F. Pinto, P. Vardas ir ESC Scientific Document Group, „European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017.,“ *European heart journal*, t. 39, nr. 7, pp. 508-579, 14 2 2018.
- [2] M. Heron, „Deaths: Leading Causes for 2016.,“ *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, t. 67, nr. 6, pp. 1-77, 20 7 2018.
- [3] T. R. Dawber, F. E. Moore ir G. V. Mann, „II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study,“ *International Journal of Epidemiology*, t. 44, nr. 6, pp. 1767-1780, 23 12 2015.
- [4] D. Mozaffarian, E. J. Benjamin ir A. S. Go, „Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association.,“ *Circulation*, t. 133, nr. 4, pp. e38-360, 2016.
- [5] D. E. Becker, „Fundamentals of electrocardiography interpretation,“ *Anesthesia progress*, t. 53, pp. 53--64, 2006.
- [6] P. A. Iaizzo, *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*, Springer Science & Business Media, 2009.
- [7] J. Allen, „Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement,“ *Physiological Measurement*, t. 28, nr. 3, 2007.
- [8] M. Elgendi, „On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals.,“ *Current cardiology reviews*, t. 8, nr. 1, pp. 14-25, 2012.
- [9] E. Gil, M. Orini, R. Bailón, J. M. Vergara, L. Mainardi ir P. Laguna, „Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions,“ *Physiological Measurement*, t. 31, nr. 9, pp. 1271-1290, 2010.
- [10] M. D. Costa, R. B. Davis ir A. L. Goldberger, „Heart rate fragmentation: A new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics,“ *Frontiers in Physiology*, t. 8, nr. MAY, pp. 1-13, 2017.
- [11] M. D. Costa, R. B. Davis ir A. L. Goldberger, „Heart rate fragmentation: A symbolic dynamical approach,“ *Frontiers in Physiology*, t. 8, nr. NOV, pp. 1-14, 2017.
- [12] M. D. Costa, S. Redline, R. B. Davis, S. R. Heckbert, E. Z. Soliman ir A. L. Goldberger, „Heart rate fragmentation as a novel biomarker of adverse cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis,“ *Frontiers in Physiology*, t. 9, nr. SEP, pp. 1-14, 2018.
- [13] R. J. Abraitis, P. Cibas, G. Gronow, A. Gutmanas, M. Illert, H. Hultborn, E. Kėvelaitis, H. Kėmmel, M. Mállyusz, R. Miliauskas, A. Skurvydas, A. Stasiulis ir H. Wiese, *Žmogaus fiziologija*, Kaunas: Kauno medicinos universiteto leidykla, 1999, p. 478.
- [14] S. Khonsary, „Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology,“ *Surgical Neurology International*, t. 8, nr. 1, p. 275, 2017.

- [15] M. J. Shen ir D. P. Zipes, „Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias,“ *Circulation Research*, t. 114, nr. 6, pp. 1004-1021, 2014.
- [16] K. E. Juhani Airaksinen, M. J. Ikaheimo, M. K. Linnaluoto, M. Niemela ir J. T. Takkinen, „Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease,“ *British Heart Journal*, t. 58, nr. 6, pp. 592-597, 1987.
- [17] S. Agashe ir S. Petak, „Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus,“ t. 14, nr. 4, 2018.
- [18] Y. Gidron, R. Deschepper, M. De Couck, J. Thayer ir B. Velkeniers, „The Vagus Nerve Can Predict and Possibly Modulate Non-Communicable Chronic Diseases: Introducing a Neuroimmunological Paradigm to Public Health,“ *Journal of Clinical Medicine*, t. 7, nr. 10, p. 371, 2018.
- [19] X. Zhou, Z. Ma, L. Zhang, S. Zhou, J. Wang, B. Wang ir W. Fu, *Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis*, t. 89, Elsevier B.V., 2016, pp. 20-25.
- [20] L. Sörnmo ir P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*, Elsevier Inc., 2005.
