



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΡΡG ΒΙΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΨΗ
ΕΠΙΚΕΙΜΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΜΠΑΛΝΤΟΥΜΑΣ
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ, MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Μπαλντούμα Γεώργιου: 14/7/2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 785α/9-2-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Πέσχος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κυτταρική Φυσιολογία του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, επιβλέπων

Μέλη:

Κωσταράκης Παναγιώτης, Καθηγητής Ηλεκτρονικής ή και Μικροηλεκτρονικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σαρχής Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πειραματικής Φυσικής Στερεάς Κατάστασης του ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 8-3-2016

«Ανάλυση ηλεκτροκαρδιογραφημάτων στο πεδίο του "Φυσικού Χρόνου"»

Τροποποίηση θέματος: Γ.Σ. 970^α/29-06-2021

«Λήψη και επεξεργασία ppg βιοσημάτων και πρόβλεψη επικείμενων καρδιακών δυσλειτουργιών»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ Γ.Σ. 970^α/29-6-2021

1. Πέσχος Δημήτριος, Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Κωσταράκης Παναγιώτης, Ομότιμος Καθηγητής του Τμήματος Φυσικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Σαρχής Νικόλαος, Καθηγητής του Τμήματος Φυσικής του ΕΚΠΑ
4. Βαρώτσος Παναγιώτης, Ομότιμος Καθηγητής του Τμήματος Φυσικής του ΕΚΠΑ
5. Νάκα Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Τσάμης Κωσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Χριστοφιλάκης Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Φυσικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-07-2021

Ιωάννινα 13-09-2021

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και αποτελεί το επιστέγασμα της συλλογικής προσπάθειας πολλών ατόμων που θα ήθελα να ευχαριστήσω για την παρότρυνση, τις συμβουλές και την βοήθεια τους, ώστε να επιτευχθούν οι ερευνητικές επιδιώξεις και στοχεύσεις. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή Δημήτριο Πέσχο για τις υποδείξεις του και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για την ευόδωση της έρευνας. Τον Ομότιμο Καθηγητή Παναγιώτη Κωσταράκη ο οποίος με παρότρυνε να ασχοληθώ με το θέμα της διατριβής, ενώ χάρη στις εύστοχες συμβουλές και υποδείξεις του, βρήκε γρήγορα τον προσανατολισμό της. Τον Καθηγητή Νικόλαο Σαρλή για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του, καθώς επίσης για την άοκνη συμπαράσταση και ηθική υποστήριξη του. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστώ τον Ομότιμο Καθηγητή Παναγιώτη Βαρώτσο για την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπο μου, καθώς επίσης και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ευθύμιο Σκορδά για την συμβολή του στην ανάδειξη και δημοσιοποίηση των ερευνητικών αποτελεσμάτων.

Ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στον Επίκουρο Καθηγητή Βασίλειο Χριστοφιλάκη, ο οποίος με όρεξη και επιστημονικό ζήλο, στάθηκε “συνοδοιπόρος” στην ερευνητική πορεία για την θετική έκβαση της διατριβής. Στον διδάκτορα Γεώργιο Τάτση, ο οποίος με προθυμία και ανιδιοτέλεια με βοήθησε, χάρη στις πολύτιμες γνώσεις του και τις εύστοχες υποδείξεις του και στον διδάκτορα Σπύρο Χρονόπουλο για την βοήθεια του, στη δημοσίευση των ερευνητικών αποτελεσμάτων.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου, στον Καθηγητή Λάμπρο Μιχάλη, στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κατερίνα Νάκα, στον Επικουρικό Επιμελητή Β΄ ΕΣΥ, Άρη Μπεχλιούλη, για τις πολύτιμες ιατρικές υποδείξεις τους και την αμέριστη συμπαράσταση τους και στον Επίκουρο Καθηγητή Κωνσταντίνο Τσάμη για την συμμετοχή του, ως μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ αξίζουν οι “Αφανείς Ηρωίδες” της οικογένειας μου, η σύζυγο μου Κωνσταντίνα και οι τρεις κόρες μας, Λήδα-Μαρία, Έλλη και Χλόη για την υποστήριξη, υπομονή και κατανόηση τους.

Abstract

This dissertation aimed to design and implement an innovative system for receiving and processing cardiac signals based on the theory of natural time to predict sudden cardiac death (SCD). SCD is defined as sudden death in patients with cardiovascular disease and seemingly healthy individuals. Due to its indeterminate form, it is difficult to predict, so it is, to this day, the leading cause of death worldwide.

One device that could diagnose early heart disorders associated with SCD would be the electrocardiograph or ECG device. Still, due to cost, complexity and inconvenience, it is impossible to use it for long periods.

In recent years, the technology of photoplethysmography (ppg) has been developing as a non-invasive, easy to use and economical method of recording cardiac function. Its advantages have motivated us to experiment with ppg technology and to prove that if the theory of natural time is applied to our device, it can predict an impending sudden cardiac death.

The process followed to achieve our goal is divided into three stages.

First, a wireless and low-cost ppg biomarker receiving and processing system was designed and built. Also, algorithms were developed for the: (a) time detection of P and R peaks (b) the calculation of the PP and RR intervals for the ppg and ecg signal respectively.

Secondly, our ppg system was tested on patients hospitalized in the 2nd Cardiology Clinic of the University Hospital of Ioannina and on healthy individuals. At the same time, ecg signals were recorded as a control method to evaluate and confirm the accuracy of the PP intervals concerning the RR intervals of the ecg signal. The results of the complexity measures of the two groups proved that they could be successfully separated.

In the third stage and having passed about two years from the last ppg and ecg recording, six deaths of patients, were confirmed from the data kept by the Cardiology Clinic. These subjects had heart disease, which may be associated with causes of sudden cardiac death. In the ppg and ecg data of the subjects who died and in the other patients, different measures of physical time complexity were calculated, which managed to separate these two groups confirming the possibility of our innovative ppg system in SCD prediction.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η σχεδίαση και κατασκευή ενός καινοτόμου συστήματος λήψης και επεξεργασίας καρδιακών σημάτων, βασισμένο στην θεωρία του φυσικού χρόνου, δίνοντας του την ικανότητα πρόγνωσης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ).

Ο ΑΚΘ ορίζεται ως ο ξαφνικός θάνατος που συμβαίνει σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές παθήσεις αλλά και σε φαινομενικά υγιή άτομα. Λόγω της απροσδιόριστης μορφής του, είναι δύσκολη η πρόγνωση του, με συνέπεια να αποτελεί, μέχρι και σήμερα, την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως.

Μία συσκευή που θα μπορούσε να διαγνώσει πρώιμες καρδιακές διαταραχές που σχετίζονται με τον ΑΚΘ θα ήταν ο ηλεκτροκαρδιογράφος ή ecg συσκευή, αλλά εξαιτίας του κόστους, της πολυπλοκότητας και της δυσχρηστίας, είναι αδύνατη η χρήση της από τον ευρύ πληθυσμό αλλά ούτε και για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται η τεχνολογία της φωτοπληθυσμογραφίας (ppg), ως μία μη επεμβατική, εύχρηστη και οικονομική μέθοδο καταγραφής της καρδιακής λειτουργίας. Τα πλεονεκτήματά της, μας έδωσαν το κίνητρο να πειραματιστούμε με τη ppg τεχνολογία και να αποδείξουμε ότι μπορεί, εάν εφαρμοστεί στην συσκευή μας, η θεωρία του φυσικού χρόνου, να προβλέψει επικείμενο συμβάν αιφνίδιου θανάτου.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την επίτευξη του στόχου μας, χωρίζεται σε τρία στάδια.

Πρώτον, σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε ένα ασύρματο και οικονομικό σύστημα λήψης κι επεξεργασίας ppg βιοσημάτων. Επίσης, αναπτύχθηκαν αλγόριθμοι για τον χρονικό εντοπισμό των P κορυφών και τον υπολογισμό των διαστημάτων PP του ppg σήματος και αντίστοιχα, για το ecg σήμα, για τον υπολογισμό των RR διαστημάτων. Αυτά τα διαστήματα αποτέλεσαν τα στοιχεία της βάσης δεδομένων που δημιουργήσαμε και χρησιμοποιήθηκαν για την μετέπειτα μαθηματική επεξεργασία της θεωρίας του φυσικού χρόνου, προκειμένου να γίνει η παραπάνω αναφερθείσα πρόβλεψη.

Δεύτερον, το ppg σύστημα μας δοκιμάστηκε σε υποκείμενα ασθενών που νοσηλεύονταν στην Β' Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και σε υγιή άτομα. Ταυτόχρονα έγινε καταγραφή και ecg σημάτων, ως μέθοδος ελέγχου, για την αξιολόγηση και επιβεβαίωση της ακρίβειας των διαστημάτων PP ως προς τα διαστήματα RR του ecg σήματος. Τα αποτελέσματα των μέτρων πολυπλοκότητας των δύο ομάδων απέδειξαν ότι μπορούν να διαχωριστούν με επιτυχία.

Ολοκληρώνοντας την διατριβή, στο τρίτο στάδιο και έχοντας περάσει χρονικό διάστημα περίπου 2 ετών από την τελευταία ppg και ecg καταγραφή, επιβεβαιώθηκαν 6 θάνατοι ασθενών, από τα στοιχεία που διατηρεί η Καρδιολογική Κλινική. Τα υποκείμενα αυτά, αν και ήταν υπό ιατρική παρακολούθηση, όπως και οι υπόλοιποι, είχαν καρδιακά νοσήματα τα οποία μπορούν να συνδεθούν με αίτια αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Στα ppg και ecg δεδομένα των υποκειμένων που απεβίωσαν και στους υπόλοιπους ασθενείς, υπολογίστηκαν διαφορετικά μέτρα πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου, τα οποία κατάφεραν να διαχωρίσουν τις δύο αυτές ομάδες. Επιβεβαιώνοντας περίτρανα την δυνατότητα του καινοτόμου ppg συστήματος μας στην πρόγνωση του ΑΚΘ.

Περιεχόμενα

Πρόλογος	7
Abstract.....	9
Περίληψη	11
Εισαγωγή.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	23
Βασικές αρχές ανατομίας και φυσιολογίας της καρδιάς	23
1.1 Η ανατομία της καρδιάς	24
1.2 Ηλεκτρομηχανική σύζευξη της καρδιάς	25
1.3 Φάσεις του δυναμικού δράσης της καρδιάς.....	25
1.4 Η διάδοση του ηλεκτρικού σήματος της καρδιάς	26
1.5 Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς - Μορφολογία ΗΚΓ	27
1.6 Ανάλυση Συχνοτήτων: συχνότητες και φυσιολογία	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	31
Τεχνικές παρακολούθησης της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού	31
2.1 Η τεχνική Ballistocardiography (bcg)	32
2.2 Η τεχνική Phonocardiography (pcg).....	32
2.3 Η τεχνική της Ηλεκτροκαρδιογραφίας (ecg).....	33
2.3.1 Ηλεκτρόδια και απαγωγές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος	33
2.4 Η τεχνική της Φωτοπληθυσμογραφίας (ppg).....	35
2.4.1 Βασικές αρχές της φωτοπληθυσμογραφίας.....	35
2.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα του φωτός στο ppg σήμα	37
2.4.3 Παράμετροι αποτελεσματικής καταγραφής του ppg σήματος.....	38
2.4.4 Χρονική καθυστέρηση του ppg σήματος σε σχέση με το ecg	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	39
Συσκευές καταγραφής ecg σημάτων.....	39
3.1 Η αναπτυξιακή μονάδα ADS1293EVM	40
3.1.1 Το φίλτρο EMI	42
3.1.2 Μονάδες επεξεργασίας αναλογικού σήματος (Analog Front-End).....	42
3.1.3 Οδηγός Right–Leg Drive (RLD)	44
3.1.4 Το πρόγραμμα υποστήριξης του ADS1293.....	45

3.2 Η Αναπτυξιακή Μονάδα του ADS1298r.....	46
3.2.1 Το πρόγραμμα υποστήριξης του ADS1298r	48
3.3 Συσκευή καταγραφής ecg σήματος.....	49
3.3.1 Τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής BioRadio	49
3.3.2 Αρχή λειτουργίας του BioRadio	50
3.3.3 Το λογισμικό πρόγραμμα BioCapture	51
3.3.4. Συλλογή δεδομένων μέσω του λογισμικού BioCapture.....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	55
Σύστημα καταγραφής rpg σημάτων	55
4.1 Τα τμήματα του συστήματος καταγραφής rpg σημάτων.....	56
4.1.1 Ο μικροελεγκτής ATmega8L.....	56
4.1.2 Η μονάδα MAX30100.....	58
4.1.3 Η μονάδα PL-2303 USB to Serial Bridge Controller	61
4.1.4 Η μονάδα Bluetooth HC-05.....	61
4.2 Σχεδίαση και κατασκευή φορητού συστήματος καταγραφής rpg σήματος	62
4.2.1 Ενσύρματο σύστημα καταγραφής σήματος rpg.....	62
4.2.2 Ασύρματο σύστημα καταγραφής σήματος rpg	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	65
Διάταξη των ecg και rpg συσκευών και η διαδικασία συλλογής δεδομένων	65
5.1 Διάταξη των συσκευών ecg και rpg	66
5.2 Βάση δεδομένων και συλλογή σημάτων.....	67
5.3 Κριτήρια αποκλεισμού συμμετεχόντων	67
5.4 Συλλογή ecg και rpg δεδομένων	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	71
Η θεωρία του φυσικού χρόνου στην ανάλυση καρδιακών σημάτων.....	71
6.1 Θεωρία του "Φυσικού Χρόνου" - Βασικές αρχές και εφαρμογές σε ecg σήματα	72
6.2 Η εντροπία στο φυσικό χρόνο	74
6.3 Μέτρα πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου.....	75
6.3.1 Τυπική απόκλιση της εντροπίας δS	75
6.3.2 Πειραματική εφαρμογή της τυπικής απόκλισης της εντροπίας.....	76
6.3.3 Μέτρα πολυπλοκότητας ν και N	77
6.3.4 Μέτρα πολυπλοκότητας λ , Λ και ρ	78
6.4 Χρονική πρόβλεψη ΑΚΘ.....	79

6.4.1 Διαχωρισμός των H, CHF και SD με χρήση των μέτρων πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$	81
6.4.2 Διαχωρισμός των H, CHF και SD με το μέτρο πολυπλοκότητας Λ	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	85
Εύρεση διαστημάτων RR και PP σε περιβάλλον MATLAB.....	85
7.1 Το λογισμικό πακέτο MATLAB	86
7.2 Αλγόριθμος SCD_v5.m. Υπολογισμός διαστημάτων RR με χρήση κατωφλίων σε περιβάλλον MATLAB.....	86
7.3 Αλγόριθμος ran_tompkin.m. Υπολογισμός διαστημάτων RR σε περιβάλλον Matlab	88
7.3.1 Στάδια επεξεργασίας του αλγόριθμου Pan-Tompkins	88
7.3.2 Στάδιο λήψης αποφάσεων (Decision Rules).....	90
7.3.3 Διαγραφή των ψευδών ανιχνεύσεων QRS	91
7.3.4 Διάκριση του T κύματος.....	91
7.4 Πρόγραμμα προσαρμογής του αρχείου csv	92
7.5 Πρόγραμμα υπολογισμού των διαστημάτων RR	92
7.6 Πρόγραμμα συλλογής δεδομένων σήματος PPG σε περιβάλλον MATLAB	93
7.7 Αλγόριθμος υπολογισμού διαστημάτων PP σε περιβάλλον MATLAB	94
7.8 Διαδικασία υπολογισμού μέτρων πολυπλοκότητας	97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....	99
Σύγκριση των ecg και rpg σημάτων	99
8.1 Διαδικασία σύγκρισης ecg και rpg σημάτων	100
8.2 Επίδραση χρονικών σφαλμάτων τύπου IBI στα μέτρα πολυπλοκότητας Λ	101
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9.....	103
Μελέτη διαχωρισμού υγιών ατόμων από ασθενείς με καρδιοαγγειακές παθήσεις.....	103
9.1 Τεχνικές που εφαρμόστηκαν για τον διαχωρισμό των ecg και rpg σημάτων	104
9.1.1 Αλγόριθμος Support Vector Machine (SVM)	104
9.1.2 Γράφημα ROC.....	107
9.1.3 Το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC.....	107
9.2 Μέτρηση συσχέτισης διαστημάτων RR και PP	108
9.3 Διαχωρισμός των δύο ομάδων (H και CHF) με τις ECG και PPG μεθόδους	108
9.4 Εφαρμογή της μεθόδου ROC στα ecg και rpg δεδομένα.....	111
9.5 Σύγκριση με άλλες μεθόδους ανίχνευσης καρδιακών παθήσεων.....	112
9.6 Αποτελέσματα της μελέτης διαχωρισμού υγιών ατόμων από ασθενείς με καρδιοαγγειακές παθήσεις με την πρωτότυπη φορητή rpg συσκευή.....	113
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10.....	115

Μελέτη παρακολούθησης της υγείας των 99 συμμετεχόντων.....	115
10.1 Ανάλυση των μέτρων πολυπλοκότητας των 6 ατόμων που απεβίωσαν	116
10.2 Διαγνωστική ικανότητα του φορητού συστήματος καταγραφής rrg σημάτων.	118
10.3 Προτεινόμενα σύγχρονα συστήματα καταγραφής καρδιακού ρυθμού	119
Αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης των 99 συμμετεχόντων	119
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11.....	121
Συμπεράσματα -Προτάσεις βελτίωσης	121
11.1 Συμπεράσματα των τριών μελετών.....	122
11.2 Προτάσεις βελτίωσης του συστήματος καταγραφής rrg σημάτων	122
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	123
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	141

Εισαγωγή

Η ιατρική τεχνολογία στις μέρες μας αναπτύσσεται με γοργούς ρυθμούς και μας συναρπάζει με το πλήθος των καινοτόμων ιατρικών συσκευών και των λογισμικών προγραμμάτων, που σχεδιάζονται, με γνώμονα την μείωση του κόστους και την βελτίωση της εξατομικευμένης πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης ατόμων με υποκείμενα νοσήματα, όπως είναι τα π.χ. καρδιαγγειακά.

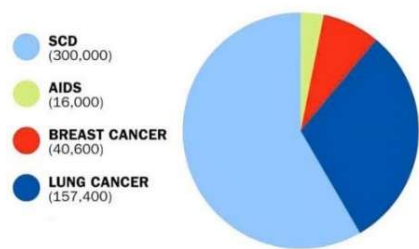
Πιο συγκεκριμένα και δίνοντας έμφαση στα αντικείμενα έρευνας της διδακτορικής διατριβής, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η εξέλιξη των σύγχρονων τεχνολογιών, των τηλεπικοινωνιών και της πληροφορικής συνέβαλαν στην ανάπτυξη:

- Καινοτόμων μη επεμβατικών τεχνικών καταγραφής βιοσημάτων, όπως είναι η φωτο-πληθυσμογραφία (ppg).
- Σύγχρονων συσκευών μέτρησης ζωτικών λειτουργιών της καρδιάς, όπως είναι ο καρδιακός ρυθμός.
- Πολύπλοκων αλγορίθμων επεξεργασίας καρδιακών σημάτων, βασιζόμενοι σε:
- Πρωτοπόρες ιδέες και θεωρίες που στόχο έχουν την έγκαιρη διάγνωση επικίνδυνων καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως είναι ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ).

Στο κατάλογο των καινοτόμων τεχνολογιών δεν μπορούμε να παραλείψουμε και τη τεχνολογία των έξυπνων κινητών τηλεφώνων (smart mobile phones) και τις δυνατότητες των εφαρμογών (mobile apps) τους, με την παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και την επεξεργασία του, μέχρι και την αποστολή των δεδομένων, μέσω διαδικτύου, σε servers υπολογιστών ιατρικών κλινικών και ιατρείων, σε οποιοδήποτε μέρος του κόσμου.

Όλα τα παραπάνω τεχνολογικά επιτεύγματα συνέβαλαν τα τελευταία χρόνια καθοριστικά στην μείωση των θανάτων, λόγω της έγκαιρης διάγνωσης υποκείμενων νοσημάτων. Παρ' όλα αυτά, στις βιομηχανικές αναπτυγμένες χώρες, ο ΑΚΘ, συνεχίζει να είναι πρώτη αιτία θανάτου, καθώς παραμένει δύσκολη η διάγνωση του, και απρόβλεπτη η εξέλιξη του.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, καταγράφονται ετησίως περίπου 300.000 περιστατικά ΑΚΘ με δεύτερη αιτία θανάτου τον καρκίνο του πνεύμονα με 157.400, σύμφωνα με Ngai-Shing Mok (2012), όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα Ε1.



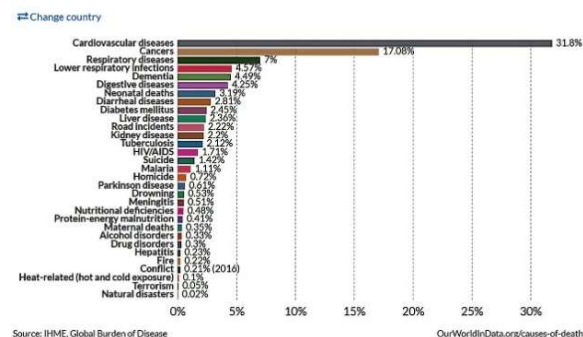
Source: NASPE 2001, CDC 2001, American Cancer Society 2001

Σχήμα Ε1. Αιτίες θανάτου στις Η.Π.Α. σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρία Καρκίνου. Αναπαραγωγή από: (Ngai-Shing Mok, 2012).

Υψηλά είναι τα ποσοστά θνησιμότητας του ΑΚΘ (31,8%) που καταγράφηκαν παγκοσμίως το 2017 (Our World in Data, 2017), σύμφωνα με τα δημόσια στοιχεία της υπηρεσίας “Our World in Data”, ενώ στα ίδια υψηλά ποσοστά (42,32%) κυμαίνονταν και στην Ελλάδα (βλ. Σχήμα Ε2) (Our World in Data Greece, 2017).

Share of deaths by cause, World, 2017

Data refers to the specific cause of death, which is distinguished from risk factors for death, such as air pollution, diet and other lifestyle factors. This is shown by cause of death as the percentage of total deaths.

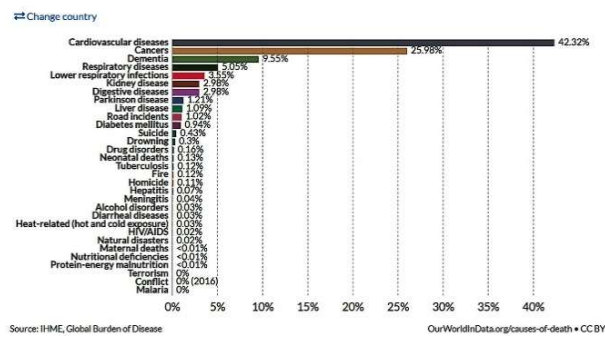


Source: IHME, Global Burden of Disease

OurWorldinData.org/causes-of-death • CC BY

Share of deaths by cause, Greece, 2017

Data refers to the specific cause of death, which is distinguished from risk factors for death, such as air pollution, diet and other lifestyle factors. This is shown by cause of death as the percentage of total deaths.



Source: IHME, Global Burden of Disease

OurWorldinData.org/causes-of-death • CC BY

Σχήμα Ε2. Αιτίες θανάτων παγκοσμίως και στην Ελλάδα το 1997. Αναπαραγωγή από: (Our World in Data World, 2017) και (Our World in Data Greece, 2017).

Ο ΑΚΘ οφείλεται κατά 80% περίπου σε σοβαρές αρρυθμίες της καρδιάς, όπως, η κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) και η άσφυγη κοιλιακή ταχυκαρδία (pulseless VT), ενώ σπανιότερες αιτίες είναι η οξεία ρήξη της αορτής του μυοκαρδίου και σοβαρές βραδυκαρδίες. Όλες οι παραπάνω αρρυθμίες προκαλούν άμεση αιμοδυναμική κατάρρευση λόγω της ανοργάνωτης ηλεκτρικής δραστηριότητας με χαμηλού δυναμικού επάρματα, που τείνουν να ελαττώνονται σε ύψος μέχρι το επίπεδο της ισοηλεκτρικής γραμμής. Με άλλα λόγια, οι αρρυθμίες αυτές διαταραχές μειώνουν την διοχέτευση του αίματος στα όργανα του σώματος με αποτέλεσμα το άτομο να χάσει γρήγορα τις αισθήσεις του και να επέλθει αιφνίδια ο θάνατος.

Δυστυχώς, στη πλειοψηφία των περιστατικών ΑΚΘ δεν έχουν προηγηθεί συμπτωματολογία οξείας επιδείνωσης της καρδιακής δυσλειτουργίας με αποτέλεσμα η δυνατότητα να αναγνωριστούν οι κίνδυνοι πριν την εκδήλωση του συμβάντος να είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Σήμερα, οι μέθοδοι πρόγνωσης που χρησιμοποιούνται σε πειραματικές και κλινικές εφαρμογές αφορούν:

- Ενδείξεις ηλεκτρικής αστάθειας από το ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπως η διακύμανση της καρδιακής συχνότητας, το εύρος QRS, το QT διάστημα, οι εναλλαγές του κύματος T (T-wave alternans) και η κοιλιακή εκτοπία (Merchant, F.M., Ikeda, T., Pedretti, R.F., Salerno, U., Chow, T., Chan, P. S., Bartone, C., Hohnloser, S. H., Cohen, R. J., & Armoundas, A. A., 2012).
- Χρήση δοκιμασιών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η επικράτηση του συμπαθητικού σε συνδυασμό με άλλες προ-αρρυθμικές καταστάσεις όπως η ισχαιμία του μυοκαρδίου, οδηγούν σε αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης κοιλιακής μαρμαρυγής και ΑΚΘ (Bauer, A., Barthel, P., Schneider, R., Ulm, K., Müller, A., Joeinig, A., Stich, R., Kiviniemi, A., Hnatkova, K., Huikuri, H., Schömig, A., Malik, M., Schmidt, G., 2009).
- Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να συνεισφέρει στον εντοπισμό ατόμων με αυξημένες πιθανότητες για ΑΚΘ (Aouizerat, et al., 2011).

- Το κλάσμα εξώθησης αποτελεί μετρούμενο δείκτη της ικανότητας της αριστερής κοιλίας να εξωθεί το αίμα κατά την συστολή της ή να χαλαρώνει κατά την διαστολή της. Παρόλο που παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία στην πρόγνωση ΑΚΘ, αποτελεί βασικό δείκτη για την τοποθέτηση βηματοδότη ή απινιδωτή (ICD)¹, ως πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ (Stecker E.C., Vickers C., Waltz J., Socoteanu C., John B.T., Mariani R., McAnulty J.H., Gunson K., Jui J., & Chugh S.S., 2006).

Οι παραπάνω μέθοδοι μπορούν να προβλέψουν ένα μικρό ποσοστό συμβάντων ΑΚΘ κάνοντας την ανάγκη εύρεσης πιο αποτελεσματικών μεθόδων διαστρωμάτωσης κινδύνου, να είναι επιτακτική.

Το 2001, για πρώτη φορά, προτάθηκε από τους Π. Βαρώτσο, Ν. Σαρλή και Ε. Σκορδά μία πρωτοπόρα φυσικο-μαθηματική θεωρία του χρόνου, η οποία ονομάστηκε «φυσικός χρόνος» (Varotsos, Sarlis, & Skordas, Spatio-temporal complexity aspects on the interrelation between Seismic Electric Signals and Seismicity, 2001), (Varotsos, Sarlis, & Skordas, Long-range correlations in the electric signals that precede rupture, 2002). Η ανάλυση του φυσικού χρόνου βασίζεται στην παρατήρηση των ασθενών ηλεκτρικών σημάτων που εκπέμπονται κατά την χρονική εξέλιξη πολύπλοκων δυναμικών συστημάτων, όπως π.χ. η καρδιά, με απώτερο σκοπό την χρονική πρόβλεψη κρίσιμων καταστάσεων όπως π.χ. ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Στην περίπτωση της καρδιάς, η οποία είναι ένα από τα αντικείμενα της διδακτορικής διατριβής, τα δεδομένα που αναλύει η θεωρία του φυσικού χρόνου προέρχονται από την καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας και συγκεκριμένα την μέτρηση της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού ή συχνότητας (ΔΚΣ), δηλαδή των χρονικών μεταβολών των διαστημάτων μεταξύ των κορυφών R ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Ο όρος ΔΚΣ άρχισε να μελετάται σχεδόν πριν τρεις αιώνες, καθώς οι μεγάλες διακυμάνσεις των διαστημάτων RR αντιλαμβάνονταν εύκολα χωρίς την χρήση τεχνικών μέσων. Με την πάροδο των χρόνων άρχισε να σχετίζεται με παθήσεις, όπως επικίνδυνες αρρυθμίες, ενώ με την τεχνολογική πρόοδο εφευρέθηκαν τεχνικές καταγραφής και παρακολούθησης της ΔΚΣ. Από τις πιο γνωστές είναι η Ballistocardiography (bcg) και η Phonocardiography (pcg) ενώ η Electrocardiography (ecg) τυγχάνει γενικής αποδοχής από την ιατρική κοινότητα μέχρι και σήμερα. Παρ' όλα αυτά, τα τελευταία χρόνια η τεχνική της Photoplethysmography (ppg) κερδίζει την εμπιστοσύνη των χρηστών, λόγω της ευκολίας χρήσης και της χαμηλής τιμής των ppg συσκευών.

Τα δύο θέματα που αναφέρθηκαν μέχρι εδώ, από την μια μεριά, οι άγνωστες αιτίες που προκαλούν ΑΚΘ με την ανάγκη εύρεσης νέων μεθόδων για την πρόγνωση του, κι από την άλλη, οι προοπτικές της θεωρίας του φυσικού χρόνου στην χρονική πρόβλεψη επεισοδίων ΑΚΘ μας έδωσαν το έναυσμα να σχεδιάσουμε και να υλοποιήσουμε ένα πρωτοπόρο σύστημα λήψης και επεξεργασίας ppg σημάτων, με ικανότητα διάκρισης των τριών ομάδων ελέγχου, δηλαδή των υγιών, των υποκειμένων με καρδιαγγειακές παθήσεις και υποκείμενα που υπέστησαν ΑΚΘ.

Το σύστημα μας, σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε δίνοντας βάση α) στο χαμηλό κόστος κατασκευής και στο μηδενικό κόστος συντήρησης καθώς δεν απαιτούνται αναλώσιμα υλικά, λόγω χρήσης ppg τεχνολογίας, σε αντίθεση με την ecg τεχνική που χρειάζεται αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια (pads) μίας χρήσης, β) στην ικανότητα φορητότητας καθώς διαθέτει ελάχιστα εξαρτήματα, μειώνοντας έτσι τις διαστάσεις

¹ Απινιδωτής: Εμφυτεύσιμη ηλεκτρονική συσκευή που διεγείρει και παρακολουθεί ηλεκτρικά την καρδιά. Η ειδοποιός διαφορά από τον βηματοδότη είναι ότι μπορεί να δώσει ηλεκτρική εκκένωση έως 46 Joules, ώστε να σταματήσει επικίνδυνες κοιλιακές ταχυκαρδίες και να επανέρθει ο καρδιακός ρυθμός.

και το βάρος και γ) στην ευκολία χρήσης σε σχέση με άλλες προτάσεις, πολύπλοκων και ακριβών συστημάτων. Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά συνδυάστηκαν με επιτυχία, δίνοντας μας ένα ολοκληρωμένο σύστημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση ατόμων με καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς επίσης και περιστατικών αιφνίδιου θανάτου.

Για την καλύτερη κατανόηση των ιατρικών όρων που αναφέρονται σε όλα τα κεφάλαια θεωρήθηκε σκόπιμο στο πρώτο κεφάλαιο να γίνει μία σύντομη περιγραφή στην ανατομία της καρδιάς και στο σύστημα παραγωγής και διάδοσης του ηλεκτρικού ecg σήματος. Περιγράφονται τα διαστήματα των επαρμάτων που συνθέτουν την μορφολογία της, σε ένα πλήρη κύκλο λειτουργίας καθώς επίσης και οι πέντε φάσεις του δυναμικού δράσης της. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την ανάλυση του φάσματος συχνοτήτων Fourier των ecg σημάτων, η οποία μας παρέχει πληροφορίες για την κατανομή ισχύος, σύμφωνα με την διακύμανση της καρδιακής συχνότητας.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, αναφέρονται μερικές από τις τεχνικές παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού, από τις πρώτες προσπάθειες του Nihon Kohden το 1953 με την τεχνική bscg και την pcg, μέχρι τις τεχνικές της ηλεκτροκαρδιογραφίας και της φωτοπληθυσμογραφίας που αποτελούν αντικείμενα της διδακτορικής διατριβής.

Στο τρίτο κεφάλαιο, περιγράφονται οι δύο αναπτυξιακές πλακέτες ADS1293 και ADS1298 της εταιρίας Texas Instruments που προμηθευτήκαμε προκειμένου να καταγράψουμε το ecg σήμα. Ακολουθεί μία σύντομη περιγραφή των βασικών αρχών λειτουργίας των ecg μονάδων στηριζόμενη στο ADS1293. Στην πράξη οι δύο μονάδες δεν κατάφεραν να καταγράψουν συνεχόμενα για είκοσι λεπτά ecg σήματα για τους λόγους που αναφέρονται αναλυτικά στο κεφάλαιο αυτό. Στην εργασία τελικά χρησιμοποιήθηκε η φορητή ecg συσκευή BioRadio όπου περιγράφονται τα χαρακτηριστικά και το λογισμικό της.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, περιγράφεται το πρωτότυπο φορητό σύστημα καταγραφής ppg σημάτων και οι επιμέρους μονάδες που το απαρτίζουν. Σκοπός του συστήματος ήταν η αξιόπιστη ανίχνευση του καρδιακού ρυθμού και ο υπολογισμός των μέτρων πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου με στόχο την διάκριση υγιών ατόμων από υποκείμενα με καρδιαγγειακά νοσήματα και από περιστατικά ΑΚΘ.

Στο πέμπτο κεφάλαιο, περιγράφεται η διάταξη των ecg και ppg συσκευών και η διαδικασία συλλογής δεδομένων με ταυτόχρονες ecg και ppg καταγραφές, σε πραγματικούς συνθήκες, από ασθενείς της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και από υγιή άτομα.

Στο έκτο κεφάλαιο, αναφέρεται συνοπτικά η θεωρία του φυσικού χρόνου και των μέτρων πολυπλοκότητας που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή. Ακολουθούν τα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί στο παρελθόν με εφαρμογή σε ecg σήματα και την ικανότητα διαχωρισμού των τριών ομάδων υποκειμένων, δηλαδή των υγιών, των υποκειμένων με καρδιαγγειακά νοσήματα και των περιστατικών ΑΚΘ, καθώς επίσης και η ικανότητα χρονικής πρόβλεψης επικείμενου συμβάντος ΑΚΘ.

Στο έβδομο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι αλγόριθμοι που γράφτηκαν σε περιβάλλον MATLAB για τον εντοπισμό των κορυφών R, του συμπλέγματος QRS, στα ecg σήματα και των κορυφών P στα ppg σήματα και το εκτελέσιμο πρόγραμμα που γράφτηκε σε γλώσσα C, το οποίο υπολογίζει τα μέτρα πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου.

Στο όγδοο κεφάλαιο, παρουσιάζεται η μελέτη σύγκρισης του ppg συστήματος που κατασκευάστηκε ως προς την ακρίβεια εντοπισμού των κορυφών που προσδιορίζουν τον καρδιακό ρυθμό σε σχέση με

την ecg συσκευή. Επίσης θα δούμε και την υπόθεση εάν μία κορυφή R ενός ecg σήματος διαταραχθεί από ένα σφάλμα στο πεδίο του χρόνου, ποια θα είναι η επίδραση στις τιμές των μέτρων πολυπλοκότητας Λ στον φυσικό χρόνο.

Στο ένατο κεφάλαιο, θα παρουσιάσουμε τα αποτελέσματα εντοπισμού και διάκρισης των ταυτόχρονων ecg και ppg καταγραφών, υγιών και υποκείμενων με καρδιαγγειακές παθήσεις, σε πραγματικές συνθήκες.

Στο δέκατο κεφάλαιο, η εργασία ολοκληρώνεται με την μελέτη παρακολούθησης της υγείας όλων των συμμετεχόντων. Από τα στοιχεία που διαθέτει η Β' Καρδιολογική Κλινική εντοπίστηκαν 6 άτομα που απεβίωσαν κατά την χρονική διάρκεια της εργασίας. Θα αποδείξουμε ότι η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε κατάφερε να διαχωρίσει τα 6 υποκείμενα που απεβίωσαν και χαρακτηρίστηκαν περιστατικά ΑΚΘ, από τους υπόλοιπους ασθενείς. Επίσης θα συγκρίνουμε το πρότυπο φορητό ppg σύστημα μας, με σύγχρονα συστήματα καταγραφής του καρδιακού ρυθμού όπου θα αναδειχθούν τα πλεονεκτήματά του.

Στο ενδέκατο και τελευταίο κεφάλαιο αυτής της εργασίας παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που εξαγονται από τις τρεις μελέτες της διατριβής:

- Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Naka, K.K., Bechlioullis, A., Comparison of the R-R intervals in ECG and Oximeter signals to be used in complexity measures of Natural Time Analysis, 7th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies, 2018.
- Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Varotsos, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., A Prototype Photoplethysmography Electronic Device that Distinguishes Congestive Heart Failure from Healthy Individuals by Applying Natural Time Analysis, Electronics, 8(11), 2019.
- Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Christofilakis, V., Chronopoulos, S.K., Kostarakis, P., Varotsos, P.A., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., Remote sensing natural time analysis of heartbeat data by means of a portable photoplethysmography device, International Journal of Remote Sensing, 42(6), 2021.

και ολοκληρώνεται με προτάσεις για περαιτέρω βελτίωση του συστήματος καταγραφής ppg σημάτων.

Ευελπιστούμε ότι το αντικείμενο της διδακτορικής διατριβής, το σύστημα συλλογής και επεξεργασίας ppg σημάτων, θα έχει συνέχεια στην βελτίωση και προώθηση της καινοτομίας του, ακολουθώντας τα βήματα της σύγχρονης εξέλιξης της ιατρικής τεχνολογίας και να εδραιωθεί στην ιατρική κοινότητα ως το πρώτο ανώδυνο σύστημα άμεσης ενημέρωσης της καρδιακής λειτουργίας και πρόγνωσης του ΑΚΘ που ταλανίζει την ανθρωπότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Βασικές αρχές ανατομίας και φυσιολογίας της καρδιάς

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στην λειτουργία της καρδιάς και θα προσπαθήσουμε να περιγράψουμε με απλά λόγια τον μηχανισμό μετάδοσης του ηλεκτρικού σήματος από την "πηγή" του, τον φλεβόκομβο, μέχρι το εξωτερικό τοίχωμα της, το περικάρδιο και τα αποτελέσματα που επιφέρει στην διακύμανση του καρδιακού ρυθμού. Αρχικά θα αναφερθούμε στην ανατομία της καρδιάς. Θα ακολουθήσει, η ηλεκτρομηχανική σύζευξη την ηλεκτρική και μηχανική δραστηριότητα οι οποίες προκαλούν τις πέντε φάσεις του δυναμικού δράσης από τις οποίες παίρνει την γνωστή μορφή το ecg σήμα. Θα μελετήσουμε την μορφολογία του ecg σήματος και τα διαστήματα των κορυφών που εμφανίζονται σε κάθε καρδιακό κύκλο και θα αναφερθούμε στις περιοχές συχνοτήτων από την φασματική ανάλυση της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού.

1.1 Η ανατομία της καρδιάς

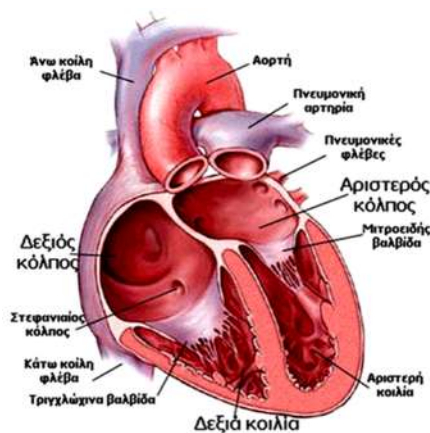
Η καρδιά είναι ένα μυϊκό όργανο με μέγεθος περίπου όσο μία γροθιά ενός ενήλικα. Έχει βάρος 250-300 γραμμάρια και λειτουργεί σαν μια ηλεκτρομηχανική αντλία η οποία στέλνει συνεχώς αίμα σε όλα τα όργανα του σώματος. Βρίσκεται στο κέντρο του καρδιοαγγειακού συστήματος το οποίο αποτελείται από ένα δίκτυο αιμοφόρων αγγείων, όπως αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή αγγεία. Αυτά τα αιμοφόρα αγγεία μεταφέρουν αίμα από και προς όλες τις περιοχές του σώματος. Ένα ηλεκτρικό σύστημα ρυθμίζει τον καρδιακό ρυθμό προκαλώντας τη σύσπαση των μυϊκών τοιχωμάτων της. Ένα σύστημα βαλβίδων εισόδου και εξόδου, στους θαλάμους της καρδιάς, διασφαλίζει την σωστή ροή αίματος στις φλέβες και αρτηρίες, με τον ρυθμό που απαιτείται στην φυσιολογική λειτουργία της.

Το αίμα μεταφέρει το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά που τα όργανα χρειάζονται ώστε να λειτουργούν κανονικά. Το αίμα μεταφέρει επίσης το διοξείδιο του άνθρακα, ένα απόβλητο προϊόν, στους πνεύμονες για την απομάκρυνση έξω από το σώμα.

Η καρδιά έχει σχήμα κώνου και βρίσκεται κάτω από το στήρνο σε ένα θωρακικό διαμέρισμα που ονομάζεται mediastinum, το οποίο καταλαμβάνει το διάστημα μεταξύ των πνευμόνων. Περιμετρικά της καρδιάς βρίσκεται ένας ινώδης σάκος που ονομάζεται περικαρδικός σάκος ή περικάρδιο και λειτουργεί ως εμπόδιο κατά των λοιμώξεων ενώ βοηθά στην αποτροπή της επέκτασης της καρδιάς. Το υγρό μέσα στον σάκο αυτόν λιπαίνει το εξωτερικό τοίχωμα της καρδιάς, ώστε να μπορεί να συστέλλεται χωρίς να προκαλείται τριβή (Anderson, Spicer, Hlavacek, Cook, & Backer, 2013). Το περικάρδιο χωρίζεται σε τρία στρώματα:

- το επικάρδιο, αποτελεί το εξωτερικό προστατευτικό στρώμα της καρδιάς
- το μυοκάρδιο, αποτελείται από πολλά στρώματα δυνατών μυϊκών ινών που τυλίγονται γύρω από το τοίχωμα της καρδιάς. Η συστολή του μυοκαρδίου αντλεί αίμα από την καρδιά στην αορτή και στις πνευμονικές αρτηρίες του κορμού και
- το ενδοκάρδιο, αποτελεί το εσωτερικό στρώμα της καρδιάς. Αυτό το στρώμα καλύπτει τις καρδιακές βαλβίδες, τους τένοντες, όπως επίσης την εσωτερική επιφάνεια των κόλπων και των κοιλιών.

Το εσωτερικό μέρος της καρδιάς χωρίζεται σε τέσσερις κοιλότητες: τον δεξιό κόλπο, την δεξιά κοιλία, τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία, όπως δείχνεται στο Σχήμα 1.1 (Κουτσούρης, Πρέντζα, & Παυλόπουλος, 2003).



Σχήμα 1.1. Η ανατομία της καρδιάς. Αναπαραγωγή από: (Κουτσούρης, Πρέντζα, & Παυλόπουλος, 2003).

Οι επιμέρους λειτουργίες τους είναι οι ακόλουθες:

- Ο δεξιός κόλπος, λαμβάνει το φτωχό οξυγονωμένο αίμα μέσω της κοίλης φλέβας. Το αίμα αυτό είναι φλεβικό, έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο και σχετικά υψηλή σε CO_2 . Το αίμα περνά έπειτα στην δεξιά κοιλία μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας η οποία επιτρέπει τη δίοδο του αίματος από τον κόλπο στην κοιλία και εμποδίζει την αντίστροφη διαδρομή του.
- Η δεξιά κοιλία, δέχεται αίμα από το δεξιό κόλπο και το στέλνει στους πνεύμονες μέσω της πνευμονικής αρτηρίας με σκοπό την επανοξυγόνωση και την αποβολή του CO_2 .
- Στον αριστερό κόλπο, επιστρέφει το οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες και στέλνεται στην αριστερή κοιλία μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας.
- Η αριστερή κοιλία, δέχεται αίμα από τον αριστερό κόλπο και το στέλνει σ' ολόκληρο το σώμα μέσω της αορτής. Ουσιαστικά τα μυοκαρδιακά κύτταρα της αριστερής κοιλίας επιτελούν και το μεγαλύτερο καρδιακό έργο καθώς απαιτείται μεγάλη ωστική δύναμη ώστε να κυκλοφορήσει το αίμα στο υψηλών αντιστάσεων περιφερικό αρτηριακό δίκτυο μέχρι τα τριχοειδή και να επιστρέψει πάλι, μέσω των φλεβών, στο δεξιό κόλπο.

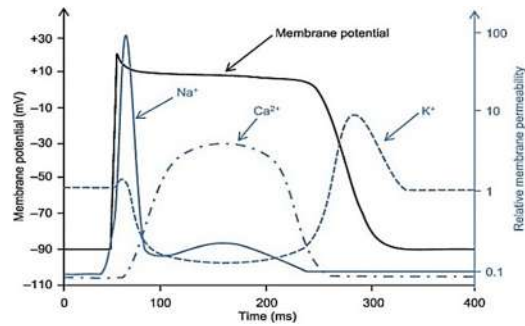
Το μηχανικό έργο της καρδιάς συνίσταται από την ταυτόχρονη εξώθηση του αίματος στην πνευμονική και στην συστηματική κυκλοφορία από τις δύο κοιλίες. Η λειτουργία αυτή υποβοηθείται από την μηχανική συστολή και διαστολή των κόλπων, που προηγείται αυτής των κοιλιών. Λόγω του διαφορετικού έργου που επιτελούν οι κοιλίες συγκριτικά με τους κόλπους, το μυοκάρδιο τους είναι σημαντικά παχύτερο από αυτό των κόλπων (Orie, 2004).

1.2 Ηλεκτρομηχανική σύζευξη της καρδιάς

Η λειτουργία της καρδιάς αποτελείται από μία αλληλουχία ηλεκτρικής και μηχανικής δραστηριότητας που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους μέσω των μυοκαρδιακών κυττάρων. Έτσι κάθε ηλεκτρική εκπόλωση ακολουθείται, μετά από χρονικό διάστημα 30-80msec, από μηχανική συστολή. Το σύνολο των μεταβολών του δυναμικού των μυοκαρδιακών κυττάρων της κυτταρικής μεμβράνης ως προς το χρόνο καλείται δυναμικό ενέργειας ή δράσης (Action Potential) και αναφέρεται από το δυναμικό ηρεμίας σε κατάσταση εκπόλωσης, μέχρι την επαναφορά στην αρχική κατάσταση (Boron & Boulpaep, 2016). Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι 5 φάσεις που χωρίζεται το δυναμικό ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων.

1.3 Φάσεις του δυναμικού δράσης της καρδιάς

Τα κύτταρα της καρδιάς βρίσκονται σε ηρεμία όταν η εξωτερική μεμβράνη τους είναι πολωμένη από θετικά ιόντα νατρίου (Na^+) και ασβεστίου (Ca^{+2}) και εσωτερικά από θετικά ιόντα καλίου (K^+), φωσφορικών ριζών (PO_4^{-3}) και θεικών ριζών (SO_4^{-2}). Η κατάσταση ηρεμίας δηλώνει ότι το κύτταρο είναι πολωμένο, με τα αντίστοιχα αρνητικά και θετικά φορτία, και είναι έτοιμο να δεχθεί ηλεκτρικό παλμό ώστε να παραγάγει έργο. Η μεταβολή από την κατάσταση ηρεμίας στην εκπόλωση των κυττάρων, έπειτα στην επαναπόλωση και πάλι πίσω στην κατάσταση ηρεμίας ξεκινάει από την διέγερση του φλεβόκομβου ο οποίος προκαλεί μεταβολή του ηλεκτρικού φορτίου στα κύτταρα. Η παραπάνω διαδικασία βασίζεται στα ιόντα Νατρίου, Ασβεστίου και Καλίου και χωρίζεται σε 5 φάσεις που διαμορφώνονται από συγκεκριμένες μετακινήσεις ιοντικών ρευμάτων, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1.2.



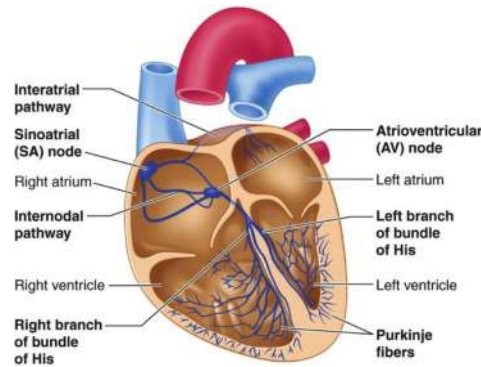
Σχήμα 1.2. Το δυναμικό δράσης ενός καρδιομυοκυττάρου. Τα ιοντικά ρεύματα I_K , I_{Na} και I_{Ca} τα οποία καθορίζουν το σχήμα, το πλάτος και την διάρκεια του δυναμικού δράσης του κυττάρου (μαύρη γραμμή). Αναπαραγωγή από: (Huang, C., Chambers, D., Matthews, G., 2019).

- Η **φάση 0** (ταχεία εκπόλωση) ξεκινάει από ένα εσώστροφο ρεύμα νατρίου, καθώς ταχεία μετακίνηση ιόντων Νατρίου από την εξωτερική μεμβράνη κατευθύνονται προς τα ιόντα Καλίου στο εσωτερικό, προκαλώντας εκπόλωση του κυττάρου.
- Η **φάση 1** (πρώιμη ταχεία επαναπόλωση). Για την αποφυγή βλάβης του κυττάρου τα κανάλια διέλευσης νατρίου κλείνουν εμποδίζοντας την ροή επιπλέον ιόντων νατρίου αλλά παρόλα αυτά το κύτταρο δεν επαναπολώνεται πλήρως και οδηγείται στην φάση plateau.
- Η **φάση 2** (φάση plateau). Στόχος της φάσης 2 είναι η χρονική επιμήκυνση της επαναπόλωσης ώστε οι μυϊκές ίνες του μυοκαρδίου να συσταλούν και να στείλουν αίμα από τις κοιλίες στα όργανα του σώματος. Σε αυτή την διαδικασία συμβάλει το Ασβέστιο το οποίο εισέρχεται αργά στο εσωτερικό του κυττάρου καθυστερώντας την επαναπόλωση του.
- Η **φάση 3** (ταχεία επαναπόλωση). Κατά την διάρκεια της φάσης 3 ξεκινάει η ταχεία μετακίνηση ιόντων Καλίου από την εσωτερική προς την εξωτερική μεμβράνη του κυττάρου προκαλώντας παράλληλα την ταχεία επαναπόλωση του έως την κατάσταση ηρεμίας.
- Τέλος, στην **φάση 4** στο κύτταρο, παρόλο που βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, υπάρχουν στο εσωτερικό του ιόντα Νατρίου και Ασβεστίου. Ειδικές πρωτεϊνικές αντλίες στη μεμβράνη του κυττάρου επαναφέρουν τα ιόντα Νατρίου στο εξωτερικό μέρος και εισάγουν στο κύτταρο, ιόντα Καλίου, με αναλογία 3 ιόντα Νατρίου προς 2 ιόντα Καλίου, ολοκληρώνοντας τον κύκλο λειτουργίας της καρδιάς (Michael, S., & McGrath, A., 2015).

