

**PhD Theses**

**TECHNICAL PITFALLS OF HEART RATE  
VARIABILITY ANALYSIS**

**Laszlo Hejjel, MD**

**University of Pecs, Medical Faculty  
Heart Institute  
Department of Experimental Surgery**

**Program director and tutor: Elizabeth Roth, MD, MSc**

**Pecs, 2005**

## 1. Introduction

Recent developments in computer sciences and digital signal processing have facilitated the expansion of heart rate variability (HRV) analysis both in research and clinical fields. Before this time (and in most cases even today) the physiological parameters were specified by a single measurement or by averaging some measurements, and the information carried by their fluctuation was lost. In normal conditions the beat-to-beat variation of the heart rate comes from the momentary summing of sympathetic and parasympathetic effects on the sinus node. Due to the extensive associations of the autonomic nervous system, vegetative, somatic and psychical influences are integrated in the heart rate and its variability. Several factors affect HRV such as posture, respiration frequency, age, gender, physical or mental load, pain, numerous disease conditions, and different drugs. The altered HRV has prognostic value in various diseases: acute myocardial infarction, coronary artery disease, congestive heart failure, diabetic neuropathy, hypertension, dilatative cardiomyopathy, etc.; it can predict acute cardiovascular events like ventricular tachyarrhythmias; and it may be applied in stress assessment: e.g. quantifying the operative strain of the surgeon. HRV measurement also has consequences in the investigation of physiological and pathological autonomic regulation.

Besides methodical and biological pitfalls, there are many technical hitches in data acquisition, signal conditioning, processing and presentation; those can be resulted in inaccurate HRV analysis. Additionally, environmental or intrinsic noises/interferences may be present, further impairing the measures of HRV. Eliminating or minimizing above traps can assure the reliable evaluation of HRV, and may contribute to the liquidation of present misunderstanding in the area of HRV analysis.

The latest comprehensive methodical recommendation for HRV analysis was published in 1996 (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Circulation*, 1996, 93: 1043-1065). Currently this article is respected as one of the most frequently cited paper in *Circulation* (<http://circ.ahajournals.org/reports/mfc1.dtl>), however, it should be verified in the light of recent technical improvements and the existing ambivalent results in this field. The Task Force precisely covers the duration of the ECG recording, the upper corner frequency of the ECG amplifier, the sampling rate (digitization), validating the equipment with fully reproducible signal with exactly known HRV parameters, standardization of several time and

frequency domain measures, and interpretation of the results, besides the underlying physiopathology and possible clinical implications. According to the recommendation, the upper-band frequency cutoff lower than about 200 Hz may create a jitter in the recognition of the QRS fiducial point, causing a measuring error of RR-intervals. However, higher corner frequency may retain more noise in the ECG record also resulting in erroneous RR-interval detection. The ubiquitous power line interference itself or its intended suppression by notch-filters also can flutter the ECG fiducial point. Poor quality digital records due to low sampling rate also may yield inaccurate measurements, on the other hand, unnecessarily fast sampling results in extreme memory usage, processing time and elevated production costs. There is an inconsistency in the cited Task Force suggesting about 200 Hz analog upper cutoff and 250-500 Hz sampling frequency without interpolation. According to Nyquist's sampling theorem the sampling frequency must be at least twice the highest frequency component of interest in the analog signal.

Present investigation examines the actions of different upper and lower corner frequencies of the amplifier, analog power line notch filtering and various sampling rates on the accuracy and precision of RR-interval detection and HRV parameters in uncorrupted and contaminated ECG signals via computer simulation.

## **2. Aims**

- 2.1.** Construct an accurate system for ECG recording and HRV analysis including hardware and software
- 2.2.** Develop a precisional ECG signal generator and analyzer for RR-interval measurement
- 2.3.** Build analog low pass, high pass and notch filters to be evaluated
- 2.4.** Develop special software for the simulation and evaluation of sampling error at different rates
- 2.5.** Analyze the exactness of RR-interval detection in uncorrupted and noise-contaminated artificial ECG records before and subsequent to high and low pass filtering at different corner frequencies
- 2.6.** Analyze the exactness of RR-interval detection in uncorrupted and AC interference-contaminated artificial ECG records before and subsequent to notch filtering
- 2.7.** Investigate the effects of various sampling rates on the accuracy and precision of RR-interval recognition in ECG samples with different variability

## **3. Methods**

### **3. 1. The system for HRV analysis**

The author's first computer-interfaced,  $\mu$ A741-based ECG amplifier was constructed in 1998. The signal was digitized at 500 Hz with a SoundBlaster-16 sound card programmed in Borland Pascal and Assembly. The need of an easy-going system was recognized during the initial HRV-measurements, however it was achieved in 2002: a good-quality single-channel amplifier with the INA114 integrated circuit (Burr-Brown Corporation, Tucson, AZ) was born with a frequency transfer of 0.5 to 300 Hz. Digitization occurs at 1 kHz and 12 bit resolution by the ADC-42 analog to digital converter (Pico Technology Ltd., St. Neots, UK) with a notebook computer assuring a portable system. The fully Windows-based ECG-recorder (ECGRec 1.0), interactive RR-interval detector (ECGRdet 2.0) and HRV-analyzer (Varian 1.1) software were written in Delphi by the author. The equipment showed 1 ms maximal error of RR-interval detection during the test performed with the ECG signal generator (see at 3. 2.), which is comparable to the sampling error at 1 kHz. Besides acquiring human ECG-samples for further simulation and investigation, there are numerous projects in preliminary stage with the recent ECG-system.

The intelligent RR-interval detector assures digital filtering (moving average, 50 Hz notch, derivative, and 15-40 Hz band pass); direct ECG-peak recognition, detection of the first zero-crossing after the positive peak, the positive peak, negative peak, or their midpoint in the filtered signal; setting the trigger limits of amplitude or RR-interval ( $\pm 30$ , 25, 20, and 15% of the latest accepted interval); visual check and cutting of the tachogram.

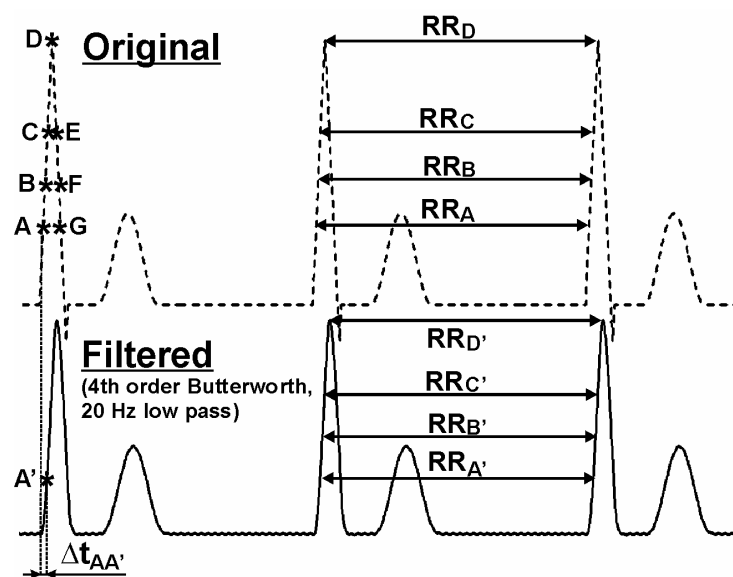
The HRV-analyzer gives the mean, minimum and maximum RR-interval, the standard deviation (SDNN), relative mean or coefficient of variation ( $CV=SDNN/\text{mean}$ ), root mean square of successive RR-interval differences (RMSSD), and the percentage of RR-interval differences greater than 50 ms (pNN50) in the time domain; fast Fourier transformation (FFT) and its derived standard parameters; Lorentz-plot and its derivated parameters; and an RR-interval histogram with its numeric parameters.

### **3. 2. The ECG signal generator and the analyzer**

The signal generator (ECGSim 1.0) was built on the DaqBoard2000 factory-calibrated data acquisition card (IOTech Inc., Cleveland, OH). The artificial ECG record is synthesized off-line from a single heart cycle template and a tachogram; both of them can be loaded from

existing files or defined in the software considering the recommendations of the Association of the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI). Adding a given amplitude of Gaussian (electromyography) noise, 50/60 Hz sine wave (AC interference), sine wave of 5 Hz (motion artefact), and 0.5 Hz sine wave (breathing artefact) or their arbitrary combination is also possible. The generated signal is stored on hard disk and played back with a gain of 1000 using DMA (Direct Memory Access) for continuous high-speed data transfer at 10 kHz digital to analog conversion and 16 bit resolution. The signal before and subsequent to the actual analog filter circuit was digitized at 1 kHz per channel, 16 bit and stored on hard disk by DMA. These latest files containing both channels were further investigated.

