

TALLINNA TEHNIKAÜLIKOOL  
Infotehnoloogia teaduskond  
Tervisetehnoloogiate instituut

Hele-Tea Riik 111767YABMM

**PULSILAINE SAABUMISAJA MÕÕTMINE  
POLÜSOMNOGRAAFILISTE SIGNAALIDE  
PÕHJAL**

Magistritöö

Juhendaja: Ph.D. Jüri Kaik

Külalisprofessor

Kaasjuhendaja M.Sc. Moonika Viigimäe

Doktorant

Tallinn 2017

## **Autorideklaratsioon**

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on töös viidatud.

Autor: Hele-Tea Riik

15.05.2017

## **Annotatsioon**

Käesolevas magistritöös hinnatakse pulsiline saabumisaja erinevusi ärkveloleku ja une faaside vahel. Uurimisalused signaalid olid salvestatud polüsomnograafilise (PSG) uuringu käigus 2013. a. ja 2014. a. Mae Pindmaa unekliinikus (Tallinn, Eesti). Pulsiline saabumisaja (PAT) arvutamiseks koostati programmis MATLAB (The MathWorks Inc. 2012b, Ameerika Ühendriigid) algoritm. PAT määrati PSG uuringus salvestatud elektrokardiograafia (EKG) R-saki ja fotopletüsmograafia (PPG) signaali 50 % tõusu peal. Esimesse valimi gruppi kuulusid patsiendid, kellel ei tuvastatud PSG uuringuga obstruktiivset uneapnoed (OUA) ja teise need patsiendid, kellel oli diagnoositud OUA.

Erinevates une faasides kontrollgrupi ja haigete PAT väärtuste võrdlemisel ei leitud statistilist erinevust, mistõttu OUA esmaseks diagnoosimiseks antud algoritm ei sobi. Ärkveloleku ja une faaside PAT väärtuste võrdlemisel saadi mõlemas uurimisgrupis oluline statistiline erinevus ( $p < 0,05$ ), mis näitab, et pulsiline saabumisaja muutuste järgi on võimalik eristada ärkveloleku ja une faase. PAT mõõtmisel ja väärtuste interpreteerimisel tuleb arvestada pulsiline levimise vahemaad südamest andurini ning soolist erinevust.

Lõputöö on kirjutatud eesti keeles ning sisaldab teksti 35. leheküljel, 6 peatükki, 12 joonist, 5 tabelit.

## **Abstract**

### **Pulse arrival time measurement in polysomnographic recordings**

The primary purpose of this study is to determine the pulse arrival time (PAT) difference between awake and sleep stages. The signals used in this thesis were recorded on a polysomnographic (PSG) study in 2013 and 2014 in Mae Pindmaa's sleep clinic (Tallinn, Estonia). The algorithm for calculating PAT was created in MATLAB (The MathWorks Inc., 2012b, USA). PAT was determined from PSG recordings which included electrocardiography (ECG) and photoplethysmography (PPG) signals. It was measured from ECG R peak to PPG 50% increase of top. The first group was as control group and did not have obstructive sleep apnea (OSA) diagnose and the other group, who had a diagnosis of OSA.

The comparison of PAT did not establish a statistical difference between control group and OSA patients. Therefore, this algorithm is not suitable for screening the OSA. Statistically significant differences of PAT between awake and sleep phases obtained in both control group and OSA group ( $p < 0.05$ ), which indicates that PAT would be used as an alternative method for distinguishing sleep stages. However when interpreting values of the pulse wave arrival time the distance between heart and sensor and gender based differences must be taken into consideration.

The thesis is in Estonian and contains 35 pages of text, 6 chapters, 12 figures, 5 tables.