- [21] S. Shah, G. Gnanasegaran ir J. R. Sundberg-Cohon, Jeanette Buscombe, *The heart: Anatomy, physiology and exercise physiology*, Springer, 2009, pp. 3--22.
- [22] B. Surawicz ir T. Knilans, *Chou's Electrocardiography in Clinical Practice E-Book: Adult and Pediatric*, Elsevier Health Sciences, 2008, p. 752.
- [23] G. Walraven, *Basic arrhythmias*, Pearson Higher Ed, 2014.
- [24] R. Stojanovic ir D. Karadagic, „A LED-LED-based photoplethysmography sensor,“ *Physiological Measurement*, t. 28, nr. 6, 2007.
- [25] J. L. Moraes, M. X. Rocha, G. G. Vasconcelos, J. E. Vasconcelos Filho, V. H. C. de Albuquerque ir A. R. Alexandria, „Advances in photoplethysmography signal analysis for biomedical applications,“ *Sensors (Switzerland)*, t. 18, nr. 6, pp. 1-26, 2018.
- [26] T. Tamura, Y. Maeda, M. Sekine ir M. Yoshida, „Wearable photoplethysmographic sensors—past and present,“ *Electronics*, t. 3, nr. 2, pp. 282-302, 2014.
- [27] „Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology,“ *European heart journal*, t. 17, nr. 3, pp. 354-81, 3 1996.
- [28] J. F. Thayer, S. S. Yamamoto ir J. F. Brosschot, „The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors,“ *International Journal of Cardiology*, t. 141, nr. 2, pp. 122-131, 2010.
- [29] H. Bonnemeier, G. Richardt, J. Potratz, U. K. H. Wiegand, A. Brandes, N. Kluge ir H. A. Katus, „Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability,“ *Journal of cardiovascular electrophysiology*, t. 14, nr. 8, pp. 791-9, 8 2003.

- [30] M. A. Almeida-Santos, J. A. Barreto-Filho, J. L. M. Oliveira, F. P. Reis, C. C. da Cunha Oliveira ir A. C. S. Sousa, „Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart.,“ *Archives of gerontology and geriatrics*, t. 63, pp. 1-8.
- [31] D. Raman, F. Kaffashi, L.-Y. Lui, W. H. Sauer, S. Redline, P. Stone, P. M. Cawthon, K. L. Stone, K. E. Ensrud, S. Ancoli-Israel, K. Loparo ir R. Mehra, „Polysomnographic Heart Rate Variability Indices and Atrial Ectopy Associated with Incident Atrial Fibrillation Risk in Older Community-dwelling Men.,“ *JACC. Clinical electrophysiology*, t. 3, nr. 5, pp. 451-460, 2017.
- [32] J. Wdowczyk, D. Makowiec, M. Gruchała, D. Wejer ir Z. R. Struzik, „Dynamical Landscape of Heart Rhythm in Long-Term Heart Transplant Recipients: A Way to Discern Erratic Rhythms.,“ *Frontiers in physiology*, t. 9, p. 274, 2018.
- [33] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha ir P. Laguna, „A Wavelet-Based ECG Delineator Evaluation on Standard Databases,“ *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, t. 51, nr. 4, pp. 570-581, 2004.
- [34] C. Meyer ir H. Keiser, „Electrocardiogram baseline noise estimation and removal using cubic splines and state-space computation techniques,“ *Computers and Biomedical Research*, t. 10, nr. 5, pp. 459-470, 10 1977.
- [35] G. Chen, X. Wang ir W. Wan, „An ECG R-wave detection algorithm based on adaptive threshold,“ *IET Conference Publications*, t. 2015, nr. CP672, pp. 145-149, 2015.
- [36] Q. Qin, J. Li, Y. Yue ir C. Liu, „An Adaptive and Time-Efficient ECG R-Peak Detection Algorithm,“ *Journal of Healthcare Engineering*, t. 2017, 2017.
- [37] E. Peralta, J. Lazaro, R. Bailon, V. Marozas ir E. Gil, „Optimal fiducial points for pulse rate variability analysis from forehead and finger photoplethysmographic signals,“ *Physiological Measurement*, t. 40, nr. 2, 25 2 2019.