Στη συνέχεια θα αναφέρουμε τον βασικό γενεσιουργό παράγοντα της λειτουργίας της καρδιάς.

1.4 Η διάδοση του ηλεκτρικού σήματος της καρδιάς

Η εκπόλωση, όπως ήδη αναφέρθηκε, ξεκινάει από ένα ηλεκτρικό ερέθισμα που παράγεται από ένα σύνολο κυττάρων προκαλώντας την εμφάνιση πολλαπλών ιοντικών ρευμάτων που καλούνται βηματοδοτικά ρεύματα Na, K και Ca. Το ηλεκτρικό αυτό σήμα, παράγεται στον φλεβόκομβο, ο οποίος παρομοιάζεται σαν φυσιολογικό βηματοδότη της καρδιάς, καθώς λειτουργεί με ηλεκτρικές πυροδοτήσεις ενεργοποιώντας τα βηματοδοτικά κύτταρα. Λειτουργεί σε ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων, οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 40 χτύπους περίπου ανά λεπτό κατά την διάρκεια του ύπνου και έως 200 χτύπους ανά λεπτό κατά τη διάρκεια μέγιστης έντασης. Οι μεταβολές αυτές επηρεάζονται άμεσα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα μέσω των παρασυμπαθητικών και συμπαθητικών νευρώσεων. Οι μεταβολές αυτές έχουν πολύ μεγάλη σημασία, καθώς αποσκοπούν στην εξοικονόμηση ενέργειας σε συνθήκες ηρεμίας, όταν υπερισχύει το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, αλλά και στην αύξηση της καρδιακής παροχής αίματος σε συνθήκες άσκησης, όταν υπερισχύει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (Simon, 1996).

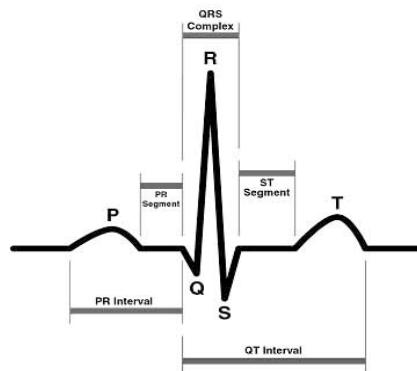


Σχήμα 1.3. Το ηλεκτρικό σύστημα της καρδιάς. Αναπαραγωγή από: (Ganesan, P., Sterling, M., Ladavich, S., Ghoraani, B., 2016).

Στο Σχήμα 1.3 εικονίζεται το ηλεκτρικό σύστημα της καρδιάς. Το παραγόμενο ηλεκτρικό ερέθισμα από τον φλεβόκομβο (SA node) διαδίδεται στο μυοκάρδιο των κόλπων και φτάνει στον κολποκοιλιακό κόμβο (AV node). Η ταχύτητα μεταφοράς της ηλεκτρικής εκπόλωσης ή ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος στον κολποκοιλιακό κόμβο μειώνεται με αποτέλεσμα την επιβράδυνση του ερεθίσματος έτσι ώστε να δώσει τον απαραίτητο χρόνο στους κόλπους να συσταλούν πριν γεμίσουν οι κοιλίες με αίμα. Αφού το ερέθισμα περάσει από τον κολποκοιλιακό κόμβο, φθάνει στο δεμάτιο του His (bundle of His) και στις διακλαδώσεις του (Right-Left bundle branches), όπου η ταχύτητα αγωγής αυξάνεται με ταυτόχρονη διάδοση του ερεθίσματος σε όλο το κοιλιακό μυοκάρδιο (Jacques, Bakker, & Harold, 2006).

1.5 Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς - Μορφολογία ΗΚΓ

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ecg) είναι μια μέθοδος καταγραφής της έντασης της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς κατά την διάρκεια των καρδιακών φάσεων σε συνεχόμενους κύκλους λειτουργίας. Όπως ήδη έχει αναφερθεί, το έναυσμα για την μηχανική λειτουργία της καρδιάς ξεκινάει από τον φλεβόκομβο, όπου το ηλεκτρικό σήμα που παράγεται, κατευθύνεται προς τους κόλπους, προκαλώντας τους συστολή με συνέπεια οι κοιλίες να αντλούν αίμα. Αυτό το ηλεκτρικό σήμα καταγράφεται ως το κύμα P στο ΗΚΓ (βλέπε Σχήμα 1.4). Το ηλεκτρικό σήμα περνά από τους κόλπους στις κοιλίες μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου (AV), ενώ η ταχύτητα αγωγής του σήματος επιβραδύνεται καθώς περνά μέσα από αυτόν τον κόμβο, επιτρέποντας στις κοιλίες να γεμίσουν με αίμα. Αυτή η επιβράδυνση του σήματος εμφανίζεται ως μια ευθεία γραμμή στο ΗΚΓ μεταξύ του τέλους του κύματος P και της έναρξης του κύματος Q. Το σήμα μετά τον κόμβο AV, κατευθύνεται προς το δεμάτιο του His και στις διακλαδώσεις του όπου η ταχύτητα αγωγής αυξάνεται και έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη διάδοση του ερεθίσματος σε όλο το κοιλιακό μυοκάρδιο, προκαλώντας τη σύσπασή τους, αντλώντας έτσι αίμα από τους πνεύμονες και τα διάφορα όργανα του σώματος. Αυτό το σήμα καταγράφεται ως κύμα QRS ή σύμπλεγμα QRS διότι τα τρία αυτά κύματα (Q, R, S) εμφανίζονται με ταχύτατη διαδοχή μεταξύ τους. Στη συνέχεια, οι κοιλίες επανέρχονται στην κανονική τους ηλεκτρική κατάσταση, που καταγράφεται ως το κύμα T. Οι μύες χαλαρώνουν και σταματούν να συστέλλονται, επιτρέποντας στον κόλπο να γεμίσει με αίμα και η όλη διαδικασία επαναλαμβάνεται (Chavan, Agarwala, & Uplane, 2008).



Σχήμα 1.4. Τα επάρματα P, T και το σύμπλεγμα QRS σε ένα φυσιολογικό ΗΚΓ¹. Αναπαραγωγή από: (Chavan, Agarwala, & Uplane, 2008)

Σημαντικό στοιχείο της ανάλυσης και ερμηνείας του ecg σήματος αποτελούν τα διαστήματα (intervals) των κορυφών του, δηλαδή η χρονική διάρκεια των PR, ST, QT και RR καθώς δίνουν πολύτιμες πληροφορίες για την κατάσταση υγείας της καρδιάς. Σε μία φυσιολογική καρδιά τα χρονικά διαστήματα έχουν καθοριστεί ως εξής:

- Το **διάστημα PR** εκφράζει το χρόνο που χρειάζεται για να φτάσει το ηλεκτρικό ρεύμα στον κόμβο AV (κολποκοιλιακό κόμβο) και από εκεί στο δεμάτιο του Hiss. Η διάρκεια του διαστήματος PR κυμαίνεται μεταξύ 0.12 και 0.20 δευτερόλεπτα.
- Το **διάστημα ST** είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ της κοιλιακής εκπόλωσης και της κοιλιακής επαναπόλωσης. Φυσιολογικά διαρκεί λιγότερο από 0.2 δευτερόλεπτα, αλλά εξαρτάται από τον ρυθμό της καρδιάς, που σημαίνει ότι ταχύτεροι καρδιακοί ρυθμοί επιβραδύνουν το διάστημα ST, ενώ βραδύτεροι καρδιακοί ρυθμοί το επιμηκύνουν.
- Το **διάστημα QT** εκφράζει ολόκληρη την ηλεκτρική δραστηριότητα των κοιλιών. Το χρονικό διάστημα QT φυσιολογικά κυμαίνεται μεταξύ 0.36 και 0.44 δευτερόλεπτα. Όπως και στην περίπτωση του διαστήματος ST εξαρτάται αντίστοιχα από τον καρδιακό ρυθμό.
- Το **διάστημα RR** εκφράζει το διάστημα δύο συνεχόμενων κορυφών R. Η διάρκεια των διαστημάτων RR μειώνεται με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενώ αυξάνεται με την μείωση της. Το φυσιολογικό χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ δύο κορυφών R είναι περίπου 0.83sec, οπότε η καρδιακή συχνότητα σε αυτή την περίπτωση είναι 72 παλμοί ανά λεπτό.

Από τα παραπάνω, το διάστημα RR έχει το πλεονέκτημα ότι ανιχνεύεται πολύ πιο εύκολα καθώς η κορυφή R εμφανίζει την μεγαλύτερη ένταση σε σχέση με τις υπόλοιπες κορυφές. Αυτό βοηθάει τους προγραμματιστές και τους κατασκευαστές ηλεκτρονικών συστημάτων να το χρησιμοποιούν σε εφαρμογές ανάλυσης και επεξεργασίας ecg σημάτων. Άλλωστε αυτός ήταν και ο βασικός λόγος της επιλογής του διαστήματος RR στην διδακτορική διατριβή.

Στην συνέχεια θα αναφερθούμε στην φασματική ανάλυση της χρονικής μεταβολής των διαστημάτων RR καθώς επίσης και στην σχέση που έχει η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού με τις περιοχές συχνότητων.

¹ Ένα επιπλέον έπαρμα U, μετά το έπαρμα T, μπορεί να εμφανιστεί στο ΗΚΓ ως συνέπεια ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Αυξημένο σε μέγεθος κύμα U μπορεί να συσχετιστεί με υποκαλιαϊμία ή σε λήψη ορισμένων αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

1.6 Ανάλυση Συχνότητων: συχνότητες και φυσιολογία

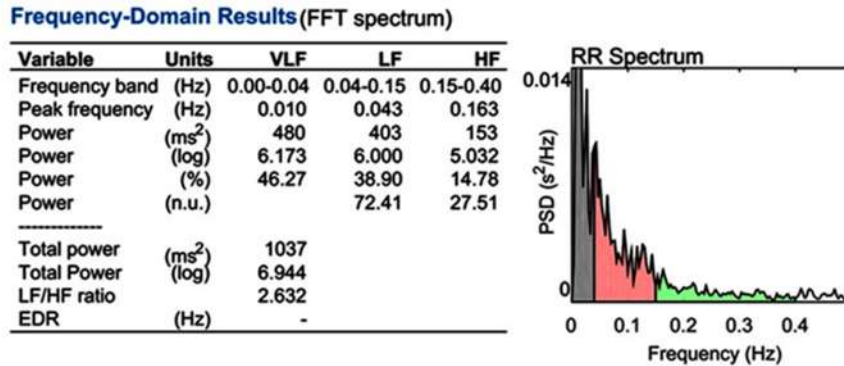
Όπως αναφέρθηκε η λειτουργία της καρδιάς επηρεάζεται καθοριστικά από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ) το οποίο χωρίζεται στο συμπαθητικό (ΣΝΣ) και στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΠΣΝΣ). Σκοπός του ΑΝΣ είναι να ελέγχει και να εκτελεί λειτουργίες του οργανισμού όπως η αναπνοή, η πέψη, η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και άλλες ζωτικές λειτουργίες οι οποίες δεν εκτελούνται συνειδητά. Τα δυο συστήματα του ΑΝΣ αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και προκαλούν, συν τοις άλλοις, διακύμανση της καρδιακής συχνότητας (ΔΚΣ). Για να γίνει αντιληπτή η ΔΚΣ, πήραμε από ένα τυχαίο υγιή συμμετέχοντα, τα δεδομένα της εικοσάλεπτης ecg καταγραφής του και υπολογίσαμε, τα χρονικά RR διαστήματα των συνολικών 1135 RR διαστημάτων. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στο Σχήμα 1.5 σε μορφή ταχογραφήματος (Wessel, Malberg, Bauernschmitt, & Kurths, 2007), όπου ο άξονας γ αναπαριστά τα χρονικά RR διαστήματα και ο άξονας x τον αύξοντα αριθμό των RR διαστημάτων.



Σχήμα 1.5. Η διακύμανση των διαστημάτων RR συναρτήσει του πλήθους των RR διαστημάτων σε μία εικοσάλεπτη ecg καταγραφή.

Η ΔΚΣ αναλύεται σε φάσματα με σκοπό την κατανομή της ισχύος του καρδιακού σήματος συναρτήσει της συχνότητας. Από την φασματική ανάλυση της ΔΚΣ που προκύπτει, έχουν υιοθετηθεί από διεθνείς οργανισμούς υγείας οι παρακάτω περιοχές συχνότητων (Malpas SC, 2002): i) οι υψηλές συχνότητες HF (High Frequency), με εύρος από 0,15Hz μέχρι 0,4Hz οι οποίες περιγράφουν διακυμάνσεις με περιοδικότητα ($T=1/f$) 6.6sec - 2.5sec, οφείλονται κυρίως στην αναπνευστική λειτουργία και θεωρούνται βασικός δείκτης λειτουργίας του παρασυμπαθητικού συστήματος (Bigger, et al., 1995), ii) οι χαμηλές συχνότητες LF (Low Frequency), με εύρος 0,04 Hz μέχρι 0,15 Hz. Περιγράφουν διακυμάνσεις του σήματος με περιοδικότητα 25sec – 6,6sec η οποία επηρεάζεται από την ενεργοποίηση του ΣΝΣ, iii) οι πολύ χαμηλές συχνότητες VLF (Very Low Frequency) με εύρος 0,0033Hz-0,04 Hz (Malik, et al., 1996). Περιγράφουν διακυμάνσεις με περιοδικότητα 20sec - 5min και οφείλονται στην ρύθμιση της θερμοκρασίας, στην πίεση των αγγείων και σε άλλους χημικούς παράγοντες και iv) και οι ULF (Ultra-Low Frequency) με συχνότητες χαμηλότερες από 0,003 Hz, οι οποίες εντοπίζονται μόνο σε 24-ωρες καταγραφές (Vila, et al., 1997).

Στο Σχήμα 1.6 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα ανάλυσης της φασματικής πυκνότητας ισχύος των διαστημάτων RR, από ecg δεδομένα ενός τυχαίου υγιή συμμετέχοντα, από την βάση δεδομένων μας, με χρήση Fast Fourier Transform καθώς επίσης και οι αντίστοιχες περιοχές συχνοτήτων. Οι τιμές προέκυψαν από την εκτέλεση του προγράμματος Kubios HRV, το οποίο αναλύει τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού από ecg δεδομένα και διαστήματα RR (Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-Aho, & Karjalainen, 2014).



Σχήμα 1.6. Κατανομή συχνοτήτων RR διαστημάτων με τη μέθοδο Fast Fourier Transform.

Για να γίνει πιο κατανοητή η σχέση της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού με τις περιοχές των συχνοτήτων, ας υποθέσουμε ότι, ο μέσος φυσιολογικός ρυθμός της καρδιακής λειτουργίας ενός ενήλικα είναι 65 παλμοί ανά λεπτό. Εάν με κάποιον τρόπο βρούμε τις χρονικές κορυφές R μπορούμε να δημιουργήσουμε μια χρονοσειρά κορυφών R. Ένα χρονικό παράθυρο επιλέγεται να διατρέχει την χρονοσειρά με πλάτος W_N (δηλ. διαφορετικό αριθμό παλμών R) κάθε φορά. Εάν το W_N επιλεγεί για μεγάλο αριθμό παλμών π.χ. 13 διαδοχικών καρδιακών παλμών, δηλαδή, $W_N=13$ η περίοδος είναι $T_{13} = \frac{13 \text{ pulses}}{65 \text{ pulses}} \times 60 \text{ sec} = 12 \text{ sec}$ και συχνότητα $F_{13} = \frac{1}{T_{13}} = 0,084 \text{ Hz}$ οπότε είναι μέσα στο εύρος της LF περιοχή συχνοτήτων. Αντίστοιχα, για παράθυρο W_N μικρού αριθμού παλμών, π.χ. 3 διαδοχικών καρδιακών παλμών, δηλαδή, $W_N=3$ η περίοδος $T_3 = \frac{3 \text{ pulses}}{65 \text{ pulses}} \times 60 \text{ sec} = 2,77 \text{ sec}$ έχει συχνότητα $F_3 = \frac{1}{T_3} = 0,36 \text{ Hz}$ και βρίσκεται στην περιοχή συχνοτήτων HF. Έχοντας ήδη αναπτύξει τις βασικές αρχές λειτουργίας της καρδιάς στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε πρωτοπόρες τεχνικές παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας από τα μέσα του 20^{ου} αιώνα μέχρι και σήμερα.

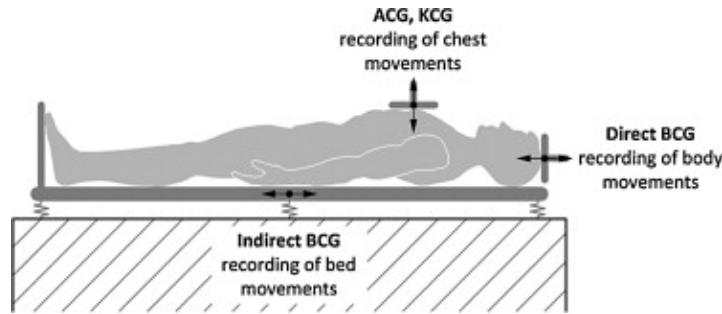
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Τεχνικές παρακολούθησης της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού

Η διακύμανση της καρδιακής συχνότητας άρχισε να μελετάται πριν από 290 χρόνια, όταν το 1733 ο Stephen Hales αναγνώρισε μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό σε συγχρονισμό με τον ρυθμό της αναπνοής. Στην συνέχεια, το 1847 ο Carl Ludwig ήταν ο πρώτος που κατέγραψε την αναπνευστική αρρυθμία, η οποία μεταβάλλει τον καρδιακό ρυθμό καθώς επιταχύνεται κατά την εισπνοή και επιβραδύνεται κατά την εκπνοή. Ενώ το 1970 δημοσιεύτηκε η μελέτη διάγνωσης της ΔΚΣ από τους Έλληνες Καθηγητές Ιατρικής, Σ. Σταματελόπουλο, Δ. Σιδέρη, Α. Ανθόπουλο και Σ. Μουλόπουλο. Η μεγάλη πρόοδος όμως επιτεύχθηκε τις τελευταίες δεκαετίες με την αλματώδη εξέλιξη της επιστήμης των ηλεκτρονικών και της πληροφορικής και με την εφαρμογή νέων τεχνικών καταγραφής και παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας. Από τις πρώτες τεχνικές ήταν οι Ballistocardiography (bcg) και Phonocardiography (pcg) αλλά αυτή που έτυχε μεγάλης αποδοχής σε παγκόσμια κλίμακα είναι η Electrocardiography (ecg), ενώ τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για την τεχνική της photoplethysmography (ppg). Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε, εν συντομία, στα χαρακτηριστικά των παραπάνω τεχνικών και πιο αναλυτικά στις τεχνικές ecg και ppg, καθώς αποτελούν αντικείμενα της διατριβής.

2.1 Η τεχνική Ballistocardiography (bcg)

Η τεχνική bcg ανιχνεύει το σήμα που παράγεται από την κίνηση του ανθρώπινου σώματος λόγω της ξαφνικής εκτίναξης του αίματος από την καρδιά στα αγγεία σε κάθε κύκλο λειτουργίας της. Η κεντρική ιδέα της συσκευής μέτρησης του καρδιακού ρυθμού με την μέθοδο bcg βασίζεται σε ένα ελαφρύ κρεβάτι ή καρέκλα η οποία αιωρείται πάνω σε ελατήρια προσαρμοσμένα σε αισθητήρες, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.1 (Dziuda & Skibniewski, 2014).

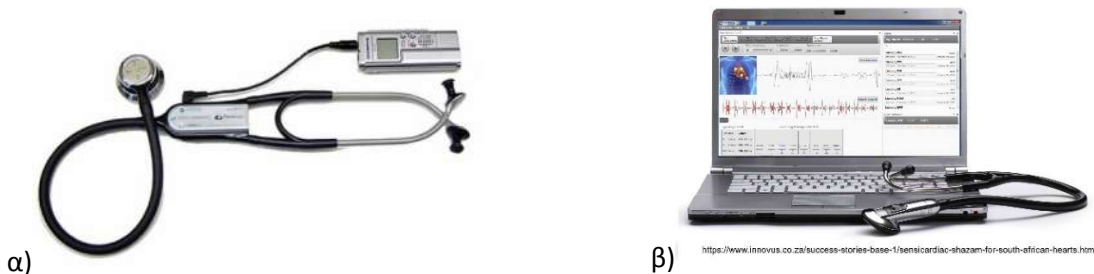


Σχήμα 2.1. Η διάταξη της bcg συσκευής. Αναπαραγωγή από: (Dziuda & Skibniewski, 2014).

Το αποτέλεσμα της αυξομείωσης της ροής του αίματος στο σώμα προκαλεί ταλαντώσεις οι οποίες ανιχνεύονται από ευαίσθητα επιταχυνσιόμετρα τα οποία μετρούν την επιτάχυνση του αίματος και τις μετατρέπουν σε ηλεκτρικό σήμα bcg. Εκτεταμένες ερευνητικές εργασίες των Starr και Noordergraaf έδειξαν ότι καρδιακές δυσλειτουργίες, όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η βαλβιδική νόσος, μεταβάλλουν το σήμα bcg. Όμως η τεχνική αυτή δεν προχώρησε εμπορικά κυρίως λόγω της μη πρακτικότητας και την ανάπτυξη νέων φορητών και εύχρηστων τεχνικών καταγραφής καρδιακού ρυθμού (Pinheiro, Postolache, & Girão, 2010).

2.2 Η τεχνική Phonocardiography (pcg)

Η τεχνική pcg καταγράφει τους χτύπους της καρδιάς από τους ήχους που παράγονται στους κόλπους και στις κοιλίες από την βίαιη μεταβολή της ροής του αίματος. Η βασική συσκευή για την ακρόαση (auscultation) της καρδιάς ήταν και παραμένει μέχρι και σήμερα το στηθοσκόπιο. Το βασικό μειονέκτημα της τεχνικής pcg είναι τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα έντασης του λαμβανόμενου ηχητικού σήματος. Το πρόβλημα λύθηκε με τα ηλεκτρονικά στηθοσκόπια, τα οποία περιέχουν έναν ηλεκτροακουστικό μετατροπέα που λαμβάνει τις ακουστικές δονήσεις και τις μετατρέπει σε ηλεκτρικά



Σχήμα 2.2. α) Συσκευή ηλεκτρονικού στηθοσκοπίου και β) μονάδα pcg καταγραφής καρδιακού ρυθμού. Αναπαραγωγή από: (Ward & Wattier, 2011), (Innovus, 2020).

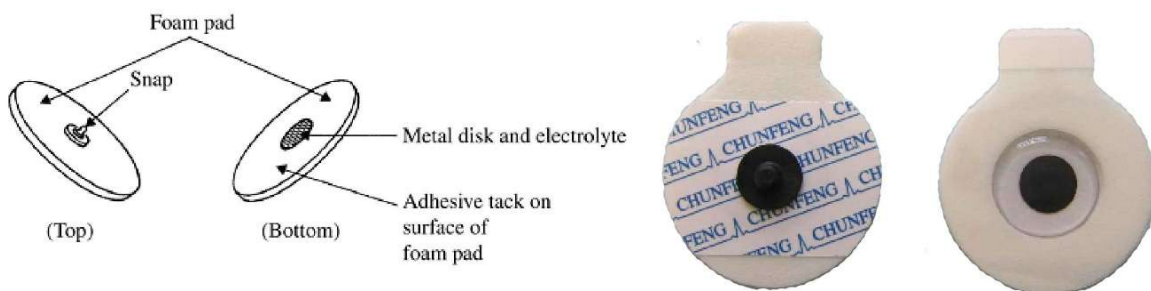
σήματα, μία τέτοια συσκευή εικονίζεται στο σχήμα 2.2α (Ward & Wattier, 2011). Η εξέλιξη των ψηφιακών και γρήγορων ηλεκτρονικών, των Η/Υ και οι συναφείς και παράγωγες νέες τεχνολογίες όπως μικροηλεκτρονική και πληροφορική, ανέπτυξαν υπολογιστικές μονάδες οι οποίες είχαν την δυνατότητα ενίσχυσης του rsg σήματος, το φιλτράρισμα συχνοτήτων, την εφαρμογή πρόσθετων τεχνικών επεξεργασίας σήματος και τέλος την αποθήκευσή τους, μία διάταξη τέτοιας μορφής εικονίζεται στο σχήμα 2.2β (Innovus, 2020). Παρόλα αυτά δεν κατάφεραν να γίνουν αποδεκτές από τους ερευνητές και την ιατρική κοινότητα (Abbas, K., Abbas & Rasha Bassam, 2009).

2.3 Η τεχνική της Ηλεκτροκαρδιογραφίας (ecg)

Η μελέτη της ηλεκτρικής διέγερσης του μυοκαρδίου της καρδιάς ξεκίνησε στις αρχές του 20^{ου} αιώνα από τον Willem Einthoven. Το 1903 με τη βοήθεια ενός ειδικού γαλβανόμετρου κατάφερε να καταγράψει το ηλεκτρικό σήμα της καρδιάς ανακαλύπτοντας το γνωστό μας ηλεκτροκαρδιογράφο. Για την ανακάλυψη του αυτή τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ ιατρικής το 1924. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι το αποτέλεσμα μιας μη επεμβατικής εξέτασης η οποία καταγράφει, μέσω αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων τοποθετημένα σε συγκεκριμένες θέσεις στην επιδερμίδα, τα ηλεκτρικά σήματα που παράγονται από τον καρδιακό μυ κατά τη εκπόλωση και επαναπόλωση των κόλπων και των κοιλιών σε κάθε καρδιακό κύκλο. Με μια πρώτη ματιά, μας δείχνει αν η λειτουργία της καρδιάς έχει φυσιολογική μορφή δηλαδή αν διεγείρεται ηλεκτρικά φυσιολογικά ή παρουσιάζει έντονες ανωμαλίες όπως π.χ. αρρυθμίες, σύνδρομο μακρού QT, Brugada κλπ.

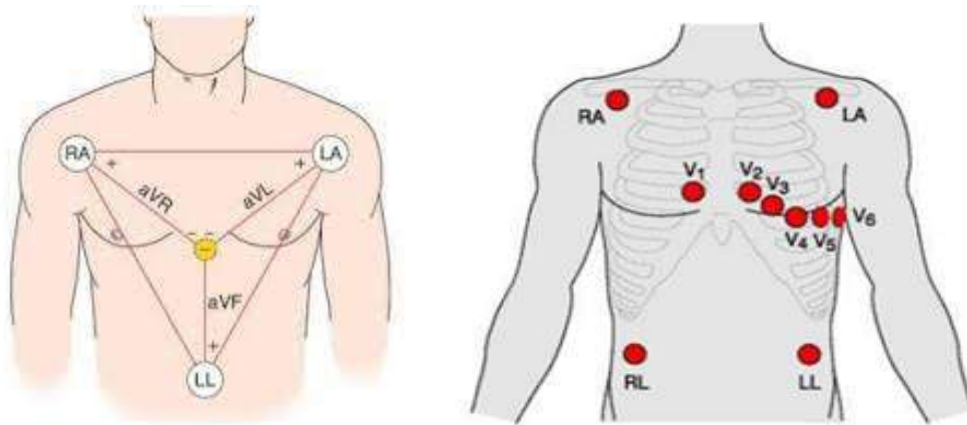
2.3.1 Ηλεκτρόδια και απαγωγές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Στην ecg συσκευή η καταγραφή των ασθενών ηλεκτρικών σημάτων λαμβάνεται από την επιδερμίδα και ως εκ τούτου απαιτούν πολύ καλή διηλεκτρική επαφή των ηλεκτροδίων με το δέρμα. Για τον λόγο αυτό, στο κέντρο περιέχουν αγωγίμη υγρή γέλη με σύσταση αργύρου, χλωριούχου αργύρου (Ag/AgCl). Στο σχήμα 2.3 εικονίζονται τα μέρη του ηλεκτροδίου και ένας τυπικός τύπος αυτοκόλλητου ηλεκτροδίου. Οι ηλεκτροχημικοί αυτοί αισθητήρες ή βιοαισθητήρες εκτελούν δύο λειτουργίες. Πρώτον, διατηρούν σταθερό τον αισθητήρα στο δέρμα και δεύτερον, μειώνουν την αντίσταση στο σημείο επαφής με το δέρμα, έτσι ώστε να έχει τις μικρότερες ηλεκτρικές απώλειες. Για την καλύτερη προσαρμογή στο δέρμα απαιτείται η απομάκρυνση ακαθαρσιών και τριχών από την περιοχή, που πετυχαίνεται με το ξύρισμα και το καθαρισμό με πανί ποτισμένο με οινόπνευμα.



Σχήμα 2.3. Αφρώδη αυτοκόλλητο ηλεκτρόδιο Ag/AgCl. Αναπαράγωγή από: (Guerreiro, Lourenco, & Fred, 2013).

Για την λήψη ενός πολυκάναλου ηλεκτροκαρδιογραφήματος απαιτούνται 9 ηλεκτρόδια συν το ηλεκτρόδιο της γείωσης. Ένα ζεύγος ηλεκτροδίων καλείται διπολική απαγωγή η οποία μετράει την διαφορά δυναμικού μεταξύ των ηλεκτροδίων. Θα μπορούσε να πει κανείς ότι είναι σαν μια “κάμερα” που καταγράφει ηλεκτροδυναμικά την καρδιά από μία οπτική γωνία. Αντίστοιχα, οι μονοπολικές απαγωγές μετράνε το δυναμικό στο σημείο του ηλεκτροδίου ως προς την γείωση. Τα ηλεκτρόδια της ecg συσκευής τοποθετούνται σε συγκεκριμένες σημεία στην επιδερμίδα του σώματος στα οποία καταγράφεται η ηλεκτρική διαταραχή με μεγαλύτερη αξιοπιστία. Ανάλογα με τις θέσεις τους ορίζουν τα δυναμικά των 12 απαγωγών σε μετωπιαίο επιπέδου και οριζόντιου επιπέδου ή προκάρδιες απαγωγές. Μία άλλη διάκριση των απαγωγών είναι οι 3 κλασσικές διπολικές απαγωγές (I, II, III) και οι 3 μονοπολικές (aVR, aVL, aVF) οι οποίες καταγράφουν τα δυναμικά ως προς το μετωπιαίο επίπεδο και 6 μονοπολικές (V1, V2, V3, V4, V5, V6) ως προς το οριζόντιο επίπεδο. Στο Σχήμα 2.4α (Hmood & Abd, 2015) απεικονίζεται το τρίγωνο Einthoven με τα τρία ηλεκτρόδια τοποθετημένα στις κορυφές ισόπλευρου τριγώνου και την θέση της καρδιάς στο κέντρο, ενώ στο σχήμα 2.4β παρουσιάζονται τα προτεινόμενα σημεία που τοποθετούνται οι δέκα μονοπολικές απαγωγές.



Σχήμα 2.4. α) Το τρίγωνο Einthoven με τρεις απαγωγές, β) οι θέσεις των 10 μονοπολικών απαγωγών. Αναπαραγωγή από: (Hmood & Abd, 2015), (Cooper, 1986).

Στις κλινικές καταγραφές που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής χρησιμοποιήθηκαν 3 αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια τοποθετημένα στα σημεία RA, LA στην θωρακική περιοχή και το σημείο LL στο αριστερό πλευρό ή πόδι, ώστε να προκύψει το νοητό τρίγωνο Einthoven. Με τον τρόπο αυτό προκύπτουν τρεις βασικές απαγωγές που μετρούνται διαφορικά.

- LEAD I = LA – RA
- LEAD II = LL – RA
- LEAD III = LL – LA

όπου LA είναι το ηλεκτρόδιο του αριστερού ώμου (Left Arm), LL είναι το ηλεκτρόδιο στο αριστερό πόδι (Left Leg) ή αριστερό πλευρό και RA είναι το ηλεκτρόδιο στο δεξί ώμο (Right Arm).

Η διάταξη αυτή είναι ικανή να μας δώσει την μορφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος με έντονες τις κορυφές R, οι οποίες ήταν και το ζητούμενο των καταγραφών (Goldberger, Goldberger, & Shvilkin, 2018).

2.4 Η τεχνική της Φωτοπληθυσμογραφίας (ppg)

Αν και το ΗΚΓ αποτελεί βασική τεχνική ανάλυσης του καρδιακού ρυθμού μέχρι και σήμερα, ωστόσο παραμένει απαγορευτικό για καθημερινή χρήση καθώς η ecg συσκευή έχει υψηλό κόστος απόκτησης και απαιτεί από τον χρήστη εξειδικευμένες ιατρικές γνώσεις για την σωστή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο σώμα. Επομένως, η ecg συσκευή είναι αδύνατον να χρησιμοποιηθεί για αυτό-παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας στο σπίτι από τον ευρύ πληθυσμό.

Η εξέλιξη οπτικών αισθητήρων και η ενσωμάτωση τους σε συσκευές καθημερινής χρήσης, όπως κινητά τηλέφωνα και ρολόγια, έκανε δυνατή την εφαρμογή οπτικών τεχνικών όπως είναι η φωτοπληθυσμογραφία (photoplethysmography - ppg). Λειτουργεί ως μία μη επεμβατική τεχνική ανίχνευσης και λήψης οπτικών σημάτων τα οποία μεταβάλλονται σύμφωνα με την ανάκλαση ή απορρόφηση του φωτός όταν διαπερνά αιμοφόρα αγγεία, όπως αρτηρίες και φλέβες. Από τα δεδομένα με κατάλληλους μαθηματικές σχέσεις υπολογίζει δείκτες που προσδιορίζουν την κατάσταση υγείας της καρδιάς.

2.4.1 Βασικές αρχές της φωτοπληθυσμογραφίας

Η ppg τεχνική χρησιμοποιείται σε φορητές συσκευές, όπως τα κοινά παλμικά οξύμετρα δακτύλου, για τη μέτρηση δεικτών όπως είναι ο κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα και η ΔΚΣ η οποία σχετίζεται άμεσα με την μεταβολή της ροής αίματος στα αιμοφόρα αγγεία. Τεχνικά, βασίζεται σε δυο ηλεκτρονικά ημιαγωγικά στοιχεία, τη δίοδο εκπομπής φωτός (Light Emitting Diode - LED) και τον ανιχνευτή φωτός (light detector).

Οι δίοδοι εκπομπής φωτός είναι ιδανικές για συσκευές μέτρησης των παραπάνω δεικτών καθώς:

- Είναι οικονομικές, οπότε μειώνουν το κόστος παραγωγής της συσκευής.
- Παράγονται σε πολύ μικρές διαστάσεις SMD (Surface Mount Devices), μειώνοντας τις διαστάσεις της μονάδας του αισθητήρα.
- Εκπέμπουν φως σε επιλεγμένα μήκη κύματος με μεγάλη ακρίβεια.
- Δεν θερμαίνονται κατά την χρήση, οπότε αποφεύγεται ο κίνδυνος εγκαυμάτων στους χρήστες.

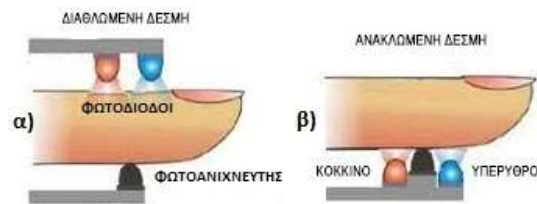
Αντίστοιχα, οι φωτοανιχνευτές που χρησιμοποιούνται σε ppg συσκευές χαρακτηρίζονται από:

- Την ευαισθησία (sensitivity) στο ανιχνεύσιμο φάσμα λειτουργίας τους.
- Την ταχύτητα απόκρισης (speed response) η οποία ορίζεται από τον χρόνο απόκρισης στις μεταβολές της έντασης του φωτός που προσπίπτει στον ανιχνευτή.
- Την απόδοση, που ισούται με τον λόγο του πλήθους των ζευγών οπών-ηλεκτρονίων, τα οποία δημιουργούν το ζητούμενο φωτόρευμα, προς το πλήθος των φωτονίων που προσπίπτουν στον ανιχνευτή.
- Τις μικρές εξωτερικές διαστάσεις και το σχετικά μικρό εμβαδό της φωτοευαίσθητης επιφάνειας ώστε να μειωθεί ο θόρυβος από την περιβάλλουσα φωτεινότητα του χώρου.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, βασικός κανόνας επιλογής του ζεύγους των δύο στοιχείων είναι ότι, το μήκος κύματος που εκπέμπει η φωτοδίοδος πρέπει να αντιστοιχεί στο φάσμα συχνοτήτων που έχει την μεγαλύτερη απόδοση ο φωτοανιχνευτής.

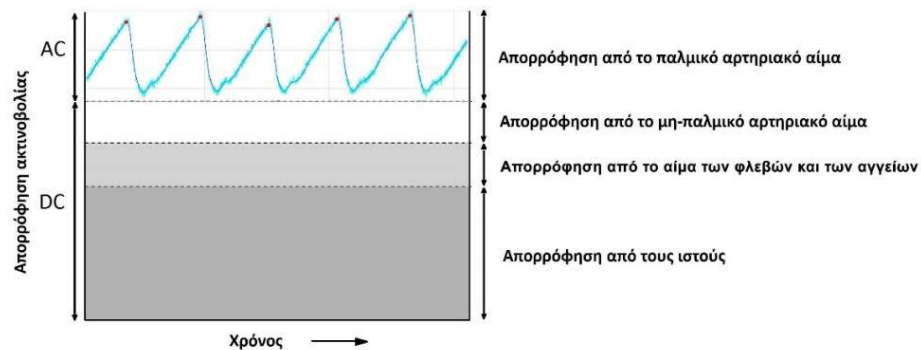
Τα δύο αυτά στοιχεία, τοποθετούνται συνήθως στο δάχτυλο ή στον λοβό του αυτιού σε αντικριστή θέση ή δίπλα το ένα στο άλλο. Στο σχήμα 2.5α δείχνεται η πρώτη διάταξη η οποία ονομάζεται μέθοδος μετάδοσης, όπου το δάχτυλο τοποθετείται ανάμεσα στις φωτοδιόδους και στον φωτοανιχνευτή. Στο σχήμα 2.5β δείχνεται η δεύτερη διάταξη η οποία είναι η μέθοδος ανάκλασης, με τις φωτοδιόδους να βρίσκεται στην ίδια μεριά με τον φωτοανιχνευτή, ο οποίος λαμβάνει το φως που ανακλάτε από το αγγείο (Radhi, 2011). Να διευκρινίσουμε ότι, για την ανίχνευση του καρδιακού ρυθμού αρκεί μία φωτοδίοδος,

ενώ για την μέτρηση του οξυγόνου στο αίμα απαιτούνται δύο φωτοδιόδοι, όπως θα εξηγήσουμε στην συνέχεια.



Σχήμα 2.5. Διάταξη των οπτικών στοιχείων α) Ανίχνευση διαθλώμενης δέσμης, β) Ανίχνευση ανακλώμενης δέσμης οπτικού σήματος. Αναπαραγωγή και μετάφραση από: Kavsaoğlu, Polat, & Bozkurt, (2013).

Η ένταση του οπτικού σήματος που λαμβάνει ο φωτοανιχνευτής κατά την μετάδοση ή την ανάκλαση του προσπίπτοντος φωτός από τις φωτοδιόδους εξαρτάται από α) τη μεταβαλλόμενη απορρόφηση του αρτηριακού αίματος και β) την σχεδόν σταθερής έντασης απορρόφηση από το αίμα που ρέει στις φλέβες και τα αγγεία, από το μη-παλμικό αρτηριακό αίμα, από τους γύρω ιστούς και το δέρμα. Για παράδειγμα, ένα χοντρό δάκτυλο θα απορροφήσει περισσότερο φως από ένα λεπτό προκαλώντας σφάλμα στην μέτρηση. Η πληροφορία που χρειάζεται η ppg συσκευή για τον υπολογισμό των προαναφερθέντων δεικτών βρίσκεται μόνο στη μεταβαλλόμενη απορρόφηση του αρτηριακού αίματος, οπότε με κατάλληλους μαθηματικούς αλγορίθμους κρατάει το χρήσιμο αρτηριακό σήμα και αφαιρεί το υπόλοιπο σήμα που αποτελεί τον θόρυβο υποβάθρου. Στο σχήμα 2.6 απεικονίζεται μια τυπική μορφή του ppg σήματος όπου διακρίνεται η μεταβαλλόμενη (AC) περιοχή, που προκύπτει από την απορρόφηση του παλμικού αρτηριακού αίματος και το σχεδόν σταθερού πλάτους (DC) σήμα. Το DC σήμα μεταβάλλεται αργά με τον χρόνο και εξαρτάται από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, από τον μηχανισμό ρύθμισης της θερμοκρασίας και από την ενδοθωρακική πίεση λόγω της αναπνοής (Castaneda, Esparza, Ghamari, Soltanpur, & Nazeran, 2018).



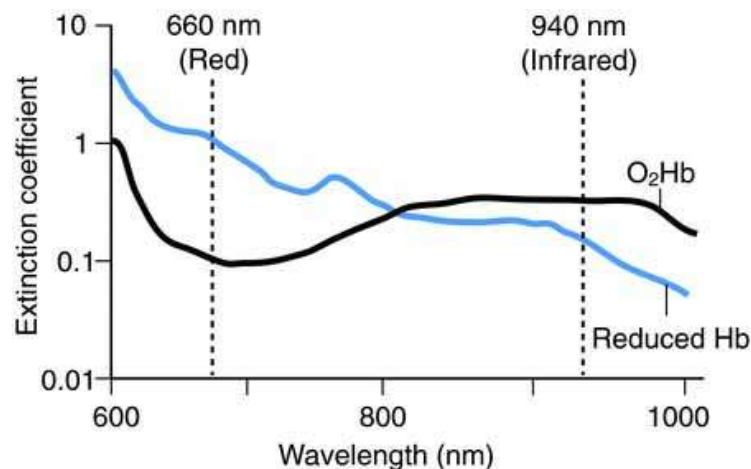
Σχήμα 2.6. Σύνθεση ppg σήματος από τις περιοχές AC και DC.

Στην AC περιοχή διακρίνονται οι κορυφές οι οποίες ονομάζονται P, ενώ τα διαστήματα των γειτονικών κορυφών μας δίνουν τις τιμές PP, αντίστοιχες με τις RR του ecg. Η διακύμανση των διαστημάτων PP καλείται μεταβλητότητα παλμικού ρυθμού (Pulse Rate Variability - PRV) και είναι αντίστοιχη της διακύμανσης της καρδιακής συχνότητας του ecg σήματος. Στο σχήμα 2.6 το πλάτος AC παρουσιάζεται μεγεθυμένο σε σχέση με το DC πλάτος, ώστε να διακρίνουμε τη μορφή του. Στην πραγματικότητα όμως αποτελεί περίπου το 2% του συνολικού πλάτους του ppg σήματος. Αντιλαμβανόμαστε επομένως πόσο σημαντικό είναι να εξηγήσουμε τους παράγοντες που επηρεάζουν το πλάτος AC ή την ποσότητα του λαμβανόμενου οπτικού σήματος (Akl, Wilson, Ericson, & Coté, 2014).

2.4.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα του φωτός στο ppg σήμα

Όπως ήδη αναφέραμε, το AC τμήμα του ppg σήματος είναι το ζητούμενο και σχετίζεται άμεσα με τη ποσότητα του φωτός που απορροφάται από το αρτηριακό αίμα. Για να λάβουμε το μέγιστο AC πλάτος, θα πρέπει να έχουμε υπόψιν μας, τους παράγοντες που σχετίζονται με τον μηχανισμό της απορρόφησης και οι σημαντικότεροι είναι:

1. Η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) στο αρτηριακό αίμα. Το φως απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη, οπότε ένα αγγειακό αίμα με χαμηλή συγκέντρωση Hb, δηλαδή μικρό πλήθος Hb ανά μονάδα όγκου, θα απορροφήσει μικρότερη ποσότητα φωτός από ένα με υψηλή συγκέντρωση. Υπάρχουν βέβαια και τα DC στοιχεία που απορροφούν σταθερό ποσό φωτός αλλά αυτά τα αγνοούμε καθώς αφαιρούνται, όπως θα δούμε στην συνέχεια.
2. Την απόσταση που διανύει το φως εντός της αρτηρίας. Εάν θεωρήσουμε δύο αρτηρίες, με διαφορετικό μήκος διατομής, οι οποίες διαρρέονται με αίμα ίδιας περιεκτικότητας Hb, τότε το φως που θα διέλθει από την αρτηρία, με την μεγαλύτερη διατομή θα αλληλεπιδράσει με περισσότερα μόρια Hb και θα απορροφηθεί μεγαλύτερο ποσό φωτός από μία στενή αρτηρία.
3. Το μήκος κύματος του φωτός που εκπέμπει η φωτοδίοδος. Η αιμοσφαιρίνη χωρίζεται στην οξυγονωμένη Hb που ονομάζεται οξυαιμοσφαιρίνη (OxyHb ή HbO₂) πλούσια σε οξυγόνο (O₂) και την αποξυγονωμένη Hb με την ονομασία δεοξυαιμοσφαιρίνη (DeoxyHb) πλούσια σε CO₂ και φτωχή σε οξυγόνο (Mohan, Nisha, Nagarajan, & Jothi, 2016). Οι δύο αυτές μορφές, απορροφούν φως διαφορετικού μήκους κύματος, όπως δείχνεται στο Σχήμα 2.7.



Σχήμα 2.7. Φάσμα απορρόφησης Oxy-Hb και Deoxy-Hb. Αναπαραγωγή και μετάφραση από: (Zhiling, X., & Bhavani, S. K., 2012)

Παρατηρώντας τις κάθετες μπάρες αντιλαμβανόμαστε ότι η Deoxy-Hb απορροφά περισσότερο φως στο ερυθρό, περίπου 650nm, ενώ η Oxy-Hb απορροφά φως στο υπέρυθρο, περίπου 950nm. Τα οξύμετρα χρησιμοποιούν δύο φωτοδιόδους για τη μέτρηση του κορεσμού οξυγόνου στο αίμα, η οποία ορίζεται από τον λόγο του ποσού της Oxy-Hb προς το ποσό της Deoxy-Hb. Για να μπορέσει ο φωτοανιχνευτής να εντοπίζει τα δύο αυτά σήματα, οι φωτοδιόδοι εκπέμπουν το φως εναλλάξ σε μορφή παλμών, εξού και η εμπορική ονομασία «παλμικό οξύμετρο δακτύλου» (Fingertip Pulse Oximeter).

2.4.3 Παράμετροι αποτελεσματικής καταγραφής του rrg σήματος

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η μεταβαλλόμενη περιοχή του rrg σήματος που μας ενδιαφέρει έχει πολύ μικρό πλάτος οπότε επηρεάζεται έντονα από εξωτερικούς παράγοντες και απροσεξία στη διαδικασία καταγραφής. Στην συνέχεια θα αναφέρουμε μερικές περιπτώσεις που μειώνουν την ποσότητα του λαμβανόμενου rrg σήματος. Για να επιτύχουμε λοιπόν την μέγιστη απόδοση θα πρέπει να προσέξουμε τα ακόλουθα:

- Θα πρέπει το φως που εκπέμπεται από την φωτοδίοδο να διέλθει ή να ανακλαστεί από το αρτηριακό αίμα. Αυτό πετυχαίνεται σε μεγάλο βαθμό από την σωστή θέση και επαφή του δακτύλου πάνω στις δύο ημιαγωγικές διατάξεις. Είναι σημαντικό η φωτοδίοδος να έχει μικρές διαστάσεις ώστε το φως να διέρχεται μόνο από την αρτηρία και όχι από τους γύρω ιστούς προσθέτοντας έτσι σφάλμα στην μέτρηση.
- Ο ανιχνευτής λαμβάνει φως εκτός από το led και από την περιβάλλουσα φωτεινότητα του χώρου. Εάν είναι έντονο το φως του δωματίου, αυξάνεται το πλάτος του DC σήματος υποβάθρου και μειώνεται το AC πλάτος. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να καλύπτουμε την rrg συσκευή εμποδίζοντας το φως να διέλθει στον φωτοανιχνευτή.
- Θα πρέπει να γνωρίζουμε την ύπαρξη αρτηριοσκλήρωσης ή της νόσου αθηροσκλήρωσης. Στην πρώτη περίπτωση, οι αρτηρίες χάνουν την ελαστικότητα τους, ενώ η δεύτερη νόσος προκαλεί βλάβη στα τοιχώματα των περιφερειακών αγγείων, κυρίως των άκρων, από συσσώρευση πλάκας, προκαλώντας δυσκαμψία των αρτηριών, οπότε δυσκολεύουν την ομαλή ροή του αίματος. Αποτέλεσμα είναι οι μεταβολές του λαμβανόμενου σήματος να είναι μικρού πλάτους κάνοντας την ανίχνευση των κορυφών P δύσκολη.
- Τέλος προσοχή πρέπει να δοθεί στα βαμμένα νύχια, καθώς το βερνίκι απορροφάει σημαντικό μέρος της ακτινοβολίας και μειώνει αισθητά την ένταση του σήματος στον φωτοανιχνευτή.

2.4.4 Χρονική καθυστέρηση του rrg σήματος σε σχέση με το ecg

Οι μεταβολές του όγκου του αίματος λόγω των περιφερικών αντιστάσεων στην ροή του αίματος καθυστερούν το rrg σήμα σε σχέση με το ecg. Τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων αποτελούνται από λείες μυϊκές ίνες οι οποίες βρίσκονται συνεχώς σε κατάσταση συστολής. Οι αυξομειώσεις της συστολής των αγγείων καλείται αγγειακός τόνος και οι μεταβολές τους προκαλούν αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης και της αιμάτωσης των οργάνων. Σε κάθε αγγειακό στρώμα, η καθυστέρηση εξαρτάται από την ελαστικότητα των αγγείων μέσω των οποίων περνά το αίμα και τον αγγειακό τόνο τους. (Fukuï, T., Parker, K.H., Yamaguchi, T., 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

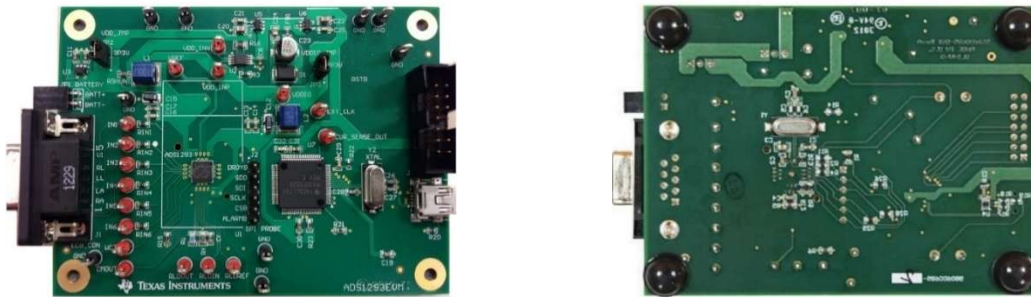
Συσκευές καταγραφής ecg σημάτων

Για τις ανάγκες της διδακτορικής διατριβής χρειαζόμασταν αρχικά μία συσκευή καταγραφής ecg σημάτων. Το σύνολο των συσκευών που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές κλινικές έχουν μεγάλο κόστος απόκτησης αλλά το σημαντικότερο, δεν παρέχουν τα ακατέργαστα (raw) δεδομένα των καταγραφών. Οπότε στραφήκαμε προς τις αναπτυξιακές πλακέτες της εταιρείας Texas Instruments (TI) και συγκεκριμένα των ολοκληρωμένων ADS1293 και ADS1298. Η επιλογή της εταιρείας έγινε λόγω της ποικιλίας ολοκληρωμένων κυκλωμάτων (ICs) εξειδικευμένα για εφαρμογές σε συστήματα συλλογής δεδομένων (data acquisition systems) που παράγει. Παρόλα αυτά, στην πορεία ανάπτυξης του συστήματος, διαπιστώσαμε κάποιες δυσλειτουργίες που δεν περιγράφονταν στα εγχειρίδια της εταιρείας, όπως θα αναλύσουμε στην συνέχεια. Η λύση δόθηκε τελικά από ένα σύγχρονο, οικονομικό και φορητό ηλεκτροκαρδιογράφο της εταιρείας Great Lakes NeuroTechnologies. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στις δύο αναπτυξιακές πλακέτες και θα μελετήσουμε ενδεικτικά τη διαδρομή του αναλογικού ηλεκτρικού σημάτων ecg στο IC ADS1293, καθώς αποτελεί κοινή μεθοδολογία επεξεργασίας για το σύνολο των σύγχρονων ecg συσκευών. Επίσης θα αναφερθούμε στα χαρακτηριστικά του ADS1298 καθώς και στους τεχνικούς περιορισμούς των δύο αυτών προτάσεων και τέλος θα αναφερθούμε στα χαρακτηριστικά της φορητής ecg συσκευής BioRadio που τελικά χρησιμοποιήθηκε στην διδακτορική διατριβή.