## Lühendite ja mõistete sõnastik

AHI	Apnoe/hüpopnoe indeks
ANS	Autonoomne närvisüsteem
KMI	Kehamassi indeks [kg/m <sup>2</sup> ]
LED	<i>Light emitting diode</i> , valgusdiood
NREM	<i>Non-rapid eye movement</i> , mitte kiirete silmaliigutustega uni
NS	Närvisüsteem
OUA	Obstruktiivne uneapnoe
PAT	<i>Pulse arrival time</i> , pulsilaine saabumisaeg
PEP	<i>Pre ejection period</i> , väljutuseelne periood
PNS	Parasümpaatiline närvisüsteem
PPG	<i>Photoplethysmography</i> , fotopletüsmograafia
PSG	Polüsomnograafia
PTT	<i>Pulse transit time</i> , pulsilaine leviaeg
REM	<i>Rapid eye movement</i> , kiirete silmaliigutustega uni
SD	<i>Standard deviation</i> , standardhälve
SLS	Südame löögisagedus [l/min]
SNS	Sümpaatiline närvisüsteem

## Sisukord

1 Sissejuhatus .....	9
2 Une füsioloogiline tähtsus ja unehäired.....	11
2.1 Une faasid .....	12
2.2 Autonoomne närvisüsteem ja uni .....	13
3 Biosignaalide jälgimine ja salvestamine une ajal .....	15
3.1 Polüsomnograafia .....	16
3.1.1 Elektrokardiograafia .....	17
3.1.2 Fotopletüsmograafia .....	18
3.1.3 Pulsilaine saabumisaeg .....	20
4 Pulsilaine saabumisaeg ja südame väljutuseelse perioodi rakendused.....	22
5 Töö eesmärk .....	24
5.1 Valim .....	24
5.2 Metoodika.....	25
5.3 Statistiline andmeanalüüs .....	27
5.4 Tulemused .....	27
5.5 Arutelu .....	31
5.6 Järeldused .....	33
6 Kokkuvõte .....	35
Kasutatud kirjandus .....	36
Lisa 1 – MATLAB kood .....	43
Lisa 2 - Patsientide EKG ja PPG signaalid MATLAB jooniste näitel .....	50

## Jooniste loetelu

Joonis 1 Une faaside vaheldumised kogu une vältel (Heuer et al. 2013, 439 (kohandatud)).....	13
Joonis 2 Polüsomnograafia uuringu tulemusena saadud biosignaali graafik (polüsomnogramm) ühe kontrollgrupi patsiendi näitel .....	16
Joonis 3 EKG normaalse siinusrütmi lainekuju (Franzone et al. 2014, 14 (kohandatud)) .....	18
Joonis 4 Hemoglobiini ja desoksühemoglobiini neeldumisspekter (Nitzan et al. 2014 (kohandatud)).....	19
Joonis 5 Biosignaalid alustades ülevalt: IKG- impedantskardiograafia, PPG- fotopletüsmograafia, EKG- elektrokardiograafia (Buxi et al 2015 (kohandatud)) .....	20
Joonis 6 MATLAB-i konstrueeritud graafik vastavalt koodile Lisas 1, millele märgitud mõõdetav suurus ühe katsealuse näitel (MATLAB kood Lisa 1 ühe katsealuse graafiku näitel).....	26
Joonis 7 Meeste keskmised PAT väärtused, kus * tähistab statistiliselt olulist tulemust	29
Joonis 8 Naiste keskmised PAT väärtused, kus * tähistab statistiliselt olulist tulemust	30
Joonis 9 PPG signaal ühe kontrollgrupi patsiendi näitel, mis jäi välja .....	50
Joonis 10 EKG R-saki mitte eristatavus ülejäänud signaalist, ühe kontrollgrupi patsiendi näitel .....	50
Joonis 11 Apnoe haige REM une faasis biosignaalid, kus on näha EKG biosignaali füsioloogilist häiret.....	51
Joonis 12 Apnoe haige REM unefaasis biosignaalid, kus on näha EKG biosignaali füsioloogilist häiret.....	51

## **Tabelite loetelu**

Tabel 1 Füsioloogilised muutused NREM ja REM une faasides (Colten et al. 2006)...	14
Tabel 2 Andmed patsientide kohta .....	28
Tabel 3 Pulsilaine keskmised saabumisajad meestel ja naistel kirjeldatud vastavates faasides .....	28
Tabel 4 PAT keskmiste väärtuste erinevused une faasides (kui PAT une faaside väärtustest on lahutatud ärkveloleku väärtused).....	30
Tabel 5 Patsientide südame löögisagedus vastavates faasides arvatud RR intervalli põhjal .....	31