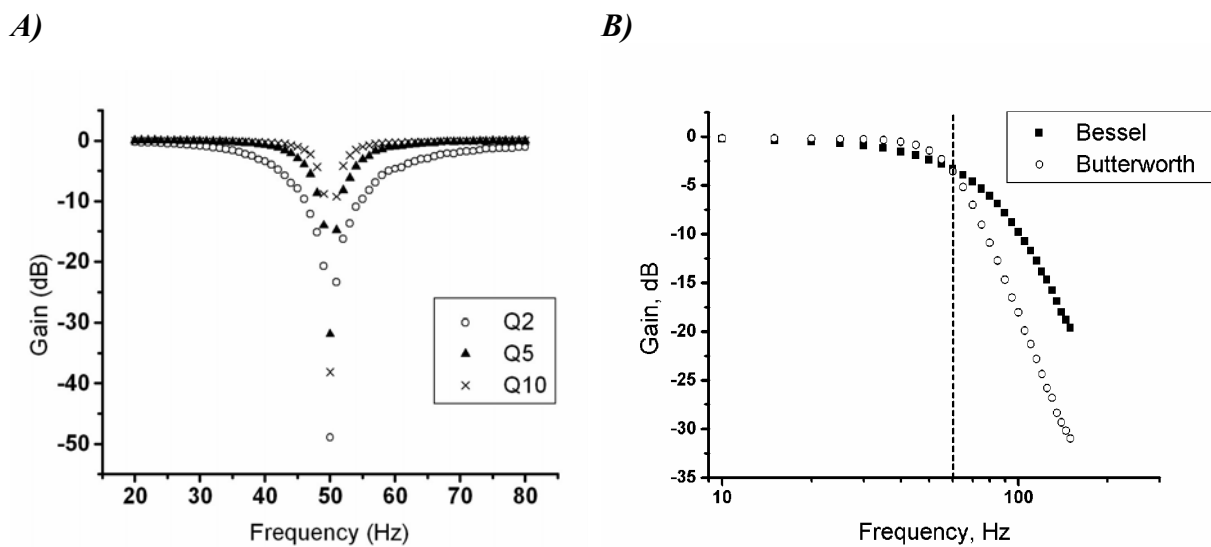
The analyzer software (ECGAn 1.0) works simultaneously on the two channels: automatically detects the peaks (local maxima), and finds the 2/3, 1/2 and 1/3 height of the peak amplitude on both the ascending and descending slopes of the ventricular complexes. The distance between these 7 reference points (RR-intervals, see *Fig. 1*) or their position relative to the equivalent points of the original signal were allocated and visually checked.



*Fig. 1. Detecting the 7 reference points by the analyzer software: the peak (D) and the 1/3, 1/2, and 2/3 amplitude on both the ascending (A, B, C) and descending (E, F, G) slopes of the ventricular complexes. The RR-intervals given by the distance of the pairs of these 7 points or their timing difference were analyzed.*

### 3. 3. The analog filters

Analog high pass, low pass and notch filters were assembled using the UAF42 monolithic universal active filter block (Burr-Brown Corporation, Tucson, AZ) tuned by external components calculated by the Filter42 software provided by the manufacturer. The circuit was built on a solderless breadboard (Type 4, Conrad Electronic, Germany). It was shielded by a grounded metal box and powered from the  $\pm 15$  V outputs of the DaqBoard2000 card. See frequency responses on *Fig. 2*. Filter characteristics are specified in 3. 5. and 3. 6.



*Fig. 2. A) Frequency response of the 50 Hz notch filters with  $Q=2, 5$  and  $10$ . B) Frequency response of the 4<sup>th</sup> order Bessel and Butterworth low pass filters at 60 Hz (logarithmic scale)*

### 3. 4. Software for the simulation and evaluation of digitization error

The sampling error (SE) comes from the discretization at finite time resolution (sampling interval – SI) in the digitized signal. This software – Samplerr 1.0, also developed by the author – models the SE by adding a uniformly distributed random series in the range of  $-0.5*SI \leq SE \leq 0.5*SI$  to the supposed R-fiducial point of the “original” tachogram. The original tachogram can be loaded from a .dat file (e.g. real human tachogram) or synthesized in the program (Gaussian random, uniformly distributed random, sinusoid at a given frequency, logistic or any of them mixed with a given frequency sine wave at a certain phase shift and amplitude). The original tachogram shifted to a known mean (e.g. 800 ms), skewed (shrink or stretch) to standard deviations of a given range (e.g. 5-30 ms in steps of 5 ms) are

the adjusted tachograms (n=6), those are “resampled” at SI in the chosen range (e.g. 1-10 ms in 1 ms steps). The resampling may be repeated several times (e.g. 15) resulting in  $6 \times 10 \times 15 = 900$  resampled-adjusted tachograms in our example. Separately for all repetitively resampled group (from each 15-element set), the mean, standard deviation, relative accuracy error ( $RAE = (X_{\text{mean}} - X_{\text{true}}) / X_{\text{true}}$ ) and relative precision error ( $RPE = SD / X_{\text{mean}}$ ), are computed automatically from the mean RR-interval, SDNN, RMSSD and the pNN50 of the resampled-adjusted tachograms and compared to the same parameters of the original, nominally uncorrupted tachograms. The output of the program can be checked in a text box or saved as .dat file for further processes.

### **3. 5. Testing the effects of different high and low pass filtering**

The ECGSim 1.0 (3. 2.) generated the augmented ECG signal consisting of 21 cycles (giving 20 RR-intervals) with the following parameters: Rs-amplitude=4 V, T-amplitude=1.2 V, RT=350 ms, Rs=65, 85 or 115 ms (ventricular complex duration, VCD), T=180 ms. The T-wave was formed by a sine wave instead of a semicircle in order to avoid uncharacteristic abrupt changes at the T-wave boundaries and consecutive spike formation after high pass filtering. The RR-interval was set to 803 ms, in order to prevent synchronization of the ECG signal and AC interference (20 ms period) in the corrupted series. Besides sterile records, power line interference- (added 50 Hz sine wave with 25% or 50% peak-to-peak amplitude of ventricular complex amplitude) and Gaussian noise- (electromyography artefact, 10%, 25%, and 50% rms amplitude of ventricular complex amplitude) corrupted records were investigated.

Filtering was performed by 2<sup>nd</sup> order Butterworth high pass at 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 and 10 Hz; and 4<sup>th</sup> order Bessel and Butterworth at 20, 40, 60, 80 and 100 Hz low pass frequencies. The Bessel filter has excellent pulse response due to its inherent flat group delay in the pass band, while the Butterworth filter has the flattest pass band magnitude response and steeper attenuation beyond the cutoff frequency. (Technical details in 3. 3.)

The mean $\pm$ SD and maxima were calculated individually from the (1) absolute phase shift of the 7 predefined points of the ventricular complexes, and (2) from the reduction in peak amplitude. The mean $\pm$ SD of the measured RR-intervals and the maximum deviation from the nominal 803 ms were computed also by the analyzer software (3. 2.).

### **3. 6. Testing the effects of AC notch filtering**

Predefined ECG templates (Rs-amplitude=4 V, T-amplitude=1.2 V, RT=350 ms, Rs=65, 85 or 115 ms, T=180 ms) were repeated ten times at 803 ms. AC interference was represented by adding 5%, 10%, 25% and 50% peak-to-peak amplitude 50 Hz sine wave (3. 2.). The above mentioned 7 points of the ventricular complexes were found and manually checked. The mean, SD and maximal deviation from the corresponding point of the uncorrupted ECG were computed before and subsequent to notch filtering (3. 2.). The 50 Hz band rejection was tuned with filter Q=2, 5 and 10 (3. 3.).

### **3. 7. Effects of the sampling rate on the time domain parameters**

Two 375-element high-quality ECG tracings derived from a healthy volunteer and a cardiovascular high-risk, diabetic patient with significantly reduced HRV were shifted to a mean of 800 ms and stretched (or shrunken) to standard deviations of 5-120 ms in 5 ms steps with the 3. 4. software. All adjusted tachograms were “resampled” at 1-10 ms in 1 ms steps, ten times repetitively at each sampling rate. The mean, standard deviation, RAE and RPE were calculated from the mean RR-interval, SDNN, RMSSD and the pNN50.

## **4. Results**

### **4. 1. Testing the effects of different high and low pass filtering**

High pass filtering up to 0.5 Hz of the uncorrupted signal does not result in significant changes in the ECG morphology. At 1 Hz and 2 Hz corner frequency, considerable alterations befall present, at 5 Hz and 10 Hz cutoff the ECG signal is unrecognizable, however, the error of RR-interval detection remains within 1 ms with the applied algorithm.