3.1 Η αναπτυξιακή μονάδα ADS1293EVM

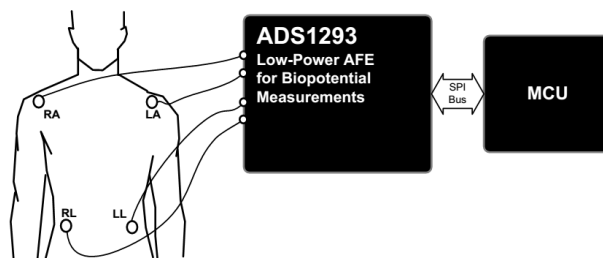
Τα τελευταία χρόνια, η εταιρία Texas Instruments έχει καταφέρει να μειώσει την κατανάλωση ενέργειας των ICs κατά 94% σε σχέση με αντίστοιχα κυκλώματα με διακριτά ηλεκτρονικά στοιχεία ενώ παράλληλα έχει μειώσει και τον χώρο που καταλαμβάνουν στην πλακέτα έως και 86%. Οι δύο αυτοί παράγοντες είναι καθοριστικοί στην κατασκευή ελαφριών φορητών συσκευών μικρών διαστάσεων και μεγάλης αυτονομίας. Στην συνέχεια θα περιγράψουμε τα χαρακτηριστικά του ADS1293 και θα εμβαθύνουμε στον τρόπο επεξεργασίας και στις δυνατότητες που έχουν τα σύγχρονα ecg συστήματα.

Το ολοκληρωμένο κύκλωμα ADS1293 της εταιρίας Texas Instruments ενσωματώνει όλα τα χαρακτηριστικά που απαιτεί μια χαμηλής κατανάλωσης και μικρών διαστάσεων συσκευή για την καταγραφή ηλεκτρικών ecg σημάτων. Η αναπτυξιακή πλακέτα ADS1293EVM της εταιρίας Texas Instruments έχει σχεδιαστεί ώστε να υποστηρίξει το ολοκληρωμένο κύκλωμα ADS1293. Στο σχήμα 3.1 απεικονίζεται η μπροστινή και η πίσω όψη της πλακέτας.



Σχήμα 3.1. Αναπτυξιακή πλακέτα ADS1293EVM. Αναπαράγωγή από: (Texas Instruments, 2012)

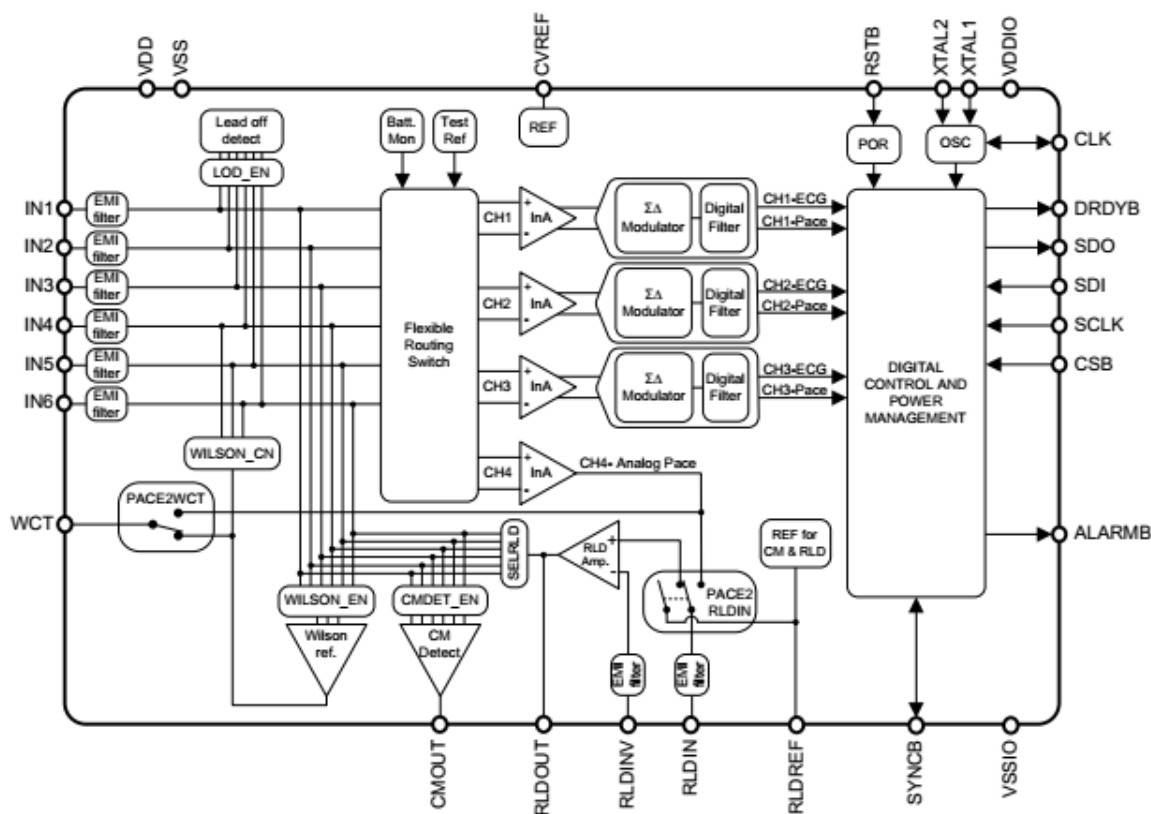
Το ADS1293 επικοινωνεί αμφίδρομα με μικροελεγκτή¹ (microcontroller ή MCU) μέσω του σειριακού διαύλου SPI (Serial Peripheral Interface) και ελέγχεται από το λογιστικό πρόγραμμα που παρέχεται από την εταιρία επιτρέποντας τον προγραμματισμό, την απεικόνιση του καρδιακού σήματος και την αποθήκευση του σε πραγματικό χρόνο. Στο Σχήμα 3.2 απεικονίζεται το διάγραμμα διασύνδεσης των επιμέρους τμημάτων στην ecg συσκευή.



Σχήμα 3.2. Διάγραμμα διάταξης μονάδων ecg συσκευής. Αναπαράγωγή από: (Texas Instruments, 2014)

¹ Ο μικροελεγκτής (MCU) είναι ένα ψηφιακό ολοκληρωμένο κύκλωμα το οποίο ενσωματώνει, επεξεργαστή, μνήμη και θύρες εισόδου/εξόδου για την επικοινωνία σειριακά και σύγχρονα με περιφερειακές συσκευές.

Το ολοκληρωμένο ADS1293 διαθέτει τρία κανάλια με ανάλυση 24-bit και συχνότητα δειγματοληψίας (sampling rate) έως και 25,6 ksps. Κάθε κανάλι μπορεί να προγραμματιστεί ξεχωριστά ως προς την συχνότητα δειγματοληψίας και το εύρος ζώνης (bandwidth) επιτρέποντας την παραμετροποίηση της συσκευής ώστε να έχει την μέγιστη απόδοση με την ελάχιστη κατανάλωση. Τα ηλεκτρικά σήματα των απαγωγών διέρχονται από φίλτρο απόρριψης ηλεκτρομαγνητικών παρεμβολών (EMI filter) και μπορούν να διακλαδωθούν με πολλούς συνδυασμούς μέσω ενός προγραμματιζόμενου συστήματος πολυπλεξίας (flexible Routing Switch). Με το σύστημα αυτό μπορούν να συνδυαστούν τα δυναμικά από τις 6 απαγωγές εισόδου (IN1-IN6) χωρίς να απαιτείται η αλλαγή θέσεις των ηλεκτροδίων. Επίσης ανιχνεύει την περίπτωση αποσύνδεσης κάποιου ηλεκτροδίου (lead-off detection) και υποστηρίζει λειτουργίες Right-Leg Driven (RLD) και Wilson / Goldberger reference χωρίς σύνδεση εξωτερικών καλωδίων. Στο Σχήμα 3.3 απεικονίζεται το σχηματικό διάγραμμα του ADS1293 με τις επιμέρους μονάδες επεξεργασίας (Texas Instruments, 2012).



Σχήμα 3.3. Σχηματικό διάγραμμα του ADS1293. Αναπαραγωγή από: (Texas Instruments, 2014)

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε επιγραμματικά στις λειτουργίες και τα στάδια επεξεργασίας του καρδιακού σήματος καθώς αποτελούν κοινές πρακτικές επεξεργασίας από το σύνολο των εμπορικών ψηφιακών ecg συσκευών.

3.1.1 Το φίλτρο EMI

Ένας σημαντικός παράγοντας που αλλοιώνει το σήμα στην είσοδο των ecg συσκευών είναι η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από εξωτερικές πηγές και επιδρά στα καλώδια των απαγωγών σήματος και στην ecg συσκευή με αποτέλεσμα να προστίθεται θόρυβος στο ηλεκτρικό ecg σήμα.

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αποτελείται από συγχρονισμένα ηλεκτρικά και μαγνητικά κύματα τα οποία ταλαντώνονται σε κάθετα επίπεδα μεταξύ τους στον χώρο και κάθετα προς την διεύθυνση διάδοσης προκαλώντας αντίστοιχα ηλεκτρική και μαγνητική παρεμβολή που αντιμετωπίζονται με διαφορετικό τρόπο, όπως θα αναφερθεί παρακάτω.

- Η ηλεκτρική παρεμβολή μπορεί να αντιμετωπισθεί α) μειώνοντας την αντίσταση επαφής δέρματος – ηλεκτροδίου, η οποία επιτυγχάνεται με τη χρήση αυτοκόλλητων ακροδεκτών υψηλής αγωγιμότητας και gel ηλεκτρολύτη, β) χρησιμοποιώντας ομοαξονικό καλώδιο για κάθε καλώδιο, γειώνοντας το εξωτερικό πλέγμα (μπλεντάζ) στη γείωση της ecg συσκευής και γ) αυξάνοντας την αντίσταση εισόδου του ενισχυτή έτσι ώστε να μειωθούν οι παρεμβολές από εξωτερικά φορτία και διατηρώντας σε υψηλές τιμές τον λόγο απόρριψης κοινού σήματος CMRR (Common Mode Rejection Ratio), στις αρχικές βαθμίδες ενίσχυσης του ecg σήματος.
- Η μαγνητική παρεμβολή προκύπτει από το μαγνητικό πεδίο που δημιουργούν οι γραμμές μεταφοράς κατά την διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος. Κατά την διαδικασία καταγραφής δημιουργείται ένας κλειστός βρόχος από την ecg συσκευή, τον ασθενή και τα καλώδια των απαγωγών. Εάν διέλθει μαγνητικό πεδίο μέσα από τον βρόχο τότε επάγεται μία τάση που προκαλεί ηλεκτρικό ρεύμα στα καλώδια των απαγωγών ενώ είναι ανάλογη του ρυθμού μεταβολής του μαγνητικού πεδίου και της επιφάνειας του βρόχου αυτού. Οι πιο συνηθισμένες πηγές μαγνητικού πεδίου είναι τα πηνία των μετασχηματιστών που χρησιμοποιούνται για την τροφοδοσία των ηλεκτρικών συσκευών και πηνία με σιδηροπυρήνα (ballast) για την λειτουργία των λαμπτήρων φθορισμού. Η μαγνητική παρεμβολή μπορεί να αντιμετωπισθεί με α) μαγνητική θωράκιση των συσκευών που παράγουν μαγνητικό πεδίο, β) απομακρύνοντας όσο είναι δυνατό την ecg συσκευή και τα καλώδια από ισχυρές πηγές ηλεκτρομαγνητικών πεδίων και γ) μειώνοντας την ενεργό διατομή του κλειστού βρόχου. Αυτό πετυχαίνεται με την συστροφή των καλωδίων των απαγωγών σχηματίζοντας έτσι μικρούς βρόχους οι οποίοι μας δίνουν αντίθετα μεταξύ τους ρεύματα και στο σύνολο τους αλληλοεξουδετερώνονται.

3.1.2 Μονάδες επεξεργασίας αναλογικού σήματος (Analog Front-End)

Οι πρώτες βαθμίδες επεξεργασίας του διαφορικού αναλογικού σήματος και μετατροπής του σε ψηφιακό αποτελούνται από α) τον ενισχυτή οργανολογίας (Instrumentation amplifier), β) τον διαμορφωτή sigma-delta modulation (SDM) και γ) το προγραμματιζόμενο ψηφιακό φίλτρο. Στην συνέχεια θα αναφερθούμε επιγραμματικά στις επιμέρους τρεις βαθμίδες.

➤ **Βαθμίδα ενίσχυσης με χρήση Instrumentation amplifier (INA).**

Οι ενισχυτές οργανολογίας αποτελούν την πρώτη βαθμίδα ενίσχυσης του αναλογικού σήματος καθώς είναι σχεδιασμένοι να ενισχύουν πολύ ασθενή ηλεκτρικά σήματα, βρίσκοντας εφαρμογή σε πλήθος συστημάτων συλλογής δεδομένων DAS (data acquisition system). Βασικά πλεονεκτήματα τους είναι, η υψηλή διαφορική ενίσχυση, η υψηλή αντίσταση εισόδου, η δυνατότητα διαφορικής εξόδου και η σταθερότητα λειτουργίας τους.

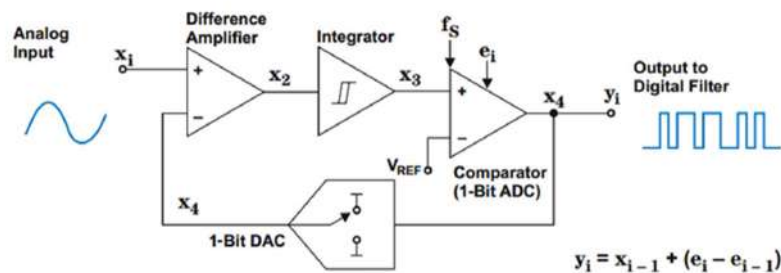
➤ **Βαθμίδα μετατροπής αναλογικού σήματος σε ψηφιακό.**

Το αναλογικό σήμα από την έξοδο του ενισχυτή INA οδηγείται στον Σίγμα-Δέλτα (Sigma-Delta) διαμορφωτή, ακολουθεί ένα προγραμματιζόμενο ψηφιακό φίλτρο και τέλος ένας αποδεκατιστής (decimator), όπως παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.4.



Σχήμα 3.4. Μετατροπή του αναλογικού σήματος σε ψηφιακό.

Ο πρώτης τάξεως διαμορφωτής Σίγμα-Δέλτα αποτελείται από ένα διαφορικό ενισχυτή (Differential Amplifier), έναν ολοκληρωτή (Integrator), ένα συγκριτή (Comparator) και ένα μετατροπέα σήματος από ψηφιακό σε αναλογικό 1-bit (DAC). Η διασύνδεση των μονάδων ενός πρώτης τάξης Σίγμα-Δέλτα διαμορφωτή παρουσιάζεται στο σχήμα 3.5.



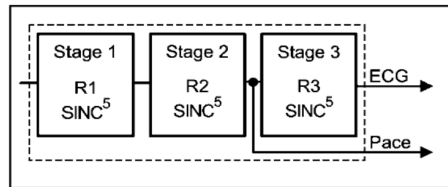
Σχήμα 3.5. Διάγραμμα πρώτης τάξεως Σίγμα-Δέλτα Διαμορφωτή (Baker, 2007)

Η αρχή λειτουργίας ενός πρώτης τάξεως διαμορφωτή, περιγράφεται ως εξής: Στην μη αναστρέφουσα είσοδο του διαφορικού ενισχυτή οδηγείται το αναλογικό σήμα από τον ενισχυτή INA, ενώ στην αναστρέφουσα είσοδο οδηγείται το σήμα εξόδου του 1-bit DAC. Η έξοδος του διαφορικού ενισχυτή, η οποία είναι η αναλογική διαφορά τάσης μεταξύ των δύο εισόδων, οδηγείται στον ολοκληρωτή και στην συνέχεια στον συγκριτή 1-bit ADC. Εάν το πλάτος στην έξοδο του ολοκληρωτή είναι μεγαλύτερο του μηδενός, ο συγκριτής δίνει στην έξοδο '1', ενώ αν είναι μικρότερη του μηδενός δίνει '0'. Η πληροφορία αυτή ταυτόχρονα στέλνεται πίσω στον διαφορικό ενισχυτή μέσω του 1-bit DAC (Baker,

2007). Ο Σίγμα-Δέλτα διαμορφωτής λειτουργεί σε συχνότητες 102.4kHz ή 204.8kHz και ο ρυθμός δειγματοληψίας προγραμματίζεται από την επιλογή over-sampling ratio (OSR). Στις υψηλές συχνότητες δειγματοληψίας ο λόγος σήματος προς θόρυβο αυξάνεται αλλά ταυτόχρονα αυξάνει και η κατανάλωση ενέργειας της συσκευής.

➤ Βαθμίδα του προγραμματιζόμενου SINC φίλτρου

Το προγραμματιζόμενο ψηφιακό φίλτρο ανασυνθέτει το σήμα από την ακολουθία bits της εξόδου του Σίγμα-Δέλτα διαμορφωτή. Ο ρόλος του ψηφιακού φιλτραρίσματος και της λειτουργίας αποδεκατισμού (decimation) είναι να μειώσει το θόρυβο υψηλών συχνοτήτων. Στο σχήμα 3.6 απεικονίζονται τα στάδια που συνθέτουν το προγραμματιζόμενο ψηφιακό φίλτρο.



Σχήμα 3.6. Στάδια προγραμματιζόμενου ψηφιακού φίλτρου SINC. Αναπαραγωγή από: (Texas Instruments, 2014)

Το ψηφιακό φίλτρο αποτελείται από τρία προγραμματιζόμενα πέμπτης τάξης SINC φίλτρα με 3 στάδια decimation rates (R1, R2 και R3). Κάθε ένα από τα τρία στάδια αποδεκατίζει την ψηφιακή ακολουθία μεταβάλλοντας το Output Data Rate (ODR) και το εύρος ζώνης (bandwidth) με συνέπεια την βελτίωση της ποιότητας του σήματος και την μείωση της κατανάλωσης. Η παρακάτω σχέση υπολογίζει το ODR σε συνάρτηση των τιμών των decimation rates και της συχνότητας f_s του εσωτερικού ρολογιού SDM.

$$ODR_{ECG} = \frac{f_s}{R1 \cdot R2 \cdot R3} \quad (3.1)$$

Στο πρώτο στάδιο διπλασιάζεται το ODR με συνέπεια καλύτερη ακρίβεια ανίχνευσης παλμών αλλά μεγαλύτερη κατανάλωση. Η έξοδος από το δεύτερο στάδιο αποτελείται από ένα 16-bit ψηφιακό σήμα και με μικρές τιμές R2 δίνει υψηλό ODR και εύρος ζώνης αλλά ταυτόχρονα αυξάνει και το επίπεδο θορύβου. Παρόλα αυτά είναι ικανό να μας δώσει τον καρδιακό ρυθμό με αξιοπιστία. Στο τρίτο στάδιο το σήμα αποδεκατίζεται περισσότερο σε μεγάλες τιμές R3 και στην έξοδο παίρνουμε φιλτραρισμένο 24-bit ψηφιακό σήμα που προσεγγίζει με ακρίβεια το ηλεκτρικό σήμα της καρδιακής λειτουργίας.

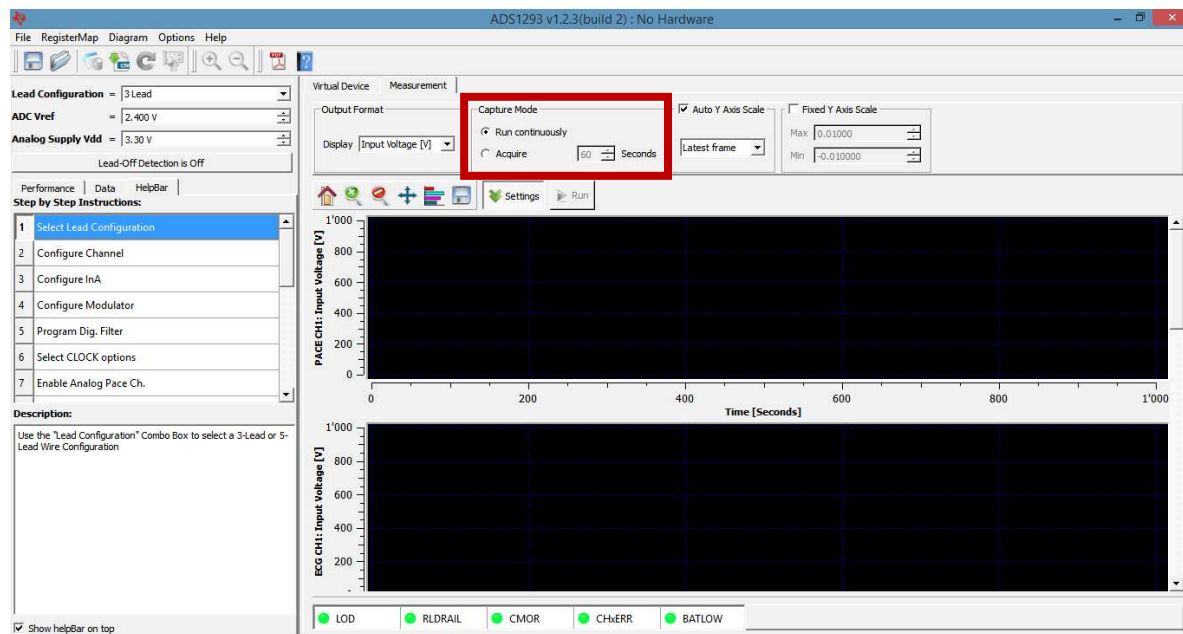
3.1.3 Οδηγός Right-Leg Drive (RLD)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα ηλεκτρικά σήματα των απαγωγών οδηγούνται σε διαφορικούς ενισχυτές ως πιο αποτελεσματικοί στην απόρριψη κοινού θορύβου. Ο θόρυβος κυρίως οφείλεται στην επαφή των ηλεκτροδίων με το δέρμα και στην ηλεκτρομαγνητική παρεμβολή η οποία εκφράζεται με την ακτινοβολία που εκπέμπουν οι κοντινές ηλεκτρικές συσκευές και οι γραμμές τροφοδοσίας του ηλεκτρικού δικτύου. Μία από τις πιο συχνές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την αποκοπή του θορύβου είναι ο Right-Leg Drive (RLD). Ο RLD είναι ένας προγραμματιζόμενος operational amplifier, που

ελέγχει το επίπεδο του κοινού σήματος ανά ζεύγη ηλεκτροδίων και μετράται από το common mode detector (CMD) ο οποίος υπολογίζει τη μέση τάση των ακροδεκτών εισόδου. Από το ηλεκτρόδιο RLD εφαρμόζεται η τάση του CMD στο ανθρώπινο σώμα που είναι ίση και αντίθετη με το κοινό σήμα των ζευγών ηλεκτροδίων. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται μία αρνητική ανάδραση που έχει ως αποτέλεσμα την αλληλεξουδετέρωση της μέσης τιμής στα σήματα των ηλεκτροδίων.

3.1.4 Το πρόγραμμα υποστήριξης του ADS1293

Το πρόγραμμα της εταιρίας Texas Instruments που συνοδεύει την μονάδα ADS1293EVM παρέχει στον χρήστη την δυνατότητα προγραμματισμού όλων των μεταβλητών που περιεγράφηκαν παραπάνω. Επίσης έχει την δυνατότητα ταυτόχρονης απεικόνισης όλων των καναλιών σε πραγματικό χρόνο. Στο σχήμα 3.7 απεικονίζεται το κεντρικό παράθυρο του προγράμματος ενώ στο κόκκινο περίγραμμα επιλέγεται ο τρόπος και ο χρόνος συλλογής των δεδομένων.



Σχήμα 3.7. Το πρόγραμμα υποστήριξης του ADS1293.

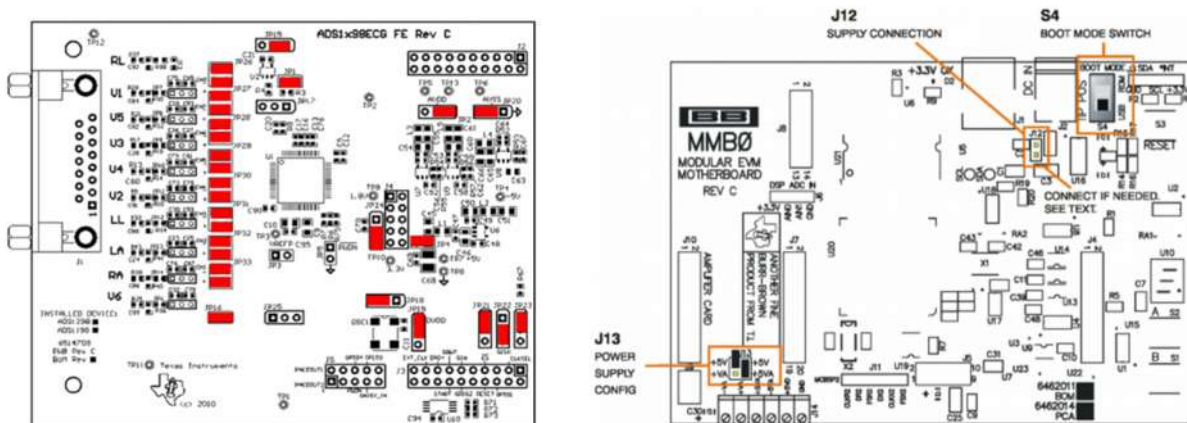
Το πρόγραμμα δίνει δύο επιλογές για την χρονική καταγραφή του ecg σήματος. Με την “Run continuously” το σήμα απεικονίζεται στην οθόνη του υπολογιστή σε πραγματικό χρόνο και για όσο χρόνο επιθυμούμε, αλλά δεν υπάρχει η δυνατότητα αποθήκευσης του. Ενώ με την “Acquire” μπορούμε να επιλέξουμε τον χρόνο καταγραφής και αποθήκευσης αλλά θέτει χρονικό περιορισμό, επιτρέποντας μόνο μέχρι 60 δευτερόλεπτα συνεχούς καταγραφής. Κατόπιν επικοινωνίας με την τεχνική υποστήριξη της εταιρίας Texas Instrument πήραμε την απάντηση ότι δεν υπάρχει η δυνατότητα να αυξήσουμε το χρόνο αποθήκευσης, ενώ η λύση που μας πρότειναν για εικοσάλεπτη καταγραφή ήταν “*You can take multiple measurements and stitch them together manually, there will of course be small gaps in the measurement data.*”. Βέβαια αυτός ο τρόπος δεν θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε κλινικές καταγραφές οπότε η αναπτυξιακή μονάδα ADS1293EVM απορρίφθηκε.

απώλειας επαφής (Lead-off detection) των ηλεκτροδίων από το δέρμα καθώς επίσης και λειτουργία RLD. Η επικοινωνία με ηλεκτρονικό υπολογιστή για τον προγραμματισμό και μεταφορά δεδομένων πραγματοποιείται μέσω της μητρικής πλακέτας MMB0. Στο σχήμα 3.9 απεικονίζεται η μονάδα αποτελούμενη από τις δύο πλακέτες που παρέχει η εταιρία Texas Instruments για την ανάπτυξη εφαρμογών στηριζόμενες στο ολοκληρωμένο κύκλωμα ADS1298r (Texas Instruments, 2016).



Σχήμα 3.9. Η αναπτυξιακή πλακέτα ADS1298RECG-FE και η μητρική πλακέτα MMB0. Αναπαραγωγή από: (Texas Instruments, 2016)

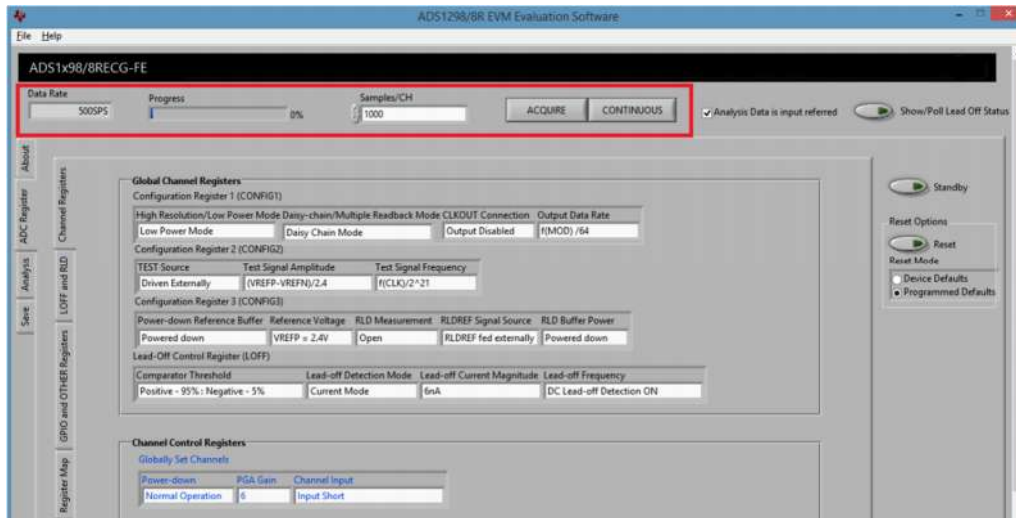
Η μονάδα περιλαμβάνει την αναπτυξιακή πλακέτα ADS1298RECG-FE (Σχήμα 3.10α) στην οποία προσαρμόζεται το ολοκληρωμένο κύκλωμα ADS1298r ενώ η μητρική πλακέτα MMB0 (Σχήμα 3.10β) αναλαμβάνει τη σύνδεση του ADS1298r στον υπολογιστή μέσω USB πρωτοκόλλου.



Σχήμα 3.10. α) Αναπτυξιακή πλακέτα υποστήριξης του ADS1298. Αναπαραγωγή από: (Texas Instruments, 2016), β) Η μητρική πλακέτα MMB0. Αναπαραγωγή από: (MSOP-8EVM, Texas Instruments, 2016).

3.2.1 Το πρόγραμμα υποστήριξης του ADS1298r

Η αναπτυξιακή πλακέτα του ολοκληρωμένου ADS1298r υποστηρίζεται από το πρόγραμμα “ADS1298/8R EVM Evaluation Software” με το οποίο παραμετροποιεί τις αντίστοιχες λειτουργίες του. Στο Σχήμα 3.11 απεικονίζεται το αρχικό παράθυρο του προγράμματος.



Σχήμα 3.11. Το πρόγραμμα υποστήριξης του ADS1298r.

Όπως και στην περίπτωση του ADS1293 υπάρχουν και εδώ οι επιλογές “Acquire” και “Continuous” για τον τρόπο χρονικής καταγραφής του σήματος. Με την επιλογή “Continuous” η καταγραφή γίνεται μέχρι να την σταματήσουμε, απεικονίζοντας σε πραγματικό χρόνο τα σήματα των καναλιών που ζητήσαμε, χωρίς όμως να αποθηκεύονται τα δεδομένα. Στην επιλογή “Acquire” δεν υπάρχει ο χρονικός περιορισμός των 60sec όπως στην περίπτωση του ADS1293. Ο χρόνος καταγραφής καθορίζεται από το πλήθος των δειγμάτων που θα ζητήσουμε, σε σχέση με το ρυθμό δειγματοληψίας. Για παράδειγμα, εάν επιθυμούμε χρόνο καταγραφής 60sec με ρυθμό δειγματοληψίας 1000SPS τότε πρέπει να ορίσουμε το σύνολο δειγμάτων καταγραφής 60.000 samples. Μετά την ολοκλήρωση της καταγραφής η μονάδα επεξεργάζεται τα δεδομένα και το τελικό αρχείο δεδομένων αποθηκεύεται στον υπολογιστή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Ο χρόνος αυτός εξαρτάται από το πλήθος των δειγμάτων και του ρυθμού δειγματοληψίας. Για να ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος επεξεργασίας επιλέχθηκε ένα κανάλι με διαφορετικούς χρόνους καταγραφής και ρυθμούς δειγματοληψίας.

Πίνακας 3.1. Χρόνοι καταγραφείς κι επεξεργασίας της μονάδας ADS1298.

	Samples/CH	Real Time	Processing Time	Processing Rate
Data Rate 1000 SPS	300.000	05':00"	00':42"	100%
	420.000	07':00"	01':00"	100%
	600.000	10':00"	04':30"	3%
Data Rate 2000 SPS	360.000	03':00"	00':49"	100%
	600.000	05':00"	04':30"	3%
Data Rate 4000 SPS	240.000	01':00"	01':32"	100%
	480.000	02':00"	03':37"	3%

Στο Πίνακα 3.1 αναγράφονται οι χρόνοι επεξεργασίας για τρεις διαφορετικούς ρυθμούς δειγματοληψίας 1000SPS, 2000SPS και 4000SPS. Η στήλη “Real Time” αναφέρεται στο χρόνο καταγραφής, η Processing Time” στον χρόνο επεξεργασίας, ουσιαστικά είναι ο επιπλέον χρόνος (μετά το πέρας του Real Time) που χρειάζεται η μονάδα για την αποθήκευση των τιμών τάσης-χρόνου και η στήλη “Processing Rate”, δηλαδή το ποσοστό επεξεργασίας που έχει γίνει μέχρι την στιγμή που αναφέρεται στην στήλη Processing Time.

Από τον Πίνακα 3.1 παρατηρούμε ότι, στην περίπτωση δειγματοληψίας 1000SPS και 5min καταγραφή, το τελικό αρχείο ολοκληρώνεται (100%) μετά από 42sec, για 7min χρειάζεται 1min ενώ για 10min χρειάζεται 4min και 30sec για να φτάσει στο 3% της επεξεργασίας. Αντίστοιχες μετρήσεις έγιναν και στις υπόλοιπες τιμές δειγματοληψίας. Στα 4000SPS που μας ενδιέφερε για την διδακτορική διατριβή, για 2min καταγραφής χρειάζονταν 3min και 37sec για να φτάσει στο 3%.

Συνοψίζοντας, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι, παρόλο που μας επέτρεπε το πρόγραμμα να επιλέγουμε μεγάλους χρόνους καταγραφής εντούτοις πρακτικά δεν θα μπορούσαμε να το χρησιμοποιούσαμε σε κλινικές μετρήσεις λόγω του μεγάλου χρόνου επεξεργασίας, οπότε και απορρίφθηκε.

3.3 Συσκευή καταγραφής ecg σήματος

Η ecg συσκευή που χρησιμοποιήθηκε τελικά στην διδακτορική διατριβή ήταν το μοντέλο BioRadio της εταιρείας Great Lakes NeuroTechnologies που εδρεύει στο Κλίβελαντ της πολιτείας Οχάιο των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Το BioRadio είναι μια φορητή βιοϊατρική συσκευή με δυνατότητα καταγραφής βιοσημάτων, όπως ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και ηλεκτρομυογράφημα. Αποτελεί ένα ολοκληρωμένο φορητό σύστημα λήψης βιοσημάτων με δυνατότητα καταγραφής και εσωτερικής αποθήκευσης των σημάτων ή αποστολής ασύρματα, σε πραγματικό χρόνο. Επίσης, λόγω των μικρών διαστάσεων αποτελεί μία αξιόλογη πρόταση καταγραφής ecg σημάτων για παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού αθλητών.

3.3.1 Τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής BioRadio

Λόγω της εμπορικής χρήσης της συσκευής, η εταιρία δεν δίνει αναλυτικές πληροφορίες για την μεθοδολογία που χρησιμοποιεί και τα ICs τα οποία επεξεργάζονται τα δεδομένα. Οπότε θα αρκεστούμε στα συνοπτικά τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής BioRadio του Πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.2. Τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής BioRadio (BioRadio Guide, glneurotech, 2017).	
Transmission Range	100 feet line of sight
RF Band	2.4-2.484 GHz ISM Band
Input Range	1 μ V – 2V
Sampling resolution	12, 16 and 24-bit
Noise	0.30 μ V rms (250Hz sample rate and gain of 24)
Sampling Rate	250Hz – 16KHz
CMRR	-100dB
Power Source	Rechargeable battery
Battery Life	8 hours (streaming 4 programmable channels)
Battery Recharge Time	3-4 hours
Input Impedance	500 M Ω s

3.3.2 Αρχή λειτουργίας του BioRadio

Η συσκευή BioRadio διαθέτει 4 διαφορικές απαγωγές και 8 μονοπολικές συν το ηλεκτρόδιο της γείωσης. Το αναλογικό σήμα διέρχεται από προγραμματιζόμενα στάδια επεξεργασίας, όπως, ενίσχυσης, φιλτραρίσματος και ψηφιοποιείται με ανάλυση έως 24bit. Υπάρχει η δυνατότητα αποθήκευσης των σημάτων στην ενσωματωμένη μνήμη της συσκευής αλλά και την αποστολή τους ασύρματα μέσω Bluetooth σε Η/Υ, σε πραγματικό χρόνο. Η ασύρματη μετάδοση γίνεται στο ελεύθερο φάσμα των 2,4 GHz με 30 μέτρα εμβέλεια, ενώ μέσω της θύρας micro-USB φορτίζεται η εσωτερική μπαταρία η οποία παρέχει αυτονομία μέχρι 8 ώρες συνεχόμενης εγγραφής.



Σχήμα 3.12. Εξωτερικές υποδοχές και λειτουργίες της συσκευής BioRadio. Αναπαραγωγή από: (BioRadio Guide, glneurotech, 2017).

Στο Σχήμα 3.12 απεικονίζονται τα σημεία σύνδεσης των 8 ηλεκτροδίων, το πλήκτρο ενεργοποίησης/απενεργοποίησης, η υποδοχή microUSB για την φόρτιση και το πλήκτρο εγγραφής των δεδομένων στην εσωτερική κάρτα μνήμης.

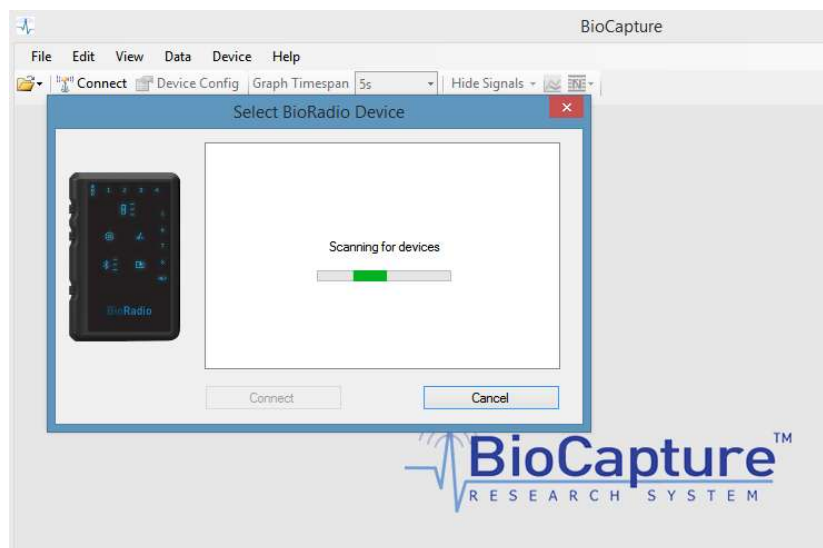
Πίνακας 3.3. Φωτεινές ενδείξεις στην πρόσοψη της συσκευής BioRadio. Αναπαραγωγή από: (BioRadio Guide, glneurotech, 2017).			
			Configuration Mode
			Data Acquisition Mode (Streaming and/or Record to Memory)
			Recording to Memory
			Wireless Connection
			Battery Level and Charging

Η πρόσοψη της συσκευής διαθέτει πέντε φωτεινές ενδείξεις και τα σύμβολα τους παρουσιάζονται στο Πίνακα 3.3. Παρακάτω αναφέρονται οι λειτουργίες τους.

- Η ένδειξη “configuration mode” υποδεικνύει στον χρήστη ότι η συσκευή είναι έτοιμη για την παραμετροποίηση στοιχείων λειτουργίας από Η/Υ μέσω Bluetooth.
- Η ένδειξη «Data Acquisition Mode» δηλώνει την ασύρματη αποστολή των δεδομένων στον Η/Υ.
- Η ένδειξη «Recording to Memory» δηλώνει την αποθήκευση των δεδομένων στην εσωτερική μνήμη της συσκευής.
- Η ένδειξη “Wireless Connection” αναβοσβήνει μέχρι να επιτευχθεί σύνδεση με τον Η/Υ. Μόλις οι δύο συσκευές επικοινωνήσουν, ο χρήστης μπορεί να προγραμματίσει της παραμέτρους του BioRadio, όπως τον αριθμό και τον τρόπο λειτουργίας (μονοπολική ή διπολική) των εισόδων, την ανάλυση του σήματος εισόδου τον ρυθμό δειγματοληψίας κ.α.
- Η ένδειξη «Battery Level and Charging» δείχνει το επίπεδο φόρτισης της μπαταρίας.

3.3.3 Το λογισμικό πρόγραμμα BioCapture

Ο προγραμματισμός των παραμέτρων λειτουργίας της συσκευής BioRadio πραγματοποιείται μέσω του λογισμικού προγράμματος BioCapture που διατίθεται από την ιστοσελίδα της εταιρία Great Lakes NeuroTechnologies. Μετά την ολοκλήρωση της εγκατάστασης, ο Η/Υ σαρώνει την ζώνη συχνοτήτων Bluetooth για τον εντοπισμό της συσκευής, όπως δείχνεται στο Σχήμα 3.13, ενώ στην συνέχεια ακολουθεί η διαδικασία παραμετροποίησης της συσκευής BioRadio, μέσω του λογισμικού προγράμματος BioCapture.



Σχήμα 3.13. Σάρωση του λογισμικού BioCapture για την εύρεση της συσκευής BioRadio.

Το κεντρικό παράθυρο της εφαρμογής παρουσιάζεται στο σχήμα 3.14.

The screenshot shows a 'Configure Device' window with the following settings:

- Configuration Name:** ECGI_500HZ.BIN
- Bandwidth:** 98 Kbps (Wireless and Memory buttons are visible)
- Programmable Channels:** Single-Ended (radio button), Differential (radio button, selected)
- Sample Rate:** 4K Hz
- Channels Table:**

Ch.	Name	Type	Resolution	Input Range
☒ 1	ECG1	Custom	1 μ V	+/- 0.187 V
☐ 2	ECG2	ECG	6 μ V	+/- 0.187 V
☐ 3	ECG3	ECG	6 μ V	+/- 0.187 V
☐ 4	EEG4	EEG	1 μ V	+/- 0.187 V

Σχήμα 3.14. Παράθυρο προγραμματισμού Ανάλυσης και Ρυθμού δειγματοληψίας.

Αρχικά καλούμαστε να ορίσουμε το όνομα του αρχείου που θα δημιουργηθεί μετά τον προγραμματισμό όλων των παραμέτρων. Στην συνέχεια προγραμματίζουμε ανεξάρτητα τα τέσσερα κανάλια, δηλαδή την λειτουργία single-ended ή differential, την ακρίβεια (resolution) καθώς επίσης και τον ρυθμό δειγματοληψίας (Sample Rate). Ο συνδυασμός των παραπάνω συντελεστών καθορίζει το εύρος ζώνης (bandwidth) ή την ταχύτητα αποστολής δεδομένων από το BioRadio στον υπολογιστή ή στην εσωτερική μνήμη του.

Πίνακας 3.4. Ταχύτητες αποστολής δεδομένων και εγγραφής στην εσωτερική μνήμη. Αναπαραγωγή από: (BioRadio Guide, glneurotech, 2017).

Bandwidth (Kbps)	Wireless Streaming	Record to Memory
0-150	Supported	Supported
153-190	Not recommended	Supported
191-500	Not supported	Supported
501+	Not supported	Not supported

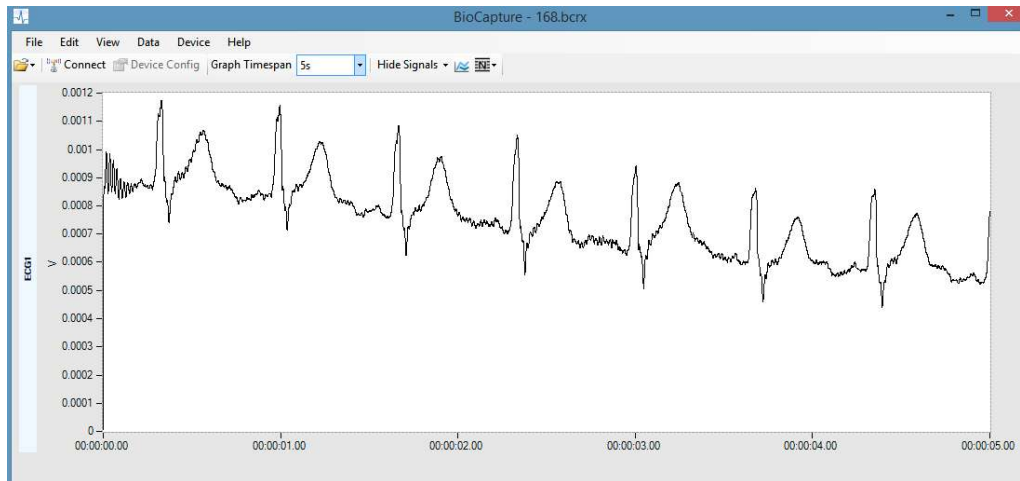
Σύμφωνα με τον πίνακα 3.4, η ασύρματη επικοινωνία επιτυγχάνεται μέχρι 152kbps καθώς για μεγαλύτερες ταχύτητες είτε δεν προτείνεται, είτε δεν υποστηρίζεται.

Επιλέχθηκε ταχύτητα αποστολής δεδομένων 98kbps η οποία προέκυψε με επιλογή ενός καναλιού, με την υψηλότερη ανάλυση (resolution) 1 μ V και ρυθμό δειγματοληψίας 4KHz. Η επιλογή έγινε κατόπιν δοκιμών ώστε να πετύχουμε την καλύτερη ευκρίνεια του σήματος με το στενότερο εύρος ζώνης, ώστε το τελικό αρχείο ecg να έχει ικανοποιητικό μέγεθος για ασύρματη αποστολή και γρήγορη επεξεργασία στην μετέπειτα επεξεργασία σε περιβάλλον Matlab. Μετά την συμπλήρωση των παραπάνω παραμέτρων το λογισμικό BioCapture τα στέλνει στην συσκευή, με την επιλογή "Program Device", για τον προγραμματισμό της πρώτης φάσης και ακολουθεί η διαδικασία συλλογής του ecg σήματος.

3.3.4. Συλλογή δεδομένων μέσω του λογισμικού BioCapture

Η έναρξη συλλογής δεδομένων, ο τερματισμός της καταγραφής, η απεικόνιση των ηλεκτρικών σημάτων σε πραγματικό χρόνο πραγματοποιούνται από το παράθυρο του προγράμματος και απεικονίζεται στο Σχήμα 3.15. Πριν την έναρξη καταγραφής ορίζουμε τις παραμέτρους δύο φίλτρων (Notch και Custom) ώστε να περιοριστεί το εύρος συχνοτήτων και να μειωθούν οι παρεμβολές της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από κοντινές πηγές. Όπως ήδη αναφέρθηκε η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από το δίκτυο παροχής ρεύματος συζεύγνυνται με τα καλώδια των

ηλεκτροδίων προκαλώντας αυξομείωση του ecg σήματος. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε Notch Filter στα 50Hz. Επίσης, προγραμματίστηκε Custom Filter με χαρακτηριστικά όπως, ζωνοπερατό φίλτρο τύπου Butterworth 2^{ης} τάξης, με χαμηλή και υψηλή συχνότητα αποκοπής 0,01Hz και 100Hz αντίστοιχα. Η επιλογή των παραπάνω παραμέτρων έγινε έτσι ώστε το φίλτρο να έχει επίπεδη απόκριση, δηλαδή σταθερό κέρδος χωρίς διακυμάνσεις πλάτους στη ζώνη διέλευσης και να διέρχονται μόνο οι συχνότητες του ηλεκτρικού σήματος της καρδιάς.



Σχήμα 3.15. Παράθυρο απεικόνισης του ecg σήματος σε πραγματικό χρόνο.

Κατά την διάρκεια καταγραφής του ηλεκτρικού σήματος υπάρχει η δυνατότητα παρακολούθησης της μορφής του σήματος. Η δυνατότητα αυτή αποδείχθηκε πρακτικά πολύ χρήσιμη καθώς με μικρές αλλαγές στις θέσεις των ηλεκτροδίων άλλαζε και η μορφή του σήματος, οπότε πριν την έναρξη εγγραφής επιβεβαιώναμε την ποιότητα του σήματος. Επίσης στον οριζόντιο άξονα της γραφικής παράστασης του ecg εμφανίζεται ο χρόνος καταγραφής, στοιχείο επίσης απαραίτητο καθώς η έναρξη και ο τερματισμός γίνονταν από τον χρήστη και η καταγραφή έπρεπε να έχει διάρκεια είκοσι λεπτών. Στο τέλος της εικοσάλεπτης καταγραφής το αρχείο αποθηκεύεται σε μορφή .bcrx ή σε αρχείο με επέκταση .csv για επεξεργασία σε περιβάλλον Matlab.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

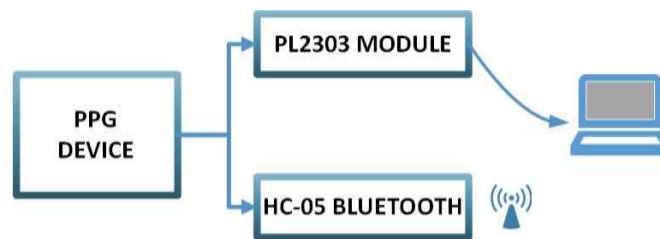
Σύστημα καταγραφής rrg σημάτων

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε την πρωτότυπη φορητή συσκευή καταγραφής του καρδιακού ρυθμού με την rrg μέθοδο, η οποία σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε εξ ολοκλήρου, στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής. Γνωρίζοντας από την βιβλιογραφία την δυνατότητα, της rrg μεθόδου, στην ανίχνευση και καταγραφή ζωτικών δεικτών του ανθρώπινου οργανισμού, όπως ο κορεσμός οξυγόνου και ο καρδιακός ρυθμός, δοκιμάσαμε εάν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην καταγραφή του καρδιακού ρυθμού ώστε τα δεδομένα, της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, να έχουν εφαρμογή στην θεωρία του φυσικού χρόνου. Στόχος ήταν η αντικατάσταση της δύσχρηστης ecg συσκευής με ένα φορητό, εύχρηστο, φθινό και προσιτό σύστημα παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού. Δυστυχώς οι υπάρχουσες συσκευές που χρησιμοποιούνται ευρύτατα, ακόμα και για καθημερινή χρήση, όπως τα παλμικά οξύμετρα δακτύλου, είναι αδύνατον να χρησιμοποιηθούν διότι δεν παρέχουν στην έξοδο τους δεδομένα του καρδιακού ρυθμού. Έτσι σχεδιάσαμε και κατασκευάσαμε ένα σύστημα συνεχούς παρακολούθησης της καρδιακής λειτουργίας στηριζόμενο στην rrg τεχνική.