## 1 Sissejuhatus

Une uurimise vajalikkusele pööratakse tänapäeval järjest enam tähelepanu kuna unehäired on levinud terviserisk põhjustades elukvaliteedi langust, haigestumist teistesse haigustesse ning suremust (Colten *et al.* 2006, Abboud *et al.* 2014). Uuringud on näidanud, et ligikaudu kolmandik liiklusõnnetustest on seotud unehäirest tingitud väsimusega, reaktsioonikiiruse aeglustumisega või rooli taga magama jäämisega (de Mello *et al.* 2013). Üheks sagedasemaks unehäireks, mis põhjustab päevast väsimust, suurenenud riski haigestuda südame-veresoonkonna haigustesse ning äkksurma, on uneaegsete hingamishäirete hulka kuuluv obstruktiivne uneapnoe (OUA) (Kohler *et al.* 2011, Lamberts *et al.* 2014, Amino *et al.* 2016).

Une ajal toimub palju muutusi inimese füsioloogias. Salvestatavate biosignaalide abil on võimalik hinnata patsiendi üldist unekvaliteeti ja terviseriske. Uneuuringutele pööratakse selletõttu suurt tähelepanu. Unehäirete diagnostika meetodid erinevad oma kompleksuse poolest. Kliinilises praktikas kasutatakse OUA esmase kontrolli ühe meetodina pulssoksümeetrilist uuringut, mis põhineb fotoelektrilisel pletüsmograafial (*photoplethysmography*, PPG). Diagnoosi kinnitamiseks suunatakse patsiendid kas polügraafia või polüsomnograafia (PSG) uuringule, viimane on aga väga ressursimahukas uuring. Kuna PPG on mitteinvasiivne ja suhteliselt odav ning mugav patsiendile ja ambulatoorselt teostatav diagnostiline meetod, siis on oluline edasi otsida võimalusi nimetatud uuringumeetodi diagnostilise väärtuse ja efektiivsuse tõstmiseks. Samuti on oluline laiendada füsioloogiliste signaalide kombinatsioone unehäiretega patsientide uurimiseks kodustes tingimustes. Näiteks on võimalik kombineerida portatiivsetes seadmetes fotopletüsmograafiat ja elektrokardiograafiat (EKG) ning saadud signaalide põhjal arvutada välja pulsiline saabumisaeg (PAT). Teaduskirjanduses puudub piisav uuringumaterjal PPG ja EKG signaali põhjal saadud info pulsiline saabumisaaja muutustest erinevate une faaside ajal. Antud uurimistöös on keskendutud ärkveloleku, une faaside, PPG signaali ja EKG signaali omavaheliste seoste uurimisele.

Käesolev magistritöö annab esimeses osas ülevaate kirjandusest ja teaduslikest publikatsioonidest, mis käsitlevad inimese und ja selles toimuvaid füsioloogilisi muutusi. Selgitatud on ka signaalide EKG ja PPG tekkimise mehhanisme. Töö teine osa kirjeldab meetodikat ja annab ülevaate tulemustest ja nendel põhinevast analüüsist ning järeldustest.

Uurimistöö eesmärgiks oli uurida une ajal registreeritud inimese südamelihase kokkutõmmetest tuleneva elektrilise signaali ja pulsilaine levimist kehas ning selle põhjal arvutati pulsilaine saabumisaja muutused ärkveloleku ja une faaside ajal. Vaatluse all oli 3 erinevat võrdlust:

- PAT erinevus kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientidel.
- PAT muutus une erinevates faasides võrreldes ärkvelolekuga.
- PAT erinevus meestel ja naistel.

Uurimisalune grupp jaotati kaheks, kus esimeses grupis olid oluliste tervisehäireteta patsiendid ja teises OUA diagnoosiga patsiendid. Mõlemas grupis analüüsiti meeste ja naiste tulemusi eraldi. Uurimistöös on kasutatud biosignaale, mis on saadud polüsomnograafilise uuringu salvestamisel Mae Pindmaa unekliinikus (Tallinn, Eesti). Töö praktiline osa on teostatud MATLAB (The MathWorks Inc. 2012b, Ameerika Ühendriigid) keskkonnas, mille kirjeldus on lisas (Lisa 1).