- [38] M. C. Hemon ir J. P. Phillips, „Comparison of foot finding methods for deriving instantaneous pulse rates from photoplethysmographic signals,“ *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, t. 30, nr. 2, pp. 157-168, 2016.
- [39] E. Gil, J. María Vergara ir P. Laguna, „Detection of decreases in the amplitude fluctuation of pulse photoplethysmography signal as indication of obstructive sleep apnea syndrome in children,“ *Biomedical Signal Processing and Control*, t. 3, nr. 3, pp. 267-277, 2008.
- [40] M. R. Boyett, H. Honjo ir I. Kodama, „The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure.,“ *Cardiovascular research*, t. 47, nr. 4, pp. 658-87, 9 2000.
- [41] W. Yiqi, „The Analysis of Heart Rate Fragmentation for Congestive Heart Failure,“ *Journal of Physics: Conference Series*, t. 1213, nr. 2, 2019.
- [42] F. Shaffer ir J. P. Ginsberg, „An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms,“ *Frontiers in Public Health*, t. 5, nr. September, pp. 1-17, 2017.

Priedai

1 priedas. Sveikų jaunų žmonių ŠRV fragmentacijos ir klasikiniai parametrai

Eksperimento numeris		Parametro pavadinimas	Ramybė EKG/ FPG	Testas EKG/ FPG	Ramybė EKG/ FPG	
Nr. 1	Fragmentacijos ŠRV parametrai	PIP (%)	44,1 ± 9,6 / 44 ± 9,3	22,3 ± 6,6 / 23,6 ± 7,7	42,8 ± 7,6 / 42,4 ± 7,5	
		IALS	0,4 ± 0,1 / 0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,1 / 0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1 / 0,4 ± 0,1	
		PSS (%)	46,7 ± 19,5 / 47,5 ± 19,2	12 ± 8,4 / 14,3 ± 9	42,2 ± 16,3 / 42,6 ± 16,1	
		PAS (%)	6,1 ± 9,9 / 6,3 ± 9,6	2,6 ± 5,1 / 3,5 ± 6,6	6,6 ± 6,8 / 6,6 ± 7,1	
		W0 (%)	7,8 ± 7,4 / 6,4 ± 6,3	43,9 ± 10,2 / 40,3 ± 9,7	9,7 ± 6,7 / 8,4 ± 5,4	
		W1 (%)	49,8 ± 12,8 / 48,6 ± 13	39,9 ± 7,5 / 39,7 ± 8,9	50,1 ± 9,4 / 48,7 ± 8,8	
		W2 (%)	36 ± 13,6 / 37,4 ± 13,3	12,6 ± 6,9 / 15,3 ± 7,6	33 ± 10,5 / 35 ± 9,6	
		W3 (%)	6,4 ± 7,1 / 7,6 ± 7,6	3,6 ± 4,3 / 4,7 ± 6	7,2 ± 5,6 / 7,9 ± 5,8	