Low pass filtering of the uncorrupted ECG signal (*Fig. 3 A*) causes a slight amplitude reduction. The phase delay depends on the cutoff frequency (20 Hz: 12-19 ms, 100 Hz: 4-5 ms), the reference point of the ventricular complex (ascending slope: 4-14 ms, peak: 5-15 ms, descending slope: 4-20 ms), the type of the filter (on the peak, at 20 Hz, Bessel: 17 ms, Butterworth: 14-15 ms), and in a lesser amount on the VCD (65 ms: 4-19 ms, 115 ms: 4-20 ms). The RR-interval detection remains within 1 ms accuracy error due to the constant phase shift of the ventricular complex within a tachogram at both types of filters.



Power line interference corruption proportionally alters the reliability of heart rate detection. At 25% or 50% interference, the peak is the most sensitive point (maximum divergence from the nominal 803 ms: 13 ms and 16 ms, respectively), the slopes are somewhat more resistant (maximum difference: 10 ms and 14 ms, respectively).

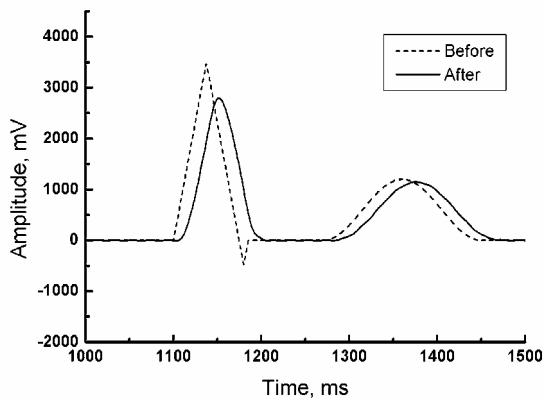
Bessel or Butterworth filtering at 40 Hz does not considerably recover the accuracy of rate detection. Bessel filtering of the 50% interference series at 20 Hz reduces the maximum error to 7 ms at the peak, whereas down to 2 ms on the slopes. Butterworth filtering at 20 Hz cutoff decreases the maximum difference to 12 ms at the peak, and 7 ms on the slopes.

Bessel filtering of the 25% interference series at 20 Hz low pass results in a maximum deviation of 3 ms on the peak, and 1 ms on the slopes. Applying a 20 Hz Butterworth filter reduces the error to 8 ms at the peak and 3 ms on the slopes.

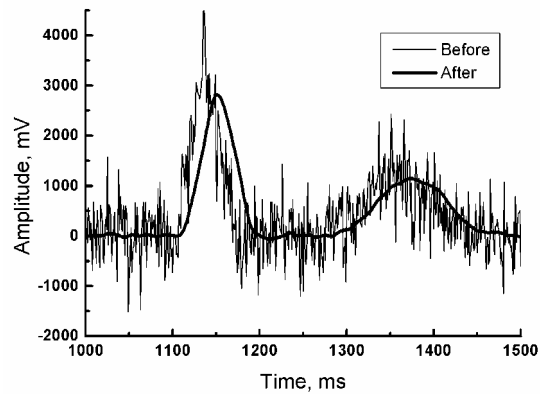
Gaussian noise contamination causes unpredictable rate detection error independently of the chosen reference point. The 10% noise results in 3-10 ms maximum RR-interval differences from the nominal 803 ms. After passing through the low pass filter, this is reduced to 0-1 ms at every corner frequencies and both type of filters. The 25% rms amplitude noise causes 6-26 ms error that is reduced to 1-2 ms at 20-40 Hz low pass (see *Fig. 3 B*), while 1-3 ms at 60-100 Hz cutoff. The 50% Gaussian noise gives 10-34 ms deviations. 20-40 Hz low pass is associated with 1-4 ms error, while it is 2-6 ms at 60-100 Hz corner frequency.

The Bessel filter shows superior performance in the suppression of AC interference related errors at either 25 or 50% amplitude of the interference (probably due to its smoother impulse response), whilst there is no significant difference between the Bessel and Butterworth filters in reducing heart rate detection errors due to Gaussian noise.

**A) Uncorrupted**



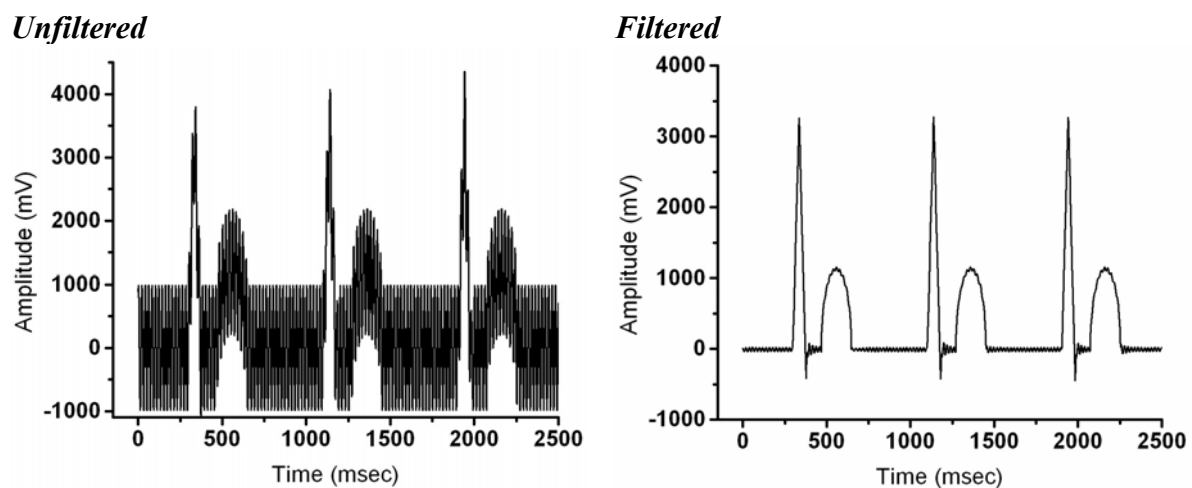
**B) 25% rms amplitude Gaussian noise**



*Fig. 3. Filtering uncorrupted (A, dashed line) and 25% rms amplitude Gaussian noise contaminated (B) ECG signal with 4<sup>th</sup> order 20 Hz low pass Butterworth response.*

## 4. 2. Testing the effects of AC notch filtering

The notch filtering of uncorrupted ECG records does not result in RR-interval detection error greater than 1 ms, which is comparable to the theoretical sampling error at 1 kHz. AC interference contamination proportionally to its amplitude distorts the ECG and alters the accuracy of reference point localization: 5% interference amplitude: 2 ms, 10%: 4 ms, 25%: 8 ms, and 50%: 14 ms, which is consistently restored by notch filtering at any filter Q with a minimal error ( $\leq 1$  ms on the ascending slope and peak, see *Fig. 4*). The accuracy of peak detection without filtering is maintained up to 10% interference within 1 ms error. The wider the VCD, the more sensitive the RR-interval detection to mains interference, however this difference is not remarkable.



*Fig. 4. Notch filtering ( $Q=5$ ) the power line interference corrupted (50% of ventricular complex amplitude) ECG record.*

## 4. 3. Effects of the sampling rate on the time domain parameters

The RAE and RPE of the mean RR-interval were below 0.1% at every sampling interval and in both healthy and high-risk series.

The RAE of the SDNN for the healthy and high-risk group showed identical trends due to the equal adjustment of this parameter. The smaller is the nominal SD, the higher are the RAE and RPE of SDNN. The RAE exceeded 1% at 2 ms SI, 5% at 4 ms SI, and 30% at 10 ms SI in the series with nominal SD=5 ms. Over 35 ms nominal SD, the RAE remained below 1% even at 10 ms SI. The RPE of SDNN exceeded 1% at SI of 7 ms, and 2% was not reached in the examined range.

The RAE of RMSSD was as high as 225.2% in the lowest variability tachograms at SI=10 ms. In the 5 ms nominal SD tachogram from the high-risk patient, SI of 1, 2 or 4 ms

resulted in RAE of 4.8%, 18.1% and 54.3%, respectively. Resampling the 15 ms adjusted SD series from the high risk patient at 1, 2, 4 or 10 ms SI, the RAE of RMSSD equalled 0.7%, 2.5%, 7.8% and 45.1%, respectively. The RPE of RMSSD was below 5% in the entire observation. The different trend in the RMSSD in spite of the same nominal SD reflects a more decreased beat-to-beat variability relative to the overall variability in the tachograms based on the high-risk patient.

The RAE of pNN50 was 16% for the healthy group, and nearly 50% for the high-risk group even at SI of 1 ms. The RPE showed poor precision: it was above 200%. The pNN50 has worse statistical properties, as the threshold of 50 ms gives pNN50 a discrete nature, which makes it extremely sensitive to noises.

## **5. Conclusions**

A frequency band pass of 0.5-20 Hz may be sufficient in the ECG amplifier used for exclusively HRV analysis, which preserves ECG morphology, and improves the accuracy and precision of heart rate detection by reducing AC interference and electromyography noise.