4.1 Τα τμήματα του συστήματος καταγραφής ppg σημάτων

Το σύστημα μέτρησης του καρδιακού ρυθμού, βασισμένο στην τεχνολογία ppg, που υλοποιήθηκε αποτελείται από δύο τμήματα. Το πρώτο τμήμα περιλαμβάνει την τυπωμένη πλακέτα η οποία ενσωματώνει τον οπτικό αισθητήρα, που είναι τοποθετημένος στο ολοκληρωμένο κύκλωμα MAX30100, που φέρει τις δύο φωτοδιόδους (LEDs) μαζί με τα περιφερειακά στοιχεία που το υποστηρίζουν. Το δεύτερο τμήμα περιλαμβάνει την πλακέτα με τον 8bit μικροελεγκτή ATmega8L της εταιρίας Microchip Technology και την μονάδα της ενσύρματης ή ασύρματης επικοινωνίας με τον Η/Υ. Ο ρόλος του μικροελεγκτή είναι, ο προγραμματισμός των παραμέτρων λειτουργίας του MAX30100, η συλλογή των δεδομένων και η αποστολή τους σε Η/Υ για περαιτέρω επεξεργασία σε περιβάλλον MATLAB.

Αρχικά το σύστημα είχε σχεδιαστεί να επικοινωνεί ενσύρματα με τον Η/Υ, οπότε παρεμβλήθηκε μεταξύ τους η μονάδα PL2303 η οποία μετατρέπει τη σειριακή μεταφορά δεδομένων στο πρωτόκολλο USB, ώστε να είναι δυνατή η σύνδεση στην αντίστοιχη θύρα του Η/Υ. Στην πορεία όμως αντικαταστάθηκε με τη μονάδα HC-05 για ασύρματη σύνδεση Bluetooth. Στο Σχήμα 4.1 απεικονίζεται η διάταξη των μονάδων με ενσύρματη και ασύρματη διασύνδεση με τον Η/Υ.



Σχήμα 4.1. Διάταξη μονάδων του συστήματος ppg.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι επιμέρους μονάδες της φορητής συσκευής καταγραφής ppg σήματος καθώς επίσης και τα σχεδιαστικά κυκλώματά τους.

4.1.1 Ο μικροελεγκτής ATmega8L

Ο μικροελεγκτής που χρησιμοποιήθηκε στην εργασίας ήταν ο ATmega8L της οικογένειας AVR της εταιρίας Atmel Corporation. Από το 2016 η εταιρία εξαγοράστηκε από την Microchip Technology. Οι μικροελεγκτές AVR χρησιμοποιούν επεξεργαστή RISC (Reduced Instruction Set Computer) με αρχιτεκτονική Harvard και χρησιμοποιήθηκαν από την Atmel για πρώτη φορά το 1996. Ήταν από τους πρώτους μικροελεγκτές που είχαν ενσωματωμένη μνήμη flash για την αποθήκευση του προγράμματος σε αντίθεση με τους μικροελεγκτές που διέθεταν προγραμματιζόμενη ROM, EPROM ή EEPROM. Χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα, σε εφαρμογές που απαιτούν μεγάλη ταχύτητα επεξεργασίας καθώς η τεχνολογία RISC τους κάνει έως και δέκα φορές ταχύτερος από τους συμβατικούς μικροελεγκτές CISC (Complex Instruction Set Computer). Αυτό επιτυγχάνεται διότι διαθέτουν μικρότερο και απλό σύνολο εντολών σε αντίθεση με τους CISC οι οποίοι έχουν ένα μεγάλο και πολύπλοκο σύνολο εντολών. Επίσης, οι εντολές RISC απαιτούν έναν κύκλο ρολογιού για την εκτέλεση τους, ενώ οι CISC λόγω τις πολυπλοκότητας τους απαιτούν πολλαπλούς κύκλους ρολογιού για την εκτέλεση μίας εντολής.

Στο σχήμα 4.2 απεικονίζονται οι λειτουργίες των 28 ακροδεκτών του ATmega8L που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή.



Σχήμα 4.2. Το διάγραμμα ακροδεκτών του ολοκληρωμένου ATmega8L. Αναπαραγωγή από: (ATmega8_L, 2013).

Στην συνέχεια αναφέρονται επιγραμματικά τα τεχνικά χαρακτηριστικά του ολοκληρωμένου ATmega8L.

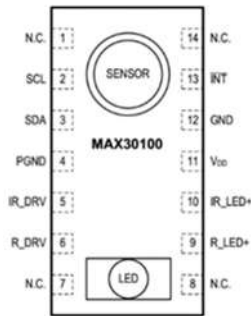
Τεχνικά χαρακτηριστικά του ATmega8L:

- Αρχιτεκτονική RISC.
 - 130 εντολές που οι περισσότερες εκτελούνται σε ένα κύκλο ρολογιού.
 - 32 x 8 bits γενικής χρήσης καταχωρητές.
 - Ταχύτητα μέχρι 16 MIPS (Million Instructions Per Second) στα 16MHz.
- Μονάδες μνήμης
 - 8K Bytes flash μνήμη με δυνατότητα προγραμματισμού πάνω στην πλακέτα και διάρκεια ζωής 10.000 κύκλους εγγραφών/διαγραφών.
 - 512 Bytes EEPROM διάρκειας 100.000 κύκλων εγγραφών/διαγραφών.
 - 1K Byte εσωτερική SRAM.
 - Προγραμματιζόμενο κλειδίωμα για την ασφάλεια του προγράμματος.
- Χαρακτηριστικά περιφερειακών
 - Έναν 16 bits και δυο 8 bits Χρονιστές/Απαριθμητές για λειτουργίες σύγκρισης.
 - Μετρητής πραγματικού χρόνου με ξεχωριστό ταλαντωτή.
 - Τρία κανάλια διαμόρφωσης πλάτους παλμών (PWM).
 - 6 κανάλια ADC με ακρίβεια 10 bits.
 - Σειριακό προγραμματιζόμενο πρωτόκολλο USART (Universal Synchronous Asynchronous serial Receiver Transmitter).
 - Master/Slave SPI σειριακή διασύνδεση.
 - Προγραμματιζόμενο Watchdog Timer με ξεχωριστό ενσωματωμένο ταλαντωτή.
 - Ενσωματωμένο αναλογικό συγκριτή.
- Ειδικά χαρακτηριστικά του μικροελεγκτή.
 - Εσωτερικός διαβαθμιζόμενος RC ταλαντωτής.
 - Πέντε τρόποι αναστολής λειτουργίας: Idle, ADC Noise Reduction, Power-save, Power-down, Standby.
- Τροφοδοσία.
 - 2.7 - 5.5V.
- Κατανάλωση ισχύος στα 4MHz, 3V, 25°C.
 - Active: 3.6mA.
 - Idle Mode: 1.0mA.
 - Power-down Mode: 0.5μA.

4.1.2 Η μονάδα MAX30100

Το ολοκληρωμένο κύκλωμα MAX30100 της εταιρίας Maxim Integrated (βλ. σχήμα 4.3) αποτελεί μία πρόταση για ψηφιακές συσκευές ανίχνευσης και καταγραφής βιοσημάτων. Διαθέτει την δυνατότητα ανίχνευσης του επιπέδου οξυγόνου στο αίμα και του καρδιακού ρυθμού βασιζόμενο στην οπτική ppg τεχνική. Τα τελευταία χρόνια βρίσκει ολοένα και μεγαλύτερη απήχηση λόγω των χαρακτηριστικών του, όπως:

- Χαμηλή κατανάλωση ενέργειας. Έχει την δυνατότητα προγραμματισμού της έντασης λειτουργίας των φωτοδίοδων, ενώ σε κατάσταση αναμονής καταναλώνει μόλις 0.7μΑ.
- Μικρές διαστάσεις. Οι εξωτερικές του διαστάσεις είναι 5.6mm x 2.8mm x 1.2mm.



Σχήμα 4.3. Το ολοκληρωμένο κύκλωμα MAX30100. Αναπαραγωγή από: (Max30100, 2014).

Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά σε συνδυασμό και με την ευκολία καταγραφής του καρδιακού ρυθμού σε σχέση με την δύσχροστη ecg συσκευή, το καθιστούν ιδανικό για καθημερινή χρήση.

Πίνακας 4.1 Περιγραφή ακροδεκτών του MAX30100. Αναπαραγωγή από: (Max30100, 2014).

Ακροδέκτες	Περιγραφή	Λειτουργία
1,7,8,14	N.C.	No Connection. Connect to PCB Pad for Mechanical Stability
2	SCL	I ² C Clock Input
3	SDA	I ² C Clock Data, Bidirectional (Open-Drain)
4	PGND	Power Ground of the LED Driver Blocks
5	IR_DRV	IR LED Cathode and LED Driver Connection Point
6	R_DRV	Red LED Cathode and LED Driver Connection Point
9	R_LED+	Power Supply for Red LED
10	IR_LED+	Power Supply for IR LED
11	V _{DD}	Analog Power Supply Input. Bypass to GND for best performance
12	GND	Analog Ground
13	$\overline{\text{INT}}$	Active-Low Interrupt (Open-Drain)

Στο Πίνακα 4.1 περιγράφονται οι βασικές λειτουργίες των 14 ακροδεκτών (pins) που περικλείουν το περίβλημα του ολοκληρωμένου MAX30100.

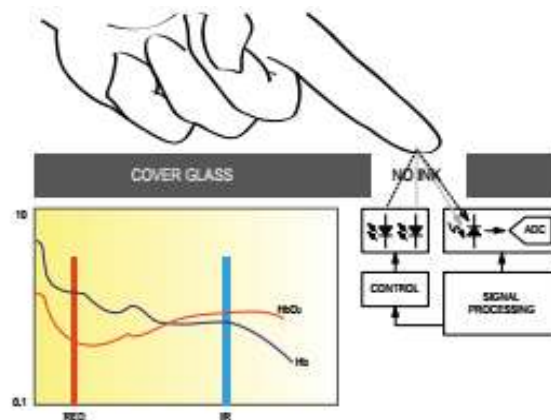
Στην αγορά το ολοκληρωμένο MAX30100 εκτός από μεμονωμένο ηλεκτρονικό κύκλωμα διατίθεται και ενσωματωμένο σε τυπωμένη πλακέτα η οποία περιλαμβάνει όλα τα εξωτερικά ηλεκτρονικά εξαρτήματα που χρειάζεται για την λειτουργία του. Στο σχήμα 4.4 εικονίζεται η πλακέτα rcwl-0530 η οποία χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή.



Σχήμα 4.4. Τυπωμένο Κύκλωμα RCWL-0530 του MAX30100, μπροστινή (α) και πίσω όψη (β).

Διακρίνεται στο κέντρο το ολοκληρωμένο MAX30100 και περιμετρικά τα υπόλοιπα εξαρτήματα καθώς επίσης και η ακιδοσειρά 7 επαφών (VIN, SCL, SDA, INT, IRD RD, GND) για την σύνδεση με μικροελεγκτή και την τροφοδοσία. Όπως θα δούμε στην συνέχεια μόνο οι ακροδέκτες VIN, SCL, SDA και GND χρειάστηκαν για την επικοινωνία με τον μικροελεγκτή ATmega8L.

Στο επάνω μέρος του περιβλήματος βρίσκονται δύο φωτοδιόδοι, οι οποίοι εκπέμπουν φως, ο ένας στην ορατή περιοχή του κόκκινου (RED) φάσματος με μήκος κύματος 660nm και ο άλλος στο υπέρυθρο (IR-Infrared) φάσμα με μήκος κύματος 880nm, όπως επίσης και ένας αισθητήρας ανίχνευσης φωτός. Στο Σχήμα 4.5 δεξιά απεικονίζεται η διάταξη των οπτικών στοιχείων και ο τρόπος καταγραφής του καρδιακού ρυθμού ή η μέτρηση του επιπέδου οξυγόνου στο αίμα και αριστερά το διάγραμμα με τα φάσματα απορρόφησης της κορεσμένης σε οξυγόνο αιμοσφαιρίνης (HbO₂) και της φτωχής σε οξυγόνο αιμοσφαιρίνης (Hb) καθώς επίσης και οι περιοχές λειτουργίας των δύο φωτοδίοδων.

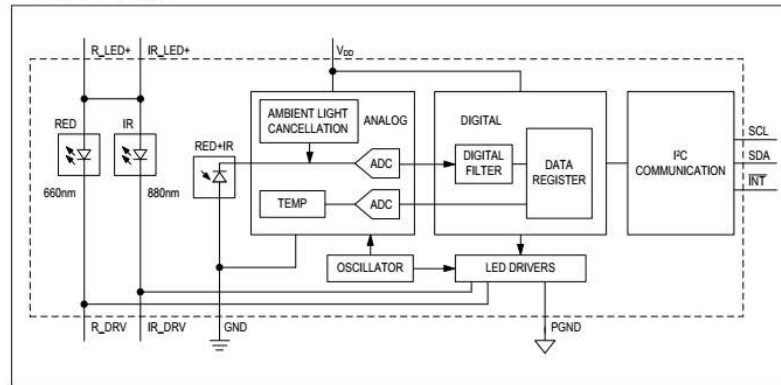


Σχήμα 4.5 Μπλοκ διάγραμμα της διαδικασίας συλλογής δεδομένων prg. Αναπαραγωγή από: (Max30100, 2014).

Στο Σχήμα 4.6 απεικονίζεται το διάγραμμα λειτουργίας του MAX30100 με τα επιμέρους αναλογικά και ψηφιακά τμήματα. Τα τμήματα αυτά παραμετροποιούνται μέσω των αντίστοιχων προγραμματιζόμενων καταχωρητών ενώ η ψηφιακή έξοδος αποθηκεύεται προσωρινά σε καταχωρητή τύπου FIFO (First in-First out) χωρητικότητας 64bytes προτού τα δεδομένα σταλούν σε εξωτερικό μικροελεγκτή. Η ένταση του εκπεμπόμενου φωτός των δύο φωτοδίοδων προγραμματίζεται με τιμές ρεύματος από 0mA μέχρι 50mA καθώς επίσης και το πλάτος των παλμών τροφοδοσίας τους, από 200μs έως 1,6ms για επίτευξη ακρίβειας μέτρησης με χαμηλή κατανάλωση ισχύος με βάση την εκάστοτε χρήση. Η ρύθμιση του πλάτους των παλμών προγραμματίζεται μέσω του αντίστοιχου καταχωρητή από κοινού για τους φωτοδίοδους RED και IR. Στη λειτουργία καταγραφής μόνο του καρδιακού ρυθμού, το RED_LED είναι ανενεργό και μόνο το IR_LED χρησιμοποιείται για τη λήψη οπτικών δεδομένων. Αυτή η λειτουργία

είναι σημαντική καθώς επιτρέπει εξοικονόμηση ενέργειας, απαραίτητη στην σχεδίαση φορητών συσκευών. Κάθε μέτρηση των RED και IR φωτοδίοδων απαιτεί 2 bytes για το κάθε ένα, οπότε συνολικά λαμβάνουμε 4 bytes πληροφορίας. Κατά συνέπεια μπορούν να αποθηκευτούν 16 συνεχόμενες μετρήσεις κάθε φορά ώστε να γεμίσει ο 64bytes καταχωρητής FIFO.

Functional Diagram



Σχήμα 4.6 Διάγραμμα εσωτερικών τμημάτων λειτουργίας. Αναπαραγωγή από: (Max30100, 2014).

Το max30100 ενσωματώνει ένα προγραμματιζόμενο 16-bit Σίγμα-Δέλτα ADC με μεταβλητό ρυθμό δειγματοληψίας από 50sps έως 1ksps. Ο μέγιστος ρυθμός δειγματοληψίας του ADC εξαρτάται από το επιλεγμένο πλάτος παλμού, το οποίο με τη σειρά του, καθορίζει την ανάλυση ADC. Για παράδειγμα, εάν το πλάτος παλμού έχει οριστεί σε 200μs, τότε η ανάλυση ADC είναι 13 bit, ενώ ο ρυθμός δειγματοληψίας επιλέγεται απ' όλες τις τιμές μεταξύ των 50sps έως 1ksps. Ωστόσο, εάν το πλάτος παλμού έχει οριστεί στα 1600μs, τότε μόνο οι ρυθμοί 50sps και 100sps μπορούν να επιλεγθούν.

Πίνακας 4.2. Ρυθμοί δειγματοληψίας του ADC. Αναπαραγωγή και μετάφραση από: (Max30100, 2014).

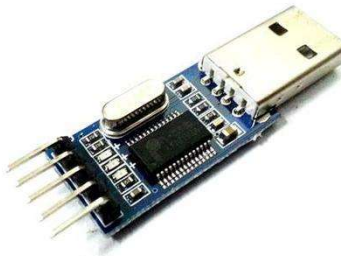
SAMPLES (per seconds)	Pulse Width (μs)			
	200	400	800	1600
50	✓	✓	✓	✓
100	✓	✓	✓	✓
167	✓	✓	✓	
200	✓	✓	✓	
400	✓	✓		
600	✓	✓		
800	✓	✓		
1000	✓	✓		
Resolution (bits)	13	14	15	16

Στον Πίνακα 4.2 συγκεντρώνονται όλες οι επιλογές που καθορίζουν τον ρυθμό δειγματοληψίας σε συνδυασμό με το πλάτος του παλμού και την ανάλυση του ADC.

Η επικοινωνία του max30100 με μικροεπεξεργαστή ή μικροελεγκτή πραγματοποιείται με το πρωτόκολλο I²C καθώς αποτελεί την ιδανική σύζευξη για χαμηλές ταχύτητες και μικρές αποστάσεις. Αποτελείται από δύο διαύλους, την σειριακή γραμμή δεδομένων (SDA) και την σειριακή γραμμή χρονισμού (SCL). Τα SDA και SCL επιτυγχάνουν την επικοινωνία μεταξύ του MAX30100 και του μικροελεγκτή σε ρυθμούς ρολογιού έως την μέγιστη δυνατή των 400kHz.

4.1.3 Η μονάδα PL-2303 USB to Serial Bridge Controller

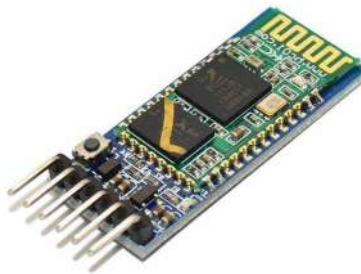
Αρχικά η επικοινωνία του μικροελεγκτή και των Η/Υ έγινε ενσύρματα με την χρήση του προσαρμογέα PL-2303. Η μονάδα που περιλαμβάνει τον προσαρμογέα εικονίζεται στο σχήμα 4.7 Σκοπός του ήταν η μετατροπή του σειριακού, ασύγχρονου πρωτόκολλου UART (Universal Asynchronous Receiver-Transmitter) με το οποίο στέλνει στην έξοδο τα δεδομένα ο μικροελεγκτής ATmega8L, στο πρωτόκολλο επικοινωνίας Universal Serial Bus (USB) του φορητού Η/Υ, ο οποίος είναι ο τελικός αποδέκτης των δεδομένων. Η διασύνδεση των δύο αυτών συσκευών επιτυγχάνεται με την βοήθεια των FTDI drivers οι οποίοι δημιουργούν μία virtual port (ιδεατή θύρα) επικοινωνίας στον Η/Υ (Prolific Technology Inc., 2019).



Σχήμα 4.7. Πλακέτα PL2303 μετατροπής Serial σε πρωτόκολλο USB. Αναπαραγωγή από: (Prolific Technology Inc., 2019).

4.1.4 Η μονάδα Bluetooth HC-05

Η μονάδα που χρησιμοποιήθηκε για την ασύρματη επικοινωνία του μικροελεγκτή με τον Η/Υ ήταν η HC-05 της εταιρίας ITEad Studio (βλέπε Σχήμα 4.8) η οποία βασίζεται στο δημοφιλές πρωτόκολλο ασύρματης επικοινωνίας Bluetooth (HC-05, ITEad, 2018). Πρόκειται για μία τεχνολογία η οποία μεταφέρει δεδομένα ασύρματα, με εμβέλεια περίπου 10 μέτρα και βρίσκει εφαρμογές σε ασύρματα προσωπικά δίκτυα υπολογιστών WPAN (Wireless Personal Area Networks). Εκπέμπει στη βιομηχανική, επιστημονική και ιατρική ζώνη ISM (Industrial Scientific and Medical) η οποία είναι διαθέσιμη από 2.40-2.4835GHz και δεν απαιτείται άδεια χρήσης.



Σχήμα 4.8. Η μονάδα HC-05 Bluetooth. Αναπαραγωγή από: (HC-05, ITEad, 2018).

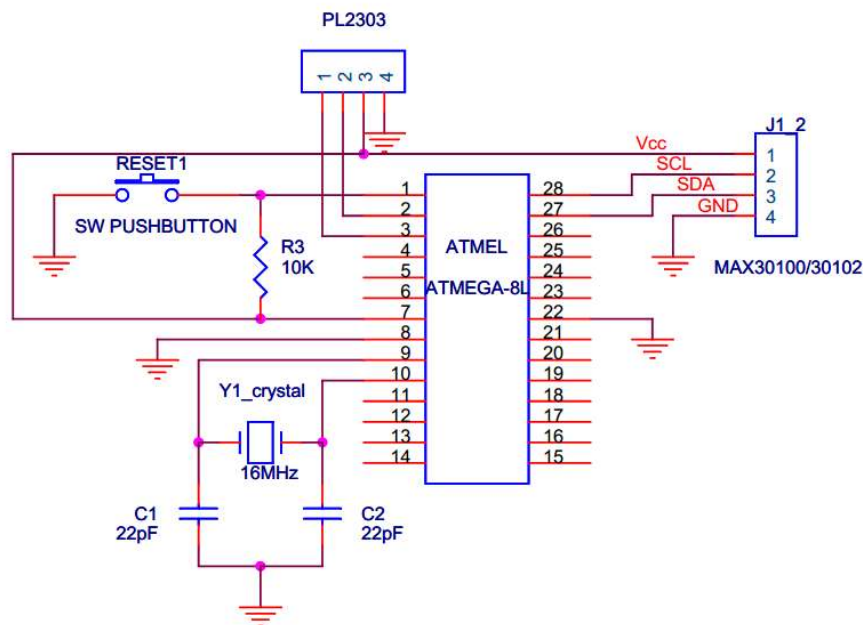
Η μονάδα HC-05 λειτουργεί με τροφοδοσία στα 3,3V σε αντίθεση με το μικροελεγκτή που λειτουργεί στα 5V. Βέβαια αυτό δεν δημιουργεί πρόβλημα καθώς διαθέτει προσαρμογέα τάσης (regulator) ο οποίος υποβιβάζει την τάση από τα 5V στα 3,3V.

4.2 Σχεδίαση και κατασκευή φορητού συστήματος καταγραφής ppg σήματος

Όπως ήδη αναφέρθηκε σχεδιάστηκαν και κατασκευάστηκαν δύο συσκευές καταγραφής ppg σήματος με ενσύρματη και ασύρματη επικοινωνία με τον Η/Υ. Και οι δύο βασίζονται στην τυπωμένη πλακέτα MAX30100 για την συλλογή του σήματος και στον μικροελεγκτή ATmega8L για τον προγραμματισμό του MAX30100 και την αποστολή των δεδομένων στον Η/Υ. Η σχεδίαση έγινε με το πακέτο OrCAD το οποίο είναι μία σουίτα εργαλείων λογισμικού που χρησιμοποιείται για τον σχεδιασμό ηλεκτρονικών κυκλωμάτων και τυπωμένων πλακετών PCB (Printed Circuit Board).

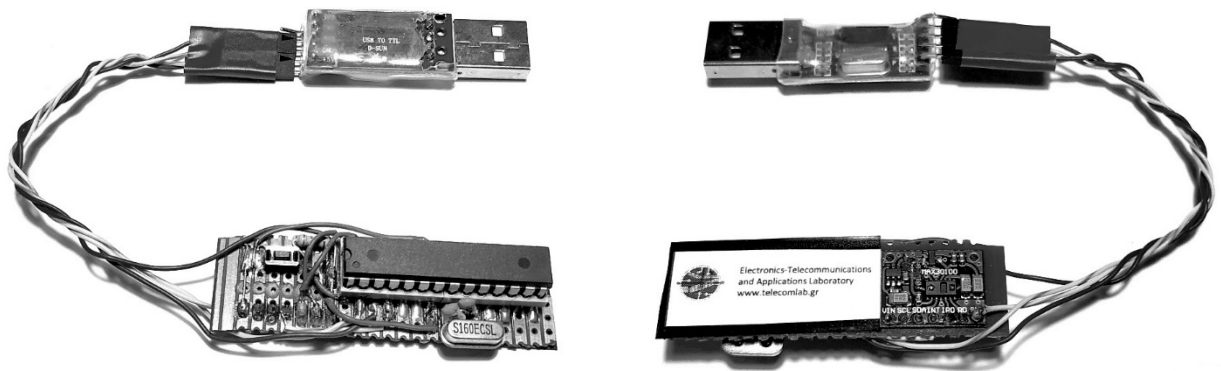
4.2.1 Ενσύρματο σύστημα καταγραφής σήματος ppg

Η πρώτη συσκευή αποτελεί την έκδοση της ενσύρματης επικοινωνίας και το σχεδιαστικό κύκλωμα απεικονίζεται στο Σχήμα 4.9. Διακρίνεται ο μικροελεγκτής με τα στοιχεία που το υποστηρίζουν και οι δύο



Σχήμα 4.9. Σχεδιαστικό κύκλωμα ενσύρματης επικοινωνίας με τον Η/Υ.

ακίδοσειρές για την επικοινωνία με την πλακέτα MAX30100 και τον Η/Υ, μέσω του μετατροπέα PL2303. Στο Σχήμα 4.10 εικονίζεται η άνω και η κάτω όψη της ενσύρματης έκδοσης του ppg συστήματος.

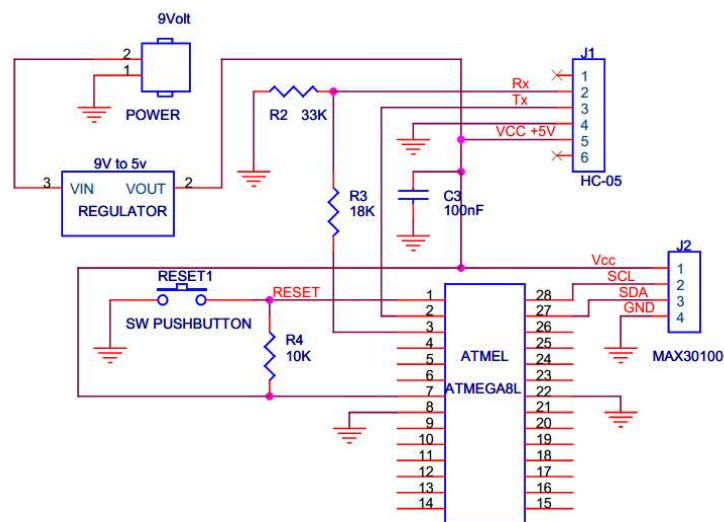


Σχήμα 4.10. Άνω και κάτω όψη του συστήματος ενσύρματης επικοινωνίας με Η/Υ, μέσω θύρας USB.

Το σύστημα αυτό χρησιμοποιήθηκε σε μεγάλο αριθμό καταγραφών και παρουσιάστηκε το 2018 στο 7^ο Διεθνές Συνέδριο Modern Circuits and Systems Technologies (MOCAS) στην Θεσσαλονίκη (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C.I., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Naka, K.K., Bechlioullis, A., 2018).

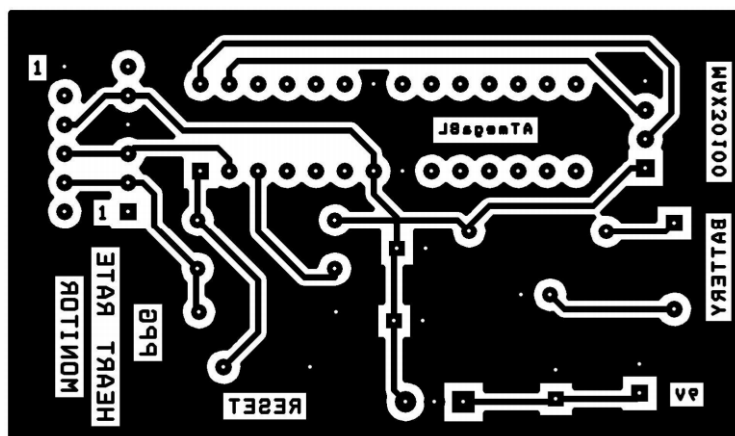
4.2.2 Ασύρματο σύστημα καταγραφής σήματος ppg

Πρακτικά, η εφαρμογή του ενσύρματου συστήματος στις κλινικές ppg καταγραφές αποδείχθηκε δύσκολη λόγω των καλωδίων και την τοποθέτηση του φορητού υπολογιστή δίπλα από τον συμμετέχοντα. Για τους λόγους αυτούς σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε η έκδοση με ασύρματη επικοινωνία Bluetooth. Στο Σχήμα 4.11 απεικονίζεται το σχεδιαστικό κύκλωμα του ενσύρματου ppg συστήματος.



Σχήμα 4.11. Σχεδιαστικό κύκλωμα ασύρματης επικοινωνίας με τον Η/Υ.

Στην έκδοση της ασύρματης επικοινωνίας, το σύστημα τροφοδοτείται από μπαταρία 9V και η προσαρμογή στα 5V γίνεται με regulator. Στην περίπτωση σύνδεσης του μικροελεγκτή απευθείας με το HC-05 εμφανίζεται ασυμφωνία μεταξύ των δύο συσκευών στα επίπεδα τάσης των σημάτων Rx και Tx τα οποία είναι 3,3V στο HC-05 ενώ στο μικροελεγκτή 5V. Συγκεκριμένα, το σήμα Rx του HC-05 απαιτεί τάση στην είσοδο 3,3V, αλλά ο μικροελεγκτής στέλνει από την έξοδο Tx τάση 5V με αποτέλεσμα να υπάρχει πρόβλημα ασυμβατότητας στην απευθείας σύνδεση τους. Η επίλυση του προβλήματος βρέθηκε με την χρήση διαιρέτη τάσης με δυο αντιστάσεις (R2 και R3), όπου η μία είναι περίπου διπλάσια της άλλης. Στο Σχήμα 4.12 απεικονίζεται το τυπωμένο κύκλωμα του ασύρματου συστήματος.



Σχήμα 4.12. Το τυπωμένο κύκλωμα της πλακέτας ασύρματου rpg συστήματος.

Στο ασύρματο σύστημα η μονάδα MAX30100 δεν είναι ενσωματωμένη στην ίδια πλακέτα όπως στην ενσύρματη αλλά αποτελεί ξεχωριστή μονάδα και περικλείεται σε μία αδιάφανη θήκη για προστασία από το εξωτερικό φως. Στο Σχήμα 4.13 εικονίζεται το ασύρματο rpg σύστημα.



Σχήμα 4.13. Το σύστημα ασύρματης επικοινωνίας με Η/Υ, μέσω Bluetooth.

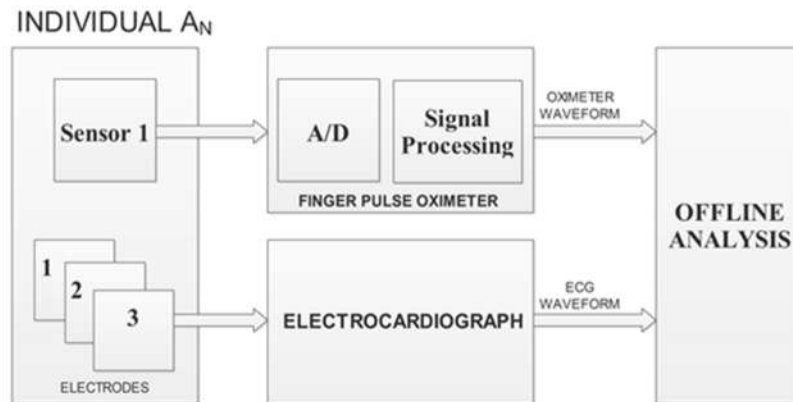
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Διάταξη των ecg και ppg συσκευών και η διαδικασία συλλογής δεδομένων

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφέρουμε την διάταξη των δύο συστημάτων για την συλλογή των ecg και ppg σημάτων καθώς επίσης και τη διαδικασία που ακολουθήθηκε για την καταγραφή τους.

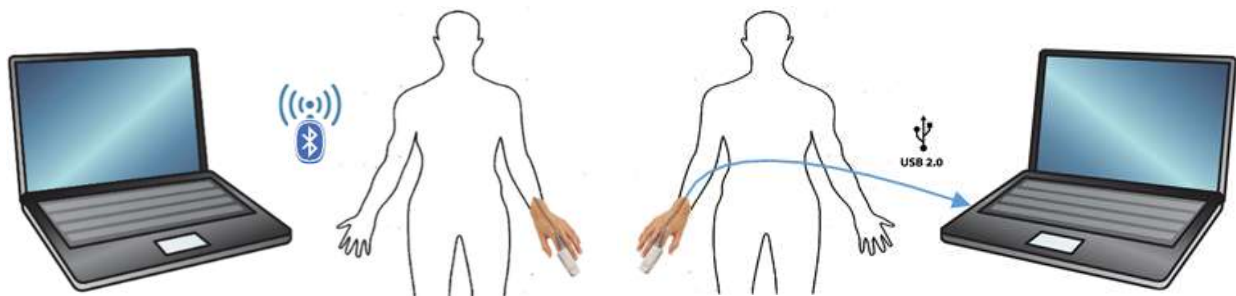
5.1 Διάταξη των συσκευών ecg και ppg

Όπως ήδη έχει αναφερθεί η καταγραφή των δύο ecg και ppg σημάτων γίνεται ταυτόχρονα για χρονικό διάστημα 20 λεπτών. Στο μπλοκ διάγραμμα του Σχήματος 5.1 μπορούμε να δούμε την διάταξη των δύο αυτών συστημάτων.



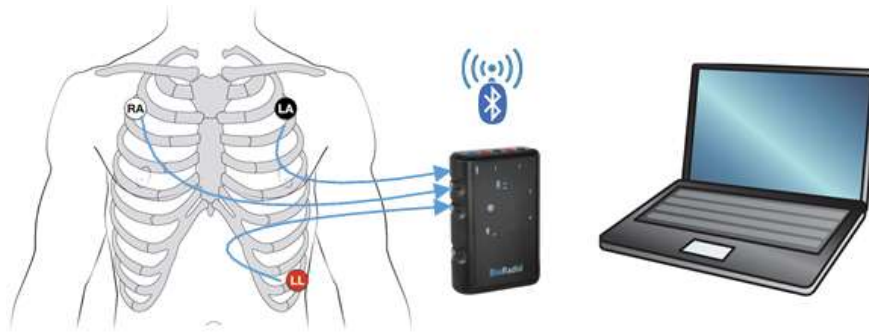
Σχήμα 5.1. Μπλοκ διάγραμμα διάταξης συσκευών καταγραφής ppg και ecg σημάτων

Στο επάνω μέρος απεικονίζεται η διαδρομή του ppg σήματος. Το ηλεκτρικό σήμα καταγράφεται από τον οπτικό αισθητήρα MAX30100, ο οποίος ακουμπά στο δάκτυλο. Στην συνέχεια το σήμα μετατρέπεται από αναλογική σε ψηφιακή μορφή, στέλνεται στον μικροελεγκτή και έπειτα ενσύρματα ή ασύρματα σε ηλεκτρονικό υπολογιστή για ανάλυση σε μεταγενέστερο χρόνο. Στο σχήμα 5.2 παριστάνεται γραφικά η διασύνδεση των μονάδων στην ενσύρματη USB και ασύρματη Bluetooth επικοινωνία.



Σχήμα 5.2. Διασύνδεση συστήματος ppg ασύρματα και ενσύρματα

Ταυτόχρονα, η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς καταγράφεται από το ecg σήμα μέσω της συσκευής BioRadio. Για την ανίχνευση του ecg σήματος εφαρμόζονται τρία αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια στην επιδερμίδα, με ενδιάμεσο αγωγίμο ζελέ, τα οποία τοποθετούνται αριστερά και δεξιά στο άνω μέρος του θώρακα ενώ το τρίτο στα πλευρά, αντί στο πόδι, για ευκολία, σχηματίζοντας με αυτή την διάταξη, το τρίγωνο Einthoven με την καρδιά στο κέντρο. Στο Σχήμα 5.3 παριστάνεται γραφικά η διασύνδεση της συσκευής BioRadio με τους τρεις αισθητήρες και την Bluetooth επικοινωνία με τον Η/Υ.



Σχήμα 5.3. Διασύνδεση της συσκευής BioRadio. (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C.I., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Naka, K.K., Bechlioullis, A., 2018).

Το ηλεκτρικό ecg σήμα που καταγράφεται από τα ηλεκτρόδια, υπόκειται επεξεργασία από την συσκευή BioRadio και το ψηφιακό σήμα στέλνεται ασύρματα μέσω πρωτοκόλλου Bluetooth σε φορητό Η/Υ για ανάλυση στον φυσικό χρόνο.

5.2 Βάση δεδομένων και συλλογή σημάτων

Η πρώτη βάση δεδομένων ολοκληρώθηκε με καταγραφές ecg σημάτων από την συσκευή BioRadio. Σε αυτή συμμετείχαν 100 ασθενείς με διαγνωσμένες καρδιοαγγειακές παθήσεις. Στην πορεία και μετά την ολοκλήρωση της κατασκευής του φορητού συστήματος rrg και την μελέτη αξιοπιστίας στην εύρεση του καρδιακού ρυθμού, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι, η θεωρία του φυσικού χρόνου μπορεί να εφαρμοστεί και σε σήματα rrg με ισάξιες επιδόσεις με τα ecg σήματα. Οπότε στην συνέχεια, η βάση δεδομένων εμπλουτίστηκε με ταυτόχρονες καταγραφές ecg και rrg σημάτων, τόσο σε υποκείμενα με καρδιοαγγειακές παθήσεις όσο και σε υγιή πληθυσμό.

Η δεύτερη βάση δεδομένων που δημιουργήθηκε αποτελούνταν από συνολικά 198 (99 ecg και 99 rrg) καταγραφές καρδιακών σημάτων και των δύο ομάδων ατόμων με τις δύο μεθόδους ecg και rrg. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν 32 υγιή άτομα τα οποία περιλάμβαναν 9 γυναίκες και 23 άνδρες, ηλικίας 24 έως 58 ετών και 67 ασθενείς με καρδιοαγγειακές παθήσεις αποτελούμενοι από 22 γυναίκες και 45 άνδρες, ηλικίας 55 έως 87 ετών. Οι συμμετέχοντες ασθενείς νοσηλεύονταν στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ενώ η ομάδα των υγιών επιλέχθηκαν από άτομα που στελέχωναν το νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής καθώς επίσης τεχνικό και διδακτικό προσωπικό του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

5.3 Κριτήρια αποκλεισμού συμμετεχόντων

Η επιλογή των συμμετεχόντων ήταν αυστηρή για την αντικειμενικότητα των αποτελεσμάτων, και για τον λόγο αυτό, ορίστηκαν κριτήρια αποκλεισμού κατόπιν συζήτησης με το σύνολο της ερευνητικής ομάδας, τα οποία και λήφθηκαν υπόψιν στην επιλογή των ατόμων (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Varotsos, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioullis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., 2019). Κριτήριο αποκλεισμού των νοσηλευόμενων στην κλινική ήταν η παρουσία βηματοδότη ή κάθε άλλου είδους συσκευή μηχανικής υποστήριξης της καρδιακής λειτουργίας. Για τους υγιείς αποκλείστηκαν οι περιπτώσεις που είχαν στο ιστορικό τους κάποιο ιατρικό περιστατικό που σχετιζόταν με πάθηση της καρδιάς ή λάμβαναν, εκείνη την χρονική περίοδο, φαρμακευτική αγωγή με δραστική ουσία η οποία προκαλούσε αρρυθμίες ή άλλες καρδιακές διαταραχές.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην καταγραφή ενημερώθηκαν για την μελέτη και δήλωσαν την συγκατάθεσής τους σύμφωνα με το κλινικό πρωτόκολλο εγκεκριμένο από την τοπική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας (Ε.Η.Δ.Ε.).

Πίνακας 5.1 Φόρμα Καταγραφής Στοιχείων Συμμετεχόντων

Β' Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων
Διευθυντής -Λ.Κ Μιχάλης
Φόρμα Καταγραφής Στοιχείων Συμμετεχόντων

Κωδικός ασθενούς: _____

Ημερομηνία καταγραφής _____ Ώρα καταγραφής _____

Φύλο: _____ Ηλικία _____ ετών

 Αρτηριακή Πίεση / mmHg Καρδιακή συχνότητα / λεπτό
 Βάρος Kg Ύψος cm
 Καταγραφή ΗΚΓ 12 απαγωγών - Φλεβόκομβος Ναι / Όχι LBBB / RBBB / IVCD / Άλλο

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- | | | |
|------------------------|----------|---------------------------------|
| 1. Κάπνισμα | Ναι /Όχι | |
| 2. Αρτηριακή Υπέρταση | Ναι/Όχι | |
| 3. Σακχαρώδης Διαβήτης | Ναι/Όχι | |
| 4. Υπερλιπιδαιμία | Ναι/Όχι | |
| 5. Στεφανιαία νόσος | Ναι/Όχι | |
| 6. Έμφραγμα | Ναι/Όχι | PCI / CABG / Τίποτα |
| 7. Κολπική μαρμαρυγή | Ναι/Όχι | Παροξυσμική /Εμμένουσα / Μόνιμη |
| 8. Καρδιακή ανεπάρκεια | Ναι/Όχι | HFrEF / HFpEF |

Αιτιολογία ΚΑ: _____

- | | | |
|---|---------|--|
| 9. Συγκοπή | Ναι/Όχι | |
| 10. Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου | Ναι/Όχι | |
| 11. Λοιπό ιστορικό | | |

Εργαστηριακός έλεγχος

Hb		K		TSH		ALT	
WBC		Na		FT4		TBIL	
Lymph		Ca		TT3		γGT	
Ure		Mg		Tnl			
Cre		Fe		AST			

Φαρμακευτική αγωγή

Για κάθε ασθενή, συμπληρώθηκε η «φόρμα Καταγραφής Στοιχείων Συμμετεχόντων» όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5.1 με πληροφορίες σχετικές με: ηλικία, φύλο, βάρος, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, συγκοπή, οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων αίματος καθώς και ιστορικό φαρμάκων. Επίσης, στο φάκελο συμπεριλήφθηκε και αντίγραφο ηλεκτροκαρδιογραφήματος που καταγράφηκε από το νοσοκομείο κατά την διάρκεια νοσηλείας τους.

5.4 Συλλογή ecg και ppg δεδομένων

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την συλλογή των δεδομένων ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες ατόμων. Όλοι οι συμμετέχοντες παρέμεναν σε ύπτια στάση στα κρεβάτια των θαλάμων που νοσηλεύονταν σε κατάσταση ηρεμίας και πλήρους ακινησίας για χρονικό διάστημα 20 λεπτών συνεχόμενης ταυτόχρονης ecg και ppg καταγραφής. Δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στην ακινησία των συμμετεχόντων καθώς παρατηρήθηκε ότι μικρές κινήσεις μερών του σώματος π.χ. των χεριών, προκαλούσαν ηλεκτρικό μυϊκό θόρυβο. Ο θόρυβος αυτός αυξάνει το πλάτος υποβάθρου του σήματος ecg αλλοιώνοντας την φυσιολογική του μορφή. Αντιθέτως, το σήμα ppg δεν παρουσίαζε ευαισθησία στον μυϊκό θόρυβο καθώς καταγράφει μεταβολές όγκου αίματος στις φλέβες με οπτική μεθοδολογία και "αδιαφορεί" για τις εξωκαρδιακές ηλεκτρικές διαταραχές. Παρόμοια διαδικασία συλλογής δεδομένων εφαρμόστηκε και στην ομάδα των υγιών ατόμων. Τα συγκεκριμένα άτομα οδηγήθηκαν σε ένα ήσυχο χώρο του νοσοκομείου και τα σήματα συλλέχθηκαν με τις ίδιες διαδικασίες και υποδείξεις που προαναφέρθηκαν.

Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη διατήρηση των ίδιων συνθηκών καταγραφής ώστε οι εξωτερικοί παράγοντες να επιδρούν στους συμμετέχοντες στον ίδιο βαθμό. Ως εξωτερικοί παράγοντες θεωρούνται, η θερμοκρασία και υγρασία του χώρου, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από το φωτισμό και τις γραμμές μεταφοράς του ηλεκτρολογικού δικτύου, καθώς επίσης ο στατικός ηλεκτρισμός που αναπτύσσεται στα κλινოსκεπάσματα του κρεβατιού νοσηλείας κατά την τριβή με το σώμα των νοσηλευόμενων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Η θεωρία του φυσικού χρόνου στην ανάλυση καρδιακών σημάτων

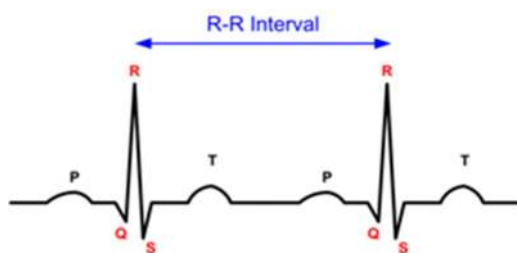
Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στην έννοια του φυσικού χρόνου και την ικανότητα διαχωρισμού ομάδων ατόμων, όπως υποκείμενα με καρδιοαγγειακές παθήσεις (CHF), υγιή άτομα (H) και υποκείμενα που υπέστησαν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (SCD), όπως επίσης και στην δυνατότητα πρόγνωσης περιστατικών SCD, όπως έχουν δημοσιευτεί κατά καιρούς σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά. Λόγω του ότι, η επεξεργασία των δεδομένων της εργασίας μας βασίστηκε στην θεωρία του φυσικού χρόνου, θα γίνει ενδελεχής περιγραφή προκειμένου ο αναγνώστης να κατανοήσει της βασικές έννοιες και τα μέτρα πολυπλοκότητας που θα αναφερθούν στα επόμενα κεφάλαια.

6.1 Θεωρία του "Φυσικού Χρόνου" - Βασικές αρχές και εφαρμογές σε ecg σήματα

Το 2001, προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Π. Βαρώτσο, Ν. Σαρλή και Ε. Σκορδά (Varotsos, Sarlis, & Skordas, Spatio-temporal complexity aspects on the interrelation between Seismic Electric Signals and Seismicity, 2001), μία νέα φυσικο-μαθηματική έννοια του χρόνου, που ονομάστηκε "φυσικός χρόνος". Μία θεωρία που στηρίζεται στην ανάλυση χρονοσειρών φυσικών γεγονότων-μεγεθών που προέρχονται από την μεταβλητότητα της δυναμικής, πολύπλοκων φυσικών συστημάτων. Βασίζεται στην παρατήρηση και την χρονική εξέλιξη των συστημάτων αυτών με απώτερο σκοπό την πρόβλεψη κρίσιμων καταστάσεων, όπως π.χ. σεισμός, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος κ.α. Τις τελευταίες δεκαετίες η πειραματική εφαρμογή του φυσικού χρόνου σε πολύπλοκα συστήματα διαφόρων πεδίων όπως η Γεωεπιστήμη, η Σεισμολογία, η Φυσική, η Βιολογία και η Ιατρική κατέδειξε τον σπουδαίο ρόλο της στην πρόγνωση κρίσιμων καταστάσεων.

Η ανάλυση στο φυσικό χρόνο υποδεικνύει ότι, όταν ένα πολύπλοκο δυναμικό φυσικό σύστημα, όπως η καρδιά, πλησιάζει στη φάση κρίσιμης κατάστασης, όπως είναι η περίπτωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ), μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για την χρονική στιγμή που θα κορυφωθεί το συμβάν, δηλαδή μπορούμε να αντλήσουμε πληροφορίες που δεν θα τις παίρναμε μελετώντας το ίδιο σύστημα στον συμβατικό χρόνο. Στην περίπτωση του ecg σήματος, ο φυσικός χρόνος αναλύει την ακολουθία σειράς γεγονότων αποτελούμενων από μεγέθη "ενέργειας" τα οποία αντιστοιχούν στα χρονικά διαστήματα RR των ecg σημάτων, όπως δείχνεται στο σχήμα 6.1. Η ανάλυση αυτή, δεν πραγματοποιείται στον συμβατικό χρόνο t που γνωρίζουμε έως τώρα, αλλά μελετώνται τα μεγέθη-ενέργειας των γεγονότων αγνοώντας την χρονική στιγμή που συνέβησαν διατηρώντας όμως την χρονική σειρά που εμφανίστηκαν. Για την καλύτερη κατανόηση της αντιστοιχίας μεταξύ του διαστήματος RR του ecg σήματος με την ενέργεια που δίνεται στο διάστημα αυτό, θα κάνουμε μία σύντομη ανάλυση της ηλεκτρικής και μηχανικής λειτουργίας της καρδιάς.

Η καρδιά διαθέτει ένα πολύπλοκο σύστημα αυτόματης παραγωγής και διάδοσης ηλεκτρικών σημάτων (ηλεκτρική λειτουργία), όπως είδαμε στο Κεφάλαιο 1. Αυτό προκαλεί την αποπόλωση και την επαναπόλωση των μυοκαρδιακών κυττάρων στους κόλπους και τις κοιλίες και τελικά οδηγεί σε συστολή του μυοκαρδίου (μηχανική λειτουργία). Με τον συντονισμό και των δύο αυτών συστημάτων το αίμα κυκλοφορεί σε όλα τα όργανα του ανθρωπίνου σώματος. Η μορφή του ηλεκτρικού σήματος κατά την διάρκεια των 5 φάσεων λειτουργίας της καρδιάς απεικονίζεται στο Σχήμα 6.1 ως κύματα P, Q, R, S και T.



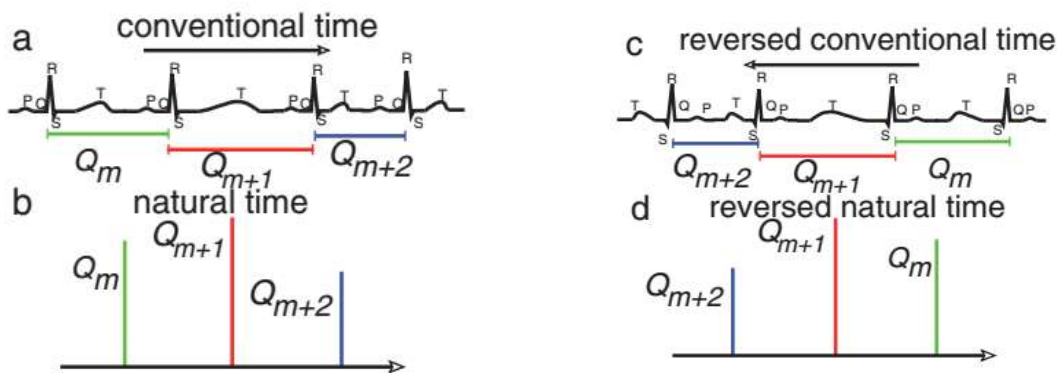
Σχήμα 6.1. Τυπική μορφή ηλεκτρικού σήματος ΗΚΓ.