	Klasikiniai ŠRV parametrai	AVNN (ms)	868 ± 110 / 868 ± 110	823 ± 89 / 823 ± 88	869 ± 109 / 868 ± 109	
		SDNN (ms)	63,4 ± 26,4 / 65,5 ± 26,4	105 ± 36 / 109 ± 37	68,2 ± 23,5 / 73,1 ± 26,6	
		RMSSD (ms)	54,3 ± 35,7 / 58 ± 34,9	65,9 ± 32,6 / 71,7 ± 34,4	52,6 ± 31,8 / 63 ± 41,3	
		pNN50 (%)	24,4 ± 20,9 / 26,1 ± 20,7	24,1 ± 11,8 / 25,7 ± 12,2	20,5 ± 16,8 / 22,6 ± 17,1	
	Nr. 2	Fragmentacijos ŠRV parametrai	PIP (%)	45,4 ± 8 / 45,6 ± 7,6	44,4 ± 8,5 / 43,9 ± 8,3	45,7 ± 8,1 / 45,1 ± 7,8
			IALS	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1
PSS (%)			48,2 ± 16,6 / 49,2 ± 14,9	49,5 ± 20,6 / 49,5 ± 17,8	49,2 ± 16,1 / 49,7 ± 15,3	
PAS (%)			7,4 ± 7,6 / 7,3 ± 7,8	6,6 ± 9,2 / 6,1 ± 9,2	6,9 ± 10 / 6,2 ± 9,5	
W0 (%)			8,8 ± 6,7 / 7,5 ± 5,7	7,4 ± 7,3 / 6,7 ± 6,1	7,7 ± 6,6 / 6,2 ± 5,9	
W1 (%)			44,5 ± 8,1 / 43 ± 9,2	49,6 ± 12,2 / 47,9 ± 12,4	46,1 ± 9,6 / 45,3 ± 9,8	
W2 (%)			38,8 ± 10,7 / 40,5 ± 10,2	36,4 ± 14,2 / 38,8 ± 13,1	38,7 ± 11,1 / 40,2 ± 10,8	
W3 (%)			7,9 ± 5,6 / 9,1 ± 6,4	6,5 ± 5,3 / 6,6 ± 7,2	7,5 ± 7,4 / 8,2 ± 7,6	
Klasikiniai ŠRV parametrai		AVNN (ms)	887 ± 111 / 887 ± 111	905 ± 117 / 904 ± 117	889 ± 112 / 889 ± 112	

Ekspimento numeris		Parametro pavadinimas	Ramybė EKG/ FPG	Testas EKG/ FPG	Ramybė EKG/ FPG	
		SDNN (ms)	67,1 ± 26,6 / 74,6 ± 31,7	77,2 ± 31,1 / 76,1 ± 30,6	65,9 ± 22,5 / 67,6 ± 23,5	
		RMSSD (ms)	52,6 ± 26,7 / 62 ± 32,7	65,8 ± 37,1 / 59,4 ± 31,8	55,9 ± 29,5 / 58 ± 29,8	
		pNN50 (%)	20,4 ± 14,8 / 22,6 ± 14,7	29,2 ± 19,7 / 31,7 ± 20,4	22 ± 16,3 / 24 ± 16,8	
Nr.3	Fragmentacijos ŠRV parametrai	PIP (%)	46,3 ± 8,1 / 45,8 ± 7,8	44,6 ± 7 / 44 ± 8	45,3 ± 7,3 / 45,3 ± 6,9	
		IALLS	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	
		PSS (%)	51,3 ± 16,1 / 51,5 ± 16	50,8 ± 16,8 / 51,6 ± 19,4	48,6 ± 14,7 / 49,6 ± 14	
		PAS (%)	6,8 ± 9,2 / 6,3 ± 8,7	3,9 ± 5,9 / 4,3 ± 6,4	5,7 ± 6,7 / 5,2 ± 7	
		W0 (%)	7 ± 6,2 / 6 ± 5,1	4,4 ± 4 / 5,3 ± 4,9	7,9 ± 5,4 / 7 ± 4,8	
		W1 (%)	47 ± 12,2 / 45,6 ± 11,2	51 ± 15,6 / 49,3 ± 14,3	46,9 ± 9,5 / 46,1 ± 9,5	