Suppression of the ubiquitous power line interference is recommended in the ECG equipment for HRV analysis, since notch filtering itself does not deteriorate the accuracy of RR-interval detection, rather improves it in cases where significant AC corruption is present.

The mean heart rate interval is extremely resistant to the sampling error. For accurate measurement of SDNN and RMSSD even in patients with seriously reduced variability, 1 ms SI is recommended. However, lower sampling rate may be satisfactory in cases where higher variability or its changes are expected. The pNN50 is not a reliable measure even at 1 ms SI; therefore its use is not suggested in HRV analysis.

The above investigations expectantly call attention and demand to avoid some ignored technical pitfalls of HRV analysis, which may contribute to elucidate present unclear results persisting in this escalating field of cardiology.

## **6. Novel findings**

In the available literature there is no similar meticulous investigation on the corner frequencies, AC notch filtering and sampling rate of the ECG for HRV analysis related to the accuracy and precision of heart rate interval detection and the time domain HRV indices. Our examination clearly demonstrates the adverse effects of some inappropriate technical conditions on the accuracy and reliability of HRV measurements. The sampling rate and upper band frequency cutoff suggested by the most comprehensive Task Force for HRV analysis has been obviously refuted by our empirical studies. On the contrary, the 200 Hz upper corner frequency recommended by that paper may retain more high-frequency noise, which can result in considerable errors of RR-interval detection, and consequently false HRV measures.

## **Acknowledgements**

I am grateful to my former chief, Istvan Gal, MD, PhD, who inspired and allowed me to start PhD education in Pecs as a corresponding student. I express my sincere thanks to Elizabeth Roth, MD, DSc for her attentive tutorship. She assured me freedom to investigate my own ideas. Special thanks to Lorand Kellenyi, MSc, PhD qualified electrical engineer for his practical advices and for the overnight professional conversations. I am beholden to my present chief, Lajos Papp, MD, DSc for supporting my ambitions and scientific work. I am thankful to my family for their solicitude and encouragement. Thanks to my friend, Zoltan Kovacs for his assistance at the initial stages of my research and to the Burr-Brown Corporation for the sample electronic parts.

**PhD értekezés tézisei**

**A SZÍVRITMUS VARIABILITÁS ELEMZÉS  
TECHNIKAI CSAPDÁI**

**Dr. Hejyel László**

**Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
Szívgyógyászati Klinika  
Kísérletes Sebészeti Intézet**

**Program- és témavezető: Prof. Dr. Róth Erzsébet**

**Pécs, 2005.**

## 1. Bevezetés

A számítógép-tudományok és a digitális jelfeldolgozás területén megfigyelhető fejlődés tette lehetővé a szívritmus variabilitás (heart rate variability, HRV) elemzés széleskörű elterjedését mind az alap-, mind a klinikai kutatásban. Korábban (és a legtöbb esetben ma is) az élettani paramétereket egyszeri méréssel, esetleg néhány mérés átlagolásával jellemezték, a fluktuálásukban hordozott információ elveszett. Egészséges egyéneknél a szívritmus ütésről-ütésre történő változása a szinusz csomón összegződő szimpatikus és paraszimpatikus hatások eredménye. Az autonóm idegrendszer kiterjedt összeköttetéseinek köszönhetően vegetatív, szomatikus és pszichés effektusok integrálódnak a pillanatnyi szívfrekvenciában és variabilitásában. Különböző tényezők befolyásolják a HRV-t: a testhelyzet, légzési ritmus, kor, nem, fizikai vagy mentális terhelés, fájdalom, számos betegség és gyógyszer. A megváltozott HRV prognosztikus értékű akut myocardialis infarctusban, koszorúér betegségben, pangásos szívelégtelenségben, diabeteses neuropathiában, hypertóniában, cardiomyopathiákban, stb.; előre jelezhet bizonyos akut cardiovascularis történéseket, például kamrai tachyarrhythmiákat; felhasználható stressz-elemzésben: például a sebész műtéti terhelésének számszerűsítésében. A HRV vizsgálat használatos az élettani és kóros autonóm szabályozás tanulmányozásában is.

A biológiai és metodikai csapdák mellett számtalan technikai buktató lehet az adatgyűjtésben, jelfeldolgozásban és az értelmezésben, melyek pontatlan HRV méréshez vezethetnek. Ráadásul környezeti vagy intrinzik zajok/interferenciák lehetnek jelen, tovább rontva a HRV elemzés megbízhatóságát. A felsorolt hibalehetőségek kiküszöbölésével vagy minimalizálásával biztosítható a variabilitás korrekt meghatározása, mely hozzájárulhat a HRV kutatás területén jelen lévő ellentmondások tisztázásához.

A HRV méréssel kapcsolatos legutóbbi átfogó metodikai ajánlást 1996-ban közzétették (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *Circulation*, 1996, 93: 1043-1065). Ez a cikk jelenleg is a *Circulation* egyik leggyakrabban idézett közleménye (<http://circ.ahajournals.org/reports/maf1.dtl>), ugyanakkor felülvizsgálatra szorul az utóbbi évek technikai fejlődése, illetve az ellentmondó eredmények tükrében. Az ajánlás magában foglalja az EKG-felvétel időtartamát, az erősítő felső határfrekvenciáját, a mintavételi frekvenciát (digitalizálás), a készülék validálását tökéletesen reprodukálható és ismert HRV paraméterekkel rendelkező teszt szignállal, a különböző idő és frekvencia tartomány (time domain, frequency domain) paraméterek egységesítését és az eredmények értelmezését a patofiziológiai háttér elemzése és a klinikai

alkalmazás lehetőségei mellett. A Task Force szerint a 200 Hz-nél alacsonyabb felső határfrekvencia a QRS referencia pont vibrálását (jitter) okozhatja, az RR-intervallumok mérésének hibáját vonva maga után. Ugyanakkor a szélesebb frekvencia átvitel több zajt őriz meg az EKG felvételben, ami szintén okozhat téves RR-intervallum meghatározást. A mindenütt jelen lévő hálózati brumm vagy az elnyomását célzó notch filterek (sávzáró szűrő) alkalmazása ugyancsak megváltoztathatja a referencia pont lokalizálását. Az alacsony mintavételi frekvencia következtében gyenge minőségű digitális felvételek is vezethetnek megbízhatatlan eredményhez, a szükségtelenül magas mintavétel viszont extrém tárolási kapacitást, feldolgozási időt és magasabb beruházási költségeket igényel. Az idézett útmutatóban összeegyeztethetetlen a javasolt 200 Hz-es analóg felső határfrekvencia a 250-500 Hz-es, interpolálás nélkül ajánlott mintavételi frekvenciával. A Nyquist-féle tétel szerint a mintavételi frekvenciának a legmagasabb értékes analóg frekvencia komponens legalább kétszeresének kell lennie.

Jelen disszertáció célja az EKG erősítő alsó és felső határfrekvenciájának, az analóg hálózati zajsűrítés és a különböző mintavételi frekvenciák hatásának vizsgálata az RR-intervallum meghatározás és a HRV paraméterek pontosságára, tiszta és zajos EKG felvételekben, számítógépes szimuláció segítségével.

## **2. Célkitűzések**

- 2.1.** Egy kiváló minőségű számítógépes EKG recorder és HRV elemző rendszer építése
- 2.2.** Precíziós EKG szignálgenerátor és analízátor kifejlesztése RR-intervallum mérésre
- 2.3.** Analóg felüláteresztő, aluláteresztő és notch filterek tervezése, építése
- 2.4.** Speciális szoftver megírása a különböző frekvenciával történő mintavételezés szimulálására és a mintavételi hiba automatikus kiértékelésére
- 2.5.** Tiszta és zajjal kevert EKG felvételek összehasonlítása az RR-intervallum detektálás pontossága szempontjából többféle határfrekvencián végzett alul- és felüláteresztő szűrés előtt és után
- 2.6.** Tiszta és hálózati interferenciával kevert EKG felvételek összehasonlítása az RR-intervallum detektálás pontossága szempontjából „notch” szűrés előtt és után
- 2.7.** A mintavételi frekvencia RR-intervallum detektálás pontosságára gyakorolt hatásának vizsgálata különböző variabilitású minták esetében

### 3. Módszerek

#### 3. 1. A HRV elemző rendszer

A szerző első számítógéphez csatlakozó,  $\mu$ A741-alapú EKG erősítőjét 1998-ban készítette el. A digitalizálást és tárolást egy Borland Pascal és Assembly nyelven írt szoftver végezte a SoundBlaster-16 hangkártya vezérlésével 500 Hz mintavételi frekvenciával. Már az első mérések alkalmával felvetődött egy könnyebben kezelhető rendszer gondolata, mely 2002-ben realizálódott: a kiváló minőségű, egycsatornás EKG az INA114 instrumentációs erősítő integrált áramkörre (Burr-Brown Corporation, Tucson, AZ) épült, 0.5-300 Hz frekvencia átvitelrel. Az új rendszerben a digitalizálást egy ADC-42 analóg-digitális konverter (Pico Technology Ltd., St. Neots, UK) végzi 1 kHz frekvenciával, 12 bit mélységben egy notebook számítógépen, mely hordozható rendszert biztosít. A teljesen Windows-alapú EKG-rekorder (ECGRec 1.0), interaktív RR-intervallum detektor (ECGRdet 2.0) és a HRV elemző (Varian 1.1) szoftvereket Delphi nyelven készítette a szerző. A rendszer 1 ms maximális intervallum-detektálási hibát mutatott a **3. 2.** EKG szimulátorral végzett teszt során, mely összemérhető az 1 kHz-hez tartozó mintavételi hibával. Az új EKG-rendszerrel – a humán minta EKG-felvételek gyűjtésével párhuzamosan – több klinikai előtanulmányt indítottunk el.