Το έναυσμα του ηλεκτρικού ερεθίσματος της καρδιάς παράγεται στον φλεβόκομβο (sinoatrial node - SA), από εκεί οδηγείται στον δεξί και αριστερό κόλπο και φθάνει στον κολποκοιλιακό κόμβο (atrioventricular node - AV). Σκοπός του είναι να "φρενάρει" το ηλεκτρικό σήμα έτσι ώστε να δώσει χρόνο στους κόλπους να προλάβουν να ολοκληρώσουν την συστολή τους. Έπειτα το ηλεκτρικό σήμα

μεταφέρεται μέσω του δεματίου του His (bundle of His) στην δεξιά και αριστερή κοιλία διεγείροντας όλα τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Από την παραπάνω διαδικασία, αντιλαμβάνεται κανείς ότι η καρδιά είναι ένα όργανο στο οποίο το ηλεκτρικό σήμα που παράγεται στο φλεβόκομβο, μέσω της διάδοσης του από κύτταρο σε κύτταρο, μετατρέπεται σε δυναμική ενέργεια διεγείροντας τους μυς που την περιβάλλουν και παράγοντας με αυτόν τον τρόπο "έργο". Ο όρος αυτός στην επιστήμη της φυσικής εκφράζει την ποσότητα της ενέργειας που καταναλώνεται από ένα σώμα κατά την διάρκεια μεταβολής της δυναμικής του κατάστασης. Οπότε, όσο περισσότερο χρόνο διαρκεί η διαδικασία τόσο περισσότερο έργο παράγεται. Για κάθε διάστημα RR, QT, ST κ.τ.λ. σε ένα κύκλο λειτουργίας της καρδιάς αντιστοιχεί ένα ποσοστό έργου-ενέργειας, ενώ εάν αθροίσουμε τις ενέργειες όλων των διαστημάτων, σε ένα πλήρη κύκλο της καρδιάς, θα πάρουμε το συνολικό έργο-ενέργεια.

Να διευκρινίσουμε εδώ ότι, στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερόμαστε μόνο σε ecg σήματα καθώς όλες οι εργασίες που θα συζητηθούν στην συνέχεια του κεφαλαίου χρησιμοποιούσαν ecg δεδομένα από την βάση δεδομένων της PhysioBank με καταγραφές από ecg συσκευές.

Στο Σχήμα 6.2 απεικονίζεται ένα παράδειγμα μετατροπής ενός ecg σήματος, από τον συμβατικό χρόνο στο πεδίο του φυσικού χρόνου. Στο Σχήμα 6.2a, η ποσότητα Q_m εκφράζει το διάστημα μεταξύ δύο συνεχόμενων κορυφών R στον συμβατικό χρόνο. Η μετατροπή στο φυσικό χρόνο δείχνεται στο σχήμα 6.2b, όπου το μήκος κάθε διαστήματος RR αντιστοιχεί στο μέγεθος του γεγονότος στον κάθετο άξονα, ενώ στον οριζόντιο τοποθετούνται ισαπέχοντα τα γεγονότα με την ίδια σειρά που εμφανίστηκαν. Έτσι τα 3 διαστήματα Q_m , Q_{m+1} , και Q_{m+2} , του παραδείγματος αντιστοιχούν σε 3 γεγονότα με τα αντίστοιχα μεγέθη- ενέργειάς τους. Ακολουθεί η αναστροφή του βέλους του χρόνου οπότε στον συμβατικό χρόνο, το τελευταίο διάστημα RR έρχεται πρώτο, το προτελευταίο δεύτερο και ούτω καθεξής, όπως δείχνεται στο Σχήμα 6.2c. Με την ίδια διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω, αναδιατάσσονται τα μεγέθη ενέργειας, και καταλήγουμε στο διάγραμμα του Σχήματος 6.2d.



Σχήμα 6.2 α) Η μορφή του ecg σήματος στο συμβατικό χρόνο και καθορισμός των τριών RR διαστημάτων β) μετατροπή του ecg σήματος στο φυσικό χρόνο γ) αναστροφή του ecg στον συμβατικό χρόνο δ) μετατροπή στον φυσικό χρόνο του ανεστραμμένου ecg σήματος. Αναπαραγωγή από: (Varotsos, P., Sarlis, N., Skordas, E., Lazaridou, M., 2007)..

Στο σημείο αυτό θα δώσουμε τον ορισμό του "φυσικού χρόνου" που συμβολίζεται ως χ από την ελληνική λέξη "χρόνος". Εάν θεωρήσουμε μία χρονοσειρά αποτελούμενη από N γεγονότα τότε ο φυσικός χρόνος ορίζεται ως $\chi_k = k/N$ όπου ο δείκτης k ορίζει το k -οστό γεγονός από τα συνολικά N γεγονότα. Ένας επιπλέον παράγοντας που μελετάται είναι η ποσότητα Q_k η οποία, στην περίπτωση του ecg σήματος, αντιστοιχεί στην "ενέργεια" του k -οστού γεγονότος. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ορίζεται η παράμετρος

$$p_k = \frac{Q_k}{\sum_{n=1}^N Q_n} \quad (6.1)$$

η οποία εκφράζει το ποσοστό ενέργειας που εκλύεται από το γεγονός k σε σύγκριση με τη συνολική ενέργεια Q που εκλύεται από όλα μαζί τα N γεγονότα. Προφανώς το άθροισμα όλων των N γεγονότων θα ισούται με τη μονάδα

$$\sum_{k=1}^N p_k = 1 \quad (6.2)$$

Εν κατακλείδι, η θεωρία του φυσικού χρόνου παρακολουθεί και αναλύει την εξέλιξη του ζεύγους (χ_k, Q_k) ή (χ_k, p_k) μίας χρονοσειράς N γεγονότων, όπου στην περίπτωση μας τα N γεγονότα αναφέρεται στα RR διαστήματα, εξάγοντας πληροφορίες που θα ήταν αδύνατον να βρεθούν μελετώντας τα γεγονότα στον συμβατικό χρόνο.

Όπως αναφέρθηκε η ανάλυση στο φυσικό χρόνο απαιτεί και την αναστροφή της ακολουθίας των χρονικών γεγονότων η οποία εκφράζεται με τον τελεστή αναστροφής χρόνου $\hat{T}$, οπότε για τις ποσότητες Q_k και p_k υπολογίζεται από τις σχέσεις

$$\hat{T}Q_k = Q_{N-k+1} \quad (6.3)$$

και

$$\hat{T}p_k = p_{N-k+1} \quad (6.4)$$

Μία έννοια πάνω στην οποία στηρίζεται ένα μεγάλο μέρος της θεωρίας του φυσικού χρόνου είναι η εντροπία και συγκεκριμένα η "δυναμική" εντροπία S , όπως θα αναφερθούμε στην συνέχεια.

6.2 Η εντροπία στο φυσικό χρόνο

Με δεδομένο ότι η λειτουργία της καρδιάς από την φύση της αποτελεί μη γραμμικό δυναμικό σύστημα και κατά συνέπεια επιδεικνύει στοιχεία χαοτικής συμπεριφοράς, η χρήση της εντροπίας μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την εξέλιξη της και να προσδιορίσει χρονικά μια επικείμενη κρίσιμη κατάσταση. Μερικά βασικά χαρακτηριστικά της εντροπίας S είναι ότι παρουσιάζει θετικότητα, κοιλότητα (concavity) και ευστάθεια κατά Lesche, καθώς επίσης έχει εφαρμογή τόσο σε στοχαστικά όσο και σε ντετερμινιστικά μοντέλα όπως είναι στην προκειμένη περίπτωση το ecg σήμα. Ο ρόλος της είναι να παρακολουθεί την εξέλιξη του υπό εξέταση συστήματος και να προσδιορίζει πότε αυτό πλησιάζει στην κρίσιμη κατάσταση. Η εφαρμογή της εντροπίας προσαρμοσμένη στην θεωρία του φυσικού χρόνου ορίζεται από την σχέση:

$$S \equiv \langle \chi \ln \chi \rangle - \langle \chi \rangle \ln \langle \chi \rangle \quad (6.5)$$

όπου η αγκύλη

$$\langle f(\chi) \rangle (\equiv \sum_{k=1}^N f(\chi_k) p_k) \quad (6.6)$$

υποδεικνύει την μέση τιμή σε σχέση με τον λόγο p_k . Ισοδύναμη της παραπάνω είναι η σχέση:

$$S = \sum_{k=1}^N \frac{k}{N} \ln \left(\frac{k}{N} \right) p_k - \left(\sum_{l=1}^N \frac{l}{N} p_l \right) \ln \left[\sum_{m=1}^N \frac{m}{N} p_m \right] \quad (6.7)$$

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στην ανάλυση του φυσικού χρόνου, το βέλος του χρόνου αναστρέφεται, οπότε εφαρμόζοντας τον τελεστή αναστροφής χρόνου της σχέσης 6.4 στην διακριτή σειρά της εντροπίας S , ορίζεται η εντροπία αναστροφής χρόνου ως:

$$S \equiv \langle \chi \ln \chi \rangle_T - \langle \chi \rangle_T \ln \langle \chi \rangle_T \quad (6.8)$$

Λόγω του γεγονότος ότι ο τελεστής αναστροφής χρόνου αλλάζει την σειρά των γεγονότων δηλ. το τελευταίο το φέρνει πρώτο, το προτελευταίο δεύτερο και ούτε καθ' εξής, αλλάζει και η τιμή της εντροπίας. Η μεταβολή της εντροπίας που προκύπτει ορίζεται από την σχέση

$$\Delta S_l \equiv S_l - (S_-)_l \quad (6.9)$$

όπου ο δείκτης l δηλώνει το μήκος του παραθύρου γεγονότων ($l=W_N$) το οποίο διακρίνεται σε μικρής (short) κλίμακας δηλαδή μικρό πλήθος RR τιμών π.χ. 3 ή 5 παλμοί ($W_N=3$ ή $W_N=5$) και σε μεγάλης (long) κλίμακας π.χ. 60 παλμοί.

Συνοψίζοντας, η εντροπία στο φυσικό χρόνο μας δείχνει το σπάσιμο της συμμετρίας κατά την αναστροφή του βέλους του χρόνου και έχει την ικανότητα να ταξινομήσει παρόμοια ασθενή ηλεκτρικά σήματα που προέρχονται από διαφορετικά δυναμικά συστήματα, πράγμα αδύνατο με την ανάλυση μόνο στο συμβατικό χρόνο. Από μελέτες των P. Varotsos et al. (2007) βρέθηκε ότι, η μεταβολή ΔS μπορεί να εντοπίσει χρονικά, επικείμενο επεισόδιο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

6.3 Μέτρα πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου

Για τον διαχωρισμό παρόμοιων (similar-looking) ηλεκτρικών σημάτων που "εκλύονται" από συστήματα με διαφορετική δυναμική και βρίσκονται μακριά από την κατάσταση ισορροπίας τους, η μέθοδος του φυσικού χρόνου χρησιμοποιεί μέτρα πολυπλοκότητας (complexity measures).

6.3.1 Τυπική απόκλιση της εντροπίας δS

Η τυπική απόκλιση της εντροπίας δS αποτελεί ένα μέτρο πολυπλοκότητας το οποίο υπολογίζεται σε κινούμενο παράθυρο αποτελούμενο από καθορισμένο αριθμό παλμών-γεγονότων (π.χ 3 παλμών) το οποίο ολισθαίνει κατά ένα παλμό κάθε φορά πάνω στην χρονοσειρά των παλμών. Έχει αποδειχτεί πειραματικά ότι η μελέτη της τυπικής απόκλισης της εντροπίας που διατρέχει ένα κινούμενο παράθυρο σταθερού αριθμού γεγονότων μπορεί να διαχωρίσει υγιείς από άτομα που υπέστησαν ΑΚΘ.

6.3.2 Πειραματική εφαρμογή της τυπικής απόκλισης της εντροπίας

Ο διαχωρισμός υποκείμενων που υπέστησαν ΑΚΘ από υγιείς μελετήθηκε στο παρελθόν και δημοσιεύτηκε από τους P. Varotsos et al. το 2005, όπως συνοπτικά παρουσιάζεται στην συνέχεια. Τα ψηφιοποιημένα ecg σήματα της μελέτης αποτελούνταν από 10 υγιή άτομα και 24 υποκείμενα που υπέστησαν ΑΚΘ. Τα δεδομένα πάρθηκαν από τη βάση δεδομένων της Physionet (Goldberger A.L, Amaral L.A, Glass L, Hausdorff J.M, Ivanov P.C, Mark R.G, Mietus J.E, Moody G.B, Peng C.K, Stanley H.E., 2000), η οποία αποτελεί μία ελεύθερη τράπεζα ψηφιακών ecg σημάτων, η οποία περιλαμβάνει υποκείμενα με διάφορες καρδιολογικές παθήσεις όπως, καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιακών αρρυθμιών καθώς επίσης και υποκείμενα που υπέστησαν ΑΚΘ. Στην μελέτη αναλύθηκαν τα διαστήματα QT καθώς αυτά αποτελούν δείκτη του συνδρόμου μακρού QT διαστήματος, νόσος που αυξάνει τον κίνδυνο ΑΚΘ.

Μελετήθηκε η μεταβλητότητα της εντροπίας σε μια σειρά συνεχόμενων γεγονότων χρησιμοποιώντας ένα παράθυρο-γεγονότων μήκους N_w . Η εντροπία που αντιστοιχεί στο παράθυρο που ξεκινά από την θέση m_0 της χρονοσειράς είναι:

$$S(m_0, N_w) = \langle \chi \ln \chi \rangle_w - \langle \chi \rangle_w \ln \langle \chi \rangle_w \quad (6.10)$$

όπου

$$\langle \chi \ln \chi \rangle_w = \sum_{k=1}^{N_w} p_{k,w} \chi_{k,w} \ln \chi_{k,w} \quad (6.11)$$

και

$$\langle \chi \rangle_w = \sum_{k=1}^{N_w} p_{k,w} \chi_{k,w} \quad (6.12)$$

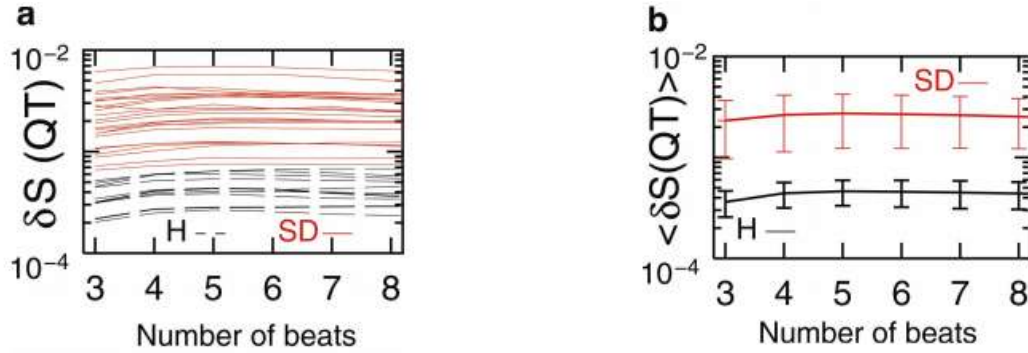
$$\text{με } p_{k,w} = \frac{Q_{m_0-1+k}}{\sum_{n=1}^{N_w} Q_{m_0-1+n}} \quad \text{και} \quad \chi_{k,w} = \frac{k}{N_w}.$$

Η μεταβλητότητα αυτή ποσοτικοποιείται από την τυπική απόκλιση δS της

$$\{S(m_0, N_w), m_0 = 1, 2, \dots, N - l\} \quad (6.13)$$

Σημειώνεται ότι, με αναδιάταξη της σειράς των δεδομένων Q_m με τυχαίο τρόπο (shuffling), η τυπική απόκλιση δS_{shuf} θα έχει διαφορετική τιμή.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, από την χρονοσειρά των διαστημάτων QT που προέκυψε, υπολογίστηκε η μεταβολή της τυπικής απόκλισης $\delta S(QT)$ για διαφορετικά μήκη παραθύρων αποτελούμενων από 3, 4, 5, 6, 7, και 8 συνεχόμενων διαστημάτων QT. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.3α, όπου η κόκκινη γραμμή αναφέρεται στη τυπική απόκλιση της εντροπίας των ατόμων που υπέστησαν ΑΚΘ και με μαύρη διακεκομμένη γραμμή στα υγιή άτομα. Παρατηρώντας την διάταξη των γραμμών διακρίνεται ο διαχωρισμός των δύο ομάδων, ενώ για να είναι πιο ευδιάκριτος, στο Σχήμα 6.3β, απεικονίζεται η μέση τιμή της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων QT. Από τα παραπάνω, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η τυπική απόκλιση της εντροπίας για διαστήματα QT μπορεί να διαχωρίσει τους υγιείς από τα υποκείμενα που υπέστησαν ΑΚΘ.



Σχήμα 6.3. (a) Καταγραφή ατόμων που υπέστησαν ΑΚΘ (κόκκινες γραμμές) και υγιών (μαύρες γραμμές) με υπολογισμό της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων QT σε σχέση με τον αριθμό των γεγονότων. (b) Στο ίδιο δείγμα ασθενών απεικονίζεται η μέση τιμή της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων QT. Αναπαραγωγή από: (Varotsos P. A., Sarlis, Skordas, & Lazaridou, 2005).

6.3.3 Μέτρα πολυπλοκότητας ν και N

Αναδιατάσσοντας τα γεγονότα, δηλαδή τα χρονικά διαστήματα των διαδοχικών RR διαστημάτων, με τυχαία σειρά (shuffling), παίρνουμε το μέτρο πολυπλοκότητας ν που ορίζεται από την σχέση:

$$\nu \equiv \frac{\delta S_{shuf}}{\delta S} \quad (6.14)$$

όπου η ποσότητα δS_{shuf} εκφράζει την τυπική απόκλιση των τυχαία ανακαταμεμημένων διαστημάτων RR του ecg σήματος. Αντίστοιχα με τα προηγούμενα ορίζεται το μέτρο:

$$N_l = \frac{\sigma[\Delta S_l^{shuf}]}{\sigma[\Delta S_l]} \quad (6.15)$$

το οποίο εκφράζει τον λόγο της τυπικής απόκλισης της μεταβολής της εντροπίας με αναδιάταξη της σειράς των γεγονότων προς την τυπική απόκλιση της μεταβολής της εντροπίας της ίδιας κλίμακας γεγονότων αλλά διατηρώντας την διαδοχική τους σειρά.

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι, η σχέση 6.15, για μικρής κλίμακας $l=3$ μήκος διαστημάτων RR ορίζεται ως:

$$N_3 = \frac{\sigma[\Delta S_3^{shuf}]}{\sigma[\Delta S_3]} \quad (6.16)$$

Η ποσότητα N_3 σύμφωνα με την δημοσίευση των P.A. Varotsos et al. (2007) και των παραρτημάτων αυτής, μετατρέπεται στη μορφή της σχέσης:

$$N_3 = 1,421337 * 10^{-2} \frac{\sigma}{\mu * \sigma(\Delta S_3)} \quad (6.17)$$

όπου σ και μ αναφέρεται στην τυπική και μέση τιμή των διαστημάτων RR και PP.

6.3.4 Μέτρα πολυπλοκότητας λ , Λ και ρ

Το μέτρο πολυπλοκότητας λ_i , όπου i δηλώνει μικρής (*short*) κλίμακας γεγονότα ($i = s$) ή μεγάλης (*long*) κλίμακας ($i = L$), εκφράζεται από τον λόγο της τυπικής απόκλισης της εντροπίας για μικρής και μεγάλης κλίμακας γεγονότα δίνοντας μας διαφορετικές πληροφορίες για το υπό εξέταση σύστημα. Όταν το μήκος από ένα παράθυρο-γεγονότων μεταβάλλεται από μία μικρή τιμή π.χ. 5 γεγονότα-παλμοί σε μία μικρότερη π.χ. 3 γεγονότα-παλμοί η αντίστοιχη τυπική απόκλιση δS επίσης αλλάζει. Αυτή η μεταβολή υπολογίζεται από τον λόγο:

$$\lambda_s = \frac{\delta S_5}{\delta S_3} \quad (6.18)$$

όπου ο δείκτης s αναφέρεται σε short μήκος παραθύρου. Αντίστοιχα όταν το μήκος ενός παραθύρου-γεγονότων μεταβάλλεται από μία μεγάλη τιμή κλίμακας γεγονότων π.χ. 60 παλμούς σε μία μικρότερη π.χ. 3 παλμοί τότε το αντίστοιχος λόγος ορίζεται ως:

$$\lambda_L = \frac{\delta S_{60}}{\delta S_3} \quad (6.19)$$

Το μέτρο πολυπλοκότητας Λ_i ορίζεται από την σχέση:

$$\Lambda_i = \frac{\sigma(\Delta S_i)}{\sigma(\Delta S_3)} \quad (6.20)$$

και εκφράζει τον λόγο της τυπικής απόκλισης της μεταβολής της εντροπίας ενός παραθύρου μήκους i που ολισθαίνει κατά ένα παλμο-γεγονός κατά μήκος της σειράς παλμών-γεγονότων, προς την τυπική απόκλιση της μεταβολής της εντροπίας ενός παραθύρου μήκους 3 παλμών-γεγονότων. Για μικρής κλίμακας, δηλαδή 5 παλμών, η σχέση είναι:

$$\Lambda_s(\tau) = \frac{\sigma[\Delta S_5(\tau)]}{\sigma[\Delta S_3(\tau)]} \quad (6.21)$$

ενώ για μεγάλης κλίμακας 60 διαστημάτων είναι:

$$\Lambda_L(\tau) = \frac{\sigma[\Delta S_{60}(\tau)]}{\sigma[\Delta S_3(\tau)]} \quad (6.22)$$

Όπου ο δείκτης τ αντιστοιχεί στα διαστήματα RR, QRS ή QT σε κάθε περίπτωση. Ένα επιπλέον μέτρο πολυπλοκότητας ορίζεται με το μέγεθος:

$$\rho_i(\tau) \equiv \frac{\delta S_i(\text{RR})}{\delta S_i(\text{QT})} \quad (6.23)$$

όπου i δηλώνει είτε μικρής κλίμακας γεγονότων ($i = s$) ή μεγάλης κλίμακας ($i = L$) και συγκρίνει την τυπική απόκλιση των διαστημάτων RR σε σχέση με τα διαστήματα QRS ή QT για τον ίδιο πλήθος διαστημάτων. Η εφαρμογή των παραπάνω μέτρων πολυπλοκότητας δημοσιεύτηκε από τους Varotsos et al. (2004b) και απέδειξαν ότι, η τυπική απόκλιση της εντροπίας ΔS μαζί με τέσσερα μέτρα πολυπλοκότητας $\lambda_s(\text{RR})$, $\lambda_L(\text{RR})$, $\rho_s(\text{QRS})$ και $\rho_L(\text{QRS})$ μπορούν να διαχωρίσουν τα υγιή άτομα από τα υποκείμενα ΑΚΘ.

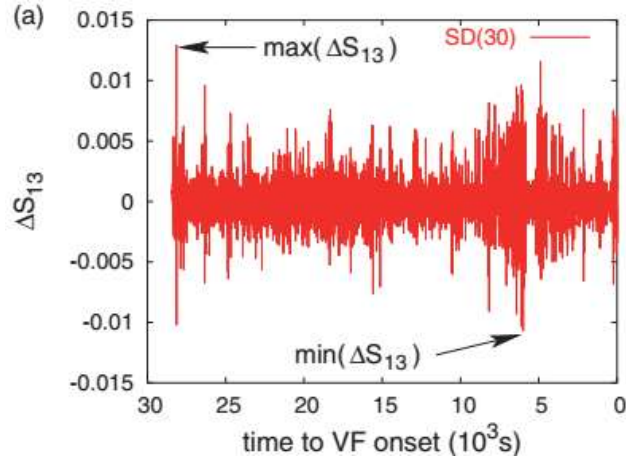
6.4 Χρονική πρόβλεψη ΑΚΘ

Όπως έχει αναφερθεί, ένα παράθυρο μήκους / παλμών-γεγονότων ολισθαίνει κατά ένα παλμό στην χρονοσειρά των RR διαστημάτων. Οι εντροπίες S και S_- και η διαφορά τους ΔS υπολογίζονται κάθε φορά. Οπότε δημιουργείται μία καινούργια σειρά που την αποτελούν οι τιμές των ΔS_i . Η τιμή της μεταβολής ΔS_i είναι καθοριστική στην χρονική πρόβλεψη κρίσιμων συμβάντων, όπως είναι η περίπτωση ΑΚΘ, καθώς μπορεί να εκτιμήσει την κορύφωση του γεγονότος τρεις ώρες νωρίτερα. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξε η εργασία η οποία δημοσιεύτηκε από τους P.A. Varotsos et al. (2007), αναλύοντας δεδομένα RR από την βάση δεδομένων ecg σημάτων της Physiobank. Τα δεδομένα της μελέτης περιλάμβαναν 24ωρες καταγραφές υποκείμενων χωρισμένων στις παρακάτω κατηγορίες α) 72 υγιείς (H), β) 44 υποκείμενα με καρδιακή ανεπάρκεια (Congestive Heart Failure - CHF) γ) 25 υποκείμενα με κοιλιακή μαρμαρυγή (Atrial Fibrillation - AF) και δ) 18 υποκείμενα που υπέστησαν ΑΚΘ.

Πίνακας 6.1. Μέγιστες και ελάχιστες τιμές της μεταβολής ΔS_{13} της εντροπίας και των χρονικών στιγμών που εμφανίστηκαν σε άτομα που υπέστησαν ΑΚΘ (Varotsos, P., Sarlis, N., Skordas, E., Lazaridou, M., 2007).

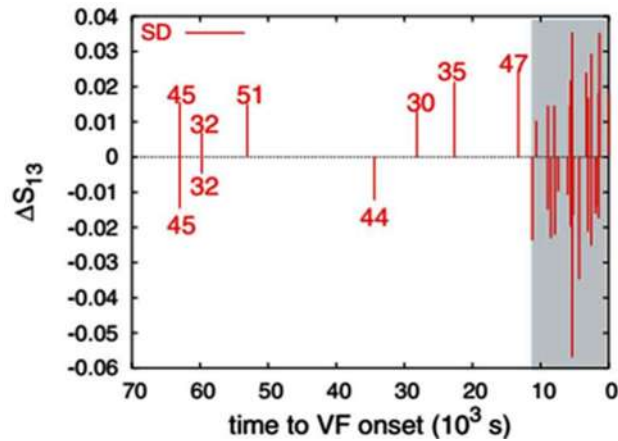
Individual	$\max(\Delta S_{13})$	$T_{\max}(s)$	$\min(\Delta S_{13})$	$T_{\min}(s)$	$T_{\text{total}}(s)$
30	0.0129	28,150.65	-0.0107	6,000.90	28,470.75
31	0.0182	1,497.47	-0.0174	1,492.78	49,341.89
32	0.0069	59,754.38	-0.0047	59,746.80	60,315.61
33	0.0168	3,021.60	-0.0237	11,212.63	17,176.40
34	0.0102	10,642.46	-0.0097	7,408.24	23,743.42
35	0.0214	22,674.56	-0.0220	7,872.32	86,398.19
36	0.0218	5,603.68	-0.0197	5,598.33	68,338.58
37	0.0355	5,361.32	-0.0569	5,370.84	5,470.82
41	0.0240	3,303.27	-0.0212	3,060.47	10,762.66
44	0.0146	7,993.19	-0.0123	34,421.23	70,723.33
45	0.0157	62,992.88	-0.0145	62,985.09	65,354.88
46	0.0184	13.38	-0.0166	5,244.22	13,304.91
47	0.0241	13,282.90	-0.0230	8,481.94	22,378.26
48	0.0146	8,921.66	-0.0150	8,930.64	8,978.57
49	0.0145	5,677.80	-0.0140	1,805.06	84,528.44
50	0.0353	1,349.73	-0.0347	4,349.58	42,339.39
51	0.0151	53,067.89	-0.0161	1,957.63	82,701.48
52	0.0293	2,552.97	-0.0252	2,567.82	9,158.85

Στον Πίνακα 6.1 καταγράφονται, από τα 18 άτομα που υπέστησαν ΑΚΘ, οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές της μεταβολής της εντροπίας για πλήθος $l=13$ RR, όπως επίσης και οι χρονικές στιγμές που εμφανίστηκαν. Για παράδειγμα, ας δούμε την πρώτη περίπτωση του υποκείμενου με αριθμό 30 που υπέστη ΑΚΘ. Στο Σχήμα 6.4 ο κάθετος άξονας δείχνει τις τιμές της μεταβολής της εντροπίας για πλήθος 13 RR, και ο οριζόντιος άξονας τον χρόνο προτού στο υποκείμενο ξεκινήσουν τα συμπτώματα κοιλιακής μαρμαρυγής (Ventricular Fibrillation VF) και καταλήξει από ΑΚΘ (time=0). Τα βελάκια δείχνουν τη μέγιστη και ελάχιστη τιμή της μεταβολής της εντροπίας στις χρονικές στιγμές που αυτές εμφανίστηκαν.



Σχήμα 6.4. Η μεταβολή της εντροπίας ΔS_{13} του ατόμου 30 που υπέστη ΑΚΘ συναρτήσει του χρόνου πριν το επεισόδιο ΑΚΘ. Αναπαραγωγή από: (Varotsos, P., Sarlis, N., Skordas, E., Lazaridou, M., 2007).

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Πίνακα 6.1, η μέγιστη τιμή της ΔS_{13} παρατηρείται στα 28,150 sec και η ελάχιστη στα 6,000 sec, ενώ στο Σχήμα 6.5 απεικονίζονται οι οριακές τιμές του ΔS_{13} των 18 υποκειμένων που υπέστησαν ΑΚΘ.

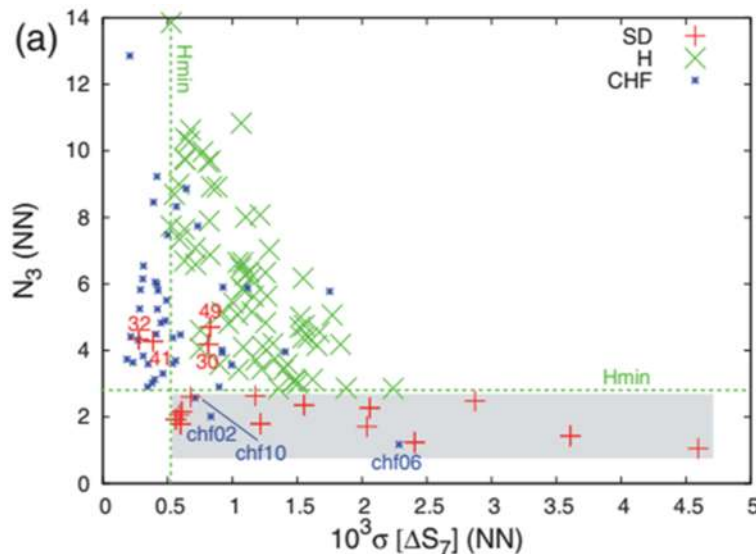


Σχήμα 6.5. Απεικόνιση των ελάχιστων και μέγιστων τιμών της μεταβολής της εντροπίας όλων των ατόμων του Πίνακα 1 συναρτήσει του χρόνου πριν την εμφάνιση του ΑΚΘ. Αναπαραγωγή από: (Varotsos, P., Sarlis, N., Skordas, E., Lazaridou, M., 2007).

Παρατηρείται ότι, η συντριπτική πλειοψηφία των 18 υποκειμένων, εκτός των "32" και "45", οι χρόνοι $T_{min}(s)$ και $T_{max}(s)$ ή ένας από τους δύο, βρίσκονται στην περιοχή της σκιαγραφημένης περιοχής η οποία δηλώνει το χρονικό διάστημα των 3 ωρών πριν την εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής ($t=0$). Αυτή είναι η χρονική περίοδος που προβλέπει ο φυσικός χρόνος ότι το υποκείμενο πλησιάζει στην κρίσιμη κατάσταση και αναμένεται να υποστεί κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία καταλήγει σε ΑΚΘ αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα.

6.4.1 Διαχωρισμός των H, CHF και SD με χρήση των μέτρων πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$

Ο διαχωρισμός των τριών ομάδων (H, CHF και SD) επιτυγχάνεται και με τα μέτρα πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.6. Παρατηρούμε ότι, η συντριπτική πλειοψηφία των υγιών ατόμων, των υποκείμενων με καρδιακές παθήσεις και των υποκείμενων που υπέστησαν ΑΚΘ, βρίσκονται στις οριοθετημένες αντίστοιχες των ομάδων τους περιοχές.



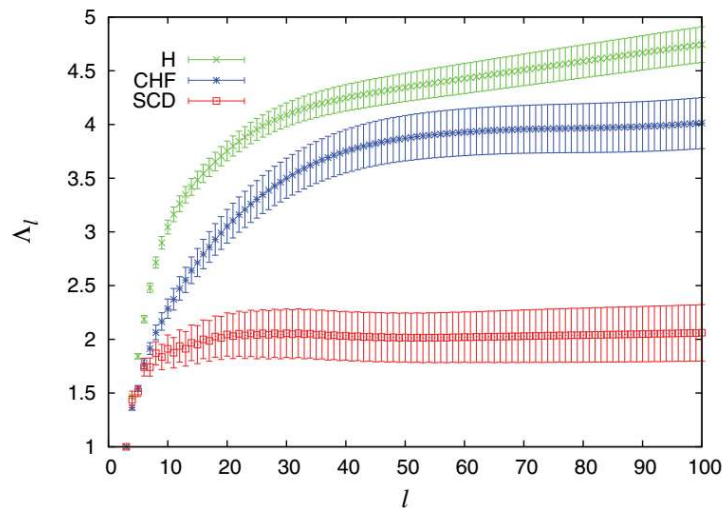
Σχήμα 6.6. Διάγραμμα των μέτρων πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ για 72 υγιών (H), 44 με καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) και 18 ατόμων που υπέστησαν ΑΚΘ (SD). Αναπαραγωγή από: (Varotsos, P., Sarlis, N., Skordas, E., Lazaridou, M., 2007).

Από το Σχήμα 6.6, η δημοσίευση των P.A. Varotsos et al. (2007) καταλήγει σε δύο πολύ σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με τον διαχωρισμό των ομάδων μελετώντας το μέτρο πολυπλοκότητας N_3 . Πρώτον, η συντριπτική πλειοψηφία των SD, δηλαδή 14 από τους 18, βρίσκονται στην ίδια περιοχή (σκιαγραφημένη) με τις τιμές N_3 να είναι μικρότερες από την ελάχιστη τιμή H_{min} της περιοχής των υγιών ατόμων. Δεύτερον, η συντριπτική πλειοψηφία των υποκείμενων με καρδιακή ανεπάρκεια CHF έχουν τιμές N_3 μεγαλύτερες από την ελάχιστη τιμή H_{min} των υγιών.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι, τα μέτρα πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ μπορούν να διαχωρίσουν τις τρεις ομάδες υποκείμενων (H, CHF και SD). Επιπλέον, η παρακολούθηση της μεταβολής της εντροπίας ΔS_{13} μπορεί να μας δώσει την χρονική εκτίμηση της επικείμενης έναρξης της κρίσιμης κατάστασης η οποία είναι εντός του διαστήματος των τριών ωρών, σύμφωνα με το Σχήμα 6.5.

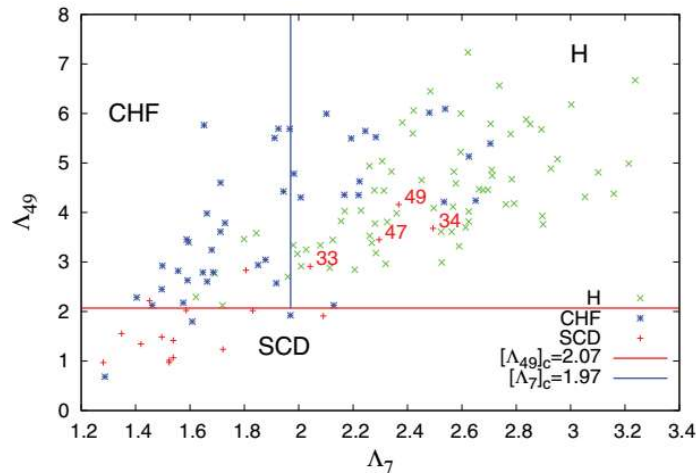
6.4.2 Διαχωρισμός των H, CHF και SD με το μέτρο πολυπλοκότητας Λ

Στην εργασία των N.V.Sarlis et al. 2015, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα διαχωρισμού των τριών ομάδων H, CHF και SD ή SCD εφαρμόζοντας το μέτρο πολυπλοκότητας Λ για διαφορετικές κλίμακες των διαστημάτων RR. Για να γίνει σύγκριση με τα προαναφερθέντα μέτρα πολυπλοκότητας χρησιμοποιήθηκε η ίδια βάση δεδομένων των τριών ομάδων H, CHF και SCD. Στο Σχήμα 6.7 απεικονίζονται, οι τιμές των μέτρων πολυπλοκότητας Λ για μήκος κλίμακας $l=3,4,\dots,100$, σε σχέση με τις τιμές των l . Παρατηρούμε ότι,



Σχήμα 6.7. Μέση τιμή του μέτρου πολυπλοκότητας Λ_l και τυπικό σφάλμα συναρτήσει του μήκους παραθύρου γεγονότων l . Αναπαραγωγή από: (Sarlis N. V., Christopoulos S.-R. G. & Bemplidaki M. M., 2015).

η καμπύλη της μέσης τιμής του Λ_l για την ομάδα των H έχει τις μεγαλύτερες τιμές, σε όλο το εύρος τιμών l , η καμπύλη των SCD έχει τις μικρότερες τιμές Λ_l , και η καμπύλη των CHF βρίσκεται ανάμεσα των H και CHF και πλησιάζει την καμπύλη των SCD για μικρές l τιμές, ενώ για μεγάλες l τιμές πλησιάζει την H καμπύλη. Στην συνέχεια αναζητήθηκαν οι τιμές των l οι οποίες μεγιστοποιούν των διαχωρισμό των τριών ομάδων. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκε η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic) και οι εκτιμήσεις της περιοχής κάτω από την καμπύλη AUC (Area Under the Curve). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην ίδια δημοσίευση (Sarlis N. V., Christopoulos S.-R. G. & Bemplidaki M. M., 2015) όπου αποκαλύπτουν ότι η διάκριση των H από τους CHF και SCD μεγιστοποιείται για μήκος κλίμακας $l=7$, ενώ η διάκριση των SCD από τους H και CHF μεγιστοποιείται για $l=49$. Με βάση τα παραπάνω, υπολογίστηκε το μέτρο πολυπλοκότητα Λ_l για τιμές $l=7$ και $l=49$ για τις τρεις ομάδες και το διάγραμμα που προέκυψε απεικονίζεται στο Σχήμα 6.8.



Σχήμα 6.8. Η κόκκινη γραμμή με $[\Lambda_{49}]_c=2,07$ οριοθετεί τους SD από τους H και CHF ενώ η μπλε κάθετη γραμμή με $[\Lambda_7]_c=1,97$ τους H με τους CHF. Αναπαράγωγή από: (Sarlis N. V., Christopoulos S.-R. G. & Bemplidaki M. M., 2015).

Οριοθετώντας τις περιοχές με τιμές κατωφλίων $[\Lambda_{49}]_c=2,07$ και $[\Lambda_7]_c=1,97$ παρατηρούμε ότι η πλειονότητα των CHF και H εμφανίζεται πάνω από τους SCD. Ειδικά για τους H μόνο 5 από τα 72 άτομα αναμειγνύονται με τους CHF. Επίσης η ευαισθησία των τριών περιοχών είναι: για τους υγιείς (H) με $\Lambda_7 > [\Lambda_7]_c$ και $\Lambda_{49} > [\Lambda_{49}]_c$ είναι $s_H=93\%$, για τους CHF με $\Lambda_7 < [\Lambda_7]_c$ και $\Lambda_{49} > [\Lambda_{49}]_c$ είναι $s_{CHF}=57\%$ και για τις περιπτώσεις SCD η ευαισθησία είναι $s_{SCD}=67\%$.

Πίνακας 6.2. Διαχωρισμός των 134 ατόμων στις περιοχές των H, CHF και SCD με τα όρια κατωφλίων του Σχήματος 6.8.

	H	CHF	SD	
"H"	66	11	4	81
"CHF"	6	30	2	38
"SD"	0	3	12	15
	72	44	18	134

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα στον Πίνακα 6.2, παρατηρούμε ότι, για τους "H" έχουμε $66/81 \cdot 100 = 81,40\%$ πιθανότητα να βρεθούν εντός της περιοχής τους, για τους "CHF" έχουμε $30/38 \cdot 100 = 78,95\%$ πιθανότητα να βρεθούν στην περιοχή τους και για τους "SCD" έχουν $12/15 \cdot 100 = 80\%$ αντίστοιχα. Συμπεραίνουμε τελικά, ότι κάθε άτομο και των τριών ομάδων "H", "CHF" και "SCD" έχει περίπου 80% πιθανότητα να βρεθεί στην δική του περιοχή.

Τα αποτελέσματα όλων των μελετών διαχωρισμών των ομάδων υποκειμένων που αναφέρθηκαν, μας έδωσαν το κίνητρο να εφαρμόσουμε τα την θεωρία του φυσικού χρόνου στα ecg και rrgg σήματα που καταγράψαμε με την ecg συσκευή και το φορητό σύστημα καταγραφής rrgg σήματος που κατασκευάστηκε.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Εύρεση διαστημάτων RR και PP σε περιβάλλον MATLAB

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιάσουμε τους αλγόριθμους που γράφτηκαν σε περιβάλλον Matlab για τον εντοπισμό των κορυφών R, του συμπλέγματος QRS, στα ecg σήματα και των κορυφών P στα ppg σήματα. Επίσης θα αναφερθούμε στο τελικό εκτελέσιμο πρόγραμμα που γράφτηκε σε γλώσσα C, το οποίο υπολογίζει τα μέτρα πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου, τα οποία στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν στη διδακτορική διατριβή.

7.1 Το λογισμικό πακέτο MATLAB

Το μαθηματικό λογισμικό πακέτο MATLAB, έχει πάρει το όνομά του από τις λέξεις MATrix LABoratory, και αποτελεί ένα σύγχρονο μαθηματικό εργαλείο με εκτενή χρήση σε πανεπιστήμια και στην βιομηχανία. Είναι ειδικά σχεδιασμένο για υπολογισμούς με διανύσματα και πίνακες, για επίλυση γραμμικών και μη γραμμικών εξισώσεων, επίλυση διαφορικών εξισώσεων κ.α. Επίσης είναι εφοδιασμένο με επιλογές δημιουργίας γραφικών και διαθέτει ένα σύνολο από εντολές προγραμματισμού στην δική του γλώσσα, δίνοντας την ευχέρεια στο χρήστη να δημιουργήσει τα δικά του προγράμματα ή να τροποποιήσει άλλα από την πληθώρα προγραμμάτων που είναι διαθέσιμα στο διαδίκτυο. Βέβαια δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι τα αριθμητικά αποτελέσματα του MATLAB έχουν αριθμητική πεπερασμένη ακρίβεια (finite-precision arithmetic), πράγμα που σημαίνει ότι δεν βρίσκει την ακριβή λύση αλλά μια προσεγγιστική λύση του προβλήματος, όπως αντιθέτως συμβαίνει με τα ισχυρότερα πακέτα Maple ή Mathematica. Παρόλα αυτά για τις υπολογιστικές απαιτήσεις των προγραμμάτων της διατριβής αποδείχθηκε γρήγορο και ιδιαίτερα ακριβές.

Η επεξεργασία και των δύο τύπων σημάτων πραγματοποιήθηκε σε περιβάλλον windows 8.1, με επεξεργαστή Intel Core i5, μνήμη RAM 8GB και σκληρό δίσκο τεχνολογίας SSD (Solid State Drive). Είναι σημαντικό να αναφερθούν τα χαρακτηριστικά διότι η επεξεργασία των δεδομένων απαιτεί μεγάλη υπολογιστική ισχύ, καθώς το πρόγραμμα εύρεση κορυφών R είναι ιδιαίτερα πολύπλοκο και το λογισμικό πακέτο MATLAB στο οποίο εκτελέστηκε, απαιτεί υπολογιστική ταχύτητα για την γρήγορη απόδοση των αποτελεσμάτων.

Στην συνέχεια θα αναφερθούν οι αλγόριθμοι που γράφτηκαν ή τροποποιήθηκαν για την εύρεση των χρονικών διαστημάτων RR και PP, καθώς αποτελούν την “πρώτη ύλη” στη μετέπειτα ανάλυση της θεωρίας του φυσικού χρόνου.

7.2 Αλγόριθμος SCD_v5.m. Υπολογισμός διαστημάτων RR με χρήση κατωφλίων σε περιβάλλον MATLAB.

Όπως ήδη αναφέρθηκε η καταγραφή του ecg σήματος πραγματοποιήθηκε με την συσκευή BioRadio και τα δεδομένα αποθηκεύτηκαν σε φορητό ηλεκτρονικό υπολογιστή ως αρχείο με κατάληξη .bcrx. Επειδή οι εντολές του MATLAB δεν υποστηρίζουν αυτό το είδος αρχείου, η εταιρία Great Lakes NeuroTechnologies έχει φροντίσει στο λογισμικό της συσκευής να ενσωματώσει την δυνατότητα μετατροπής σε αρχείο με την γνωστή κατάληξη csv (comma - separated values).

Η επιλογή της ανίχνευσης των κορυφών R στο ecg στηρίχθηκε στο γεγονός ότι με κατάλληλη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο δέρμα, το σύμπλεγμα QRS εμφανίζει την υψηλότερη κορυφή στην ακολουθία των επαρμάτων.

Το πρόγραμμα που αρχικά γράφτηκε σε περιβάλλον MATLAB βασίστηκε στην εύρεση των υψηλότερων κορυφών της ecg κυματομορφής. Για το σκοπό αυτό, ορίστηκε ένα πεπερασμένο χρονικό παράθυρο το οποίο ολισθαίνει κατά μήκος της κυματομορφής του ecg και εντός του οποίου εντοπίζει τις μέγιστες τιμές του πλάτους, οι οποίες αντιστοιχούν στις κορυφές R. Η επιλογή των επιθυμητών κορυφών R από τις υπόλοιπες P και T, πραγματοποιείται με τον ορισμό ενός κατωφλίου δυναμικού (Amplitude

threshold) πάνω από το οποίο το πρόγραμμα αναζητάει τις κορυφές. Οι εντολές για τις δύο παραπάνω μεταβλητές δίνονται από την γραμμή:

```
MinPeakHeight1=x;
```

με την οποία ορίζεται το επίπεδο κατωφλίου δυναμικού στην παράμετρο x και

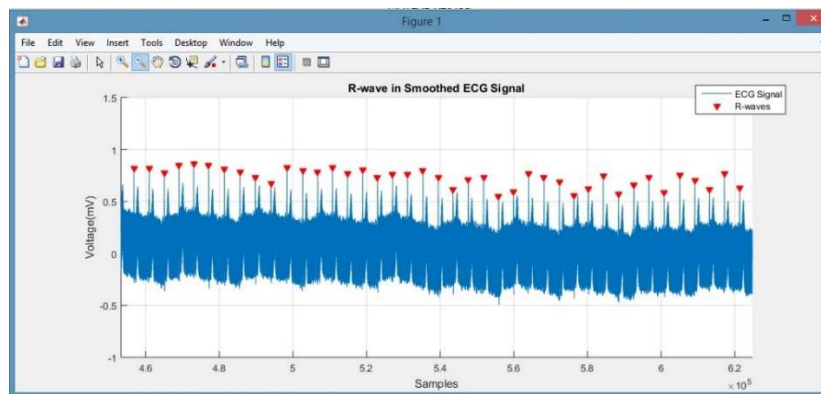
```
MinPeakDistance1=xx;
```

με την οποία ορίζεται το χρονικό πλάτος του παραθύρου στην παράμετρο xx.

Οι τιμές των παραπάνω παραμέτρων αλλάζουν κάθε φορά από τον χρήστη, καθώς είναι διαφορετικά τα επίπεδα δυναμικών και ο καρδιακός ρυθμός σε κάθε περίπτωση. Επιπλέον, το πρόγραμμα φιλτράρει την κυματομορφή ecg με φίλτρο “κινούμενου μέσου όρου” ή φίλτρο εξομάλυνσης (smoothing filter) με την εντολή:

```
smoothECG=sgolayfilt(ECG_data,3,41)
```

ώστε να μειωθεί η κυμάτωση που προστίθεται στο σήμα και οι ανεπιθύμητες αιχμές (spices). Με το πέρας της επεξεργασίας το MATLAB δημιουργεί ένα πίνακα με την στήλη των χρονικών στιγμών όλων των κορυφών R της κυματομορφής. Ακολουθεί κάθετη ολίσθηση της στήλης R κατά μία τιμή και στην συνέχεια οριζόντια αφαίρεση των τιμών των δύο στηλών, οπότε καταλήγει σε ένα πίνακα με τιμές των διαστημάτων RR. Οι τιμές αποθηκεύονται σε αρχείο .txt για χρήση στην ανάλυση του φυσικού χρόνου. Η σύνταξη του προγράμματος παραθέτετε στο Παράρτημα Ι, ενώ στο σχήμα 7.1 απεικονίζεται ένα στιγμιότυπο από ένα τυχαίο χρονικό ecg τμήμα ενός υγιή συμμετέχοντα. Τα κόκκινα τρίγωνα αντιστοιχούν στις εντοπισμένες από το πρόγραμμα κορυφές R.



Σχήμα 7.1. Στιγμιότυπο ecg σήματος με σημειωμένες τις κορυφές R.

Το πρόγραμμα εύρεσης κορυφών R με χρήση κατωφλίου δυναμικού χρησιμοποιήθηκε στην επεξεργασία των πρώτων 100 ecg καταγραφών σε ασθενείς με καρδιολογικές παθήσεις. Παρόλο που εντόπιζε με επιτυχία τις κορυφές R, έπρεπε οι τιμές των δύο μεταβλητών, να παραμετροποιούνται από τον χρήστη κάθε φορά. Η διαδικασία αυτή το καθιστούσε ιδιαίτερα χρονοβόρο στην επεξεργασία αλλά κυρίως δεν παρείχε αυτοματοποιημένη λειτουργία που θα ήταν χρήσιμη σε μία μελλοντική αυτόνομη συσκευή. Οπότε, εγκαταλείφθηκε αυτός ο αλγόριθμος και στραφήκαμε στον διαδεδομένο αλγόριθμο των Pan και Tompkins για την εύρεση κορυφών R.

7.3 Αλγόριθμος `pan_tompkin.m`. Υπολογισμός διαστημάτων RR σε περιβάλλον Matlab

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε στην διατριβή ήταν μία εφαρμογή ανίχνευσης του συμπλέγματος QRS βασισμένο στον αλγόριθμο των Pan και Tompkins (Pan J. & Tompkins W. J., 1985), σε περιβάλλον Matlab. Οι Jiaru Pan και Willis Tompkins πρότειναν το 1985 τη μεθοδολογία ανίχνευσης QRS κορυφών, ενώ το 1986 αναπτύχθηκε περαιτέρω μαζί με τον P. Hamilton και εφαρμόστηκε με επιτυχία σε πολλές εμπορικές συσκευές καθώς επίσης και από ερευνητές στο τομέα της βιοϊατρικής μηχανικής. Αρχικά εφαρμόστηκε σε μικροεπεξεργαστή Z80 (Zilog) σε γλώσσα assembly και αργότερα μεταφράστηκε σε γλώσσα προγραμματισμού C.