		W2 (%)	39,3 ± 12,9 / 41,1 ± 11,6	39 ± 14,2 / 39,4 ± 14,3	38,6 ± 10,7 / 40 ± 10,6	
		W3 (%)	6,8 ± 6,6 / 7,2 ± 6,8	5,6 ± 5,1 / 6,1 ± 5,5	6,7 ± 4,5 / 6,9 ± 5,4	
	Klasikiniai ŠRV parametrai	AVNN (ms)	914 ± 98 / 914 ± 98	958 ± 100 / 958 ± 100	913 ± 86 / 913 ± 86	
		SDNN (ms)	71,3 ± 28,2 / 73,1 ± 28,4	61,3 ± 26,5 / 63,3 ± 26,8	78,4 ± 27,2 / 82,2 ± 30,3	
		RMSSD (ms)	60,9 ± 30,2 / 64,4 ± 30,5	60,8 ± 36,1 / 63,6 ± 35,7	60,9 ± 25,5 / 67,1 ± 32	
		pNN50 (%)	26,8 ± 18,6 / 29,7 ± 18,5	30,8 ± 23 / 32,6 ± 23,1	27,7 ± 15,4 / 30,4 ± 15,7	
	Nr. 4	Fragmentacijos ŠRV parametrai	PIP (%)	45,1 ± 6,6 / 44,8 ± 7,5	41,4 ± 7,4 / 43,3 ± 8,3	47 ± 8,6 / 46,2 ± 8,5
			IALLS	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1
PSS (%)			48,4 ± 13,6 / 49,2 ± 15,1	41,7 ± 14 / 44,5 ± 14,4	52,9 ± 18,9 / 51,7 ± 18,4	
PAS (%)			6,3 ± 7,3 / 5,8 ± 7,7	8,2 ± 8,7 / 10 ± 10,2	6,8 ± 7,1 / 6 ± 7,3	
W0 (%)			9,4 ± 4,6 / 8,1 ± 4,2	12 ± 8,5 / 7,4 ± 6,8	7,8 ± 6,9 / 6,8 ± 6,4	
W1 (%)			45,7 ± 8,7 / 44,8 ± 9,3	45,1 ± 10,9 / 43 ± 15,6	43,9 ± 10,8 / 42,8 ± 11,6	
W2 (%)			37,6 ± 10,4 / 39,3 ± 9,7	34,3 ± 9,9 / 37,5 ± 11,8	40,9 ± 14,8 / 42,4 ± 14,3	
W3 (%)			7,3 ± 5,5 / 7,8 ± 6	8,6 ± 6,5 / 12,1 ± 10,1	7,5 ± 5,2 / 8,1 ± 5,6	

Eksperimento numeris		Parametro pavadinimas	Ramybė EKG/ FPG	Testas EKG/ FPG	Ramybė EKG/ FPG
	Klasikiniai ŠRV parametrai	AVNN (ms)	885 ± 87,5 / 885 ± 87,6	754,5 ± 90,6 / 755,4 ± 88,9	887 ± 90,9 / 888,2 ± 91,3
		SDNN (ms)	77,5 ± 29,5 / 79,4 ± 30	46,4 ± 16,8 / 52,6 ± 21,7	79,7 ± 33,6 / 82,8 ± 34,4
		RMSSD (ms)	56,6 ± 29,7 / 60,9 ± 31	29,1 ± 17,6 / 31,2 ± 34,6	58,8 ± 30,8 / 64,8 ± 33,9
		pNN50 (%)	23,7 ± 16,4 / 25,7 ± 17,2	8,5 ± 10,8 / 11,1 ± 12,7	24,7 ± 16,7 / 27,3 ± 16,9

2 priedas. VNS ir placebo ŠRV fragmentacijos tyrimo rezultatai

Tyrimas		Parametro pavadinimas	Ramybė EKG / FPG	Stimuliacija EKG / FPG
VNS	Fragmentacijos parametrai	PIP (%)	49,2 ± 9,1 / 47,4 ± 9,5	50,1 ± 10,1 / 48 ± 9,6
		IALS	0,5 ± 0,09 / 0,47 ± 0,09	0,5 ± 0,1 / 0,48 ± 0,09
		PSS (%)	57,6 ± 18,3 / 53,4 ± 18,1	58,6 ± 19,8 / 53,2 ± 18,7