Az intelligens RR-intervallum detektor többféle digitális szűrést (moving average, 50 Hz sávzáras, derivatív és 15-40 Hz sáváteresztés), direkt csúcsdetektálást, a megszürt pozitív vagy negatív csúcs vagy a középpontjuk felismerését, az első pozitív csúcsot követő nulla átmenet azonosítását végzi választás szerint. Amplitúdó és RR-intervallum ( $\pm 30$ , 25, 20 és 15%) limiteket állíthatunk be, vizuálisan ellenőrizhetjük a folyamatot és vághatjuk a tachogramot.

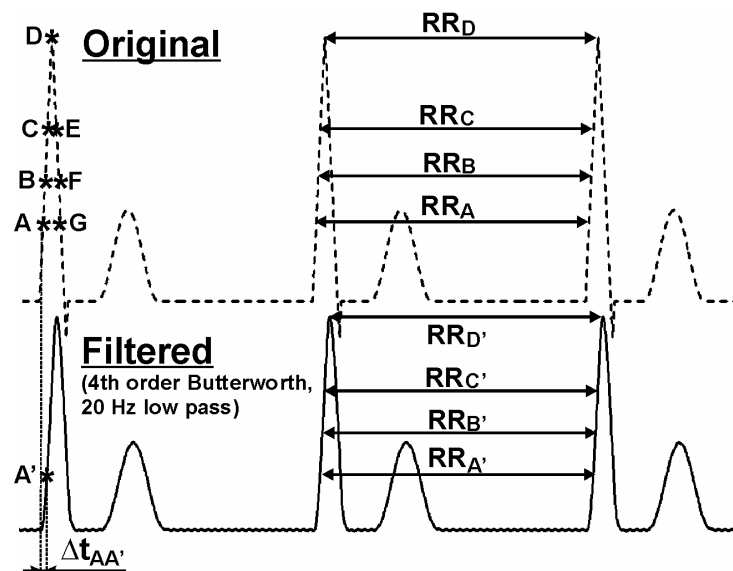
A HRV elemző szoftver megadja az átlag, minimum és maximum RR-intervallumot, a szórást (SDNN – SD of the normal-to-normal intervals), a relatív átlagot (coefficient of variation,  $CV=SDNN/\text{átlag}$ ), az egymás utáni RR-intervallum különbségek négyzetes átlagának négyzetgyökét (RMSSD – root mean square of successive RR-interval differences), továbbá az 50 ms-nál nagyobb szomszédos RR-intervallum különbségek százalékos arányát (pNN50 – percentage of RR-interval differences greater than 50 ms) a time domain paraméterek közül. A program kiszámítja a Fourier transzformációval kapható standard paramétereket, a Lorentz-plot-ot és származtatott paramétereit, és az intervallum hisztogramot számszerű jellemzőivel.



### 3. 2. EKG szignálgenerátor és elemző rendszer

A jelgenerátor (ECGSim 1.0) a DaqBoard2000 gyárilag kalibrált adatgyűjtő kártyára (IOTech Inc., Cleveland, OH) épült. A mesterséges EKG-t off-line állították elő egyetlen szív ciklus mintának egy adott tachogram szerinti ismétlésével. Mindkettő betölthető meglévő fájlokból vagy generálható a megadott paraméterek szerint, az Association of the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) ajánlásait követve. Adott amplitúdójú Gauss-féle zaj (elektromiográfiás zaj), 50/60 Hz szinusz hullám (hálózati interferencia), 5 Hz frekvenciájú (mozgási műtermék) és 0.5 Hz-es (légzési műtermék) szinusz jelek vagy ezek tetszőleges kombinációjának hozzákeverése is lehetséges. Az előállított jelet merevlemezen tárolják, 1000x erősítéssel és a folyamatos nagysebességű átvitel érdekében DMA (direct memory access) alkalmazásával játsszák vissza 10 kHz digitális-analóg átalakítással, 16 bit felbontással. A jelet a vizsgált szűrő előtt és után csatornánként 1 kHz frekvenciával, 16 bit mélységben digitalizálják és tárolják. E két utóbbi sorozatot közös fájlban tárolják.

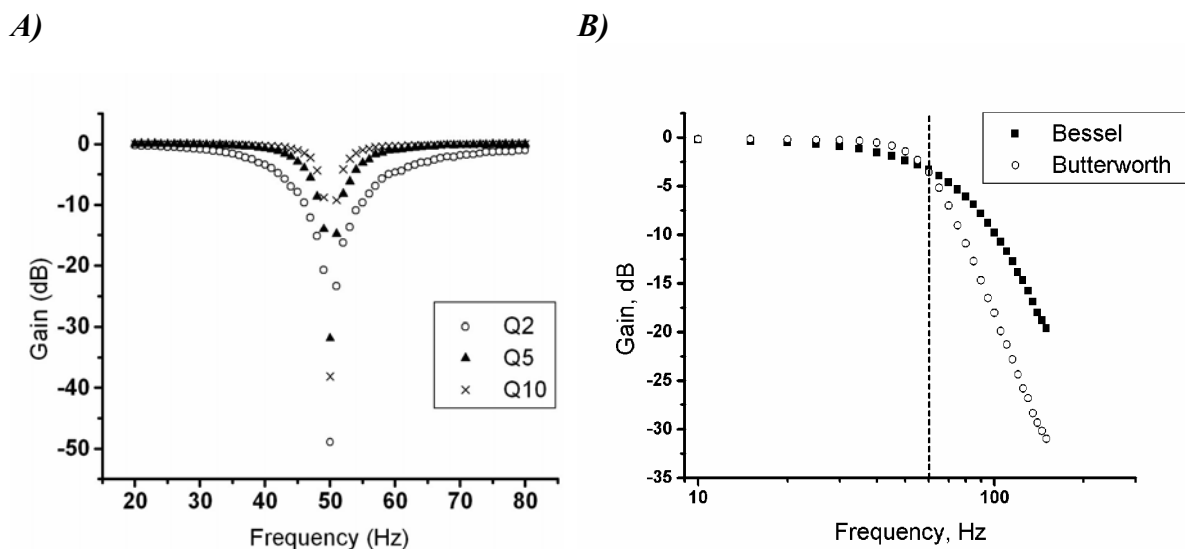
Az elemző szoftver (ECGAN 1.0) a két csatornát tartalmazó fájlt nyitja meg, melyekben automatikusan detektálja a csúcsokat (helyi maximumok) és a hozzájuk tartozó 2/3, 1/2 és 1/3 amplitúdó magasságokat jelöli ki a felszálló és leszálló száron. A hét referencia pont közötti távolságot (RR-intervallum) vagy az eredeti sorozathoz hasonlított pozíciójukat határozza meg, mely vizuálisan ellenőrizhető (1. ábra).



1. ábra A hét referencia pont detektálása az analízátor programban: a csúcs (D), és az 1/3, 1/2 és a 2/3 amplitúdóhoz tartozó pontok a felszálló (A, B, C, valamint a leszálló (E, F, G) száron. Az összetartozó pont-párok távolságát vagy az időzítésük eltérését határozták meg.

### 3. 3. Az analóg filterek

Analóg felüláteresztő, aluláteresztő és sávzáró szűrőket készítettek az UAF42 (Burr-Brown Corporation, Tucson, AZ) monolitikus univerzális aktív filter integrált áramkör felhasználásával, melyet a gyártó által biztosított Filter42 szoftverrel méretezett külső alkatrészekkel hangoltak. Az áramköröket forrasztás nélküli próbapanelen (Type 4, Conrad Electronic, Germany) építették meg. Az árnyékolást földelt fémdoboz, a tápellátást pedig a DaqBoard2000  $\pm 15$  V kimenete biztosította. A 2. ábra mutatja a sávzáró szűrő és a 60 Hz-es aluláteresztő szűrők mért frekvencia átvitelét. A szűrők részletes paramétereit a 3. 5. és a 3. 6. fejezetek taglalják.