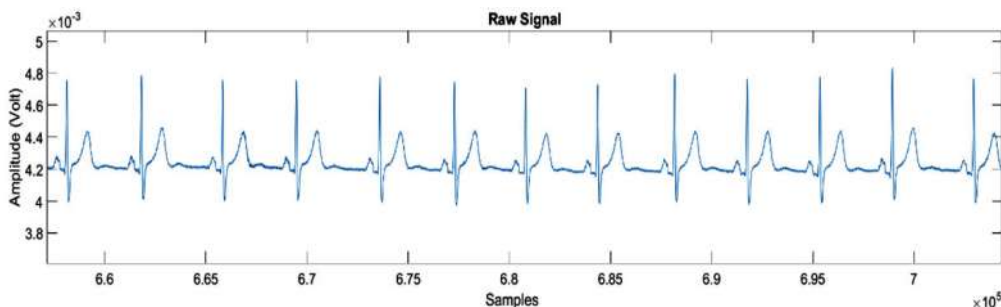
7.3.1 Στάδια επεξεργασίας του αλγόριθμου Pan-Tompkins

Για τον καθορισμό των κορυφών R με τον αλγόριθμο Pan-Tompkins το αρχικό (raw) ecg σήμα διέρχεται από διαφορετικά στάδια επεξεργασίας ώστε να διαχωριστεί το R από τα γειτονικά επάρματα P και T. Στο σχήμα 7.2 παρουσιάζονται τα στάδια επεξεργασίας που ακολουθεί το ecg σήμα, ενώ στην συνέχεια απεικονίζονται οι μορφές του σήματος σε κάθε στάδιο επεξεργασίας.



Σχήμα 7.2. Στάδια επεξεργασίας του αλγόριθμου ανίχνευσης κορυφών R.

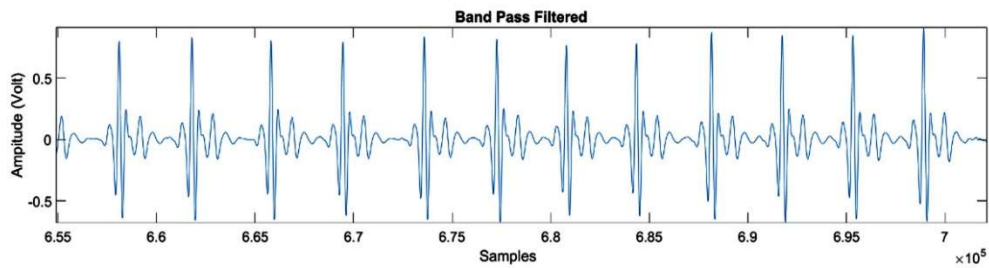
Στο Σχήμα 7.3 απεικονίζεται ένα στιγμιότυπο του raw ecg σήματος, από την συσκευή BioRadio, όπου διακρίνονται οι κορυφές P, T και τα συμπλέγματα QRS.



Σχήμα 7.3. Τυπικό ecg σήμα υγιούς ατόμου.

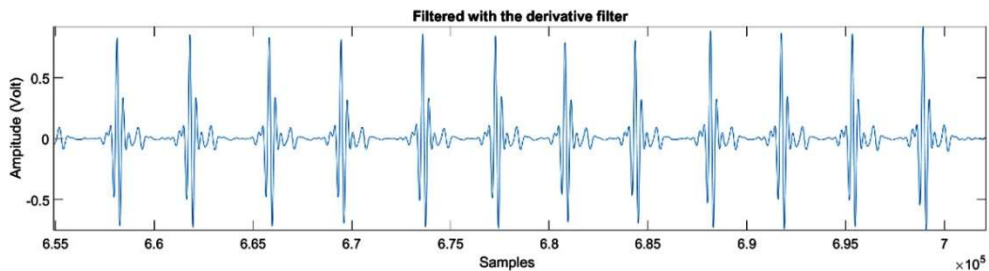
Στο πρώτο στάδιο επεξεργασίας, το σήμα διέρχεται από ένα ζωνοπερατό φίλτρο (band-pass filter) που αποτελείται από δύο διαδοχικά ψηφιακά φίλτρα, ένα υψιπερατό (High-pass) κι ένα βαθυπερατό (Low-pass). Ο ρόλος του φίλτρου είναι να εξασθενεί τις υψηλές συχνότητες που σχετίζονται

με ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές και μυϊκό θόρυβο, τις χαμηλές των επαρμάτων P και T, ενώ αφήνει το φάσμα 5Hz – 15Hz του συμπλέγματος QRS. Στην έξοδο του φίλτρου η μορφή του σήματος απεικονίζεται στο σχήμα 7.4.



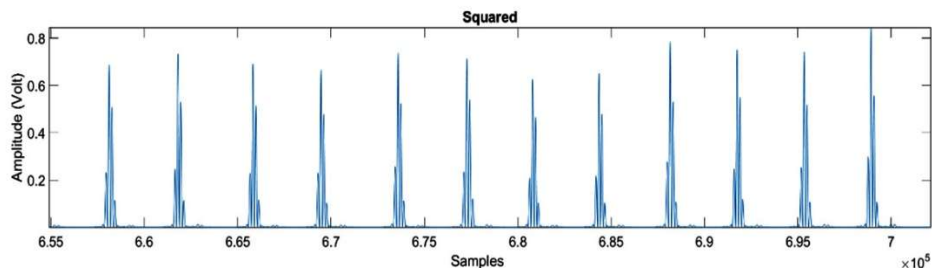
Σχήμα 7.4. Το σήμα ecg στην έξοδο του band-pass φίλτρου.

Το φιλτραρισμένο σήμα υπόκειται επεξεργασία με τεχνική διαφόρισης προκειμένου να λάβουμε πληροφορίες για την κλίση του συμπλέγματος QRS. Επιπλέον, οι συχνότητες του συμπλέγματος QRS ενισχύονται ενώ οι υπόλοιπες συχνότητες εξασθενούν. Στο σχήμα 7.5 απεικονίζεται το σήμα μετά την διαφόριση του.



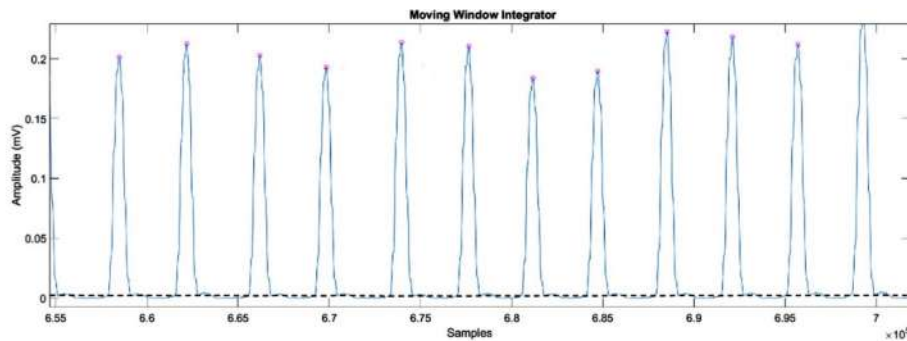
Σχήμα 7.5. Διαφόριση του φιλτραρισμένου ecg σήματος.

Μετά την διαδικασία της διαφόρισης οι κορυφές P και T έχουν εξασθενήσει σημαντικά ενώ το σύμπλεγμα QRS έχει ενισχυθεί, οπότε ακολουθεί η διαδικασία τετραγωνισμού (squaring) έτσι ώστε να γίνουν θετικές όλες οι τιμές του σήματος και να ενισχυθούν οι συχνότητες που συνθέτουν το σύμπλεγμα QRS. Ο τετραγωνισμός είναι η μόνη μη γραμμική διαδικασία που υφίσταται το σήμα. Μετά την διαδικασία τετραγωνισμού αρχίζουν να ξεχωρίζουν έντονα οι κορυφές R του συμπλέγματος QRS, όπως φαίνεται στο σχήμα 7.6.



Σχήμα 7.6. Αποτέλεσμα διαδικασίας τετραγωνισμού του ecg σήματος.

Επειδή το σύμπλεγμα QRS πολλές φορές έχει ακανόνιστη και ασυνήθιστη μορφή, λόγω διαταραχών αγωγής¹, δηλαδή δυσκολία στην διάδοση του ηλεκτρικού σήματος μέσω του αριστερού ή δεξιού κλάδου του δεματίου His, η κλίση της κορυφής R από μόνη της δεν είναι αξιόπιστη μέθοδος ανίχνευσης του συμπλέγματος QRS. Για τον λόγο αυτό, στο επόμενο στάδιο το σήμα αναλύεται από έναν ολοκληρωτή κινούμενου παραθύρου (moving window integrator) πλάτους 150msec, όσο είναι περίπου το μέγιστο QRS εύρος που προκαλεί, το σύνδρομο LBBB (Left Bundle Branch Block)² (Rodés-Cabau et al., 2019), ένα σύνδρομο που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια ή να την επιδεινώσει (Κάκουρος & Κάκουρος, 2015). Στο σχήμα 7.7 απεικονίζεται το σήμα μετά την ολοκλήρωση κινούμενου παραθύρου όπου το σήμα πλέον έχει την μορφή στενών κορυφών.



Σχήμα 7.7. Σήμα μετά τον ολοκληρωτή κινούμενου παραθύρου.

7.3.2 Στάδιο λήψης αποφάσεων (Decision Rules)

Μέχρι εδώ, ο αλγόριθμος έχει δημιουργήσει μία χρονοσειρά κορυφών και καλείται να αποφασίσει για το αν ένας παλμός αντιστοιχεί σε σύμπλεγμα QRS, σε κορυφή λόγω θορύβου ή σε κορυφή T. Η χρήση προκαθορισμένων κατωφλίων λίγο πάνω από το επίπεδο του θορύβου και του κύματος T θα ήταν μία πρόταση στην ανίχνευση της κορυφής R, όμως το σήμα δεν είναι σταθερό στην ισοηλεκτρική γραμμή αλλά μεταβάλλεται σύμφωνα με τον ρυθμό της αναπνοής και του καρδιακού ρυθμού, οπότε καταφεύγουμε στην χρήση τεχνικών αυτόματης προσαρμογής κατωφλίων και κανόνες λήψης αποφάσεων όπως περιγράφονται παρακάτω (Sedghamiz, 2014).

➤ **Πρώτο στάδιο. Σημείο προσδιορισμού θέσης (Fiducial Mark)**

Στο πρώτο στάδιο, ο αλγόριθμος επισημαίνει με ένα σημείο την χρονική στιγμή των κορυφών. Η κορυφή ορίζεται ως το σημείο στο οποίο το σήμα αλλάζει κατεύθυνση (από ανοδική σε καθοδική κατεύθυνση) ή διαφορετικά αντιστρέφεται η κλίση της καμπύλης.

¹ Η διαταραχή αγωγής είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με το QRS σύμπλεγμα να έχει εύρος μέχρι και 150msec, όταν το φυσιολογικό εύρος είναι 60 μέχρι 100 msec.

² Στο σύνδρομο LBBB το ηλεκτρικό σήμα από τον φλεβόκομβο κατευθύνεται προς τις κοιλίες μόνο από το δεξιό σκέλος του δεματίου του His, καθώς το αριστερό σκέλος είναι μπλοκαρισμένο, μετά περνά στην αριστερή κοιλία μέσω του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, παρατείνοντας το QRS εύρος κατά 100msec.

➤ **Δεύτερο στάδιο. Χρήση κατωφλίων**

Επειδή κάθε σημείο του πρώτου σταδίου μπορεί να θεωρηθεί πιθανό QRS σύμπλεγμα ακολουθείται η παρακάτω διαδικασία. Για να μειωθεί η πιθανότητα εσφαλμένης επιλογής κορυφής, όπως ακμή θορύβου ως QRS, ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί δύο δυναμικά προσαρμοσμένα κατώφλια που καθορίζουν το επίπεδο του σήματος και το επίπεδο θορύβου. Χρησιμοποιεί όρια κατωφλίων για να ταξινομήσει την κάθε κορυφή ως σήμα ή θόρυβο. Έτσι εάν η κορυφή έχει μεγαλύτερη τιμή από το κατώφλι σήματος, τότε αναγνωρίζεται ως QRS. Αντιθέτως, ένα η κορυφή έχει μεγαλύτερη τιμή από το επίπεδο θορύβου αλλά μικρότερη από το επίπεδο σήματος αναγνωρίζεται ως θόρυβος. Σε κάθε περίπτωση τα όρια των κατωφλίων αναπροσαρμόζονται με βάση τις νέες εκτιμήσεις των επιπέδων σήματος και θορύβου.

➤ **Τρίτο στάδιο. Αναζήτηση χαμένων συμπλεγμάτων QRS**

Σύμφωνα με το προηγούμενο στάδιο, εάν η ανιχνεύσιμη κορυφή έχει πλάτος μικρότερο από το κατώφλι σήματος, η κορυφή θεωρείται ότι δεν προήλθε από ένα σύμπλεγμα QRS. Εάν, περάσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 1,66 φορές του συνηθισμένου RR, χωρίς ανίχνευση κορυφής, τότε ο αλγόριθμος υποθέτει ότι ένα QRS έχει χαθεί και πραγματοποιεί νέα αναζήτηση επιστρέφοντας χρονικά πίσω στο σήμα. Ο επανέλεγχος γίνεται θέτοντας υπόψιν τις τιμές των δύο μέσων τιμών των διαστημάτων RR. Η πρώτη μέση τιμή υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των τελευταίων οκτώ θέσεων QRS και η δεύτερη τιμή είναι ο μέσος όρος των συνηθέστερων διαστημάτων RR από τον οποίο υπολογίζεται μία προσέγγιση του καρδιακού ρυθμού. Σύμφωνα με τις τιμές των μέσων όρων, τα επίπεδα των κατωφλίων αναπροσαρμόζονται για τη ανίχνευση των πραγματικών κορυφών R.

7.3.3 Διαγραφή των ψευδών ανιχνεύσεων QRS

Μία επιπλέον συνθήκη που εκτελεί ο αλγόριθμος βασίζεται στο γεγονός ότι είναι απίθανο να υπάρξει χρονικό διάστημα μικρότερο των 200ms μεταξύ διαδοχικών συμπλεγμάτων QRS. Οπότε τα διαστήματα RR που δεν πληρούν την παραπάνω συνθήκη διαγράφονται.

7.3.4 Διάκριση του T κύματος

Τέλος, ο αλγόριθμος ελέγχει εάν η απόσταση μεταξύ 2 κορυφών είναι μεγαλύτερη από 200ms και μικρότερη από 360ms. Σε αυτή την περίπτωση η κορυφή είναι πιθανό να είναι κορυφή κύματος T, οπότε συγκρίνει την κλίση της κορυφής με την κλίση του προηγούμενου συμπλέγματος QRS. Εάν η κλίση είναι μικρότερη από το μισό του προηγούμενου συμπλέγματος QRS θεωρείται ότι είναι κύμα T, διαφορετικά είναι σύμπλεγμα QRS.

Στην συνέχεια θα αναφερθούν δύο προγράμματα που γράφτηκαν σε γλώσσα MATLAB για την προσαρμογή των αρχικών δεδομένων και τον υπολογισμό των τελικών διαστημάτων RR.

7.4 Πρόγραμμα προσαρμογής του αρχείου csv

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα αρχικά δεδομένα αποθηκεύονται σε αρχείο τύπου *.bcx και μετατρέπεται σε αρχείο τύπου *.csv για την μετέπειτα επεξεργασία σε περιβάλλον Matlab, με τον αλγόριθμο που αναλύθηκε παραπάνω. Το πρόγραμμα μετατροπής του χρόνου σε μορφή συμβατή με τον αλγόριθμο Pan-Tompkins καλείται να επιλύσει την ασυμφωνία που υπάρχει μεταξύ της μορφής του χρόνου που δίνει το αρχείο csv και την μορφή που αναγνωρίζει ο αλγόριθμος Pan-Tompkins. Χωρίς να μπαίνουμε σε λεπτομέρειες στην σύνταξη του προγράμματος, μετατρέπει την στήλη του χρόνου που είναι της μορφής ώρες, λεπτά, δευτερόλεπτα δηλαδή HH:MM:SS.ssss σε αύξοντα δεκαδικό αριθμό, όπου αναγνωρίζεται από τον αλγόριθμο και δηλώνεται στην στήλη του χρόνου (πίνακας x), ενώ στο πίνακα y αποθηκεύονται οι τιμές του πλάτους του σήματος για τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές.

Πρόγραμμα μετατροπής του χρόνου σε μορφή συμβατή με τον αλγόριθμο Pan-Tompkins
<pre> function [x,y] = read_ecg_bioradio(file,dlm) fid = fopen(file); tline = fgetl(fid); %omit first line tline = fgetl(fid); %second line line_count=1; x=zeros(10000000,1); y=zeros(10000000,1); sample_count=0; while ischar(tline) line_count=line_count+1; [A,count]=sscanf(tline,strcmp('%02d:%02d:%f_DLM_%f_DLM_%d','_DLM_',dlm)); if count~=5 fprintf('Wrong format at line %d (%s)',line_count,tline); break; end sample_count=sample_count+1; x(sample_count)=A(1)*3600+A(2)*60+A(3); y(sample_count)=A(4); tline = fgetl(fid); end fclose(fid); x=x(1:sample_count); y=y(1:sample_count); end </pre>

7.5 Πρόγραμμα υπολογισμού των διαστημάτων RR

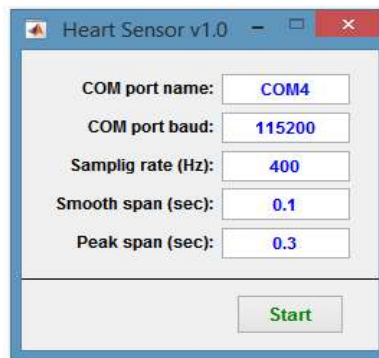
Το τελικό πρόγραμμα υπολογισμού των διαστημάτων RR, παρουσιάζεται παρακάτω καθώς και η σύνταξη του. Ο αλγόριθμος Pan-Tompkins μετά την ολοκλήρωση της επεξεργασίας του αρχείου csv έχει δημιουργήσει μία στήλη με τις χρονικές στιγμές των εντοπισμένων κορυφών R. Το πρόγραμμα καλείται να υπολογίσει τα χρονικά διαστήματα RR. Αυτό επιτυγχάνεται με ολίσθηση κατά μία γραμμή της στήλης των R και στην συνέχεια οριζόντια αφαίρεση των δύο, οπότε προκύπτει η στήλη των διαστημάτων RR.

Σχήμα Πρόγραμμα υπολογισμού των διαστημάτων RR

```
clear;
clc;
[x,y] = read_ecg_bioradio('ELLI.csv',' ',' ');
fs = 4000;
[R_a, R_i, delay]=pan_tompkin(y, fs, 1);
a=R_i/fs;
b=a(2:end);
c=a(1:end-1);
rr= b-c;
```

7.6 Πρόγραμμα συλλογής δεδομένων σήματος PPG σε περιβάλλον MATLAB

Η εντολή έναρξης (start) της εικοσάλεπτης καταγραφής του σήματος ppg, καθώς επίσης και πέντε παράμετροι λειτουργίας, στέλνονται στην ppg συσκευή από τον φορητό Η/Υ μέσω της εφαρμογής με όνομα “HeartSensor.m” που γράφτηκε σε γλώσσα προγραμματισμού MATLAB. Το πρόγραμμα παρουσιάζεται στο Παράρτημα II και στο Σχήμα 7.8 απεικονίζεται το παράθυρο που εμφανίζεται στην οθόνη του Η/Υ.



Σχήμα 7.8. Παράθυρο έναρξης καταγραφής ppg.

Στο γραφικό παράθυρο με όνομα “Heart Sensor v1.0” ορίζουμε αρχικά την σειριακή διασύνδεση, γνωστή και ως RS-232 ή θύρα COM μέσω της οποίας συνδέεται η συσκευή ppg στον φορητό Η/Υ, καθώς επίσης και την ταχύτητα της θύρας, η οποία έχει τιμή 115.200bps. Στην συνέχεια ορίζεται η δειγματοληψία στα 400Hz και δύο ακόμα παράμετροι που είναι οι “Smooth span” και “Peak span” που θα συζητηθούν στο πρόγραμμα getRR.m. Στην συνέχεια, με το κουμπί “Start” δίνεται η εντολή στην συσκευή να ξεκινήσει την καταγραφή του ppg σήματος. Ταυτόχρονα ξεκινάει ένα χρονόμετρο ώστε να μπορούμε να σταματάμε την διαδικασία όποτε επιθυμούμε, στην περίπτωση μας στα 20 λεπτά. Μετά την ολοκλήρωση της καταγραφής, στον Η/Υ και συγκεκριμένα στον φάκελο που περιέχει το πρόγραμμα δημιουργούνται δύο αρχεία IR.mat και RED.mat, για το υπέρυθρο και το κόκκινο φάσμα αντίστοιχα, όπου αντιστοιχούν στα raw δεδομένα και περιέχουν της πληροφορίες του πλάτους του σήματος σε κάθε χρονική στιγμή δειγματοληψίας. Ακολουθεί, η επεξεργασία στον Η/Υ για την εύρεση των κορυφών P και ο υπολογισμός των διαστημάτων PP, όπως θα δούμε στην συνέχεια.

7.7 Αλγόριθμος υπολογισμού διαστημάτων PP σε περιβάλλον MATLAB

Το σήμα της μεθόδου prg, όπως ήδη έχει αναφερθεί, έχει τριγωνική μορφή με τις κορυφές να αντιστοιχούν στις κορυφές R των συμπλεγμάτων QRS του ηλεκτρικού σήματος ecg. Λόγω της απλότητας της μορφής του και την επίδραση λιγότερου θορύβου υποβάθρου καθώς είναι ανεπηρέαστο από ηλεκτρικό θόρυβο που οφείλεται σε μυϊκές συσπάσεις λόγω κίνησης και στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία από φυσικές και τεχνητές πηγές, η εύρεση των κορυφών δεν απαιτεί την υπολογιστική πολυπλοκότητα του ecg σήματος.

Το πρόγραμμα που υλοποιήθηκε για τον υπολογισμό των διαστημάτων PP βασίζεται στην διαδικασία εξομάλυνσης (smoothing) και εύρεσης κορυφών εντός κινούμενου παραθύρου συγκεκριμένου χρονικού πλάτους. Αρχικά ορίζονται οι δύο αντίστοιχες μεταβλητές smooth_span και peak_span με τιμές που προσαρμόζονται κάθε φορά από τον χρήστη. Η διαδικασία εξομάλυνσης υπολογίζει την μέση τιμή καθορισμένου αριθμού δειγμάτων έτσι ώστε να μειωθούν οι έντονες διακυμάνσεις πλάτους του σήματος και να αποκτήσουν ομαλή μορφή οι κορυφές P. Στον αλγόριθμο getPP.m, η τιμή smooth_span έχει τιμή 0,1 που δηλώνει ότι με ρυθμό δειγματοληψίας 400Hz, που χρησιμοποιήσαμε στην εργασία, η μέση τιμή υπολογίζεται, κάθε φορά, σε σύνολο 40 δειγμάτων. Η εντολή εκτέλεσης για το υπέρυθρο σήμα, δίνεται από την εντολή:

```
IR_SM = smooth(IR,smooth_span*fs)
```

Επίσης, στην μεταβλητή peak_span δηλώνεται το χρονικό μήκος του παραθύρου, όπου στον αλγόριθμο έχει ενδεικτική τιμή 0,6sec. Παρακάτω παρατίθεται η σύνταξη του αλγόριθμου getPP.m.

Αλγόριθμος getPP.m. Υπολογισμός διαστημάτων PP.

```
%getPP.m

clear;
clc;

#####
ir_mat_file = 'IR.mat';
red_mat_file = 'RED.mat';
smooth_span = 0.1;
peak_span = 0.6;

#####

A = load(ir_mat_file);
B = load(red_mat_file);

IR = A.IR;
t1 = A.t;
RED = B.RED;
```

```

t2 = B.t;

if ~isequal(t1,t2)
    disp('Not same samples IR-RED');
    return;
end
t = t1;
fs = 1/(t(2)-t(1));

IR_SM = smooth(IR,smooth_span*fs);
RED_SM = smooth(RED,smooth_span*fs);
[locsIR]=getPeaks(IR_SM,peak_span*fs);
[locsR]=getPeaks(RED_SM,peak_span*fs);

figure(1);
subplot(2,1,1);
hold off;
plot(t,IR,'c');
hold on;
plot(t,IR_SM,'b');
plot(t(locsIR),IR_SM(locsIR),'or','MarkerFaceColor','r');
grid on;
legend('Initial','Smoothed','Peaks');
ylabel('IR LED amplitude');
title('Heart Sensor Raw Data');
subplot(2,1,2);
hold off;
plot(t,RED,'c');
hold on;
plot(t,RED_SM,'b');
plot(t(locsR),RED_SM(locsR),'or','MarkerFaceColor','r');
grid on;
legend('Initial','Smoothed','Peaks');
ylabel('RED LED amplitude');
xlabel('Time (sec)');

IR_P = t(locsIR);
RED_P = t(locsR);

IR_PP = IR_P(2:end) - IR_P(1:end-1);
RED_PP = RED_P(2:end) - RED_P(1:end-1);

dlmwrite('IR_PP.txt',IR_PP,'newline','pc');
dlmwrite('RED_PP.txt',RED_PP,'newline','pc');

disp('PP are saved!');

```

Η ανίχνευση των κορυφών εντός του χρονικού παραθύρου που αναφέρθηκε προηγουμένως, γίνεται από τον αλγόριθμο `getPeaks.m`, με την εντολή “find” και η σύνταξη της αντίστοιχης γραμμής είναι:

```
j=find(x==max(x))
```

Αλγόριθμος getPeaks.m. Ανίχνευση κορυφών P.

```
% getPeaks.m
function [indx] = getPeaks(data,len)
indx=[];
for i = 1:(length(data)-len)
    x = data(i:i+len);
    j=find(x==max(x));
    if j(1)==floor((len+1)/2)
        indx=[indx;i+j(1)];
    end
end
```

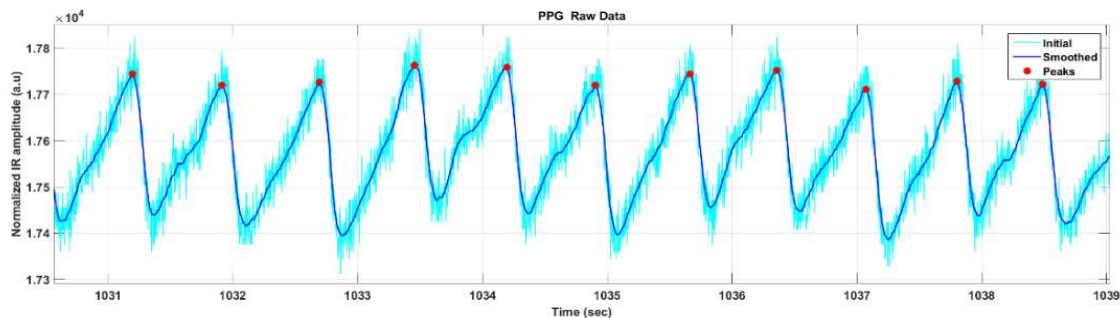
Ο πίνακας τιμών με τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές των κορυφών επιστρέφει στον αλγόριθμο getPP.m στην μεταβλητή με την γραμμή εντολής

```
[locsIR]=getPeaks(IR_SM,peak_span*fs);
```

ενώ ο υπολογισμός των διαστημάτων πραγματοποιείται με αφαίρεση διαδοχικών χρονικών κορυφών με τη γραμμή εντολής

```
IR_PP = IR_P(2:end) - IR_P(1:end-1);
```

Μετά την ολοκλήρωση της επεξεργασία αποθηκεύονται τα χρονικά διαστήματα PP σε αρχείο .txt για μετέπειτα ανάλυση στη θεωρία του φυσικού χρόνου. Επίσης, απεικονίζεται στην οθόνη του Η/Υ η μορφή του ppg σήματος για οπτική επιβεβαίωση της σωστής ανίχνευσης των κορυφών.



Σχήμα 7.9. Το σήμα ppg μετά την επεξεργασία εξομάλυνσης και ανίχνευσης κορυφών P.

Ένα στιγμιότυπο παρουσιάζεται στο σχήμα 7.9, όπου οι κορυφές P σημειώνονται με κόκκινο κύκλο, το ομαλοποιημένο σήμα μετά την επεξεργασία smoothing με μπλε γραμμή, ενώ με γαλάζιο διακρίνονται οι διακυμάνσεις του αρχικού ppg σήματος.

7.8 Διαδικασία υπολογισμού μέτρων πολυπλοκότητας

Έχοντας ήδη εξηγήσει τις σχέσεις των μέτρων πολυπλοκότητας στις οποίες βασίζεται η θεωρία του φυσικού χρόνου, στην συνέχεια θα αναπτύξουμε την μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για τον υπολογισμό τους, βασισμένη στις δικές μας βάσεις δεδομένων των διαστημάτων RR και PP. Για τον λόγο αυτό γράφτηκε εκτελέσιμο πρόγραμμα με ονομασία “RR2Lambda_single.exe” σε γλώσσα προγραμματισμού C το οποίο παρατίθεται στο Παράρτημα III.

Στο πρόγραμμα έχει ενσωματωθεί ένας επιπλέον έλεγχος στις τιμές των διαστημάτων RR και PP. Σκοπό έχει να απορρίψει τις τιμές των διαστημάτων που έχουν τιμές εκτός κάποιων ορίων, οι οποίες θεωρούνται έκτοποι παλμοί (ectopic beats). Τα όρια αυτά καθορίζονται ως εξής: από κάθε ομάδα των 5 συνεχόμενων διαστημάτων RR ή PP υπολογίζεται η μέση τιμή τους αγνοώντας το κεντρικό διάστημα (στην συγκεκριμένη περίπτωση το 3^ο διάστημα RR ή PP από τα συνολικά πέντε της ομάδας) (Varotsos, P., Sarlis, N., Skordas, E., Lazaridou, M., 2007). Εάν η μέση τιμή των τεσσάρων υπολοίπων διαστημάτων είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο της κεντρικής τιμής τότε το κεντρικό διάστημα απορρίπτεται από την μετέπειτα ανάλυση. Στο τέλος το πρόγραμμα διαγράφει τα διαστήματα που δεν τηρούν τον παραπάνω κανόνα και το πλήθος τους “xx” το αναγράφεται στο παράθυρο του Σχήματος 7.10, ως “Eliminating outliers...xx”.

Μετά την ολοκλήρωση και της τελευταίας αποσφαλμάτωσης, το πρόγραμμα διαθέτει τα σωστά διαστήματα RR και PP οπότε υπολογίζει την εντροπία για μικρού ή μεγάλου μήκους κλίμακες τιμών RR ή PP. Για παράδειγμα στην εντροπία S_3 αρχικά υπολογίζεται ο παράγοντας P για 3 διαδοχικές τιμές RR ή PP από την σχέση:

$$p_1 = \frac{RR_1}{RR_1 + RR_2 + RR_3} \quad (7.1)$$

Αντίστοιχα υπολογίζονται και οι τιμές p_2 και p_3 . Μετά την ολοκλήρωση της πρώτης τριάδας υπολογισμών συνεχίζει με την ίδια διαδικασία μέχρι και την τελευταία, της χρονοσειράς RR ή PP. Αντίστοιχη διαδικασία ακολουθείται για τον υπολογισμό των τιμών της εντροπίας S_7 και S_{49} για κλίμακες μήκους 7 και 49.

Ακολουθεί ο υπολογισμός της εντροπίας S_{-} όταν αναστραφεί το βέλος του χρόνου. Η διαφορά εδώ είναι οι αλλαγές των θέσεων π.χ. των τριών τιμών p , με την τιμή p_3 να έρχεται πρώτη και την τιμή p_1 τρίτη. Γενικά ο κανόνας είναι η αναδιάταξη της σειράς των διαστημάτων RR ή PP, με το τελευταίο να γίνεται πρώτο, το προτελευταίο δεύτερο κ.ο.κ. Στο τέλος έχουμε για το παράδειγμα μας την τιμή S_{-3} . Από τα αποτελέσματα των παραπάνω υπολογισμών προκύπτει η τυπική απόκλιση $\delta S_3 = \sigma[S_3]$ καθώς επίσης και η μεταβολή της εντροπίας $\Delta S_3 = \sigma[\Delta S_3]$. Επίσης το μέτρο πολυπλοκότητας N_3 υπολογίζεται από την σχέση 6.17 και από την σχέση 6.20 υπολογίζονται οι τιμές Λ_7 , Λ_{49} . Μετά την ολοκλήρωση των υπολογισμών, το πρόγραμμα έχοντας τις παραπάνω τιμές Λ_7 , Λ_{49} , $\sigma[\Delta S_3]$ και N_3 , τις αποθηκεύει με μορφή κειμένου σε αρχείο txt ενώ παράλληλα στην οθόνη του Η/Υ εμφανίζεται το παράθυρο με τις τιμές των μέτρων πολυπλοκότητας, καθώς επίσης, το σύνολο των διαστημάτων RR ή PP, το πλήθος των εσφαλμένων RR ή PP που ανιχνεύτηκαν εκτός ορίων και τέλος, την ελάχιστη, μέγιστη και μέση τιμή του καρδιακού ρυθμού. Στο Σχήμα 7.10 παρουσιάζεται το παράθυρο που εμφανίζει το πρόγραμμα μετά τον υπολογισμό των τεσσάρων μέτρων πολυπλοκότητας, Λ_7 , Λ_{49} , N_3 και $\sigma(\Delta S_7)$ που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία.

```
-----
Processing file: D:\DataBasePP\OximeterMatlab\CHLOE.txt
-----
```

```
Total intervals: 1422
```

```
Eliminating outliers...0
```

```
Min/Mean/Max heart rate: 64/71/78 bpm
-----
```

Length	L	sigmaDS	N3
7	2.00352653	0.00057751	1.53565488
49	2.91230670		

```
-----
```

```
Done!
-----
```

Σχήμα 7.10. Τελικό αρχείο txt με τιμές των μέτρων πολυπλοκότητας.

Οι τιμές των τεσσάρων μέτρων πολυπλοκότητας για όλους τους 99 συμμετέχοντες (67 ασθενείς και 32 υγιείς) και με τις δύο μεθόδους (ecg και ppg) καταγραφής, παρουσιάζονται στο Παράρτημα IV. Στο επόμενο κεφάλαιο να αναφερθούμε στις μελέτες που έγιναν ώστε να αποδείξουμε ότι το σύστημα που κατασκευάσαμε με την ppg τεχνική μπορεί να αντικαταστήσει την συμβατική ecg μέθοδο για την εύρεση του καρδιακού ρυθμού και τις δυνατότητες διάκρισης ομάδων υγιών και υποκείμενων με καρδιοαγγειακές παθήσεις και την προοπτική εντόπισης πρώιμων σημάτων σε υποκείμενα που ενδέχεται να υποστούν ΑΚΘ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Σύγκριση των ecg και ppg σημάτων

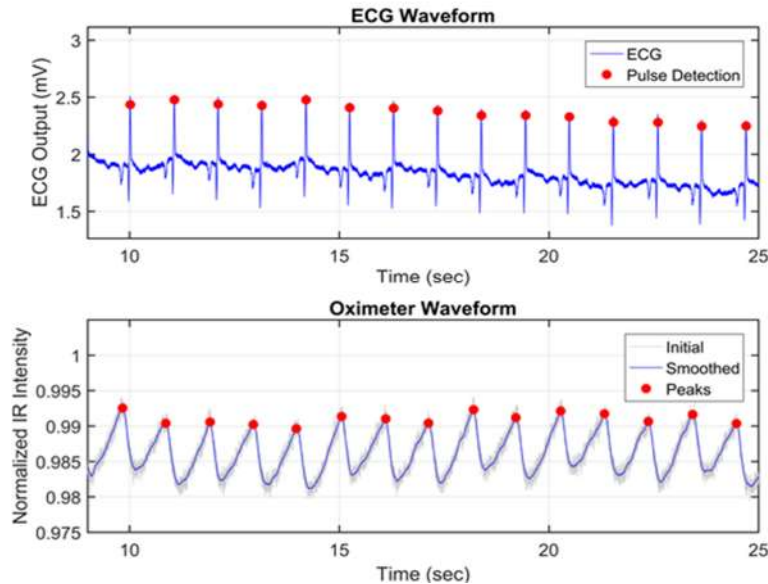
Μελέτες προηγούμενων ετών βασιζόμενες σε ηλεκτρικά ecg σήματα από ιατρικές ecg συσκευές ή holters ρυθμού¹ είχαν επιβεβαιώσει την δυνατότητα διαχωρισμού υγιών ατόμων και ατόμων με καρδιολογικές παθήσεις, αναλύοντάς τα στο πεδίο του φυσικού χρόνου. Όμως, παρόλη την ευρεία χρήση των παραπάνω ecg συσκευών, στην πράξη η εφαρμογή τους, σε καθημερινή χρήση, είναι δύσκολη. Για να αποφύγουμε αυτές τις δυσκολίες, οδηγηθήκαμε στην ιδέα της ppg μεθόδου και την κατασκευή φορητής ppg συσκευής η οποία καταγράφει την καρδιακή λειτουργία. Καθώς δεν είχε γίνει έρευνα, με εφαρμογή του φυσικού χρόνου, σε ppg σήματα, στο κεφάλαιο αυτό θα συγκρίνουμε τα δύο συστήματα, την πρωτότυπη ppg συσκευή που κατασκευάστηκε, με την εμπορική ecg συσκευή BioRadio, η οποία αποτελούσε την συσκευή αναφοράς, με σκοπό την αξιολόγηση της αξιοπιστίας εύρεσης των κορυφών P και κατ' επέκταση των διαστημάτων PP ως προς τα διαστήματα RR.

¹ Το holter ρυθμού είναι μία μη επεμβατική, φορητή συσκευή, η οποία καταγράφει και αποθηκεύει τα ηλεκτρικά σήματα της καρδιάς. Χρησιμοποιείται από Καρδιολόγους για τον εντοπισμό καρδιακών δυσλειτουργιών όπως, ταχυπαλμία, βραδυκαρδία και αρρυθμία οι οποίες δεν μπορούν να προσδιοριστούν με ένα απλό ηλεκτροκαρδιογράφημα.

8.1 Διαδικασία σύγκρισης ecg και ppg σημάτων

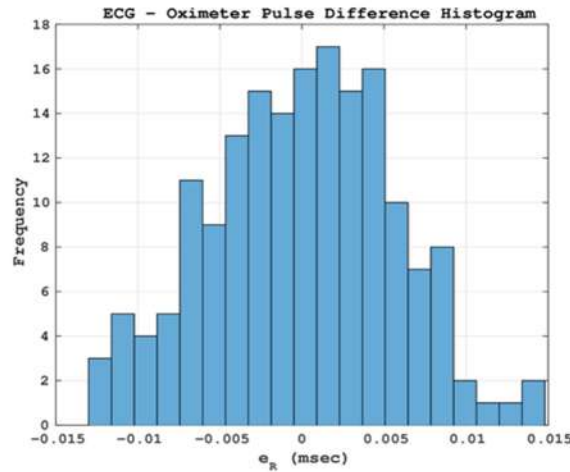
Με την ολοκλήρωση της συλλογής, αποστολής και αποθήκευσης των ecg και ppg σημάτων στον Η/Υ, ακολούθησε η διαδικασία επεξεργασίας με σκοπό την σύγκριση των δύο μεθόδων. Αρχικά, εφαρμόστηκαν αλγόριθμοι, όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 7, στα raw δεδομένα για τον εντοπισμό των κορυφών R του ecg και P του ppg και η καταγραφή των χρονικών στιγμών εμφάνισής τους. Στο Σχήμα 8.1 απεικονίζεται ένα στιγμιότυπο της μορφής των ecg και ppg σημάτων καθώς επίσης και ο εντοπισμός των κορυφών R και P με κόκκινους κύκλους. Εν συνεχεία, υπολογίστηκαν τα διαστήματα RR και PP με αφαίρεση ανά δύο των γειτονικών κορυφών.

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση των R κορυφών βασίστηκε στη μέθοδο Pan-Tompkins για την ανίχνευση του συμπλέγματος QRS, όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο 7. Στην περίπτωση του ppg σήματος, ο αλγόριθμος αρχικά ομαλοποιεί το σήμα (smoothing) εξαλείφοντας κυματώσεις και αιχμές λόγω θορύβου, με την τεχνική εξομάλυνσης κινητού μέσου όρου υπολογίζει τον μέσο όρο γειτονικών σημείων και τέλος, αναζητάει τοπικά μέγιστα εντός χρονικού παραθύρου.



Σχήμα 8.1. Τυπική μορφή ecg (επάνω), ppg (κάτω) και οι αντίστοιχες κορυφές R και P (κόκκινη κύκλοι) (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C.I., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Naka, K.K., Bechlioullis, A., 2018).

Στην πρώτη μελέτη σύγκρισης χρησιμοποιήθηκαν ECG και PPG σήματα διάρκειας 3 λεπτών με περίπου 200 παλμούς. Κάθε ανιχνεύσιμη κορυφή ορίστηκε από την αντίστοιχη χρονική στιγμή εμφάνισης της με ένα άνωσμα R_{ECG} και P_{PPG} . Με αφαίρεση των δύο ανυσμάτων προκύπτει η διαφορά τους, η οποία καθορίζει το σφάλμα και εισάγεται στην μεταβλητή $e_R = R_{ECG} - P_{PPG}$. Στο σχήμα 8.2 απεικονίζεται το ιστόγραμμα των τιμών e_R με μέση τιμή μηδέν και τυπική απόκλιση $\sigma_{e_R} \approx 5 \text{ msec}$. Η χρονική διαφορά εμφάνισης των δύο κορυφών ήταν αναμενόμενη άλλωστε καθώς η κορυφή R προκαλείται πρώτη λόγω των ηλεκτρικών δυναμικών που παράγονται όταν εκπολώνονται οι κόλποι και πριν την συστολή τους. Ο όγκος του αίματος που διοχετεύεται από αυτήν την διαδικασία χρειάζεται χρόνο μέχρι να φτάσει στους ιστούς του σώματος, στην προκειμένη περίπτωση, στο δάχτυλο όπου ανιχνεύεται από τον ppg αισθητήρα.



Σχήμα 8.2. Ιστόγραμμα χρονικών διαφορών των κορυφών μεταξύ ecg και ppg (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C.I., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Naka, K.K., Bechlioullis, A., 2018).

8.2 Επίδραση χρονικών σφαλμάτων τύπου IBI στα μέτρα πολυπλοκότητας Λ

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση σφαλμάτων τύπου inter-beat intervals (IBI) στον υπολογισμό των μέτρων πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου, πραγματοποιήθηκε μια σειρά προσομοιώσεων. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να δοθεί απάντηση στο παρακάτω ερώτημα: εάν μία κορυφή R ενός σήματος ecg διαταραχθεί από ένα σφάλμα στο πεδίο του χρόνου, ποια θα είναι η αντίστοιχη επίδραση στις τιμές των μέτρων πολυπλοκότητας Λ ; Για τον υπολογισμό του σφάλματος χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων “Congestive Heart Failure RR Interval” της PhysioNet, η οποία αποτελούνταν από 29 άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια από την ομάδα “chf2db”. Για κάθε άτομο υπολογίστηκαν οι τιμές των μέτρων Λ για πλήθος παλμών $l=7$ και $l=49$. Η επιλογή των τιμών αυτών στηρίχθηκε στην έρευνα των N.V.Sarlis et al. (2015) όπου ο διαχωρισμός των δύο ομάδων H και CHF με τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} ήταν ξεκάθαρος.

Σε κάθε υποκείμενο αντιστοιχήθηκε ένα άνυσμα για κάθε τιμή των διαστημάτων RR. Στη συνέχεια, δημιουργήσαμε ένα διάνυσμα σφάλματος (E) αποτελούμενο από κανονική κατανομή τυχαίων αριθμών, με μέση τιμή μηδέν και τυπική απόκλιση σ_E . Το σφάλμα προστέθηκε στο αρχικό άνυσμα RR και προέκυψε η νέα τιμή RR_1 σύμφωνα με την εξίσωση:

$$RR_1 = RR + E_1 \quad (8.1)$$

Υπολογίστηκαν εκ νέου τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_l και η διαδικασία επαναλήφθηκε 100 φορές με διαφορετικές τιμές του διανύσματος σφάλματος E ($E_1, E_2, \dots, E_{100}$), υπολογίζοντας κάθε φορά το αντίστοιχο σφάλμα από την σχέση:

$$e_{\Lambda_l} = \sqrt{\frac{1}{100} \sum_{j=1}^{100} e_{\Lambda_l^j}^2} \quad (8.2)$$

όπου $e_{\Lambda_l^j} = \Lambda_l^j - \Lambda_l$

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 8.1, όπου για διαφορετικές τιμές σφαλμάτων με τυπικές απόκλισης 1ms, 5ms, 25ms και 50ms καταγράφονται τα αντίστοιχα απόλυτα και σχετικά σφάλματά τους.

Πίνακας 8.1. Εκτίμηση σφάλματος στα μέτρα πολυπλοκότητας Λ σε σχέση με το σφάλμα των RR.

$\Sigma \epsilon$	$\overline{e_{\Lambda 7}}$	$\overline{e_{\Lambda 7}} (\%)$	$\overline{e_{\Lambda 49}}$	$\overline{e_{\Lambda 49}} (\%)$
1msec	0.0056	0.281	0.0159	0.390
5msec	0.0229	1.149	0.0623	1.528
25msec	0.0376	1.886	0.0851	2.088
50msec	0.0377	1.891	0.0778	1.909

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της συγκριτικής έρευνας καταλήγουμε στα εξής:

1. Οι διαφορές των χρονικών διαστημάτων μεταξύ των κορυφών των δύο μεθόδων (ecg και ppg) είναι μερικά χιλιοστά του δευτερολέπτου ($\approx 5\text{msec}$).
2. Η εισαγωγή σφάλματος με τιμές τυπικής απόκλισης 1, 5, 25 και 50msec επηρεάζει ελάχιστα τις τιμές των συντελεστών πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} .

Με βάση τα παραπάνω αποδεικνύεται ότι η ppg μέθοδος μπορεί στην πράξη να αντικαταστήσει την παραδοσιακή ecg μέθοδο καθώς δίνει παρόμοιες τιμές των μέτρων πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου καθιστώντας την μία υποσχόμενη τεχνική διάγνωσης καρδιακών παθήσεων και πρόβλεψης επεισοδίων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης παρουσιάστηκαν στο 7^ο Διεθνές συνέδριο “Modern Circuits and Systems Technologies” (MOCAST) στην Θεσσαλονίκη το 2018.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Μελέτη διαχωρισμού υγιών ατόμων από ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις.

Με την ολοκλήρωση της πρώτης μελέτης και την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας της rrg μεθόδου συνεχίσαμε με την καταγραφή καρδιακών ecg σημάτων ταυτόχρονα με rrg σήματα. Στο κεφάλαιο αυτό θα μελετήσουμε την δυνατότητα των δύο ecg και rrg συστημάτων να διακρίνουν τα υγιή άτομα από τα υποκείμενα με καρδιαγγειακές παθήσεις σε πραγματικές συνθήκες. Όπως θα δούμε, η στατιστική ανάλυση και οι υπολογισμοί των μέτρων πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου δείχνουν σαφή διαχωρισμό των ασθενών από τους υγιείς, τόσο με το ecg σύστημα όσο και με το πρωτότυπο rrg σύστημα που κατασκευάσαμε.

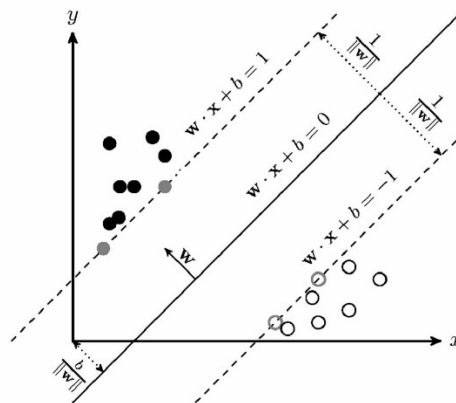
9.1 Τεχνικές που εφαρμόστηκαν για τον διαχωρισμό των ecg και prpg σημάτων

Για τον διαχωρισμό των δύο ομάδων που μετείχαν στην έρευνα, εφαρμόστηκαν στα δεδομένα που συλλέχθηκαν και με τις δύο ecg και prpg μεθόδους, μαθηματικές τεχνικές διαχωρισμού και ταξινόμησης ομάδων, όπως είναι η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristics), Paired samples test και τέλος ο αλγόριθμος SVM (Support Vector Machines). Ακολουθεί μία σύντομη αναφορά στις παραπάνω τεχνικές και έπειτα θα εμβαθύνουμε στην εφαρμογή τους, στα δεδομένα των ecg και prpg σημάτων.

9.1.1 Αλγόριθμος Support Vector Machine (SVM)

Οι μηχανές διανυσματικής υποστήριξης (Support Vector Machines - SVMs) εφευρέθηκαν το 1992 από την ερευνητική ομάδα του Vapnik, στο τμήμα έρευνας και ανάπτυξης της AT&T (Cortes & Vapnik, 1995). Αποτελούν ένα σύνολο αλγορίθμων με σκοπό την πρόβλεψη, την κατηγοριοποίηση και την παλινδρόμηση δεδομένων. Στόχος της παλινδρόμησης είναι ο προσδιορισμός μίας συνάρτησης που αναπαριστά τα δεδομένα με την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια. Η κατηγοριοποίηση των δεδομένων βασίζεται στην εύρεση ενός support vector (sv), δηλαδή την διαχωριστική γραμμή (υπερ-επίπεδο) που μπορεί να μεγιστοποιήσει την απόσταση των δύο ή και περισσότερων κλάσεων (ομάδα στοιχείων με κοινά χαρακτηριστικά). Η πιο απλή μορφή κατηγοριοποίησης είναι η δυαδική (binary classification), όπου τα στοιχεία που πρέπει να διαχωριστούν ανήκουν σε μία από τις δύο κλάσεις και συμβολίζονται με (+1) θετικό ή (-1) αρνητικό πρόσημο.

Για τον διαχωρισμό των κλάσεων οι SVMs χρησιμοποιούν γραμμικούς και μη γραμμικούς ταξινομητές. Ο πιο απλός τρόπος διαχωρισμού είναι ο γραμμικός διαχωρισμός όπου απαιτεί τα δεδομένα των δύο ή περισσότερων κλάσεων να μην αναμειγνύονται μεταξύ τους, όπως δείχνεται στο Σχήμα 9.1.



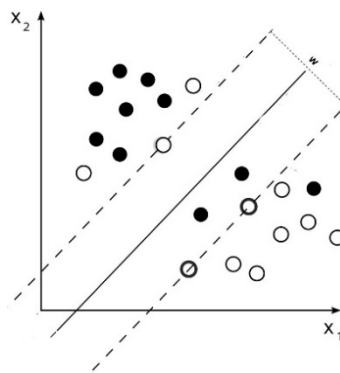
Σχήμα 9.1. Απεικόνιση γραμμικού διαχωρισμού υπερεπιπέδων και support vectors (Battineni, Chintalapudi, & Amenta, 2020).

Στην περίπτωση του γραμμικού διαχωρισμού, ο SVM αλγόριθμος ψάχνει το υπερσύνολο με το μεγαλύτερο δυνατό διαχωριστικό περιθώριο (large margin separation). Δηλαδή, σχεδιάζει μία γραμμή η οποία διαχωρίζει τις δύο κλάσεις, ορίζοντας τα σημεία στη μία πλευρά θετικά, ενώ αυτά που βρίσκονται στην άλλη πλευρά αρνητικά. Ο στόχος είναι, η γραμμή να απέχει όσο πιο μακριά γίνεται από τα σημεία

και των δύο κλάσεων, εντός του Ευκλείδειου χώρου που καλείται χώρος εισόδου. Στο παράδειγμα του σχήματος 9.1 το ενδιάμεσο υπερεπίπεδο είναι το διάνυσμα H_0 με εξίσωση $w \cdot x - b = 0$, μεταξύ των διανυσμάτων H_1 και H_2 με εξισώσεις, $w \cdot x - b = 1$ και $w \cdot x - b = -1$ αντίστοιχα (Battineni, Chintalapudi, & Amenta, 2020).