		PAS (%)	7,2 ± 10,3 / 7,8 ± 10,9	8,2 ± 10 / 8,8 ± 9,6
		W0 (%)	6,6 ± 4,5 / 4,4 ± 3	6,2 ± 4,8 / 4,4 ± 3,4
		W1 (%)	39,9 ± 14,4 / 33,6 ± 12,1	39,8 ± 16,2 / 33,3 ± 12,9
		W2 (%)	45,3 ± 14,3 / 48,6 ± 11,2	45,3 ± 14,6 / 47,6 ± 11,5
		W3 (%)	8,2 ± 6,8 / 13,3 ± 7,4	8,8 ± 7,4 / 14,8 ± 7,6
	Klasikiniai parametrai	AVNN (ms)	925 ± 121 / 926 ± 122	930 ± 133 / 930 ± 134
		SDNN (ms)	63,6 ± 22,6 / 65,8 ± 24,4	64,8 ± 26,3 / 64,6 ± 25,8
		RMSSD (ms)	51,1 ± 27 / 56,3 ± 33,6	53,1 ± 28,4 / 53,4 ± 25,2
		pNN50 (%)	27,2 ± 22,3 / 29,5 ± 21,1	27,4 ± 22,6 / 28,8 ± 21,2
Placebo	Fragmentacijos parametrai	PIP (%)	46,2 ± 6,7 / 44,1 ± 6,5	49,8 ± 12,5 / 47,2 ± 9,4
		IALS	0,47 ± 0,07 / 0,45 ± 0,7	0,5 ± 0,12 / 0,47 ± 0,09
		PSS (%)	51,2 ± 13,4 / 45,8 ± 13,5	55,6 ± 21,2 / 51,2 ± 19,2
		PAS (%)	6,8 ± 7,2 / 7,5 ± 6,3	11,4 ± 20 / 9 ± 9,8
		W0 (%)	9,1 ± 4,9 / 5,8 ± 3	7,3 ± 5,3 / 4,5 ± 3
		W1 (%)	43,2 ± 11,2 / 37,1 ± 11,7	39,1 ± 16,3 / 33,4 ± 12,6
		W2 (%)	39,9 ± 10,6 / 43,1 ± 8,9	42,2 ± 14,5 / 46,2 ± 10,9
		W3 (%)	7,8 ± 5,6 / 13,9 ± 7,5	11,4 ± 15,2 / 15,8 ± 9,9
	Klasikiniai parametrai	AVNN (ms)	878 ± 94 / 879 ± 94	892 ± 110 / 891 ± 110
		SDNN (ms)	67,7 ± 29,7 / 68,2 ± 28,5	77,2 ± 64,8 / 70,4 ± 30,2
		RMSSD (ms)	53,8 ± 38,9 / 55,4 ± 34,8	73,8 ± 110 / 67,9 ± 36,1
		pNN50 (%)	24,2 ± 24,5 / 26,3 ± 23,8	27,4 ± 27,5 / 26,3 ± 24,3

3 priedas. Kardiovaskuline autonominė neuropatija sergančių pacientų tyrimo rezultatai

Ekspimento numeris		Parametro pavadinimas	Ramybė EKG/ FPG	Testas EKG/ FPG	Ramybė EKG/ FPG	
Nr. 1	Fragmentacijos parametrai	PIP (%)	48,1 ± 9 / 47,2 ± 8,7	30,3 ± 11,8 / 28,7 ± 11,6	46,2 ± 9,1 / 45,7 ± 9,7	
		IALS	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,1 / 0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	
		PSS (%)	52,1 ± 18,4 / 50,5 ± 18,3	22,1 ± 15,2 / 20 ± 14,9	48,2 ± 17,3 / 46,9 ± 17	
		PAS (%)	10,9 ± 10,1 / 10,9 ± 9,4	6,9 ± 10,4 / 4,5 ± 7,3	9,3 ± 8,7 / 9,6 ± 9,4	
		W0 (%)	6,9 ± 7,4 / 6,1 ± 7,9	30,4 ± 16,5 / 27,9 ± 17,3	9,5 ± 8,5 / 8,4 ± 8,4	