2. ábra A) Az 50 Hz-es lyukszűrő mért átviteli karakterisztikája  $Q=2$ , 5 és 10 jósági tényezőkkel. B) A negyedrendű 60 Hz-es aluláteresztő Bessel és Butterworth szűrők mért átvitele (logaritmikus skála).

### 3. 4. A mintavételi hibát szimuláló szoftver

A mintavételi hiba (sampling error, SE) a véges időközönként (mintavételi intervallum, sampling interval, SI) történő diszkretizálás következménye. A szerző által fejlesztett szoftver (Samplerr 1.0) egy  $-0.5 \cdot SI \leq SE \leq 0.5 \cdot SI$  tartományba eső, egyenletes eloszlású véletlen sorozatnak a tachogramhoz való adásával szimulálta a mintavételi hibát. A kiindulási tachogram betölthető meglévő fájlból vagy generálható a program által (Gauss vagy egyenletes eloszlású random, megadott frekvenciájú szinuszoid, logisztikus, vagy a

felsoroltak kombinálása egy adott frekvenciájú, fázisú és relatív amplitúdójú szinuszoid jellel). Az eredeti tachogramot egy választott (800 ms) átlaghoz tolták el, zsugorították vagy nyújtották egy tartományban megadott SD értékekre (pl. 5-30 ms, 5 ms lépésekben), és „mintavételezték” adott mintavételi periódusokkal (pl. 1-10 ms, 1 ms lépésekben). A mintavételezést tetszőleges, pl. 15 alkalommal lehet ismételni. Így összesen  $6 \cdot 10 \cdot 15 = 900$  mintavételezett-beállított tachogramot generáltak a példában. Az ismételten mintavételezett tachogram csoportokban ( $n=15$ ) az átlag RR-intervallum, SDNN, RMSSD és pNN50 átlagát, szórását, relatív torzítását (relative accuracy error,  $RAE = (X_{\text{átlag}} - X_{\text{valós}}) / X_{\text{valós}}$ ) és relatív precizitását (relative precision error,  $RPE = SD / X_{\text{átlag}}$ ) számították ki és hasonlították az eredeti, névlegesen nem szennyezett tachogramok paramétereire. A program eredménye szövegdozban ellenőrizhető és .dat formátumban menthető további feldolgozás céljából.

### **3. 5. Az alul- és felüláteresztő szűrők hatásának vizsgálata**

Az EKG szimulátorral (3. 2.) állították elő az erősített EKG jelet, mely 21 ciklusból (20 RR-intervallum) állt a következő paraméterekkel:  $R_s$ -amplitúdó=4 V,  $T$ -amplitúdó=1.2 V,  $R_T=350$  ms,  $R_s=65, 85$  vagy  $115$  ms (ventricular complex duration, VCD),  $T=180$  ms. A  $T$ -hullámot az ajánlásban szereplő ellipszis helyett szinusz hullámból képezték, elkerülve az EKG-re nem jellemző és felüláteresztő szűrés hatására csúcsokat adó hirtelen változásokat a  $T$ -hullám határainál. Az RR-intervallum  $803$  ms volt, hogy megelőzhető legyen az EKG és a hálózati interferencia (20 ms periódus) szinkronizációja. A tiszta felvételek mellett hálózati brummal (50 Hz szinusz hullám 25% és 50% peak-to-peak amplitúdó a kamrai komplex amplitúdójához viszonyítva) és elektromiográfias műterméssel (Gauss-eloszlású véletlen sorozat, 10%, 25% és 50% rms amplitúdó a kamrai komplex amplitúdójához viszonyítva) szennyezett felvételeket elemeztek.

A szűrést másodrendű Butterworth karakterisztikájú, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 és 10 Hz határfrekvenciájú felüláteresztő, továbbá negyedrendű Bessel és Butterworth karakterisztikájú, 20, 40, 60, 80 és 100 Hz aluláteresztő szűrőkkel végezték (technikai részletek a 3. 3. pontban). A Bessel filter kiváló impulzus válasszal bír az átviteli tartományban mutatott lapos csoportfutási idő következtében, míg a Butterworth filter a legegyszerűsebb erősítést mutatja az átviteli tartományban, ugyanakkor a lehető legmeredekebben vág a zárási tartományban.

Az adott hét referencia pont abszolút fáziskésésének és a csúcs amplitúdó csökkenésének átlagát $\pm$ SD és legnagyobb értékeit, továbbá a mért RR-intervallumok átlagát $\pm$ SD és a névleges 803 ms-tól való maximális eltérését számolta ki a program.

### **3. 6. A hálózati interferencia és elnyomásának hatása**

Az előre definiált EKG mintákat (Rs-amplitúdó=4 V, T-amplitúdó=1.2 V, RT=350 ms, Rs=65, 85 vagy 115 ms) 803 ms időközönként ismételték tíz alkalommal. A hálózati interferenciát 5%, 10%, 25% és 50% peak-to-peak amplitúdójú (a kamrai komplex amplitúdójához viszonyítva) 50 Hz frekvenciájú szinuszos hullám reprezentálta (3. 2.). A kamrai komplex hét referencia pontját detektálták, manuálisan ellenőrizték. Az átlagot, SD-t és a tiszta EKG megfelelő pontjához viszonyított maximális eltérést számították ki felvételenként (3. 2.) a lyukszűrés előtt és után. Az 50 Hz frekvenciájú sávzárást Q=2, 5, és 10 jósági tényezők mellett hangolták be (3. 3.).

### **3. 7. A mintavételi frekvencia hatása a time domain paraméterekre**

Két, 375 szívciklust tartalmazó, kiváló minőségű EKG felvételt nyertek egy egészséges fiatalból és egy magas kardiovaszkuláris kockázatú cukorbetegből, akinek erősen beszűkült a szívritmus variabilitása. 800 ms átlagos RR-intervallumot és 5-120 ms SD-t állítottak be 5 ms lépésekben a 3. 4. szoftveren. A beállított tachogramokat „mintavételezték” 1-10 ms mintavételi intervallumokkal 1 ms lépésekben, mindegyiket tíz alkalommal ismételve. Az átlagos RR-intervallum, SDNN, RMSSD és a pNN50 értékek átlagát, SD-t, RAE-t és RPE-t határozták meg, melyek közül a két utóbbit részletezzük.

## **4. Eredmények**

### **4. 1. Az alul- és felüláteresztő szűrők hatásának vizsgálata**

A zajmentes EKG jel felüláteresztő szűrése egyenáramtól egészen 0.5 Hz frekvenciáig nem okoz jelentős morfológiai eltérést. Viszont 1 Hz és 2 Hz határfrekvenciánál szignifikáns változások jelennek meg, 5 Hz és 10 Hz szűrés esetében pedig felismerhetetlen az EKG görbe, de még ebben az esetben is 1 ms pontossággal detektál az algoritmus.

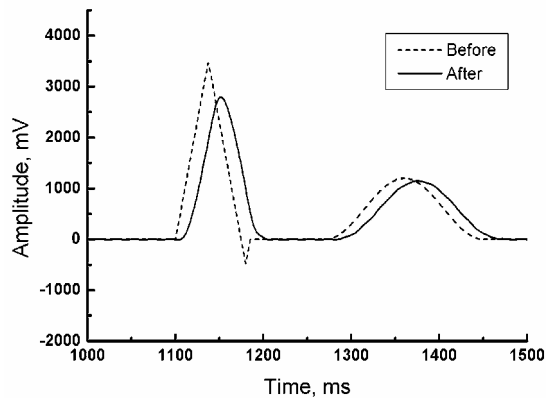
A tiszta EKG jel aluláteresztő szűrése (3. *ábra A*) minimális amplitúdó csökkenést okoz. A fázistolás függ a határfrekvenciától (20 Hz: 12-19 ms, 100 Hz: 4-5 ms), a kiválasztott referencia ponttól (felszálló szár: 4-14 ms, csúc: 5-15 ms, leszálló szár: 4-20 ms), a szűrő típusától (a csúcson, 20 Hz-nél, Bessel: 17 ms, Butterworth: 14-15 ms), és kisebb mértékben a kamrai komplex szélességétől (65 ms: 4-19 ms, 115 ms: 4-20 ms). Az RR-intervallum detektálás viszont 1 ms hibahatáron belül marad mindkét szűrő típus alkalmazásakor az egy sorozaton belüli konstans fáziskésésnek köszönhetően.