Όταν δεν μπορεί να εφαρμοστεί ο γραμμικός διαχωρισμός των δύο κλάσεων, διότι τα δεδομένα είναι αναμειγμένα μεταξύ τους, όπως δείχνεται στο παράδειγμα του Σχήματος 9.2, τότε γίνεται χρήση κατάλληλων απεικονίσεων που μεταφέρουν το σύνολο των δεδομένων σε μεγαλύτερων διαστάσεων Ευκλείδειο χώρο. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται μη-γραμμικός διαχωρισμός και σκοπό έχει την εύρεση του βέλτιστου υπερεπίπεδου που μπορεί να διαχωρίσει τα δύο διανύσματα. Ο νέος Ευκλείδειος διανυσματικός χώρος ονομάζεται χώρος χαρακτηριστικών και τα στοιχεία του έχουν την μορφή:

$$\Psi(x_i) = \psi_1(x_i), \psi_2(x_i), \dots, \psi_N(x_i) \text{ όπου } i=1,2,\dots,l. \quad (9.1)$$



Σχήμα 9.2 Απεικόνιση εσφαλμένου μη γραμμικού διαχωρισμού υπερεπιπέδων.

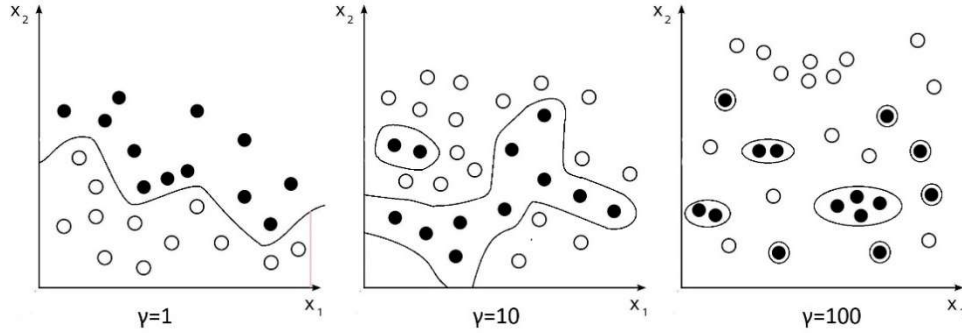
Στην περίπτωση αυτή, οι συναρτήσεις που ορίζουν το βέλτιστο υπερεπίπεδο διαχωρισμού των δυο κλάσεων είναι τα εσωτερικά γινόμενα $K(x_i, x_j) = \Psi(x_i) \cdot \Psi(x_j)$ τα οποία ονομάζονται συναρτήσεις πυρήνα (Kernel functions). Οι πιο διαδεδομένες συναρτήσεις πυρήνα για προβλήματα μη γραμμικότητας είναι ο Πολυωνυμικός Πυρήνας και ο Πυρήνας ακτινικής Βάσης RBF (Radial Basis Function) ή Γκαουσιανός (Gaussian Kernel). Η γκαουσιανή ακτινική συνάρτηση συναντάται στην σχέση (5.35) της σελίδας 145, του Vapnik (2000), ως:

$$K(\vec{a}, \vec{b}) = \exp(-\gamma |\vec{a} - \vec{b}|^2) \quad (9.2)$$

Η παράμετρος γ δέχεται θετικές τιμές και ελέγχει την ακτίνα της Γκαουσιανής συνάρτησης καθώς ο χρήστης αλλάζει την τιμή της ώστε να επιτευχθεί ο βέλτιστος διαχωρισμός των δύο κλάσεων. Για μικρές τιμές γ , ο SVM ταξινομητής τείνει να γίνει γραμμικός, ενώ αντιθέτως για μεγάλες τιμές γ , μπορεί να διαχωρίσει μεμονωμένα ή και σε μικρές ομάδες τα στοιχεία της ίδιας κλάσης, αλλά θέλει προσοχή διότι μπορεί να οδηγήσει το μοντέλο σε υπερπροσαρμογή (overfitting) και να αποκτήσει ευαισθησία στο θόρυβο. Στο σχήμα 9.3 παρουσιάζεται τρία εικονικά διαγράμματα οριοθέτησης των δύο κλάσεων με αλλαγή του γ με τιμές 1, 10 και 100.

Συνοψίζοντας, στην τεχνική SVM με μη γραμμικούς ταξινομητές, η εξίσωση της διαχωριστικής γραμμής ορίζεται από την σχέση:

$$\sum_{k=1}^l [y_k a_k K(\vec{x}_k, \vec{x})] - b = 0 \quad (9.3)$$



Σχήμα 9.3. Διαχωρισμός κλάσεων για τρεις διαφορετικές τιμές του γ .

ενώ η συνάρτηση απόφασης, (βλέπε σχέση 5.25 του Vapnik, 2000), η οποία καθορίζει την κλάση στην οποία θα ταξινομηθεί ένα νέο σημείο $\vec{x}$ δίνεται από τη σχέση:

$$f(\vec{x}) = \text{sign}\left\{\sum_{k=1}^l [y_k a_k K(\vec{x}_k, \vec{x})] - b\right\} \quad (9.4)$$

Επιπλέον του SVM, υπάρχει η ανάγκη προσδιορισμού των σφαλμάτων ταξινόμησης για τον διαχωρισμό των δύο κλάσεων, για τον λόγο αυτόν ορίζονται δείκτες. Για να γίνει κατανοητό, τα δεδομένα χωρίζονται στην (+) θετική κλάση και στην (-) αρνητική κλάση. Από τα παραπάνω προκύπτουν τέσσερα σύνολα που περιγράφονται ως:

- TP: Το σύνολο των δεδομένων που ταξινομήθηκαν σωστά στη θετική κλάση.
- FP: Το σύνολο των δεδομένων που ταξινομήθηκαν λάθος στη θετική κλάση.
- FN: Το σύνολο των δεδομένων που ταξινομήθηκαν λάθος στην αρνητική κλάση.
- TN: Το σύνολο των δεδομένων που ταξινομήθηκαν σωστά στην αρνητική κλάση

Ένας δείκτης που μας δείχνει πόσο ακριβής είναι ο ταξινομητής είναι η ακρίβεια Accuracy, η οποία ορίζεται ως:

$$A = \frac{(TP+TN)}{(P+N)} \quad (9.5)$$

Ο δείκτης που δείχνει τις σωστές ταξινομήσεις στη θετική κλάση ως προς όλα τα θετικά στοιχεία είναι η ευαισθησία (sensitivity) ή True Position Rate (TPR) και ορίζεται ως:

$$TPR = \frac{(TP)}{(TP+FN)} \quad (9.6)$$

Τέλος η ειδικότητα (specificity) η οποία μετρά το ποσοστό των αληθώς αρνητικών στοιχείων ως προς το σύνολο των ψευδώς θετικών και αληθώς αρνητικών:

$$SPC = \frac{(TN)}{(FP+TN)} \quad (9.7)$$

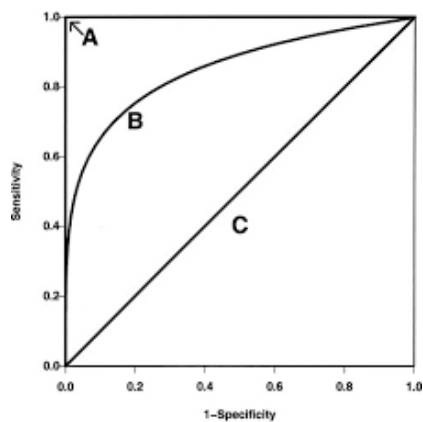
Οι παραπάνω δείκτες μπορούν να αναπαρασταθούν και σε γραφική παράσταση η οποία ονομάζεται καμπύλη ROC, όπως θα αναφέρουμε στην συνέχεια.

9.1.2 Γράφημα ROC

Το γράφημα ROC (Receiver Operating Characteristics) απεικονίζει σε δυσδιάστατη καμπύλη την απόδοση ενός κατηγοριοποιητή. Η πρώτη φορά που χρησιμοποιήθηκε ήταν το 1950, προκειμένου να διαχωρίσει στον δέκτη, από τα λαμβανόμενα σήματα radar, την πληροφορία από τον θόρυβο. Μέχρι και σήμερα, τα γραφήματα ROC εφαρμόζονται σε διάφορους τομείς έρευνας, όπως είναι η ιατρική πληροφορική, για την ανάλυση ιατρικών δεδομένων με σκοπό την αξιολόγηση διαγνωστικών μεθόδων (Hand & Till, 2004).

Το ROC διάγραμμα, ορίζεται με την μορφή καμπύλης, εντός μοναδιαίου καρτεσιανού συστήματος συντεταγμένων, με τετμημένη την FPR (1-specificity) η οποία εκφράζει το ποσοστό των αληθών θετικών αποτελεσμάτων προς το σύνολο των ψευδών θετικών και τεταγμένη την sensitivity ή TPR η οποία εκφράζει το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (Fawcett, 2006).

Στο σχήμα 9.4 απεικονίζεται η περίπτωση κατηγοριοποίησης ενός δυαδικού ταξινομητή.



Σχήμα 9.4. Τρεις διαφορετικές καμπύλες ROC. Σημείο A με ευαισθησία 100%. Τυπική καμπύλη B και διαγώνια γραμμή με ευαισθησία 50% και ψευδώς θετικά 50% (Zou, O'Malley, & Mauri, 2007).

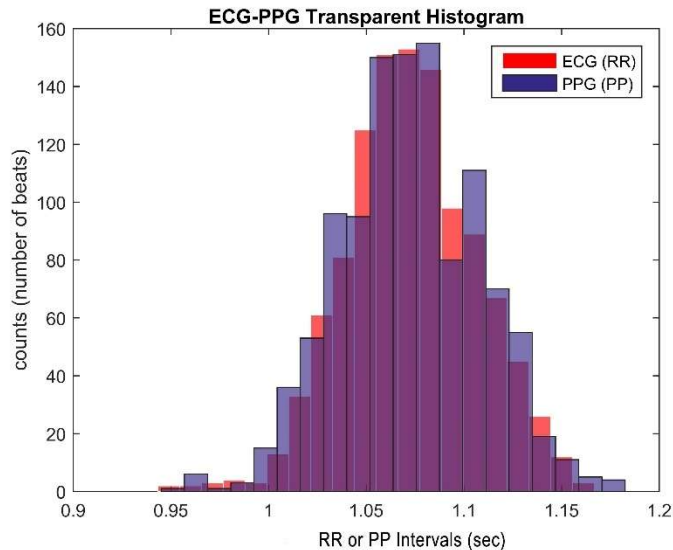
Στο επάνω αριστερό μέρος διακρίνεται το σημείο A με συντεταγμένες (0,1). Αποτελεί τον ιδανικό ταξινομητή καθώς το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων είναι 100% και το ποσοστό των ψευδών θετικών είναι μηδέν. Η περίπτωση αυτή ονομάζεται τέλεια ταξινόμηση. Η αντίθετη περίπτωση είναι το σημείο με συντεταγμένες (0,0), όπου ο ταξινομητής δεν προβλέπει κανένα θετικό αποτέλεσμα. Γενικά ισχύει ότι, τα σημεία της καμπύλης που βρίσκονται κοντά στην άνω αριστερή γωνία του διαγράμματος, όπου έχουν χαμηλή τιμή ψευδών θετικών και υψηλή αληθώς θετικών τιμών, έχουν το μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας. Οπότε, μία τέλεια δοκιμασία θα παριστάνονταν ως ορθή γωνία, δηλ. ευαισθησία 100% (παράδειγμα A) ενώ μία δοκιμασία που θα διέγραφε την διαγώνια γραμμή C που ενώνει τα σημεία με συντεταγμένες (0,0) και (1,1), δεν έχει καμία διαχωριστική ικανότητα καθώς έχει 50% επιτυχία θετικής πρόβλεψης και αποκαλείται τυχαία ταξινόμηση.

9.1.3 Το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC

Προκειμένου να συγκρίνουμε διαφορετικούς ταξινομητές, ως προς την απόδοσή τους, θεωρείται πιο εύχρηστος ο υπολογισμός του εμβαδού της περιοχής κάτω από την ROC καμπύλη, AUC (Area Under Curve). Καθώς εκφράζει το εμβαδόν μοναδιαίου τετραγώνου, το εύρος τιμών κυμαίνεται από 0 έως 1, οπότε όσο η τιμή του AUC πλησιάζει τη μονάδα τόσο αυξάνει η ακρίβεια του διαγνωστικού ελέγχου (Park, Goo, & Jo, 2004).

9.2 Μέτρηση συσχέτισης διαστημάτων RR και PP

Από την προηγούμενη έρευνα αποδείχτηκε ότι το ppg σήμα μπορεί να αντικαταστήσει το ecg σήμα για την ανίχνευση του καρδιακού ρυθμού και ειδικότερα σε υγιείς σε συνθήκες ηρεμίας και χαλάρωσης. Για να πάρουμε μία πρώτη εικόνα της ταύτισης των δύο σημάτων ecg και ppg, υπολογίστηκαν τα διαστήματα RR και PP από τις αντίστοιχες συσκευές για ένα τυχαίο υγιές υποκείμενο και εφαρμόστηκε το ιστόγραμμα διαπερατότητας (transparent histogram), όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 9.5.



Σχήμα 9.5. Ιστόγραμμα διαπερατότητας RR και PP διαστημάτων ενός τυχαίου υγιή ατόμου.

Ο χρόνος εγγραφής ήταν 20 λεπτά και το πλήθος των διαστημάτων RR και PP ήταν 1117. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 9.5, και τα δύο ιστογράμματα των RR και PP σχεδόν ταυτίζονται. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή για το ecg και για το ppg ήταν 1,073s ενώ η τυπική απόκλιση για το ECG ήταν 0,033s και 0,036s για το PPG.

Πίνακας 9.1. Paired samples correlations.			
	N	Correlation	Sig.
ECG (RR) και PPG (PP)	1117	0.825	0.000

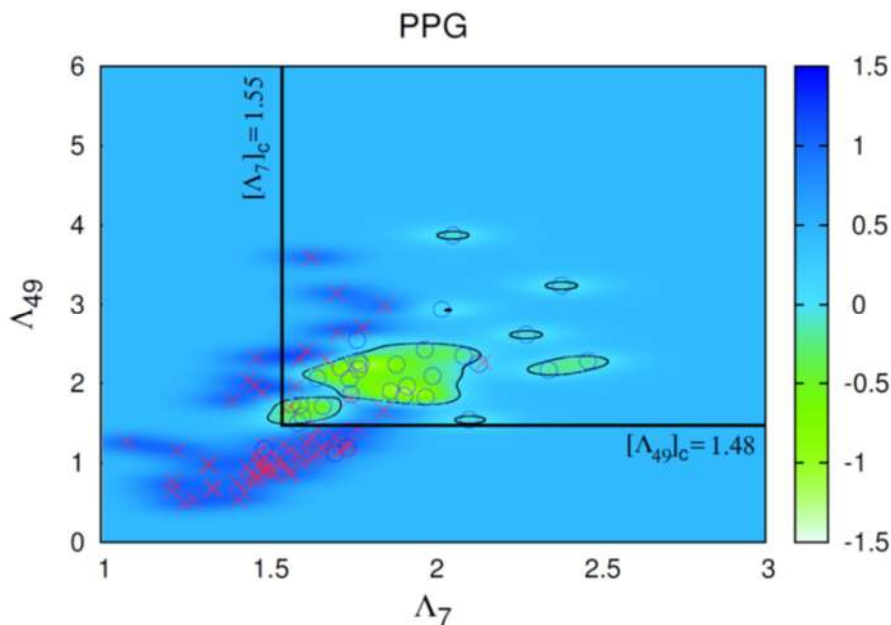
Η υψηλή συσχέτιση (Correlation) αποδεικνύεται και από το στατιστικό μοντέλο ανάλυσης ομάδων t-test όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 9.1, όπου παρατηρούμε ότι ο συντελεστής συσχέτισης έχει υψηλή τιμή 0.825. Ο συντελεστής συσχέτισης λαμβάνει τιμές από 0 ως 1 με το 0 να δηλώνει ότι τα δύο μεγέθη είναι εντελώς ασυσχέτιστα, ενώ η τιμή 1 δηλώνει ότι υπάρχει απόλυτη συσχέτιση μεταξύ των δύο μεγεθών.

9.3 Διαχωρισμός των δύο ομάδων (H και CHF) με τις ECG και PPG μεθόδους

Στην συνέχεια θα μελετήσουμε την ικανότητα διαχωρισμού των δύο ομάδων H και CHF από την βάση δεδομένων που δημιουργήσαμε από την ταυτόχρονη καταγραφή ppg και ecg σημάτων με χρήση

της τεχνικής SVM. Το διάγραμμα του Σχήματος 9.6 απεικονίζει τα σημεία που ορίζονται από τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} για όλα τα 99 υποκείμενα (H και CHF) με την rrg τεχνική. Επίσης διακρίνονται οι δύο περιοχές H και CHF που οριοθετούνται από δύο κάθετες μεταξύ τους γραμμές κατωφλίων, με τιμές $[\Lambda_7]_c=1,55$ και $[\Lambda_{49}]_c=1,48$.

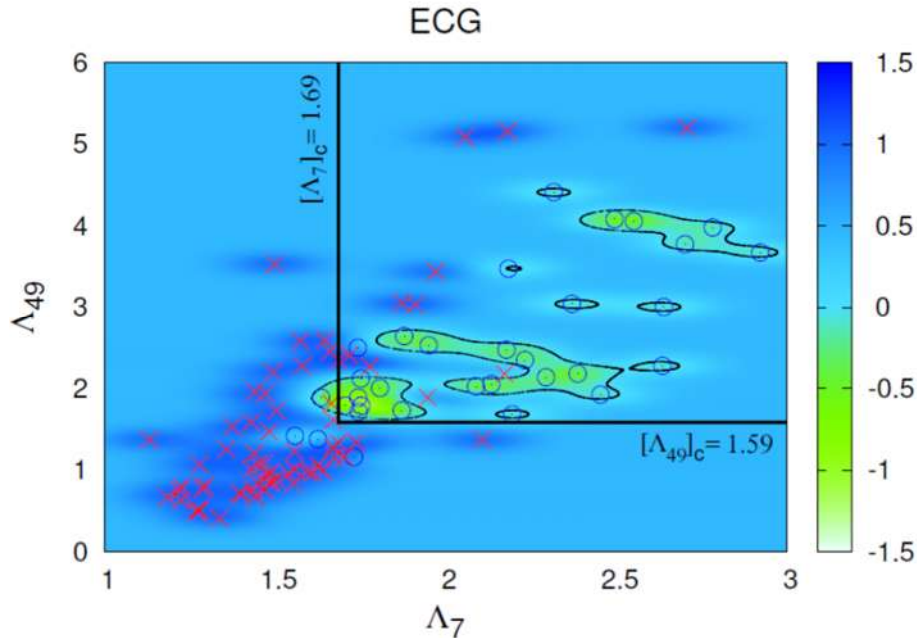
Από το διάγραμμα του Σχήματος 9.6 παρατηρούμε ότι η συντριπτική πλειοψηφία του υγιών βρίσκεται στην δεξιά περιοχή της γραμμής $[\Lambda_7]_c$ και πάνω από τη γραμμή $[\Lambda_{49}]_c$ η οποία πλέον την ονομάζουμε περιοχή H. Ειδικότερα, μόνο 3 από τους 32 υγιείς αναμιγνύονται με τους ασθενείς. Από την άλλη περιοχή CHF, των ατόμων με καρδιολογικές παθήσεις, 54 CHF βρίσκονται στην περιοχή τους, ενώ 13 αναμιγνύονται με τους υγιείς. Η ευαισθησία s_H σε καθεμία από τις δύο περιοχές, είναι: για την περιοχή H όταν τα $\Lambda_7 > [\Lambda_7]_c$ και $\Lambda_{49} > [\Lambda_{49}]_c$, είναι $s_H = (32-3)/32=90\%$, ενώ στην περιοχή CHF, η ευαισθησία είναι $s_{CHF} = (67-13)/67 = 80,6\%$.



Σχήμα 9.6. Αποτελέσματα σύγκρισης 32 υγιών (μπλε κύκλοι) και 67 ασθενών (κόκκινη σταυροί) με εφαρμογή της τεχνικής SVM. (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Varotsos, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., 2019).

Στο Σχήμα 9.7 απεικονίζονται τα σημεία που οριοθετούνται από τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} με την ECG μέθοδο. Παρατηρούμε ότι τα σημεία, ειδικά αυτά των υγιών, μετακινήθηκαν προς τα πάνω δεξιά, σε σύγκριση με το αντίστοιχο rrg διάγραμμα.

Οι δύο γραμμές κατωφλίου οριοθετούνται με μία κάθετη γραμμή $[\Lambda_7]_c$ με τιμή $\Lambda_7=1,69$ και μία οριζόντια γραμμή $[\Lambda_{49}]_c$ με τιμή $\Lambda_{49}=1,59$. Η μελέτη του Σχήματος 9.7 δείχνει ότι η συντριπτική πλειονότητα του υγιών H, δηλαδή 28 από τους 32, βρίσκεται δεξιά της γραμμής $[\Lambda_7]_c$ και πάνω από τη γραμμή $[\Lambda_{49}]_c$. Ως εκ τούτου, σε αυτήν την περιοχή (H) η ευαισθησία είναι $s_H=87,5\%$. Στην υπόλοιπη περιοχή (CHF) η συντριπτική πλειοψηφία των CHF, δηλαδή 56 από τα 67, βρίσκονται στην δική τους περιοχή και επομένως η ευαισθησία των CHF είναι $s_{CHF} = 83,5\%$.



Σχήμα 9.7. Αποτελέσματα σύγκρισης 32 υγιών (μπλε κύκλοι) και 67 ασθενών (κόκκινη σταυροί) με εφαρμογή της τεχνικής SVM (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Varotsos, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., 2019).

Για να επιβεβαιωθούν στατιστικά οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, δηλαδή των H και CHF, πραγματοποιήθηκε independent samples t-test συγκρίνοντας τις μέσες τιμές των μέτρων πολυπλοκότητας των δύο ομάδων. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στους Πίνακες 9.2 και 9.3, επιβεβαιώνοντας το γεγονός ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των παραμέτρων Λ_7 ($p = 0,000$) και Λ_{49} ($p = 0,000$), μεταξύ των ατόμων H και CHF που μετρήθηκαν με την prpg μέθοδο.

Πίνακας 9.2. Group statistics for the H subjects and CHF patients (PPG method).					
Parameter	Group	n	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Λ_7	Healthy	32	1.888	0.251	0.044
	CHF	67	1.539	0.177	0.022
Λ_{49}	Healthy	32	2.085	0.573	0.101
	CHF	67	1.337	0.678	0.083

Πίνακας 9.3 Independent samples t-test for the groups of the H subjects and CHF patients (PPG method).							
Parameter	t	df	Sig. (Two-Tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
Λ_7	7.049	46.166	0.000	0.348	0.049	0.249	0.448
Λ_{49}	5.381	97.000	0.000	0.748	0.139	0.472	1.023

Παρόμοια αποτελέσματα λαμβάνονται και με τη ecg μέθοδο όπως φαίνονται στους Πίνακες 9.3 και 9.4.

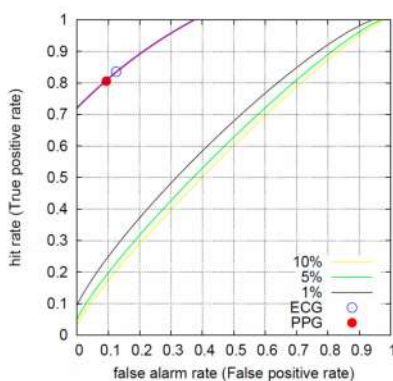
Πίνακας 9.3. Group statistics for the H subjects and CHF patients (ECG method).					
Parameter	Group	n	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Λ_7	Healthy	32	2.127	0.389	0.069
	CHF	68	1.567	0.270	0.033
Λ_{49}	Healthy	32	2.474	0.891	0.157
	CHF	68	1.566	1.069	0.130

Πίνακας 9.4. Independent samples t-test for the groups of the H subjects and CHF patients (ECG method).							
Parameter	t	df	Sig. (Two-Tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
Λ_7	7.355	45.626	0.000	0.560	0.076	0.407	0.713
Λ_{49}	4.167	98.000	0.000	0.908	0.218	0.475	1.340

9.4 Εφαρμογή της μεθόδου ROC στα ecg και prg δεδομένα

Η σημαντικότητα της στατιστικής ανάλυσης του διαχωρισμού μεταξύ CHF και H που επιτυγχάνεται με τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} στα σχήματα 9.3 και 9.4 με τη χρήση prg και ecg δεδομένων, αντίστοιχα, μπορεί να εκτιμηθεί και με τη μέθοδο ROC.

Στο σχήμα 9.8 απεικονίζεται το διάγραμμα ROC όπου διακρίνονται τα σημεία λειτουργίας (operating points) για τις δύο prg και ecg μεθόδους, σύμφωνα με τον διαχωρισμό μεταξύ CHF και H, με βάση τα όρια $[\Lambda_7]_c$ και $[\Lambda_{49}]_c$ των σχημάτων 9.6 και 9.7 αντίστοιχα, καθώς επίσης και οι αντίστοιχες καμπύλες ROC, μπλε για ecg και κόκκινη για prg. Οι τρεις καμπύλες (κίτρινη, πράσινη και μαύρη) αντιστοιχούν στις τιμές p στα τρία επίπεδα σημαντικότητας 10%, 5% και 1% αντίστοιχα, όταν 67 CHF (=P) επιλέχθηκαν από το σύνολο (=P+Q) των 99 περιπτώσεων. Οι τιμές p που προέκυψαν με την χρήση του κώδικα VISROC και για τις δύο μεθόδους prg και ecg ήταν πολύ πιο κάτω από 0,01%, ενώ οι αντίστοιχες τιμές AUC ήταν πολύ κοντά με τιμές 0,953 και 0,954 αντίστοιχα.



Σχήμα 9.8. Καμπύλη ROC με τα σημεία λειτουργίας, κόκκινος κύκλος για PPG και μπλε για ECG, ενώ οι τρεις καμπύλες (κίτρινη, πράσινη και μαύρη) αντιστοιχούν στις τιμές p στα τρία επίπεδα σημαντικότητας 10%, 5% και 1% αντίστοιχα.

Στην προσπάθεια καλύτερης ταξινόμησης των CHF και H, χρησιμοποιήσαμε επίσης τη μέθοδο SVM. Όταν η συνάρτηση απόφασης της εξίσωσης 9.4 ισούται με +1, αντιστοιχεί στο σημείο με

συντεταγμένες $\vec{x} = (L_7, L_{49})$ σε CHF, ενώ όταν ισούται -1 σε H. Στα σχήματα 9.6 και 9.7, τα χρωματιστά περιγράμματα αντιστοιχούν στην διαφορά του πρόσημου της συνάρτησης απόφασης της εξίσωσης 9.4.

Επιλέχθηκαν διάφορες τιμές του γ ώστε να βρεθεί η μέγιστη ακρίβεια πρόβλεψης A, η οποία προκύπτει από τον λόγο του αθροίσματος όλων των αληθών θετικών περιπτώσεων, δηλαδή TP και των αληθώς αρνητικών TN προς όλων των περιπτώσεων που εξετάστηκαν P και Q, όπως προκύπτει από την σχέση:

$$A = \frac{(TP+TN)}{(P+Q)} \quad (9.8)$$

Καταλήξαμε για δύο τιμές του γ στα εξής αποτελέσματα: στην περίπτωση prg η ακρίβεια πρόβλεψης ήταν 93%, καθώς ένας CHF αναμιγνύονταν με τους H και έξι H αναμιγνύονταν με τους CHF, όπως απεικονίζονται στα περιγράμματα του Σχήματος 9.6. Στην περίπτωση ecg, η ακρίβεια πρόβλεψης ήταν 95%, καθώς ένας CHF αναμιγνύονταν με τους H και τέσσερις H αναμιγνύονταν με τους CHF, όπως είδαμε στο Σχήμα 9.7.

9.5 Σύγκριση με άλλες μεθόδους ανίχνευσης καρδιακών παθήσεων

Συστήματα ανίχνευσης καρδιακών παθήσεων με χρήση τεχνικών CAD (Computer Aided Detection) σε ecg δεδομένα έχουν επιτύχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Jahmunah V., Oh, S.L., Wei J.K.E., Ciaccio E.J., Chua K., San T.R., 2019), (Kwon, J., Kim, K.H., Jeon, K.H., Kim, H.M., Kim, M.J., Lim, S.M., Song, P.S., Park, J., Choi, R.K., & Oh, B.H., 2019), (Attia, Z.I., Kapa, S., Yao, X., Lopez-Jimenez, F., Mohan, T.L., Pellikka, P.A., Carter, R.E., Shah, N.D., Friedman, P.A., Noseworthy, P.A., 2019), (Tripathy, Paternina, Arrieta, Zamora-Méndez, & Naik, 2019), (Wang & Zhou, 2019). Αντιθέτως, η χρήση κανόνων κλινικής πρόβλεψης CPR (Clinical Prediction Rules) δεν είχαν τις αντίστοιχες καλές επιδόσεις (Gallagher, et al., 2019). Η προσθήκη κλινικών παραμέτρων και νατριουρητικών (natriuretic) πεπτιδίων σε σήματα που προέρχονται από ecg μπορεί να βελτιώσουν τους αλγόριθμους ανίχνευσης καρδιακών παθήσεων. Για να συγκρίνουμε τα αποτελέσματά μας, με μελέτες άλλων ομάδων, ως προς τη διάκριση μιας ομάδας στόχου, που περιλαμβάνει σημαντικό αριθμό CHF, δηλαδή 40 ή περισσότερα, από υγιή άτομα, συγκεντρώνονται στον Πίνακα 9.6 τα πιο πρόσφατα συστήματα CAD που χρησιμοποιούν HRV και τις πιο πρόσφατες αναφορές του CPR για τη διάγνωση καρδιακών παθήσεων. Μια μελέτη αυτού του πίνακα αποκαλύπτει ότι οι τιμές ευαισθησίας που επιτεύχθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι συγκρίσιμες με τις υψηλότερες τιμές που έχουν αναφερθεί έως σήμερα.

Πίνακας 9.6. Σύγκριση των αποτελεσμάτων της εργασίας βασιζόμενη στο φυσικό χρόνο με διαφορετικές μεθόδους διαχωρισμού των CHF από τους H.		
Reference	Parameters Used	Sensitivity s_{CHF}
(Hua, Chen, Zhang, Liu, & Wen, 2019), βλέπε Πίνακα 8	Various HRV classifiers	85.37% to 97.56%
(Pan, et al., 2019), βλέπε Πίνακα 3	Multi-Frequency Components Entropy (or LF/HF)	63.6% to 79.5%
(Gallagher et al.), βλέπε Πίνακα 4	BNP alone	75.6% to 84.7%
(Roalfe, et al., 2012)	MICE, MICE and ECG, MICE and BNP, MICE and ECG and BNP	58.5% to 86.2%
(Fahey, et al., 2007)	CPR, CPR and ECG, CPR and BNP, CPR and ECG and BNP	55.3% to 86.2%
(Boonman-de Winter, et al., 2015)	Clinical score	67.7% to 75.6%
(Yamamoto, et al., 2000)	Clinical score (and BNP)	54.2% to 76.1%
Στην έρευνα (Baldoumas, et al. 2019)	$L_7(PP)$, $L_{49}(PP)$	80.6% (97.7% when employing SVM)
	$L_7(RR)$, $L_{49}(RR)$	83.5% (97.7% when employing SVM)

Στον Πίνακα 9.10 συγκρίνονται τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, με αντίστοιχες μελέτες προηγούμενων ετών, από όπου μπορούμε να δούμε την σημαντική αύξηση της ευαισθησία στην διάγνωση υποκείμενων CHF από Η με τιμές 80.6% και 83.5% για rrg και ecg σήματα, βασισμένα στα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} , καθιστώντας την μεθοδολογία του φυσικού χρόνου ένα πολύτιμο εργαλείο στην ανίχνευση καρδιακών παθήσεων.

Πίνακας 9.10. Σύγκριση των αποτελεσμάτων της εργασίας με προηγούμενες μελέτες διαχωρισμού των CHF και Η με την μέθοδο του φυσικού χρόνου.		
Reference	Parameters Used	Sensitivity s_{CHF}
(Varotsos et al. 2007) βλέπε Σχήμα 3a	$N_3(NN)$, $\sigma[\Delta S_7](NN)$	61.4%
(Sarlis et al. 2015) βλέπε Πίνακα 1	$\Lambda_7(NN)$, $\Lambda_{49}(NN)$, $\sigma[\Delta S_3](NN)$	68.2%
Στην έρευνα (Baldoumas, et al. 2019)	$\Lambda_7(PP)$, $\Lambda_{49}(PP)$	80.6% (97.7% when employing SVM)
	$\Lambda_7(RR)$, $\Lambda_{49}(RR)$	83.5% (97.7% when employing SVM)

9.6 Αποτελέσματα της μελέτης διαχωρισμού υγιών ατόμων από ασθενείς με καρδιοαγγειακές παθήσεις με την πρωτότυπη φορητή rrg συσκευή.

Στην παραπάνω μελέτη εφαρμόστηκε ο φυσικός χρόνος σε δεδομένα που ελήφθησαν τόσο από την πρωτότυπη φορητή rrg συσκευή όσο και από την ecg συσκευή BioRadio και συγκρίθηκε η ευαισθησία τους στον διαχωρισμό των δύο ομάδων (CHF και Η). Η rrg μέθοδος με βάση τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} , για τα 99 υποκείμενα που συμμετείχαν στην έρευνα, είχε ευαισθησία 90% για την Η περιοχή και 81% για την CHF περιοχή. Επιπλέον, η στατιστική ανάλυση t-test έδειξε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μέτρων πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} μεταξύ των δύο ομάδων Η και CHF και για τις δύο ecg και rrg συσκευές. Η διαφορά τους, ενισχύεται περαιτέρω με χρήση διαγραμμάτων ROC (Σχήμα 9.8) όπου το εμβαδό AUC έχει περίπου την ίδια τιμή για τις δύο μεθόδους. Επιπλέον, η ταξινόμηση μεταξύ CHF και Η που πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη μη γραμμική ακτινική συνάρτηση (SVM), όπως απεικονίζεται στα χρωματικά περιγράμματα των σχημάτων 9.6 και 9.7, οδήγησαν σε συγκρίσιμες τιμές ακρίβειας Α τόσο για rrg όσο και για ecg δεδομένα.

Όλα τα παραπάνω επιτεύχθηκαν με την πρωτότυπη ηλεκτρονική rrg συσκευή και εφαρμόζοντας της θεωρία του φυσικού χρόνου. Η χρήση της στον γενικό πληθυσμό λόγω της απλότητας της χρήσης της θα μπορούσε να συμβάλει στον εντοπισμό και την έγκαιρη ειδοποίηση καρδιοαγγειακών παθήσεων ή συμβάντων που θέτουν σε κίνδυνο την ζωή, όπως είναι η περίπτωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

Η παραπάνω εργασία δημοσιεύτηκε το 2019 στο περιοδικό “Electronics” με τίτλο «A Prototype Photoplethysmography Electronic Device that Distinguishes Congestive Heart Failure from Healthy Individuals by Applying Natural Time Analysis».

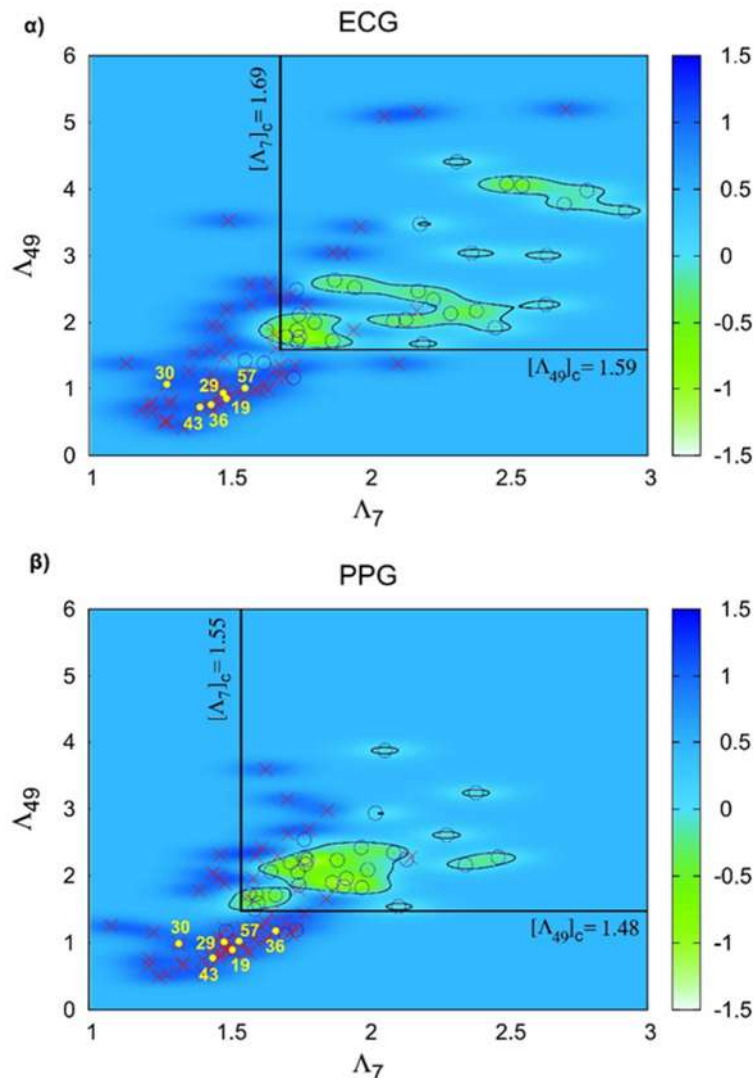
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

Μελέτη παρακολούθησης της υγείας των 99 συμμετεχόντων

Στην μελέτη παρακολούθησης της πορείας της υγείας των 67 CHF ασθενών και 32 υγιών συμμετεχόντων, 6 CHF υποκείμενα απεβίωσαν κατά την χρονική διάρκεια της διατριβής. Για τον διαχωρισμό από τους 61 εναπομείναντες CHF συμμετέχοντες εφαρμόστηκαν δύο μέτρα πολυπλοκότητας τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία των Varotsos et al. 2007. Στο κεφάλαιο αυτό θα αποδείξουμε ότι η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε κατάφερε να διαχωρίσει τα 6 υποκείμενα που απεβίωσαν και χαρακτηρίστηκαν περιστατικά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, από τους υπόλοιπους 61 CHF. Επίσης θα συγκρίνουμε το πρότυπο φορητό ppg σύστημα μας, με σύγχρονα συστήματα καταγραφής του καρδιακού ρυθμού όπου θα αναδειχθούν τα πλεονεκτήματά του.

10.1 Ανάλυση των μέτρων πολυπλοκότητας των 6 ατόμων που απεβίωσαν

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} καταφέρνουν να διαχωρίσουν τους υγιείς από τα υποκείμενα με καρδιαγγειακές παθήσεις και με τις δύο ppg και ecg μεθόδους. Όπως και στην προηγούμενη εργασία, έτσι και σε αυτή τη μελέτη, υπολογίστηκαν τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} όλων των 99 συμμετεχόντων και καθορίστηκαν τα ίδια όρια κατωφλίων, ενώ τα 6 CHF υποκείμενα που απεβίωσαν σημειώνονται με κίτρινο κύκλο και αρίθμηση 19, 29, 30, 36, 43 και 57. Συγκεκριμένα, με την ecg μέθοδο παρατηρούμε στο Σχήμα 10.1α ότι μόνο τέσσερις από τους 32 υγιείς αναμιγνύονται με τους CHF οπότε προκύπτει ευαισθησία $s_H=87,5\%$. Στην CHF περιοχή, η πλειοψηφία των CHF, δηλαδή 56 από τους 67, είναι στην δική τους περιοχή οπότε η ευαισθησία των CHF είναι $s_{CHF}=83,5\%$.

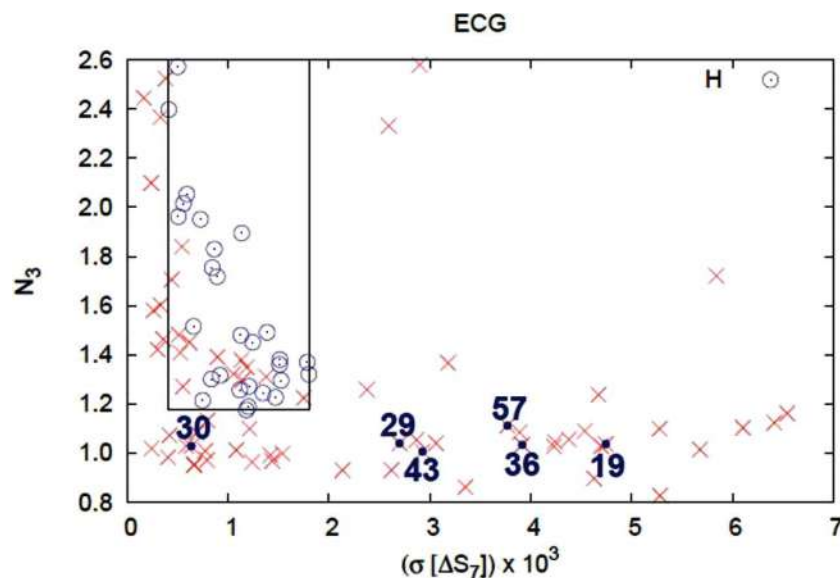


Σχήμα 10.1 Τα αποτελέσματα διαχωρισμού των 32H (μπλε κύκλοι) και 67CHF (κόκκινη σταυροί) με τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} για την ecg (α) και ppg (β) μέθοδο. Οι χρωματικές διαβαθμίσεις δηλώνουν την τιμή της εξίσωσης 9.4 ως αποτέλεσμα της SVM μεθόδου. Τα κίτρινα σημεία αντιστοιχούν στους 6 που απεβίωσαν (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Christofilakis, V., Chronopoulos, S.K., Kostarakis, P., Varotsos, P.A., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., 2021).

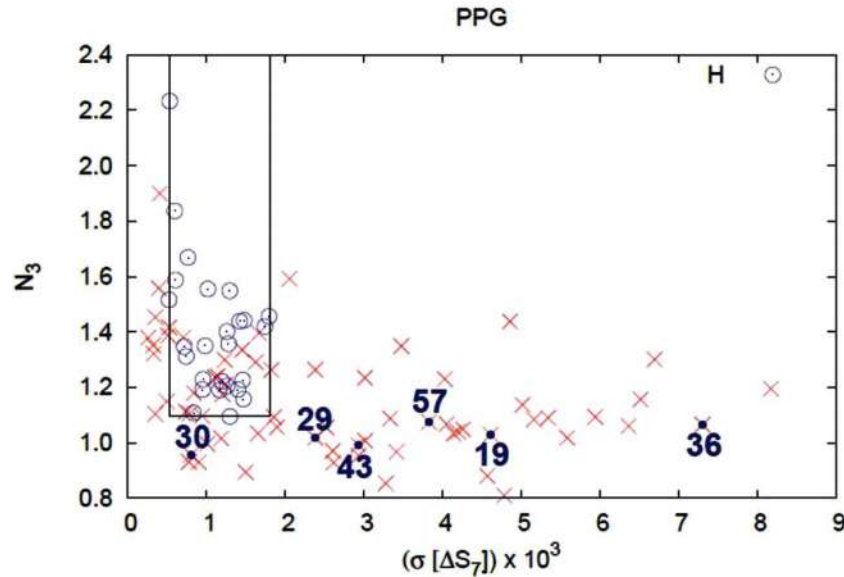
Με την rpg μέθοδο, παρατηρούμε στο Σχήμα 10.1β ότι, 54 από τα 67 CHF υποκείμενα βρίσκονται στην CHF περιοχή, δίνοντας ευαισθησία $s_{CHF}=80,6\%$, ενώ μόνο 3 από τους 32 υγιείς είναι εκτός της H περιοχής, οπότε η ευαισθησία για τους H είναι $s_H=90\%$. Επίσης από τα δύο παραπάνω διαγράμματα παρατηρούμε ότι τα 6 άτομα που απεβίωσαν συσσωρεύονται σε μία μικρή περιοχή εντός της CHF, χωρίς όμως τα δύο μέτρα πολυπλοκότητας N_3 και Λ_{49} να μας δώσουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον διαχωρισμό τους από τα υπόλοιπα CHF άτομα.

Έναυσμα για περαιτέρω έρευνα αυτών των 6 περιπτώσεων αποτέλεσε η εργασία των Varotsos et al. (2007) στην οποία επιτεύχθηκε διάκριση των ατόμων που υπέστησαν ΑΚΘ από τα υπόλοιπα CHF υποκείμενα. Η βάση δεδομένων της μελέτης απαρτιζόταν από 72H, 44CHF, 18SCD και 25AF άτομα από την PhysioBank. Εφαρμόστηκαν τα μέτρα πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ στα δεδομένα των διαστημάτων RR και προέκυψαν δύο σημαντικές συνθήκες: Πρώτον, όλα τα SCD άτομα είχαν τιμές N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ εκτός των ορίων της περιοχής των υγιών ατόμων. Επιπλέον, 11 από τους 44 CHF αναμιγνύονταν με τους υγιείς. Δεύτερον, σχεδόν το ήμισυ των περιπτώσεων SCD είχαν τιμές $\sigma[\Delta S_7]$ μεγαλύτερες από τη μέγιστη τιμή H_{max} των τιμών $\sigma[\Delta S_7]$ που παρατηρήθηκαν στους υγιείς, ενώ 17 από τους 18 SCD είχαν $\sigma[\Delta S_7] > H_{min}$, όπου το H_{min} ορίζει την ελάχιστη τιμή $\sigma[\Delta S_7]$ των H.

Για να ελέγξουμε την ορθότητα των παραπάνω δύο συνθηκών, στην περίπτωση των 6 ασθενών που απεβίωσαν, εφαρμόστηκαν τα μέτρα πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ και στις δύο (ecg και rpg) μεθόδους. Τα αποτελέσματα των υπολογισμών απεικονίζονται στο Σχήμα 10.2 για ecg μέθοδο και στο Σχήμα 10.3 για την rpg μέθοδο. Επίσης προστέθηκαν και τα άτομα H που αναγνωρίστηκαν σωστά με τη μέθοδο SVM, δηλαδή, εντός των περιοχών H στα Σχήματα 9.6 και 9.7. Οι 6 από τους 67 CHF που απεβίωσαν απεικονίζονται με μπλε κουκκίδες, ενώ οι υπόλοιποι με κόκκινο σταυρό. Στο μαύρο ορθογώνιο πλαίσιο περικλείονται οι υγιείς με μπλε κύκλους.



Σχήμα 10.2. Διάγραμμα ecg, με τα μέτρα πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ όπου με αρίθμηση 19,29,30,36,43 57 (μπλε σημεία) αναφέρονται στους 6 CHF που απεβίωσαν. Επισημαίνονται επίσης 28 H (μπλε κύκλοι) και 67 CHF (κόκκινη σταυροί) (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Christofilakis, V., Chronopoulos, S.K., Kostarakis, P., Varotsos, P.A., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., 2021).



Σχήμα 10.3. Διάγραμμα ppg, με τα μέτρα πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ όπου με αρίθμηση 19,29,30,36,43 57 (μπλε σημεία) αναφέρονται στους 6 CHF που απεβίωσαν. Επισημαίνονται επίσης 26 H (μπλε κύκλοι) και 67 CHF (κόκκινη σταυροί) (Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Christofilakis, V., Chronopoulos, S.K., Kostarakis, P., Varotsos, P.A., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K., 2021).

Από τα Σχήματα 10.2 και 10.3, παρατηρούμε ότι, όλα τα SCD περιστατικά βρίσκονται εκτός του μαύρου πλαισίου της περιοχής των H με τιμές N_3 μικρότερες των υγιών, ενώ 5 από τους 6 έχουν τιμές $\sigma[\Delta S_7]$ μεγαλύτερες από την μέγιστη τιμή των H. Από τα παραπάνω επιβεβαιώνονται οι δύο προαναφερθείσες συνθήκες, δηλαδή, οι τιμές N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ είναι εκτός των τιμών που ορίζουν την περιοχή των H και $\sigma[\Delta S_7] > H_{min}$ και ως εκ τούτου αποδεικνύεται ότι ο φυσικός χρόνος μπορεί να διαχωρίσει τα 6 άτομα που υπέστησαν ΑΚΘ από τα υπόλοιπα υποκείμενα της έρευνας. Σημειώνεται ότι στο Σχήμα 3 της δημοσίευσης των Varotsos et al. (2007) αποδεικνύεται ότι 17 από τα 18 άτομα που απεβίωσαν πληρούσαν και τις δύο αυτές συνθήκες.

10.2 Διαγνωστική ικανότητα του φορητού συστήματος καταγραφής ppg σημάτων.

Στο σημείο αυτό θα αναφερθούμε σε έρευνες που έχουν δημοσιευτεί με σκοπό την διάγνωση καρδιοαγγειακών παθήσεων με τις ecg και ppg μεθόδους. Συγκεκριμένα, οι (Jeyhani, Mahdiani, Peltokangas, & Vehkaoja, 2015) και (Pinheiro, et al., 2016), απέδειξαν ότι η ppg μέθοδος μπορεί να αντικαταστήσει το κοινό ηλεκτροκαρδιογράφημα για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού, όπως είναι η μέση τιμή των διαστημάτων RR, η τυπική απόκλιση των κανονικών διαστημάτων NN (SDNN) κ.α. τόσο για τους υγιείς όσο και τους ασθενείς με καρδιολογικές παθήσεις. Στα ίδια αποτελέσματα καταλήξαμε και εμείς με το φορητό σύστημα καταγραφής ppg σημάτων και αναλύοντας τα δεδομένα με τα μέτρα πολυπλοκότητας Λ_7 και Λ_{49} της θεωρίας του φυσικού χρόνου. Επιπλέον, από την μελέτη παρακολούθησης είδαμε ότι το σύστημα μας με χρήση των δύο μέτρων πολυπλοκότητας N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ έχει διαγνωστική ικανότητα καθώς μπορεί να διαχωρίσει τα CHF υποκείμενα από τα υποκείμενα που υπέστησαν ΑΚΘ, αποτελώντας ένα σημαντικό εργαλείο πρόγνωσης επικείμενων σοβαρών καρδιολογικών συμβάντων.

10.3 Προτεινόμενα σύγχρονα συστήματα καταγραφής καρδιακού ρυθμού

Τα τελευταία χρόνια το σύστημα millimeter wave radar (Ren, et al., 2015) έχει προταθεί για την παρακολούθηση ζωτικών οργάνων όπως είναι ο καρδιακός ρυθμός. Από τα πλεονεκτήματα του συστήματος είναι η ανέπαφη καταγραφή, πράγμα που το κάνει ιδανικό για ιδιαίτερες περιπτώσεις, όπως είναι η παρακολούθηση ασθενών με εγκαύματα, καθώς επίσης η δυνατότητα καταγραφής από το σπίτι. Πρόσφατη εργασία (Zhang, 2020) πρότεινε έναν αλγόριθμο βαθιάς μάθησης (deep learning) για την εκπαίδευση νευρωνικού δικτύου συνέλιξης (CNN) ώστε να αναγνωρίζει χαρακτηριστικά των ecg σημάτων, όπως είναι ο καρδιακός ρυθμός από σήματα radar. Παρόλα τα πλεονεκτήματα του συστήματος, έχει ένα σημαντικό μειονέκτημα το οποίο δεν έχει επιλυθεί και είναι η ευαισθησία του αισθητήρα radar στις έντονες κινήσεις του σώματος των χρηστών καθώς προκαλείται ολίσθηση συχνότητας Doppler.