		W1 (%)	35 ± 12,3 / 32,4 ± 13,5	40,5 ± 8,8 / 38,5 ± 10,8	36,1 ± 12,6 / 32,6 ± 13,4	
		W2 (%)	43,9 ± 14,1 / 44,2 ± 13,6	20,7 ± 12,4 / 22,5 ± 13,7	41,1 ± 14,3 / 41,7 ± 12,3	
		W3 (%)	14,3 ± 10 / 17,4 ± 13,6	8,4 ± 11,4 / 11,1 ± 12,9	13,3 ± 8,9 / 17,2 ± 12,2	
	Klasikiniai parametrai	AVNN (ms)	875 ± 128 / 876 ± 129	870 ± 121 / 875, ± 127	877 ± 126 / 877 ± 127	
		SDNN (ms)	37 ± 22,5 / 33,7 ± 18,2	63,5 ± 48,3 / 56,7 ± 43,8	37,2 ± 19,8 / 34,3 ± 16,3	
		RMSSD (ms)	27,5 ± 23,5 / 24,3 ± 19,9	43,9 ± 51,1 / 39,7 ± 55,9	23,1 ± 18,2 / 20 ± 12,2	
		pNN50 (%)	5,7 ± 10,6 / 5,6 ± 10,4	8,6 ± 9,4 / 8,6 ± 9,6	4,9 ± 10,6 / 4,9 ± 10,3	
	Nr. 2	Fragmentacijos parametrai	PIP (%)	49,1 ± 7,2 / 48,1 ± 7,6	48,2 ± 8,9 / 48,7 ± 8,3	50 ± 8,5 / 47,9 ± 8,6
			IALS	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1
PSS (%)			54,1 ± 17 / 52,1 ± 16,8	55,3 ± 19,1 / 56,7 ± 19,2	56,2 ± 17,8 / 52,8 ± 18,5	
PAS (%)			10,4 ± 9,7 / 10,6 ± 10,7	12,2 ± 12,5 / 12 ± 10,9	11,9 ± 13 / 10,6 ± 12,8	
W0 (%)			5,9 ± 4,9 / 5,1 ± 4,1	7,7 ± 7,7 / 5,4 ± 5,7	6,1 ± 5 / 5,5 ± 5,1	
W1 (%)			36,1 ± 13,2 / 32,8 ± 14,6	33,5 ± 10 / 32,7 ± 10,9	34,8 ± 13 / 33,4 ± 13,5	
W2 (%)			44,5 ± 14,3 / 45,3 ± 13,6	44,8 ± 15,4 / 46,9 ± 14,1	44,7 ± 14,2 / 44,9 ± 14,2	
W3 (%)			13,5 ± 10,5 / 16,8 ± 12,7	13,9 ± 11,3 / 15 ± 11,5	14,4 ± 11,1 / 16,2 ± 12,8	
Klasikiniai parametrai		AVNN (ms)	901 ± 131 / 901 ± 131	932 ± 136 / 920 ± 130	904 ± 127 / 905 ± 127	
		SDNN (ms)	39 ± 26,5 / 36,9 ± 21,9	47,4 ± 78 / 44,9 ± 28	37,5 ± 20,5 / 34,2 ± 15	

Ekspimento numeris		Parametro pavadinimas	Ramybė EKG/ FPG	Testas EKG/ FPG	Ramybė EKG/ FPG	
		RMSSD (ms)	29,1 ± 32,6 / 24,8 ± 18,1	21,7 ± 83,4 / 26,6 ± 15,7	26,8 ± 19,6 / 22,8 ± 14,4	
		pNN50 (%)	6,7 ± 12,8 / 6,7 ± 12,7	11,7 ± 13 / 8,5 ± 13,2	7 ± 13,2 / 7,2 ± 13,4	
Nr.3	Fragmentacijos parametrai	PIP (%)	48,1 ± 8 / 46,2 ± 7,8	48,8 ± 9 / 47,4 ± 10	47,9 ± 7 / 46,5 ± 6,8	
		IALS	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	