A hálózati interferencia jelenléte az amplitúdójával arányosan torzítja az RR-intervallum mérését. 25% és 50% interferencia esetén a csúc a legérzékenyebb referencia pont (maximális eltérés a nominális 803 ms-tól rendre 13 ms és 16 ms), a szárok valamivel stabilabbak (maximum differencia rendre 10 ms és 14 ms). Bessel vagy Butterworth karakterisztikájú szűréssel 40 Hz határfrekvencián nem javítható szignifikánsan az RR-intervallum detektálás megbízhatósága. Bessel-szűréssel 20 Hz határfrekvenciánál az 50% interferencia által okozott maximális hibát a csúcson 7 ms-ra, a szárokon 2 ms-ra lehet csökkenteni. Butterworth karakterisztika mellett ugyanilyen határfrekvenciánál a csúc esetén 12 ms-ra, a lejtőkön 7 ms-ra csökken a maximális eltérés. A 25% interferenciával szennyezett csoportban a Bessel szűrés 20 Hz frekvencián maximálisan 3 ms eltérést eredményez a csúcson, míg 1 ms eltérést a szárokon. 20 Hz-es Butterworth szűrőt alkalmazva a hiba 8 ms-ra, illetve 3 ms-ra csökken.

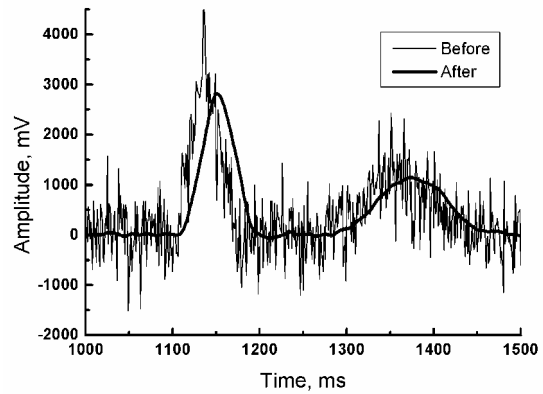
A Gaussi zaj hozzáadása a kiválasztott referencia ponttól függetlenül megjósolhatatlan detektálási hibát okoz. A 10% amplitúdójú zaj 3-10 ms maximális RR-intervallum eltérést eredményez a 803 ms-hoz képest. Az aluláteresztő szűréssel 0-1 ms-ra csökken a hiba, mindkét szűrőtípus és minden vizsgált határfrekvencia esetében. A 25% rms amplitúdójú zaj 6-26 ms hibával jár, ami 1-2 ms-ra csökken 20-40 Hz (3. *ábra B*), illetve 1-3 ms-ra redukálódik 60-100 Hz határfrekvencián. Az 50% amplitúdójú zajszennyezés 10-34 ms eltérést okoz, melyet a 20-40 Hz szűrés 1-4 ms-ra, a 60-100 Hz szűrés 2-6 ms-ra mérsékel.

A Bessel filter jobbnak bizonyult a hálózati interferencia által okozott hiba csökkentésében (valószínűleg kedvezőbb impulzus válasza miatt), viszont a Gaussi zaj vizsgálatokor nem volt jelentős különbség a Bessel és Butterworth szűrők között az RR-intervallum detektálás pontosságának vonatkozásában.

### A) Tiszta



### B) 25% rms Gauss eloszlású zaj

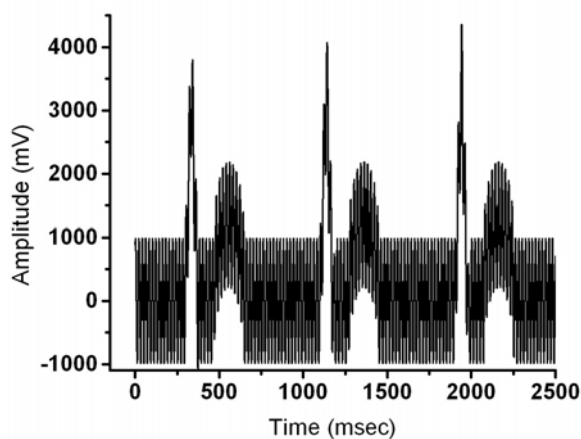


3. ábra Tiszta (A, szaggatott vonal) és 25% rms amplitúdójú Gauss eloszlású random zajjal szennyezett (B) EKG szűrése negyedrendű Butterworth 20 Hz-es aluláteresztő filterrel.

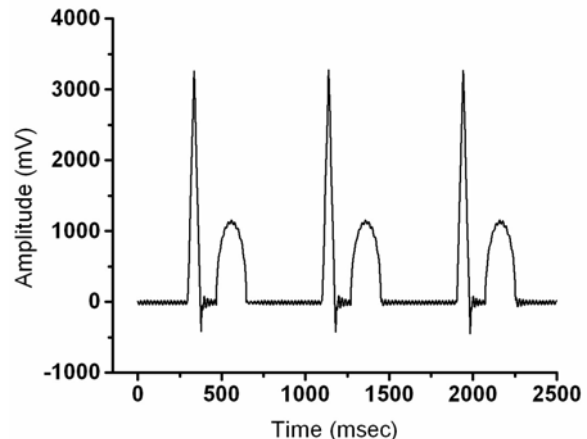
## 4. 2. A hálózati interferencia és elnyomásának hatása

A tiszta EKG felvételek sávzáro szűrése nem okoz 1 ms-nál nagyobb RR-intervallum detektálási hibát, ami az 1 kHz-es mintavételi frekvenciával összemérhető. A hálózati brumm a nagyságával arányosan torzítja az EKG morfológiáját és a referencia pontok lokalizálását: 5% interferenciánál: 2 ms, 10% interferenciánál: 4 ms, 25%-nál: 8 ms, és 50% esetén: 14 ms, melyet korrigál a lyukszűrés bármelyik vizsgált jósági tényező mellett ( $\leq 1$  ms a csúc és a felszálló szár esetén, lásd 4. ábra). A kamrai komplex csúcsának detektálása szűrés nélkül 10% interferenciáig 1 ms hibával történik. A szélesebb kamrai komplex valamivel érzékenyebb a hálózati interferenciára, de ez a különbség elhanyagolható.

### Szűrés előtt



### Szűrés után



4. ábra Az 50% amplitúdójú hálózati interferenciával szennyezett EKG sávzáro szűrése.

#### **4. 3. A mintavételi frekvencia hatása a time domain paraméterekre**

Az átlagos RR-intervallum RAE és RPE paramétere 0.1% alatt volt az egész vizsgálat során mind az egészséges, mind pedig a magas rizikójú csoportban.

Az SDNN-RAE az egészséges és a magas rizikójú csoportban azonos trendet mutatott, mivel ezt a paramétert állítottuk be a megadott tartományban. A kisebb névleges SD magasabb SDNN-RAE-t és RPE-t eredményezett. A RAE az 1%-os limitet 2 ms mintavételi intervallumnál, az 5%-ot 4 ms-nál, a 30%-ot 10 ms mintavételnél lépte túl a névleges SD=5ms sorozat esetén. 35 ms nominális SD felett a RAE 1% alatt maradt még 10 ms mintavételnél is. A RPE 1% fölé 7 ms-os mintavételnél emelkedett, és a 2%-ot nem érte el az egész mérés során.

Az RMSSD-RAE a legalacsonyabb névleges variabilitású mintákban a 225.2%-ot is elérte 10 ms mintavételi intervallummal. Az 5 ms névleges szórású, magas rizikójú betegől származtatott tachogram mintavételezése 1, 2, 4 ms intervallumonként rendre 4.8%, 18.1% és 54.3% RAE-t okozott. A 15 ms nominális szórású, magas rizikójú sorozat mintavételezése 1, 2, 4, 10 ms időközökkel rendre 0.7%, 2.5%, 7.8% és 45.1% RAE-vel járt. A RPE 5% alatt maradt az egész analízis során. Az azonos névleges SD ellenére eltérő RMSSD trend az egészséges és a magas rizikójú sorozatok között kiválóan tükrözi az ütésről ütésre (beat-to-beat) történő variabilitás globális variabilitáshoz viszonyított még erősebb beszűkülését.

A pNN50-RAE még 1 ms mintavétel esetén is 16% volt az egészséges, közel 50% a magas rizikójú csoportban. A 200% fölötti RPE gyenge reprodukálhatóságra utal. A pNN50 rossz statisztikai sajátságokkal bír, mivel az 50 ms-os küszöbérték diszkrét természetet kölcsönöz, ezért kifejezetten érzékeny zajokra.

### **5. Következtetések**

Az EKG erősítő 0.5-20 Hz frekvencia-átvitele elegendő kizárólagos HRV elemzéshez, mely megőrzi az EKG felismerhetőségét, ugyanakkor javítja az RR-intervallum detektálás pontosságát és megbízhatóságát a hálózati brumm és az elektromiográfiás zaj csökkentésével.

A mindenütt jelenlévő hálózati interferencia szűrése sávzáró filterrel javasolható HRV elemzés során, mivel a notch filter önmagában nem rontja az RR-intervallum detektálás pontosságát, csak javíthatja, amennyiben jelentős AC interferencia van jelen.

Az átlagos RR-intervallum kifejezetten ellenálló a mintavételi hibával szemben. Az SDNN és az RMSSD erősen beszűkült variabilitású betegben is megbízható méréséhez 1 ms

mintavétel ajánlott. Magasabb mintavétel is megfelelő lehet, amennyiben nagyobb a várható variabilitás vagy annak változása. A pNN50 nem megbízható, használata nem javasolt.