## 2 Une füsioloogiline tähtsus ja unehäired

Evolutsiooni käigus on inimesel välja kujunenud ööpäevane une ja ärkveloleku rütm ehk tsirkadiaanne rütm, mida juhib hüpotaalamus (aju osa, mis on autonoomse närvisüsteemi ja endokriinsüsteemi kõrgeim keskus). Inimesed veedavad umbes ühe kolmandiku oma elust magades. Kuigi une funktsioonid ei ole veel täielikult välja selgitatud ollakse siiski ühel meelel, et uni on inimorganismi elutähtis funktsioon ning une häirumisel on tõsised füsioloogilised tagajärjed. (Dijk *et al.* 2000, Kryger *et al.* 2016, 13-23)

Uni on organismi jaoks aktiivne protsess kuna une ajal toimub organismi taastumine. Une ajal muutuvad teatud aju osad aktiivseks, mis lülitavad sisse elutähtsate hormoonide tootmisprotsessid (n. meessuguhormoon testosteroon, kasvuhormoon). Une ajal korrastub ja taastub ka inimese vaimne ja emotsionaalne tasakaal. (Colten *et al.* 2006)

Une kvaliteedi halvenemisel või pikaajalisel unepuudumisel võivad tekkida tõsised füüsilised ja vaimsed tervisehäired. Kolmandik liiklusõnnetustest on uuringute kohaselt seotud unehäirest tingitud väsimusega, reaktsioonikiiruse aeglustumisega või rooli taga magama jäämisega (de Mello *et al.* 2013). Unehäiretest tingitud une kestuse ja kvaliteedi muutus põhjustab tervikuna organismi tasakaalu häirumist ja soodustab mitmete tervisehäirete nagu ülekaalulisus, suhkruhaigus ehk diabeet, südame isheemiatõbi ehk südamelihase hapnikuvaegus ja kõrgvererõhktõve kujunemist (Colten *et al.* 2006).

Unehäireid on erinevaid ning nende esinemissagedus populatsioonis varieerub. Epidemioloogilised uuringud näitavad, et vähemalt 50% täiskasvanutest kannatab teatud unehäire all. Unehäiretena on üheks levinumaks probleemiks unetus ehk insomnia, mida hinnanguliselt esineb 10-50% täiskasvanutel (Drake *et al.* 2003). Uneaegne hingamishäire – obstruktiivne unepnoe, on unetuse kõrval teine levinum unehäire, mida esineb kogu populatsioonist 2% naistest ja 4% meestest (Punjabi 2008).

Uneaegsete hingamishäiretega haigete hulk võib olla populatsioonis alaregistreeritud, kus hinnanguliselt arvatakse meestel esinevat raskekujulist OUA-d kuni 13 % ja naistel 6%. Kerge OUA vormiga haigete hulk on hinnatud vastavalt 14% ja 5%. Hinnangud on antud