		PSS (%)	52,2 ± 18,9 / 48,5 ± 17,2	55 ± 17,2 / 54,8 ± 19	51 ± 14,9 / 49,4 ± 14,5	
		PAS (%)	10,1 ± 9,7 / 8,4 ± 9,1	11,1 ± 14,5 / 9,3 ± 14,2	8,9 ± 8,2 / 8,2 ± 6,9	
		W0 (%)	6,6 ± 5,2 / 5,6 ± 5,2	5,8 ± 6,4 / 4,5 ± 5,9	6,8 ± 4,3 / 6,1 ± 4,2	
		W1 (%)	39 ± 15 / 36,2 ± 15,6	39,2 ± 16,9 / 35,4 ± 17,6	40,3 ± 13,3 / 37,6 ± 13,5	
		W2 (%)	41,9 ± 16,2 / 43 ± 14,1	42 ± 16,3 / 45,6 ± 17,1	42,2 ± 12,4 / 43,3 ± 11,6	
		W3 (%)	12,4 ± 9,4 / 15,2 ± 10,9	13 ± 11,9 / 14,5 ± 12,9	10,7 ± 8,1 / 13 ± 9,7	
	Klasikiniai parametrai	AVNN (ms)	908 ± 133 / 909 ± 133	940 ± 130 / 943 ± 133	909 ± 131 / 909 ± 132	
		SDNN (ms)	44 ± 24,2 / 39,5 ± 18,2	41,2 ± 39,2 / 30,4 ± 15	48,2 ± 30,9 / 41,4 ± 18,9	
		RMSSD (ms)	31 ± 24,4 / 23,7 ± 15,5	34,6 ± 31,1 / 26,4 ± 15,8	32,5 ± 27,5 / 25,8 ± 15,9	
		pNN50 (%)	7,4 ± 14,1 / 7,6 ± 14,3	10,3 ± 16,2 / 9,8 ± 16	8,8 ± 14,7 / 8,9 ± 14,5	
	Nr. 4	Fragmentacijos parametrai	PIP (%)	49,1 ± 8,8 / 46 ± 7,4	49,5 ± 9,2 / 44,4 ± 9,3	48,6 ± 7,9 / 46,6 ± 7
			IALS	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1 / 0,5 ± 0,1
PSS (%)			52,5 ± 18,1 / 48,7 ± 16	54,5 ± 14,5 / 45,6 ± 16,1	52,4 ± 16,1 / 48,8 ± 14,7	
PAS (%)			11,5 ± 12 / 9,4 ± 9,9	17 ± 16,8 / 10,4 ± 13,6	12,1 ± 10,7 / 9,2 ± 8,7	
W0 (%)			7 ± 5,3 / 6,2 ± 5,2	6,9 ± 6,6 / 7,3 ± 7,5	7,3 ± 4 / 6,3 ± 4,1	
W1 (%)			36,5 ± 14 / 34,3 ± 14,8	32,5 ± 15,4 / 33 ± 15,1	37,3 ± 13,3 / 36,1 ± 14,9	
W2 (%)			43 ± 13,6 / 44 ± 12,6	42,4 ± 8,7 / 39,5 ± 9,3	42,2 ± 13,3 / 42,8 ± 12,5	
W3 (%)			13,6 ± 10,3 / 15,6 ± 11,7	18,2 ± 14 / 20,2 ± 15,7	13,2 ± 9,1 / 14,9 ± 11,3	
Klasikiniai parametrai		AVNN (ms)	882 ± 111 / 882 ± 111	809 ± 94 / 812 ± 93	890 ± 113 / 890 ± 113	

Eksperimento numeris		Parametro pavadinimas	Ramybė EKG/ FPG	Testas EKG/ FPG	Ramybė EKG/ FPG
		SDNN (ms)	41,1 ± 19,9 / 38,2 ± 18,2	37,3 ± 22,6 / 37,2 ± 33,9	47,5 ± 20,8 / 43,2 ± 17,9
		RMSSD (ms)	25,8 ± 19,6 / 22,1 ± 11,4	30,3 ± 33,5 / 24,1 ± 33,5	37,6 ± 29,4 / 36 ± 15,5
		pNN50 (%)	6,2 ± 9,4 / 6,3 ± 9,8	2,8 ± 4,2 / 2,2 ± 4,4	7 ± 9,1 / 7,1 ± 9,2