Az elvégzett vizsgálatok előreláthatóan felhívják a figyelmet a HRV mérés néhány elhanyagolt technikai csapdájára és az igényt azok elkerülésére, mely hozzájárulhat ezen dinamikusan fejlődő területen fennálló ellentmondások tisztázásához.

## **6. Új eredmények**

A határfrekvenciák, a hálózati interferencia sávzáró szűrése és a mintavételi frekvencia tekintetében a hozzáférhető szakirodalomban nem található más, hasonló részletességgel végzett empirikus vizsgálat a szívritmus variabilitás mérés megbízhatóságával kapcsolatban az RR-intervallum detektálás és a „time domain” paraméterek tekintetében. Vizsgálataink egyértelműen demonstrálják a nem megfelelő technikai feltételek által okozott mérési hibákat. A legátfogóbb ajánlásban megállapított mintavételi frekvencia és analóg felső határfrekvencia javasolt értékei világosan megcáfolhatók eredményeink alapján. Az ott javasolt 200 Hz felső határfrekvencia több magas frekvenciájú zajt őriz meg, ami inkább jelentős RR-intervallum detektálási hibát, és következésképp pontatlan HRV mérést eredményezhet.

## **Köszönetnyilvánítás**

Hálával tartozom korábbi munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Gál Istvánnak, aki inspirált és lehetővé tette számomra a PhD-képzésbe való bekapcsolódást Pécsen, levelező hallgatóként. Őszinte köszönetet mondok Prof. Dr. Róth Erzsébetnek figyelmes témavezetéséért, aki ugyanakkor szabad kezet adott a témaválasztásban. Külön köszönet illeti Dr. Kellényi Lórándot, aki mint okleveles villamos mérnök és a biológiai jelfeldolgozás elismert szaktekintélye, hasznos tanácsokkal látott el a sokszor éjszakába nyúló szakmai beszélgetések során. Hálával adózom jelenlegi munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Papp Lajosnak ambícióim és tudományos munkásságom támogatásáért. Köszönettel tartozom Családomnak, hogy végig mellettem álltak és bíztattak. Köszönöm Kovács Zoltán barátomnak kutatásaim indulásakor nyújtott segítségét. A minta alkatrészekért a Burr-Brown céget illeti köszönet.



## Publications of the author

### Related articles of the author

**Hejmel L**, Gal I: Heart rate variability analysis. *Acta Physiol Hung* 2001 (2002), 88:219-230

**Hejmel L**: Suppression of power-line interference by analog notch filtering in the ECG signal for heart rate variability analysis. To do or not to do? *Med Sci Monit* 2004, 10:MT6-MT13

**Hejmel L**, Roth E: What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain? *Physiol Meas* 2004, 25:1405-1411 (IF: 1.159)

**Hejmel L**, Kellenyi L: The corner frequencies of the ECG amplifier for heart rate variability analysis. *Physiol Meas* 2005, 26:39-47 (IF: 1.159)

### Related citable abstracts of the author

**Hejmel L**, Roth E: Chaos theory and its application to cardiology. *Perfusion* 2000, 8:360-361 (IF: 0.167)

**Hejmel L**: Impact of sampling frequency of the ECG on heart rate variability parameters in the time domain. *Cardiol Hung* 2002, S1:87 (Hungarian)

**Hejmel L**: The Poincaré-plot in heart rate variability analysis. *Acta Physiol Hung* 2002, 89:129

**Hejmel L**, Gal I: Heart rate variability analysis as a tool for quantifying the stress of the surgical team during laparoscopic versus open surgeries. *Eur J Surg Res* 2002, 34(S1):61 (IF: 0.706)

**Hejmel L**: Reappraising technical aspects of the ECG recording for HRV analysis. *ESH-BAVAR Congress Book*, 2004, 37

### Related presentations of the author

**Hejmel L**: Estimating stress by heart rate variability analysis. *XVII. Congress on Hungarian Experimental Surgery*, Szeged, September 16-18, 1999 (Hungarian)

**Hejmel L**: Chaos theory and its possible application in cardiology and cardiac surgery. *Danubian Forum of Cardiac Surgery*, Ostrawa, June 9-10, 2000

**Hejmel L**: Chaos theory and its application to cardiology. *III. International Symposium on Myocardial Cytoprotection*, Pecs, September 26-28, 2000 (poster)

**Hejmel L**: Impact of sampling frequency of the ECG on Heart rate variability parameters in the time domain. *Annual Meeting of the Hungarian Society of Cardiology*, Balatonfüred, Hungary, April 30-May 3, 2002 (Hungarian)

**Hejmel L**, Gal I: Heart rate variability analysis as a tool for quantifying the stress of the surgical team during laparoscopic versus open surgeries. *European Society for Surgical Research Congress*, Szeged, Hungary, May 23-25, 2002

**Hejmel L**: The Poincaré-plot in heart rate variability analysis. *4th International Congress of Pathophysiology*, Budapest, Hungary, June 29-July 5, 2002

**Hejmel L**: Reappraising technical aspects of the ECG recording for HRV analysis. *European Society of Hypertension, Meeting of the Working Group of Blood Pressure and Heart Rate Variability*, Angers, France, June 11-12, 2004 (poster)

**Hejmel L**: Technical pitfalls of heart rate variability analysis. *XI. Congress of the Hungarian Society of Cardiac Surgery*, Pecs, Hungary, November 4-6, 2004

### **Other articles from the author**

**Hejmel L**, Vaszily M, Szabo Z, Peterffy A: Alternatives to cardiac transplantation. *Orv Hetil* 1997, 138:1107-1111 (Hungarian)

Vaszily M, **Hejmel L**, Peterffy A: Dynamic cardiomyoplasty I. Theoretical background. *Cardiol Hung* 1997, 26(3):109-12 (Hungarian)

Vaszily M, **Hejmel L**, Szerafin T, Bodi A, Hermann K, Peterffy A: Dynamic cardiomyoplasty II. Our experiences. *Cardiol Hung* 1997, 26(3):115-19 (Hungarian)

Gal I, Szivos J, Balint A, **Hejmel L**, Gyory I, Nagy B: Laparoscopic gastric surgery. Early experiences. *Acta Chir Hung* 1999, 38(2):163-5

Gal I, Szivos J, **Hejmel L**: Laparoscopic truncal vagotomy, antrectomy, and Billroth-II reconstruction for complicated duodenal ulcer (case report and review of the literature). *Magy Seb* 1999, 52:81-84 (Hungarian)

**Hejmel L**, Mecseky L, Szabo Z, Gal I: Fatal mediastinitis following routine laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000, 14(3):296, Epub.: 2000, February 12 (IF: 2.122)

**Hejmel L**, Roth E: Molecular, cellular and clinical aspects of myocardial ischaemia. *Orv Hetil* 2000, 141:539-546 (Hungarian, Lajos Markusovszky award of year 2000)

**Hejmel L**, Konyi A, Horvath I, Papp L: Complex treatment of ischemic heart disease. *Cardiol Hung* 2001, 4:265-68 (Hungarian)

**Hejmel L**, Roth E: Myocardial preconditioning. Review. *Orv Hetil* 2002, 143:587-594 (Hungarian)

**Hejmel L**, Donauer E, Lenard L, Imre J, Simor T: Treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation in one stage with valve surgery. *Magy Seb* 2004, 57:225-228 (Hungarian)

**Hejmel L**, Komocsi A, Konyi A, Lenard L, Imre J, Papp L: About the acute coronary syndrome in 2004. *Cardiol Hung* 2004, 34:194-200 (Hungarian)

Roth E, **Hejmel L**, Jaberansari MT, Jancso G: The role of free radicals in endogenous adaptation and intracellular signals. *Exp Clin Cardiol* 2004, 9:13-16

### **Other citable abstracts from the author**

**Hejmel L**, Roth E: Endogen adaptation mechanisms to ischaemia in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 1999, 31:A97 (IF: 4.954)

**Hejmel L**, Roth E: Myocardial cytoprotection contra preconditioning. Clinical aspects. *Exp Clin Cardiol* 2003, 8:40

**Hejmel L**, Kellenyi L, Ajtay Z, Bartfai I, Solymos A, Jakab A, Stefanics G, Kovacs P, Bauer M, Nemeth A, Faludi B, Thuroczy G, Papp L: Assessment of open heart surgery-related brain injury by event-dependent evoked responses (reaction time). *Cardiol Hung* 2004, 34:D6 (Hungarian)

### **Book chapter**

Roth E, **Hejmel L**: Oxygen free radicals in heart disease. Novel therapies. In: Pugsley MK (Ed): Cardiac drug development guide, Humana Press, CA, 2003, 47-66