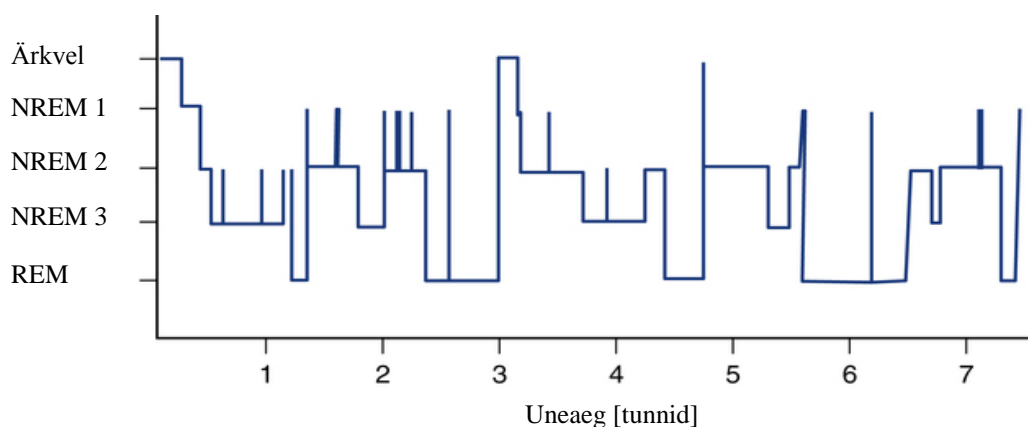
juhuslikult valitud patsientide uuringu tulemuste põhjal, kus uuriti Ameerika Ühendriikide Wisconsin osariigi töajõulise elanikkonna (*Wisconsin Sleep Cohort Study*) polüsomnograafilisi salvestusi kahe viimase kümnendi jooksul. Peamiselt on unehäirete sagenemine seotud ülekaalulisuse kasvuga ja psühholoogilise stressi suurenemisega. (Peppard *et al.* 2013) Hoolimata sellest on unehäired endiselt alaregistreeritud ja alaravitud haiguste rühm (Leger *et al.* 2008, Lee *et al.* 2014). Seetõttu pööravad teadlased järjest enam tähelepanu une uurimisele ning unehäirega seotud terviseriskide varajasele avastamisele sealhulgas otsides usaldusväärseid füsioloogiliste parameetrite registreerimise meetodeid, mida saab rakendada just ambulatoorsetes tingimustes.

## **2.1 Une faasid**

Une faasidele on omased kindlad aju lained, mida on võimalik uurida aju elektrilise aktiivsuse registreerimisega elektroentsefalograafia (EEG) abil, silmaliigutuste registreerimisega elektrookulogrammi (EOG) abil ning lõualihaste lihastoonuse hindamisega elektromüogrammi (EMG) abil. Une faase on tänapäeval võimalik eristada tänu EEG-le. (Loomis *et al.* 1937, Dement *et al.* 1957)

Õõune ajal eristatakse kahte füsioloogiliselt erinevat faasi – rahulik ehk ilma silmaliigutusteta ehk NREM (*non-rapid eye movement*) uni ja kiirete silmaliigutustega ehk REM (*rapid eye movement*) uni. NREM uni moodustab 75-80% ja REM uni 20-25% kogu une ajast. NREM une faas jaotatakse sügavusastmete järgi omakorda kolme staadiumisse. (Iber *et al.* 2007, Zielinski *et al.* 2016)

Unetsükliks (Joonis 1) nimetatakse une ajal NREM ja REM une perioodilist vaheldumist. Unetsükkel jaotub järgmiselt: pindmine uni (NREM 1 ja 2 staadium), süvauni (NREM 3 staadium) ja REM uni.



Joonis 1 Une faaside vaheldumised kogu une vältel (Heuer *et al.* 2013, 439 (kohandatud))

Uneaeg koosneb omakorda perioodiliselt korduvatest, kuid proportsioonilt muutuvatest, unetsüklitest. Esimene tsükkel kestab keskmiselt umbes 70-100 minutit, järgnevad tsüklid on kestuselt pikemad – ligikaudu 90-120 minutit ning neid esineb keskmiselt 4-6 korda öö jooksul. Tavaliselt tekib REM une faas peale sügava une faasi umbes 70-90 minutit pärast uinumist. Normaalsel täiskasvanul REM une kestus tavaliselt suureneb öö edenedes ja on pikim viimasel kolmandikul une perioodil. (Kryger *et al.* 2011, 16-26)

## 2.2 Autonoomne närvisüsteem ja uni

Une ajal toimuvad füsioloogilised muutused, mis on kontrollitud piirdenärvisüsteemi kuuluva autonoomse närvisüsteemi (ANS) poolt. Hüpotalamus koos ajutüve, ajuripatsi ehk hüpofüüsi ja seljaaju autonoomsete keskustega reguleerib organismi tahte allumatuid ehk autonoomseid funktsioone. ANS jaotatakse oma funktsioonilt kaheks, millest sümpaatiline närvisüsteem (SNS) on reguleerijana aktiivne organismi aktiivses seisundis, mida iseloomustab suurenenud energiakulu (n. kehaline aktiivsus, valuseisund). Parasümpaatiline närvisüsteem reguleerib aga organsüsteeme just rahuloleku ajal, sealhulgas organismi energiavarude taastumist. (Somers *et al.* 1993, Navarro 2002)