Αντιθέτως, η φορητή ppg συσκευή μας δεν παρουσιάζει τους παραπάνω περιορισμούς καθώς είναι εύκολη στη χρήση και πλέον προσιτή στον γενικό πληθυσμό, εξαιτίας του γεγονότος ότι όλες πλέον οι κοινές σύγχρονες ψηφιακές συσκευές όπως smart-phones, smart-watches, tablets κ.λπ. υποστηρίζουν επικοινωνία Bluetooth. Οπότε, τα δεδομένα του καρδιακού ρυθμού αποστέλλονται στη φορητή συσκευή χρήστη, υπολογίζονται τα μέτρα πολυπλοκότητας και παρέχουν τα αποτελέσματα οποιαδήποτε στιγμή και οπουδήποτε βρίσκεται ο χρήστης. Τα αποτελέσματα μπορούν επίσης να σταλούν μέσω Wi-Fi είτε σε ένα σταθμό βάσης για αποθήκευση, είτε να αποσταλούν άμεσα μέσω διαδικτύου στο server του γιατρού ή σε ιατρική κλινική.

Αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης των 99 συμμετεχόντων

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης παρακολούθησης των 99 συμμετεχόντων της εργασίας καταλήγουμε στα εξής:

- Το φορητό σύστημα καταγραφής PPG σημάτων που κατασκευάστηκε επιτρέπει την απομακρυσμένη παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού και επιπλέον δεν επηρεάζεται από διολίσθηση συχνότητας του σήματος όπως στην περίπτωση της τεχνολογίας millimeter wave radar.
- Με εφαρμογή δύο μέτρων πολυπλοκότητας του φυσικού χρόνου το σύστημα μας πέτυχε ευαισθησία στην διάκριση των CHF 97,7%.
- Οι 6 ασθενείς που απεβίωσαν ικανοποιούσαν και τις δύο συνθήκες (δηλαδή, είχαν τιμές N_3 και $\sigma[\Delta S_7]$ εκτός των τιμών που ορίζουν την περιοχή των άτομα H και $\sigma[\Delta S_7] > H_{min}$) που διακρίνουν την πλειονότητα των SCD από τους CHF, όπως δημοσιεύτηκε στο Varotsos et al. (2007). Σημειώνεται ότι το Σχήμα 3 των Varotsos et al. (2007) δείχνει ότι 17 από τα 18 άτομα που απεβίωσαν πληρούσαν και τις δύο αυτές συνθήκες.

Η εργασία παρακολούθησης των 99 συμμετεχόντων δημοσιεύτηκε το 2021 στο περιοδικό "International Journal of Remote Sensing" με τίτλο «Remote sensing natural time analysis of heartbeat data by means of a portable photoplethysmography device».

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

Συμπεράσματα -Προτάσεις βελτίωσης

11.1 Συμπεράσματα των τριών μελετών

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή έγιναν τρεις μελέτες βασιζόμενες στα δεδομένα που πήραμε από την ταυτόχρονη καταγραφή ecg και rrg σημάτων σε πραγματικές συνθήκες, ενώ η ανάλυση τους στηρίχθηκε στην θεωρία του φυσικού χρόνου. Καθώς στο παρελθόν η θεωρία του φυσικού χρόνου δεν είχε εφαρμοστεί σε rrg σήματα σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε φορητή συσκευή καταγραφής rrg σημάτων καθώς επίσης και αλγόριθμοι ανίχνευσης των κορυφών R και P για τον υπολογισμό των μέτρων πολυπλοκότητας της ανάλυσης του φυσικού χρόνου. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα των επιμέρους τριών μελετών καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το σύστημα που σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση ατόμων με καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς επίσης και για την πρόγνωση περιστατικών αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Περιπτώσεις ΑΚΘ δεν καταγράφηκαν στις εικοσάλεπτες μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν, αλλά η δυνατότητα της θεωρίας του φυσικού χρόνου να διαχωρίζει περιστατικά ΑΚΘ από υποκείμενα με καρδιαγγειακές παθήσεις έχει αποδειχθεί σύμφωνα με την δημοσίευση των Varotsos et al. 2007.

11.2 Προτάσεις βελτίωσης του συστήματος καταγραφής rrg σημάτων

Με βάση όλα τα στάδια της εργασίας που ακολουθήθηκαν και των συμπερασμάτων που αναφέρθηκαν, προέκυψαν αρκετές ιδέες-προτάσεις οι οποίες μπορούν να υλοποιηθούν προς βελτίωση του συστήματος καταγραφής και επεξεργασίας rrg σημάτων. Αρχικά, θα αναφερθούμε στο υλικό (hardware) μέρος του συστήματος το οποίο μπορεί να βελτιώσει ακόμα περισσότερο την ποιότητα του σήματος που λαμβάνεται από τον αισθητήρα MAX30100. Συγκεκριμένα, θα βελτιώνει σημαντικά την μείωση του θορύβου η κατασκευή, από 3D εκτυπωτή, θήκης αντίστοιχης του παλμικού οξύμετρου δακτύλου, η οποία θα ενσωματώνει την μονάδα του αισθητήρα ενώ η επαφή με το δάκτυλο θα είναι πιο σταθερή και δεν θα επηρεάζεται από την περιβάλλουσα φωτεινότητα του χώρου. Επίσης, οι μονάδες cpu και bluetooth μπορούν να ενσωματωθούν σε μία μικρών διαστάσεων και χαμηλής κατανάλωσης μονάδα, τύπου ESP-32F, με δυνατότητα αποστολής των δεδομένων μέσω Bluetooth ή δικτύου Wi-Fi. Στο λογισμικό (software) μέρος, μπορεί να γραφτεί εκτελέσιμο πρόγραμμα ανίχνευσης των κορυφών P και υπολογισμό των διαστημάτων PP και των μέτρων πολυπλοκότητας Λ σε προγραμματιστικό περιβάλλον Android. Η εφαρμογή θα εγκαθίσταται σε κινητό android τηλέφωνο και θα ειδοποιείται ο χρήστης μέσω ηχητικού σήματος (alarm) σε περίπτωση τιμών των μέτρων Λ , εντός των ορίων της περιοχής του ΑΚΘ, ώστε να απευθυνθεί άμεσα στο κοντινότερο ιατρικό κέντρο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα Ι

Κώδικας σε Matlab για τον υπολογισμό των RR διαστημάτων σε ecg σήματα (SCD.v5.m)

```
%-----  
%Electronics-Telecommunications and Application Lab  
% www.telecomlab.gr  
  
numFiles = 98;  
%define limits  
MinPeakHeight1=-0.4; %Amplitude  
MinPeakDistance1=2500; %time  
  
for n = 1:numFiles  
currentFile = sprintf('%d.csv',n);  
%currentFile='1.csv' --> variable  
An = csvread(currentFile,2,1,[2,1,4807103,1]);  
%~ min for sampling 4khz  
%An = csvread(currentFile,250000,1,[250000,1,3500000,1]);  
%~ min for sampling 4khz  
ECG1=An;  
ECG1=ECG1*1000; %V to mV  
t = 1:length(ECG1); %size  
%Detrend data  
[p,s,mu] = polyfit((1:numel(ECG1))',ECG1,6);  
f_y = polyval(p,(1:numel(ECG1))',[],mu);  
  
ECG_data = ECG1 - f_y; % Detrend data  
  
%FILTER  
smoothECG = sgolayfilt(ECG_data,3,41);  
ECG_data_smooth=smoothECG;  
  
%Rwave-Smoothed  
[~,locs_Rwave_smooth] =  
findpeaks(ECG_data_smooth,'MinPeakHeight',MinPeakHeight1,'MinPeakDistance',Mi  
nPeakDistance1);  
  
figure  
hold on  
plot(t,ECG_data_smooth)  
plot(locs_Rwave_smooth,ECG_data_smooth(locs_Rwave_smooth),'rv','MarkerFaceCol  
or','r')  
axis auto  
grid on  
legend('ECG Signal','R-waves')  
xlabel('Samples')
```

```

ylabel('Voltage(mV)')
title('R-wave in Smoothed ECG Signal')

%export data to xlsx
%filename = 'Rwave_smooth_data.xlsx';
%sheet = n;
%xlswrite(filename,locs_Rwave_smooth,sheet);

#####

fs = 4000;                % ECG sampling rate
R = locs_Rwave_smooth./fs; % Samples --> seconds
RR = R(2:end)-R(1:end-1); % R --> RR

% save tab delimited values EXCEL compatible
dlmwrite('test_rr2.txt',RR,'delimiter','\t','precision',8,'newline','pc');

command = 'RR2L7L49.exe test_rr2.txt';
[status,cmdout] = system(command);
%save('test_rr.txt','locs_Rwave_smooth','-ascii');
% return format: FILE_NAME Lambda7 Lambda49
sprintf('%d.csv',n);
disp(cmdout);
S={cmdout,MinPeakHeight1,MinPeakDistance1}
diary('myData.txt')
end

```

Παράρτημα II

Κώδικας παραμετροποίησης της Bluetooth επικοινωνίας με την ppg συσκευή και έναρξη της λήψης ppg σημάτων. HeartSensor.m)

```
#include <AltSoftSerial.h>
#include <MAX30100.h>

AltSoftSerial mySerial;

MAX30100 sensor;
void getSensors();

uint16_t oximeter_ir;
uint16_t oximeter_red;

void getCommand();
bool readOK;

void setup()
{
// serial port initialization for debugging printing
Serial.begin(115200);
while(!Serial) {}

mySerial.begin(38400);

if (!sensor.begin()) {
Serial.println("FAILED");
for(;;);
} else {
Serial.println("SUCCESS");
}

#define SAMPLING_RATE MAX30100_SAMPRATE_400HZ
#define IR_LED_CURRENT MAX30100_LED_CURR_20_8MA
#define RED_LED_CURRENT MAX30100_LED_CURR_20_8MA
#define PULSE_WIDTH MAX30100_SPC_PW_400US_14BITS
#define HIGHRES_MODE false

// Set up the wanted parameters
sensor.setMode(MAX30100_MODE_SPO2_HR);
sensor.setLedsCurrent(IR_LED_CURRENT, RED_LED_CURRENT);
sensor.setLedsPulseWidth(PULSE_WIDTH);
sensor.setSamplingRate(SAMPLING_RATE);
sensor.setHighresModeEnabled(HIGHRES_MODE);

readOK=false;
}

void loop()
{
getSensors();
getCommand();
}
```

```
}  
void getCommand()  
{  
while(mySerial.available()>0)  
{  
char c = mySerial.read();  
if(c=='1') // start  
{  
readOK = true;  
}  
  
if(c=='0') // stop  
{  
readOK = false;  
}  
}  
}  
  
void getSensors()  
{  
uint16_t ir, red;  
  
sensor.update();  
  
while(sensor.getRawValues(&ir, &red)) {  
  
uint8_t buf[4];  
if(readOK==true){  
memcpy(&buf[0], (uint8_t*)&red, 2);  
memcpy(&buf[2], (uint8_t*)&ir, 2);  
mySerial.write(buf, 4);  
}  
}  
}
```

Παράρτημα III

Κώδικας C της εκτελέσιμης εφαρμογής για τον υπολογισμό των μέτρων πολυπλοκότητας και του καρδιακού ρυθμού. (RR2Lambda_single.exe)

```
lcalc.cpp
#include "lcalc.h"
#define SEPLINE "-----\n"
LCalc::LCalc()
{
    time_t t = time(0);
    srand(t);
    _bverbose=true;
}
LCalc::LCalc(bool bverbose)
{
    time_t t = time(0);
    srand(t);
    _bverbose=bverbose;
}
LCalc::~LCalc()
{ }
int LCalc::startCalc(const std::string &rr_rec, int step)
{
    print(SEPLINE);
    print("Processing file: ");
    print(rr_rec);
    print_ln();
    print(SEPLINE);
    std::ifstream infile(rr_rec.c_str(), std::ifstream::in);
    std::vector<real_t> nns;
    std::string line;
    int linecount=0;
    if(infile.is_open())
    {
        while(std::getline(infile, line))
        {
            linecount++;
            real_t val = std::strtod(line.c_str(),0);
            if(val!=0 && errno!=ERANGE){
                nns.push_back(val);}
            else
            {
                print("Number error in line: ");
                print(linecount);
                print_ln();
            }
        }
        infile.close();
    } else {return -1;}
    print("Total intervals: ");
```

```

print((int)nns.size());
print_ln();
print("Eliminating outliers...");
int outliers_num;
std::vector<real_t> rrvec = eliminateOutliers(nns,&outliers_num);
print(outliers_num);
print_ln();
reportStats(rrvec);
print(SEPLINE);
if(step>100)
{
for(int j=0;j<(int)rrvec.size()-step;j+=step){
std::vector<real_t>::const_iterator first = rrvec.begin() + j;
std::vector<real_t>::const_iterator last = rrvec.begin() + j + step;
std::vector<real_t> tempvec(first, last);
calcResults(tempvec);
}
else {calcResults(rrvec);}
print(SEPLINE);
print("Done!\n");
print(SEPLINE);
return 0;
}
real_t LCalc::getLambda(const std::vector<real_t> &rrvec, int N)
{
SresultsClass res3=getSresults(rrvec,3);
if(res3.ok==false){return 0;}
SresultsClass res=getSresults(rrvec,N);
if(res.ok==false){return 0;}
real_t LAMBDA=res.sigmaDS/res3.sigmaDS;
return LAMBDA;
}
void LCalc::calcResults(const std::vector<real_t> &list)
{
SresultsClass res3=getSresults(list,3);
if(res3.ok==false){return;}
std::vector<int> lambda_jlist;
lambda_jlist.push_back(7);
lambda_jlist.push_back(49);
print("Length LAMBDA sigmaDS N3
lambda\n");
print(SEPLINE);
for(int i=0;i<lambda_jlist.size();i++)
{
int j=lambda_jlist.at(i);
SresultsClass res=getSresults(list,j);
real_t lambda=res.sigmaS/res3.sigmaS;
real_t LAMBDA=res.sigmaDS/res3.sigmaDS;
print(j,3,' ');
print("\t");
print((real_t)LAMBDA,8);
print("\t");
print((real_t)res.sigmaDS,8);
}
}

```

```

print("\t");
print(getN3(list, res3.sigmaDS),8);
print("\t");
print((real_t) lambda,8);
print_ln();
}
}
SresultsClass LCalc::getSresults(const std::vector<real_t> &rrvec, int
N)
{
SresultsClass results;
int RRsize = rrvec.size();
if(RRsize<=N)
{
results.ok=false;
return results;
}
std::vector<real_t> Svec;
std::vector<real_t> SvecT;
std::vector<real_t> DeltaS;
real_t SumS=0, SumDS=0;
for(int j=0;j<=(RRsize-N);j++)
{
real_t Nsum=0;
std::vector<real_t> rrn;
rrn.clear();
for(int k=0;k<N;k++)
{
rrn.push_back((real_t) rrvec.at(j+k));
Nsum+=rrn.back();
}
real_t S1=0,S2=0,S1T=0,S2T=0;
real_t k;
for(int i=0;i<N;i++)
{
k=i+1;
real_t Pk = rrn.at(i)/Nsum;
real_t PkT = rrn.at(N-i-1)/Nsum;
real_t x = k/(real_t)N;
S1+=x*std::log(x)*Pk;
S2+=x*Pk;
S1T+=x*std::log(x)*PkT;
S2T+=x*PkT;
}
Svec.push_back(S1-S2*std::log(S2));
SvecT.push_back(S1T-S2T*std::log(S2T));
DeltaS.push_back(Svec.back()-SvecT.back());
SumS+=Svec.back();
SumDS+=DeltaS.back();
}
real_t meanS=SumS/(real_t) Svec.size();
real_t meanDS=SumDS/(real_t) DeltaS.size();
real_t sigmaS=0, sigmaDS=0;

```

```

for(int j=0;j<Svec.size();j++)
{
sigmaS+=std::pow(Svec.at(j)-meanS,2);
}
sigmaS/=(real_t)(Svec.size()-1);
sigmaS=std::sqrt(sigmaS);
for(int j=0;j<DeltaS.size();j++)
{
sigmaDS+=std::pow(DeltaS.at(j)-meanDS,2);
}
sigmaDS/=(real_t)(DeltaS.size()-1);
sigmaDS=std::sqrt(sigmaDS);
results.sigmaS=sigmaS;
results.sigmaDS=sigmaDS;
real_t RR_mean=0;
for(int j=0;j<RRsize;j++){RR_mean += rrvec.at(j);}
RR_mean /= RRsize;
real_t RR_sigma=0;
for(int j=0;j<RRsize;j++){RR_sigma += std::pow(rrvec.at(j)-
RR_mean,2);}
RR_sigma=std::sqrt(RR_sigma/(RRsize-1));
results.N = 0.014213374 * RR_sigma/(RR_mean * sigmaDS);
results.ok=true;
return results;
}
std::vector<real_t> LCalc::eliminateOutliers(const std::vector<real_t>
&list,
int
*outliers)
{
// Apply elimination criterion
// Ivanov, "Multifractality in human heartbeat dynamics",
// Nature, vol.399, 1999
*outliers=0;
std::vector<real_t> a = list;
int N=5;
int M=N/2;
for(int j=0;j<=(a.size()-N);j++)
{
real_t sum=0;
int c=j+M;
for(int k=0;k<N;k++)
{
if(k!=M){sum+=a.at(j+k);}
}
real_t mean = sum/(real_t)(N-1);
if(a.at(c)>(2*mean))
{
a.erase(a.begin()+c);
j--;
(*outliers)++;
}
}
}

```

```

for(int j=0;j<M;j++){
a.erase(a.begin());
a.erase(a.end()-1);
}
return a;
}
real_t LCalc::getN3(const std::vector<real_t> &rvec, real_t sds3)
{
int n = rvec.size();
if(n<2){return -1;}
real_t s=0;
real_t m=0;
real_t n3;
for(int j=0;j<n;j++){m += rvec.at(j);}
m /= (real_t)n;
for(int j=0;j<n;j++){s += ((rvec.at(j)-m)*(rvec.at(j)-m));}
s /= (real_t)(n-1);
s = (real_t)std::sqrt(s);
n3 = 0.014213374*s/(m*sds3);
return n3;
}
void LCalc::reportStats(const std::vector<real_t> &list)
{
int N=5;
int RRsize = list.size();
std::vector<real_t> wlist;
for(int j=0;j<=(RRsize-N);j++)
{
real_t sum=0;
for(int i=0;i<N;i++){sum+=list.at(j+i);}
real_t hr = (real_t)N*60.0/sum;
wlist.push_back(hr);
}
real_t meanhr=0, minhr=0xffffffff, maxhr=-1;
for(int j=0;j<wlist.size();j++)
{
real_t hr = wlist.at(j);
meanhr+=hr;
if(hr<minhr){minhr=hr;}
if(hr>maxhr){maxhr=hr;}
}
meanhr /= (real_t)wlist.size();
print("Min/Mean/Max heart rate: ");
print(minhr,0); print("/");
print(meanhr,0); print("/");
print(maxhr,0);
print(" bpm\n");
}
void LCalc::print(const std::string &msg)
{
if(!_bverbose){return;}
std::cout<<msg;
}

```

```

void LCalc::print(int i, int width, char fc)
{
    if(!_bverbose){return;}
    std::cout<<std::setw(width)<<std::setfill(fc);
    std::cout<<i;
}
void LCalc::print(real_t f,int prec, int width, char fc)
{
    if(!_bverbose){return;}
    std::cout<<std::fixed<<std::setprecision(prec);
    std::cout<<std::setw(width)<<std::setfill(fc);
    std::cout<<f;
}
void LCalc::print_ln()
{
    if(!_bverbose){return;}
    std::cout<<std::endl;
}
+++++

main.cpp
#include <iostream>
#include <string>
#include "lcalc.h"
int main(int argc, char** argv)
{
    LCalc lc(true);
    if(argc>=2){
        std::cout<<"Processing..."<<std::endl;
        std::string fn=argv[1]+std::string(".out.txt");
        std::ofstream out(fn.data());
        std::streambuf *coutbuf = std::cout.rdbuf();
        std::cout.rdbuf(out.rdbuf());
        lc.startCalc(argv[1]);
    }else{
        std::cout<<"Usage:"<<std::endl;
        std::cout<<"RR2Lambda [RR_FILE_NAME]"<<std::endl;
        std::cout<<"OR,"<<std::endl;
        std::cout<<"drop file onto RR2Lambda.exe"<<std::endl;
        std::cout<<std::endl;
        system("pause");
    }
    return 0;
}
+++++

Lcalc.h
#ifndef LCALC_H
#define LCALC_H
#include <iostream>
#include <limits>
#include <iomanip>
#include <fstream>
#include <sstream>

```

```
#include <cstdlib>
#include <vector>
#include <ctime>
#include <stdexcept>
#include <string>
#include <cstdlib>
#include <cmath>
#include <algorithm>
typedef double real_t;
class SresultsClass
{
public:
real_t sigmaS;
real_t sigmaDS;
real_t N;
bool ok;
};
class LCalc
{
public:
LCalc();
LCalc(bool bverbose);
~LCalc();
int startCalc(const std::string &rr_rec, int step=0);
real_t getLambda(const std::vector<real_t> &rrvec, int N);
private:
bool _bverbose;
void print(const std::string &msg);
void print(int i,int width=0, char fc='0');
void print(real_t f,int prec=6,int width=0, char fc='0');
void print_ln();
SresultsClass getSresults(const std::vector<real_t> &rrvec, int
N);
std::vector<real_t> eliminateOutliers(const std::vector<real_t>
&list,
int *outliers);
void reportStats(const std::vector<real_t> &list);
void calcResults(const std::vector<real_t> &list);
real_t getN3(const std::vector<real_t> &rrvec, real_t sds3);
};
#endif // LCALC_H
```


Παράρτημα IV

Μετρήσεις των Καρδιακών ρυθμών και των Μέτρων Πολυπλοκότητας Λ_7 , Λ_{49} , $\sigma(\Delta S_7)$ και N_3 για ecg και ppg καταγραφές 67 ασθενών με καρδιοαγγειακές παθήσεις (CHF).

67 Ασθενείς (CHF)		ECG				PPG			
α/α	Παλμοί / Λεπτό	Λ_7	Λ_{49}	$\sigma(\Delta S_7)$	N_3	Λ_7	Λ_{49}	$\sigma(\Delta S_7)$	N_3
100	62	1.224	0.634	0.000664	0.953	1.677	2.297	0.003481	1.349
101	67	1.686	2.345	0.001751	1.224	1.490	1.059	0.002618	0.929
102	93	1.675	1.158	0.006417	1.123	1.704	1.323	0.008178	1.196
103	53	1.661	2.451	0.000509	1.481	1.598	2.295	0.000529	1.416
104	77	1.665	1.815	0.005841	1.721	1.648	1.123	0.005346	1.090
105	77	1.910	3.033	0.000542	1.840	1.588	1.960	0.000708	1.380
106	84	1.468	1.089	0.003062	1.040	1.540	1.043	0.006368	1.061
107	70	1.647	2.592	0.000260	1.580	1.487	1.889	0.000325	1.352
108	78	1.593	0.981	0.004380	1.055	1.605	0.989	0.004264	1.049
109	71	1.431	1.586	0.000795	1.133	1.654	1.434	0.001146	1.240
110	56	2.181	5.162	0.000379	2.524	1.633	3.595	0.000409	1.899
111	60	1.494	2.198	0.001184	1.349	1.444	2.046	0.001235	1.299
112	72	1.337	0.411	0.001538	0.998	1.479	0.961	0.001899	1.057
113	62	1.671	1.612	0.000617	1.451	1.467	1.079	0.001189	1.016
114	76	1.401	0.705	0.001418	0.991	1.506	0.982	0.002528	1.055
115	70	1.971	3.440	0.000237	2.098	1.395	1.781	0.000330	1.321
116	71	2.173	2.179	0.001376	1.310	1.851	1.660	0.001859	1.093
117	62	1.670	1.277	0.004537	1.089	1.618	1.252	0.004055	1.067

118	100	1.610	0.963	0.006104	1.102	1.639	1.050	0.005945	1.093
119	69	1.492	0.851	0.004746	1.037	1.514	0.897	0.004615	1.029
121	63	1.375	1.533	0.000300	1.421	1.471	0.822	0.002609	0.971
122	59	1.718	2.407	0.000357	1.463	1.489	1.210	0.001013	0.997
123	56	1.293	0.812	0.001081	1.012	1.732	1.203	0.001456	1.336
124	62	1.439	1.213	0.000773	1.009	1.326	0.966	0.000905	0.930
125	59	1.640	0.991	0.002868	1.053	1.574	0.853	0.003337	1.087
126	51	1.556	1.230	0.001212	1.099	1.635	1.299	0.001206	1.176
127	86	1.442	0.674	0.003179	1.367	1.464	0.779	0.003017	1.234
128	85	1.472	1.941	0.000550	1.271	1.549	1.218	0.003418	0.967
129	90	1.480	0.934	0.002700	1.040	1.484	1.016	0.002385	1.018
130	71	1.278	1.066	0.000636	1.028	1.322	0.990	0.000807	0.957
131	64	1.626	1.064	0.002592	2.331	1.749	1.804	0.004862	1.438
132	69	1.449	1.072	0.000790	0.972	1.571	1.174	0.000947	1.097
133	73	1.500	3.530	0.001132	1.379	1.787	2.696	0.001669	1.396
134	61	1.504	0.888	0.004241	1.045	1.497	0.900	0.004200	1.040
135	72	1.271	0.488	0.000583	1.029	1.338	0.661	0.000778	0.932
136	78	1.437	0.760	0.003917	1.034	1.669	1.180	0.007308	1.066
137	60	1.442	1.958	0.002377	1.258	1.463	1.978	0.002387	1.264
138	78	2.057	5.087	0.000165	2.444	1.469	2.313	0.000261	1.379
139	52	2.107	1.372	0.001438	0.968	1.438	0.946	0.000352	1.104
140	67	1.539	0.960	0.003889	1.084	1.771	1.431	0.005019	1.138
141	71	1.221	0.751	0.001141	1.298	1.217	0.763	0.001241	1.210
142	76	1.685	1.338	0.004697	1.028	1.490	0.886	0.003021	1.007
143	130	1.397	0.726	0.002928	1.006	1.444	0.775	0.002933	0.992

144	107	1.482	0.852	0.004231	1.027	1.515	0.866	0.004141	1.033
145	59	1.449	0.844	0.002619	0.931	1.408	0.753	0.002934	0.953
146	51	1.872	3.057	0.000329	1.602	1.713	2.628	0.000352	1.452
147	74	1.739	1.337	0.002133	0.930	1.711	3.147	0.002057	1.592
148	87	1.471	0.758	0.005679	1.014	1.556	0.975	0.005587	1.018
149	57	1.504	1.728	0.000687	1.082	1.619	2.416	0.000514	1.387
150	76	1.289	0.772	0.000241	1.018	1.414	0.534	0.000497	1.149
151	69	1.947	1.889	0.002898	2.580	1.724	1.140	0.006697	1.301
152	84	1.133	1.374	0.001053	1.322	1.078	1.257	0.001109	1.237
153	77	1.554	0.837	0.005276	1.099	1.563	0.877	0.005165	1.084
154	97	1.703	1.162	0.006543	1.161	1.748	1.220	0.006521	1.157
155	77	1.778	2.267	0.000894	1.391	2.151	2.269	0.001826	1.263
156	61	2.708	5.201	0.000328	2.367	1.853	2.976	0.000396	1.557
157	88	1.558	1.008	0.003769	1.112	1.537	1.026	0.003832	1.075
158	57	1.279	0.511	0.004628	0.897	1.250	0.492	0.004572	0.881
159	79	1.575	2.579	0.000440	1.706	1.230	1.159	0.000787	1.107
160	59	1.274	0.520	0.003354	0.862	1.279	0.532	0.003280	0.854
161	73	1.483	1.473	0.001238	0.963	1.568	1.697	0.000843	1.179
162	60	1.430	1.012	0.000660	0.951	1.600	1.088	0.001659	1.034
163	60	1.225	0.795	0.005282	0.826	1.215	0.660	0.004785	0.810
164	74	1.357	1.257	0.000418	1.072	1.335	0.695	0.001501	0.894
165	116	1.185	0.670	0.000402	0.983	1.460	0.837	0.000739	1.112
166	63	1.580	2.276	0.000525	1.408	1.693	1.180	0.001628	1.292
167	63	1.485	0.972	0.004673	1.237	1.433	0.611	0.004032	1.230

Μετρήσεις των Καρδιακών ρυθμών και των Μέτρων Πολυπλοκότητας Λ_7 , Λ_{49} , $\sigma(\Delta S_7)$ και N_3 για ecg και ppg καταγραφές 32 υγιών ατόμων (H).

32 Υγιείς (H)		ECG				PPG			
α/α	Παλμοί / Λεπτό	Λ_7	Λ_{49}	$\sigma(\Delta S_7)$	N_3	Λ_7	Λ_{49}	$\sigma(\Delta S_7)$	N_3
1	63	1.706	1.790	0.001387	1.491	1.669	1.716	0.001425	1.439
2	66	2.024	1.929	0.001525	1.296	1.922	1.964	0.001282	1.357
3	61	2.317	4.413	0.000590	2.053	2.060	3.874	0.000600	1.837
4	65	2.178	2.473	0.001242	1.451	2.091	2.345	0.001261	1.401
5	83	1.951	2.526	0.000499	2.572	1.776	2.176	0.000535	2.233
6	77	2.640	3.008	0.000892	1.718	1.998	2.093	0.000984	1.350
7	67	1.829	1.792	0.001201	1.189	1.975	2.426	0.001296	1.549
8	55	1.743	2.496	0.001559	1.318	1.771	2.544	0.001680	1.383
9	64	2.635	2.276	0.001125	1.480	1.742	1.192	0.001703	1.065
10	68	1.732	1.162	0.001762	1.005	1.704	1.120	0.001807	0.983
11	77	1.626	1.381	0.001463	1.100	1.491	1.172	0.001754	0.997
12	73	2.184	3.477	0.000843	1.754	1.774	2.279	0.001199	1.222
13	66	2.232	2.346	0.001513	1.380	2.137	2.246	0.001607	1.345
14	71	2.702	3.776	0.000863	1.830	2.281	2.612	0.001019	1.555
15	72	2.922	3.674	0.001134	1.895	1.872	1.901	0.001472	1.158
16	69	2.370	3.046	0.000556	2.015	1.889	2.237	0.000608	1.587
17	74	1.744	1.890	0.001182	1.176	1.606	1.591	0.001300	1.095
18	63	2.295	2.136	0.001784	1.370	2.348	2.168	0.001744	1.420
19	59	1.558	1.421	0.001426	0.948	1.721	2.199	0.000720	1.347
20	69	2.783	3.982	0.000725	1.952	2.386	3.241	0.000765	1.669
21	47	1.751	2.118	0.001470	1.227	1.749	2.057	0.001463	1.227
22	70	2.134	2.053	0.000921	1.316	1.978	1.826	0.000958	1.229
23	71	2.495	4.080	0.000505	1.962	2.026	2.938	0.000577	1.547

24	63	2.195	1.682	0.001346	1.244	2.109	1.542	0.001401	1.192
25	64	1.879	2.640	0.000657	1.515	1.652	2.064	0.000744	1.312
26	52	1.815	1.958	0.000832	1.301	1.593	1.503	0.000952	1.192
27	66	1.810	2.168	0.000746	1.214	1.599	1.729	0.000836	1.108
28	77	1.753	1.787	0.001510	1.360	1.913	1.841	0.001798	1.456
29	72	2.387	2.181	0.001801	1.320	2.466	2.282	0.001481	1.442
30	59	1.635	1.887	0.001116	1.257	1.574	1.736	0.001169	1.190
31	72	1.808	2.006	0.001207	1.271	1.752	1.864	0.001263	1.204
32	73	2.552	4.058	0.000411	2.397	1.782	2.244	0.000526	1.516

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbas, K., Abbas & Rasha Bassam. (2009). Phonocardiography Signal Processing. *Synthesis Lectures on Biomedical Engineering*, 4(1), pp. 1-194. doi:10.2200/S00187ED1V01Y200904BME031
- Akl, T., Wilson, M., Ericson, M., & Coté, G. (2014). Quantifying tissue mechanical properties using photoplethysmography. *Biomed Opt Express*, 5(7), pp. 2362-75. doi:10.1364/boe.5.002362
- Anderson, R., Spicer, D., Hlavacek, A., Cook, A., & Backer, C. (2013). *Wilcox's surgical anatomy of the Heart* (4 εκδ.). Cambridge University Press.
- Aouizerat, B., Vittinghoff, E., Musone, S., Pawlikowska, L., Kwok, P., Olgin, J., & Tseng, Z. (2011). GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.*, 11(29). doi:10.1186/1471-2261-11-29
- ATmega8_L, A. (2013). *Rev.2486AA-AVR-02/2013*. Ανάκτηση από https://ww1.microchip.com/downloads/en/DeviceDoc/Atmel-2486-8-bit-AVR-microcontroller-ATmega8_L_datasheet.pdf
- Attia, Z.I., Kapa, S., Yao, X., Lopez-Jimenez, F., Mohan, T.L., Pellikka, P.A., Carter, R.E., Shah, N.D., Friedman, P.A., Noseworthy, P.A. (2019). Prospective validation of a deep learning electrocardiogram algorithm for the detection of left ventricular systolic dysfunction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 30(5), pp. 668–674. doi:10.1111/jce.13889
- Baker, B. (2007). Delta-sigma ADCs in a nutshell. *EDN*. Ανάκτηση από https://www.rpi.edu/dept/ecse/rta/LMS/Delta-Sigma_ADCs.pdf
- Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Christofilakis, V., Chronopoulos, S.K., Kostarakis, P., Varotsos, P.A., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K. (2021). Remote sensing natural time analysis of heartbeat data by means of a portable photoplethysmography device. *International Journal of Remote Sensing*, 42(6), pp. 2292-2302. doi:10.1080/2150704X.2020.1847351
- Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Varotsos, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Bechlioulis, A., Michalis, L.K., Naka, K.K. (2019). A Prototype Photoplethysmography Electronic Device that Distinguishes Congestive Heart Failure from Healthy Individuals by Applying Natural Time Analysis. *Electronics*, 8(11), p. 1288. doi:10.3390/electronics8111288
- Baldoumas, G., Peschos, D., Tatsis, G., Votis, C.I., Chronopoulos, S.K., Christofilakis, V., Kostarakis, P., Sarlis, N.V., Skordas, E.S., Naka, K.K., Bechlioulis, A. (2018). Comparison of the R-R intervals in ECG and Oximeter signals to be used in complexity measures of Natural Time Analysis. 7th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies (MOCAST). doi:10.1109/MOCAST.2018.8376587
- Battineni, G., Chintalapudi, N., & Amenta, F. (2020). Comparative Machine Learning Approach in Dementia Patient Classification using Principal Component Analysis. *12th International*

- Conference on Agents and Artificial Intelligence*, (pp. 780-784).
doi:10.5220/0009096907800784
- Bauer, A., Barthel, P., Schneider, R., Ulm, K., Müller, A., Joeinig, A., Stich, R., Kiviniemi, A., Hnatkova, K., Huikuri, H., Schömig, A., Malik, M., Schmidt, G. (2009). Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J.*, 30(5), pp. 576-83.
doi:10.1093/eurheartj/ehn540
- Bigger, J., Fleiss, J., Steinman, R., Rolnitzky, L., Schneider, W., & Stein, P. (1995). RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*, 91(7), pp. 1936-43.
doi:10.1161/01.cir.91.7.1936
- BioRadio Guide, glneurotech. (2017). *BioRadio-User-Guide*. Ανάκτηση από REF No. 392-0050 Rev F, DCO G414: <https://www.glneurotech.com/wp-content/uploads/2020/05/392-0050-Rev-F-BioRadio-User-Guide.pdf>
- Boonman-de Winter, L., Rutten, F., Cramer, M., Landman, M., Zuithoff, N., Liem, A., & Hoes, A. (2015). Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Heart Fail.*, 17(2), pp. 187–195. doi:10.1002/ejhf.216
- Boron, W., & Boulpaep, E. (2016). *Medical Physiology* (3 εκδ.). Elsevier.
- Castaneda, D., Esparza, A., Ghamari, M., Soltanpur, C., & Nazeran, H. (2018). A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. *International journal of biosensors & bioelectronics*, 4(4), pp. 195-202.
doi:10.15406/ijbsbe.2018.04.00125
- Chavan, M., Agarwala, R., & Uplane, M. (2008). Comparative Study of Chebyshev I and Chebyshev II Filter used For Noise Reduction in ECG Signal. *International Journal of Circuits, Systems and Signal Processing*, 2(1).
- Cooper, J. K. (1986). Electrocardiography 100 years ago. Origins, pioneers, and contributors. *The New England journal of medicine*, 315(7), pp. 461-464. doi:10.1056/nejm198608143150721
- Cortes, C., & Vapnik, V. (1995). Support-vector networks. *Machine Learning*, 20(3), pp. 273–297.
doi:10.1007/BF00994018
- Dziuda, Ł., & Skibniewski, F. (2014). A new approach to ballistocardiographic measurements using fibre Bragg grating-based sensors. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 34(2), pp. 101-116. doi:10.1016/j.bbe.2014.02.001
- Fahey, T., Jeyaseelan, S., McCowan, C., Carr, E., Goudie, B.M., Pringle, S.D., Donnan, P., Sullivan, F., Struthers, A. (2008). Diagnosis of left ventricular systolic dysfunction (LVSD): Development and validation of a clinical prediction rule in primary care. *Family practice*, 24(6), pp. 628–635. doi:10.1093/fampra/cmm055
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recogn. Letter*, 27(8), pp. 861–874.
doi:10.1016/j.patrec.2005.10.010
- Fukui, T., Parker, K.H., Yamaguchi, T. (2012). *Pulse wave propagation in large blood vessels based on fluid-solid interactions methods* (Vol. 12). Bentham Science Publishers Ltd.
doi:10.2174/978160805295011201010460

- Gallagher, J., McCormack, D., Zhou, S., Ryan, F., Watson, C., McDonald, K., & Ledwidge, M. (2019). A systematic review of clinical prediction rules for the diagnosis of chronic heart failure. *ESC Heart Fail.*, 6(3), pp. 499–508. doi:10.1002/ehf2.12426
- Ganesan, P., Sterling, M., Ladavich, S., Ghoraani, B. (2016). Computer-Aided Clinical Decision Support Systems for Atrial Fibrillation. Στο *Computer-aided Technologies - Applications in Engineering and Medicine*. doi:10.5772/65620
- Goldberger A.L, Amaral L.A, Glass L, Hausdorff J.M, Ivanov P.C, Mark R.G, Mietus J.E, Moody G.B, Peng C.K, Stanley H.E. (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101(23), pp. 215-220. doi:10.1161/01.cir.101.23.e215
- Goldberger, A., Goldberger, Z., & Shvilkin, A. (2018). *Goldberger's Clinical Electrocardiography. A Simplified Approach* (9 ed.). Elsevier.
- Guerreiro, J., Lourenco, A., & Fred, A. (2013). A Biosignal Embedded System for Physiological Computing. doi:10.13140/2.1.4596.0481
- Hand, D., & Till, R. (2004). A Simple Generalisation of the Area Under the ROC Curve for Multiple Class Classification Problems. *Machine Learning*, 45, pp. 171–186. doi:10.1023/A:1010920819831
- HC-05, ITEad. (2018). Serial Port Bluetooth Module (Master/Slave) : HC-05. Ανάκτηση από <https://www.itead.cc/serial-port-bluetooth-module-master-slave-hc-05.html>
- Hmood, A., & Abd, R. (2015). *Rajooj's Clinical EKG* (Τόμ. 4). BM-Publisher Inc.
- Hua, Z., Chen, C., Zhang, R., Liu, G., & Wen, W. (2019). Diagnosing Various Severity Levels of Congestive Heart Failure Based on Long-Term HRV Signal. *Applied Sciences*, 9(12), p. 2544. doi:10.3390/app9122544
- Huang, C., Chambers, D., Matthews, G. (2019). *Basic Physiology for Anaesthetists* (2 ed.). Cambridge University Press.
- Innovus. (2020). Ανάκτηση από <https://www.innovus.co.za/success-stories-base-1/sensicardiac-shazam-for-south-african-hearts.html>
- Jacques, M., Bakker, D., & Harold, M. (2006). Continuous and Discontinuous Propagation in Heart Muscle. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, pp. 567-573. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00367.x
- Jahmunah V., Oh, S.L., Wei J.K.E., Ciaccio E.J., Chua K., San T.R. (2019). Computer-aided diagnosis of congestive heart failure using ECG signals-A review. *Physica Medica*, 62, pp. 95–104. doi:10.1016/j.ejmp.2019.05.004
- Jeyhani, V., Mahdiani, S., Peltokangas, M., & Vehkaoja, A. (2015). Comparison of HRV Parameters Derived from Photoplethysmography and Electrocardiography Signals. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 5952–5955. doi:10.1109/embc.2015.7319747
- Kavsoglu, A., Polat, K., & Bozkurt, M. (2016). An innovative peak detection algorithm for photoplethysmography signals: an adaptive segmentation method. *Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences*, 24(3), pp. 1782-1796. doi:10.3906/elk-1310-177

- Kwon, J., Kim, K.H., Jeon, K.H., Kim, H.M., Kim, M.J., Lim, S.M., Song, P.S., Park, J., Choi, R.K., & Oh, B.H. (2019). Development and Validation of Deep-Learning Algorithm for Electrocardiography-Based Heart Failure Identification. *Korean circulation journal*, 49(7), pp. 629–639. doi:10.4070/kcj.2018.0446
- Malik, M., J. Thomas Bigger, A. John Camm, Robert E. Kleiger, Alberto Malliani, Arthur J. Moss, & Peter J. Schwartz. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93(5), pp. 1043-1065. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043
- Malpas SC. (2002). Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 282(1), pp. H6-H20. doi:10.1152/ajpheart.2002.282.1.H6
- Max30100, M. I. (2014). *Pulse Oximeter and Heart-Rate Sensor IC for Wearable Health*. Ανάκτηση από <https://datasheets.maximintegrated.com/en/ds/MAX30100.pdf>
- Merchant, F.M., Ikeda, T., Pedretti, R.F., Salerno, U., Chow, T., Chan, P. S., Bartone, C., Hohnloser, S. H., Cohen, R. J., & Armondas, A. A. (2012). Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm.*, 9(8), pp. 1256-1264. doi:10.1016/j.hrthm.2012.03.014
- Michael, S., & McGrath, A. (2015). Understanding the ECG. Part 1: Anatomy and physiology. *British Journal of Cardiac Nursing*, 10(11). doi:10.12968/bjca.2015.10.11.548
- Mohan , P., Nisha, A., Nagarajan, V., & Jothi, E. (2016). Measurement of arterial oxygen saturation (SpO2) using PPG optical sensor. *International Conference on Communication and Signal Processing (ICCSP)*, (pp. 1136-1140). doi:10.1109/ICCSP.2016.7754330
- MSOP-8EVM, Texas Instruments. (2016). MSOP-8EVM and MSOP-8EVM-PDK. *SBAU140A*.
- Ngai-Shing Mok. (2012). *ECG in Diagnosis, Prevention and Treatment of Sudden Cardiac Death*. Ανάκτηση από Dept of Medicine & Geriatrics Princess Margaret Hospital Hong Kong: http://www.hkscm.org/images/stories/Interhospitalmeeting/Tutorials/CCM%20Tutorial_Dr.%20MokNS_ECG%20in%20SCD.pdf
- Opie, L. H. (2004). *Heart physiology : from cell to circulation* . Lippincott Williams & Wilkins.
- Our World Data Greece*. (2017). Ανάκτηση από <https://ourworldindata.org/grapher/share-of-deaths-by-cause?country=~GRC>
- Our World Data World*. (2017). Ανάκτηση από https://ourworldindata.org/grapher/share-of-deaths-by-cause?country=~OWID_WRL
- Pan J., & Tompkins W. J. (1985). A Real-Time QRS Detection Algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-32(3), pp. 230-236. doi:10.1109/TBME.1985.325532
- Pan, W., He, A., Feng, K., Li, Y., Wu, D., & Liu, G. (2019). Multi-frequency components entropy as novel heart rate variability indices in congestive heart failure assessment. *IEEE Access*, 7, pp. 37708–37717.
- Park, S., Goo, J. M., & Jo, C. (2004). Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve: Practical Review for Radiologists. *Korean journal of radiology*, 5(1), pp. 11-18. doi:10.3348/kjr.2004.5.1.11

- Pinheiro, E., Postolache, O., & Girão, P. (2010). Theory and Developments in an Unobtrusive Cardiovascular System Representation: Ballistocardiography. *The Open Biomedical Engineering Journal*, 4, pp. 201-216. doi:10.2174/1874120701004010201
- Pinheiro, N., Couceiro, J., Henriques, J., Muehlsteff, I., Quintal, L., Goncalves, & Carvalho, P. (2016). Can PPG Be Used for HRV Analysis? *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 2945–2949. doi:10.1109/embc.2016.7591347
- Prolific Technology Inc. (2019). *PL23XX_Prolific_Driver*. Ανάκτηση από Prolific Technology Inc.: http://www.prolific.com.tw/US/ShowProduct.aspx?p_id=225&pcid=41
- Radhi, A. (2011). Design And Implementation of Pulse Oximetry Based Computer System. *Journal of Al-Ma'moon College*, 17, pp. 171-182.
- Ren, L., Koo, Y., Wang, H., Wang, Y., Liu, Q., & Fathy, A. (2015). Noncontact Multiple Heartbeats Detection and Subject Localization Using UWB Impulse Doppler Radar. *IEEE Microwave and Wireless Components Letters*, 25(10), pp. 690–692. doi:10.1109/LMWC.2015.2463214
- Roalfe, A.K., Mant, J., Doust, J.A., Barton, P., Cowie, M.R., Glasziou, P., Mant, D., McManus, R.J., Holder, R., & Deeks, J.J. (2012). Development and initial validation of a simple clinical decision tool to predict the presence of heart failure in primary care: The MICE (male, infarction, crepitations, edema) rule. *European Journal of Heart Failure*, 14(9), pp. 1000–1008. doi:10.1093/eurjhf/hfs089
- Rodés-Cabau, J., Ellenbogen, K., Krahn, A., Latib, A., Mack, M., Mittal, S., Muntané-Carol, G., Nazif, T., Sondergaard, L., Urena, M., Windecker, S., & Philippon, F. (2019). Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *American College of Cardiology*, 74(8), pp. 1086-1106. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.014
- Sarlis N. V., Christopoulos S.-R. G. & Bemplidaki M. M. (2015). Change ΔS of the entropy in natural time under time reversal: Complexity measures upon change of scale. *EPL*, 109, p. 18002. doi:10.1209/0295-5075/109/18002
- Sedghamiz, H. (2014). Matlab Implementation of Pan Tompkins ECG QRS detector. *mathworks*. doi:10.13140/RG.2.2.14202.59841
- Simon, S. (1996). *The Heart: Our Circulatory System*. HarperCollins.
- Stecker E.C., Vickers C., Waltz J., Socoteanu C., John B.T., Mariani R., McAnulty J.H., Gunson K., Jui J., & Chugh S.S. (2006). Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol.*, 47(6), pp. 1161-1166. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.045
- Tarvainen, M., Niskanen, J., Lipponen, J., Ranta-Aho, P., & Karjalainen, P. (2014). Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*, 113(1), pp. 210-220. doi:10.1016/j.cmpb.2013.07.024
- Texas Instruments. (2012). Ads1293evm user's guide (rev. b),. *SNAU138*.
- Texas Instruments. (2014). ADS1293 Low-Power, 3-Channel, 24-Bit Analog Front-End for Biopotential Measurements. *SNAS602C*.
- Texas Instruments. (2015). ADS129x Low-Power, 8-Channel, 24-Bit Analog Front-End for Biopotential Measurements. *SBAS459K*.

- Texas Instruments. (2016). ADS1298RECG-FE ECG Front-End Performance Demonstration Kit. *SBAU181B*.
- Tripathy, R., Paternina, M., Arrieta, J., Zamora-Méndez, A., & Naik, G. (2019). Automated detection of congestive heart failure from electrocardiogram signal using Stockwell transform and hybrid classification scheme. *Comput. Methods Prog. Biomed*, 173, pp. 53–65. doi:10.1016/j.cmpb.2019.03.008
- Varotsos, P. A., Sarlis, N. V., Skordas, E. S., & Lazaridou, M. S. (2005). Natural entropy fluctuations discriminate similar-looking electric signals emitted from systems of different dynamics. *Physical Review E* 71, p. 011110. doi:10.1103/PhysRevE.71.011110
- Varotsos, P., Sarlis, N., & Skordas, E. (2001). Spatio-temporal complexity aspects on the interrelation between Seismic Electric Signals and Seismicity. *Practica of Athens Academy*, 76, pp. 294–321.
- Varotsos, P., Sarlis, N., & Skordas, E. (2002). Long-range correlations in the electric signals that precede rupture. *Physical Review E*, 66(1), p. 011902. doi:10.1103/PhysRevE.66.011902
- Varotsos, P., Sarlis, N., Skordas, E., Lazaridou, M. (2007). Identifying sudden cardiac death risk and specifying its occurrence time by analyzing electrocardiograms in natural time. *Appl. Phys. Lett.* 91, p. 064106. doi:org/10.1063/1.2768928
- Vila, J., Palacios, F., Presedo, J., Fernandez-Delgado, M., Felix, P., & Barro, S. (1997). Time-frequency analysis of heart-rate variability. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 16(5), pp. 119–126. doi:10.1109/51.620503
- Wang, L., & Zhou, X. (2019). Detection of Congestive Heart Failure Based on LSTM-Based Deep Network via Short-Term RR Intervals. *Sensors (Basel)*, 19(7), p. 1502. doi:10.3390/s19071502
- Ward, J., & Wattier, B. (2011). Technology for Enhancing Chest Auscultation in Clinical Simulation. *Respiratory care*, 56(6), pp. 834–845. doi:10.4187/respcare.01072
- Wessel, N., Malberg, H., Bauernschmitt, R., & Kurths, J. (2007). Nonlinear Methods of Cardiovascular Physics and their Clinical Applicability. *I. J. Bifurcation and Chaos*, 17(10), pp. 3325–3371. doi:10.1142/S0218127407019093
- Yamamoto, K., Burnett, J. J., Bermudez, E., Jougasaki, M., Bailey, K., & Redfield, M. (2000). Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J. Card. Fail.*, 6(3), pp. 194–200. doi:10.1054/jcaf.2000.9676
- Zhang, H. (2020). Heartbeat Monitoring with an Mm-wave Radar Based on Deep Learning: A Novel Approach for Training and Classifying Heterogeneous Signals. *Remote Sensing Letters*, 11(11), pp. 993–1001. doi:10.1080/2150704X.2020.1809735
- Zhiling, X., & Bhavani, S. K. (2012). Pulse oximetry and capnography. In C. Vacanti, S. Segal, P. Sikka, & R. Urman, *Essential Clinical Anesthesia* (pp. 186–190). Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511842306.028
- Zou, K., O'Malley, A., & Mauri, L. (2007). Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 115(5), pp. 654–657. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594929

Κάκουρος, Ν., & Κάκουρος, Σ. (2015). Κλινική εξέταση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*, 56(2), σσ. 146-162.

Κουτσούρης, Δ., Πρέντζα, Α., & Παυλόπουλος, Σ. (2003). *Εισαγωγή Στη Βιοϊατρική Τεχνολογία και Ανάλυση Ιατρικών Σημάτων*. Αθήνα: Εκδόσεις Τζιόλα.

ΠΛΗΘΟΣ ΑΝΑΦΟΡΩΝ: 85