Teaduslike uuringutega on leitud, et NREM une ajal domineerib parasümpaatiline närvisüsteem ja REM une ajal on põhiliselt aktiivne sümpaatiline närvisüsteem (Somers *et al.* 1993, Burgess *et al.* 1999, Trinder *et al.* 2001). REM und iseloomustab kõrge energiakulu

ANS muutlikkus, sellega võivad kaasneda näiteks järsud vererõhu ja südame löögisageduse tõusu episoodid (Somers *et al.* 1993). Bioloogilisi muutusi une faasides iseloomustab Tabel 1.

Tabel 1 Füsioloogilised muutused NREM ja REM une faasides (Colten *et al.* 2006 (kohandatud))

Füsioloogiline parameeter	Une faasid	
	NREM	REM
Aju aktiivsus	Langeb võrreldes ärkvelolekuga	Suureneb ainult aju motoorsetes ja sensoorsetes keskustes, teised keskused jäävad aktiivsusele samale tasemele nagu NREM-is
Südametöö	Aeglustub võrreldes ärkvelolekuga	Kiireneb ja varieerub võrreldes NREM-ga
Vererõhk	Langeb võrreldes ärkvelolekuga	Tõuseb (ligi 30 %) ja varieerub NREM-ga võrreldes
Sümpaatiline närvisüsteem	Langeb võrreldes ärkvelolekuga	Suurem aktiivsus kui ärkvelolekul
Lihastoonus	Võrreldav ärkvelolekuga	Puudub
Hingamissagedus	Langeb võrreldes ärkvelolekuga	Sageneb võrreldes NREM-ga
Hingamisteede takistus	Suureneb võrreldes ärkvelolekuga	Suurem ja varieeruv võrreldes ärkvelolekuga
Keha temperatuur	Madalam ärkvelolekust	Ei ole reguleeritud, ei esine külmavärinaid ega higistamist; keha temperatuur on sõltuvuses ümbritsevast
Seksuaalne erutus	Esineb juhuslikult	Esineb rohkem kui NREM-s

Obstruktiivne uneapnoe mõjutab autonoomse närvisüsteemi sümpato-vagaalset modulatsiooni nii ärkveloleku kui ka une ajal, millest võivad tekkida tõsised kardiovaskulaarse süsteemi probleemid. Hingamisseiskused aktiveerivad SNSi, mille tõttu võib tõusta südame löögisagedus, et kompenseerida hapnikuvaegust. OUA diagnoosiga patsiendil võib SNS aktiivsus olla püsivalt kõrge, mistõttu südame löögisagedus ei vähene NREM unes. (Abboud *et al.* 2014, Bisogni *et al.* 2016)

### 3 Biosignaalide jälgimine ja salvestamine une ajal

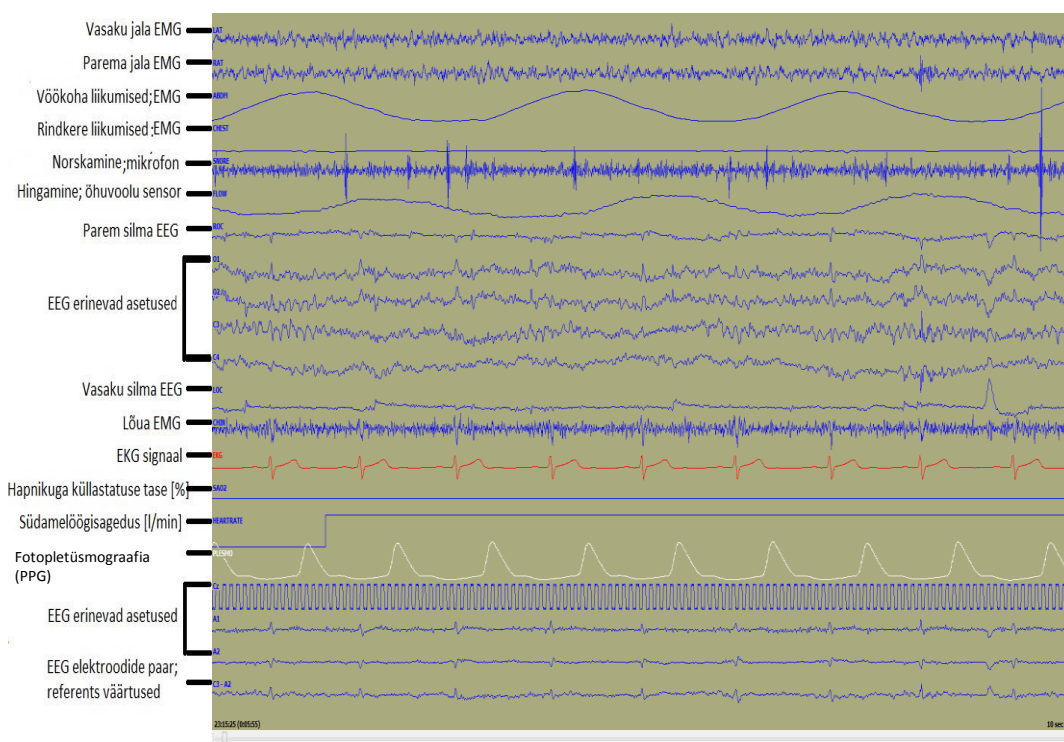
Une kvaliteedi hindamiseks ja füsioloogiliste signaalide registreerimiseks kasutatakse erinevaid meetodeid nagu polüsomnograafia, polügraafia, pulssoksümeetria ja aktigraafia. Polüsomnograafia on töömahukas ja kulukas uuring, mis viiakse läbi spetsiaalses unekliinikus või haiglate juures olevates unekabinettides, kus on olemas järelevalve ning kvalifitseeritud personal. PSG-s salvestatavad biosignaalid ja salvestamismõõdud on kirjeldatud Ameerika Unemeditsiini Assotsiatsiooni kriteeriumites (*American Academy of Sleep Medicine*), kus on välja toodud ka diskreetimissageduste minimaalsed väärtused (Iber *et al.* 2007).

Fotopletüsmograafia (pulssoksümeetria) kuulub polüsomnograafia uuringu kompleksi, kuid seda meetodit rakendatakse ka eraldi, sealhulgas ambulatoorselt ja kodustes tingimustes. Vere hapniku sisalduse hindamisega on võimalik välja selgitada, kas on vajalik edasine võimaliku unehäire põhjalikum uurimine või mitte (Reile *et al.* 2013). Südamelihase elektrilise aktiivsuse registreerimiseks kasutatav EKG on meditsiinis kasutusel omaette uuringuna erinevate südame haiguste diagnoosimiseks, kuid meetodit rakendatakse ka koos teiste biosignaalide registreerimisega polüsomnograafia korral. Polügraafia korral registreeritakse vähemalt nelja füsioloogilist parameetrit, mille hulgas on pulssoksümeetria teel registreeritud vere hapnikuga küllastatus ja südame löögisagedus. (Iber *et al.* 2007, Reile *et al.* 2013)

Randmetel kantavad seadmed (aktigraafia) annavad infot une/ärkveloleku rütmi ja südametöö kohta, kuid samas ei ole nad piisavalt täpsed hindamaks une faase (Martin *et al.* 2011, Ceylan *et al.* 2012, Marino *et al.* 2013, Kõrkuyu *et al.* 2014).

### 3.1 Polüsomnograafia

Polüsomnograafia on uuring, kus salvestatakse erinevaid biosignaale magamise ajal ning millele on kehtestatud kindlad salvestamise nõuded (Iber *et al.* 2007, Kryger *et al.* 2016, 1602-1609). PSG koosneb erinevatest biosignaalide registreerimise meetoditest, võimaldades registreerida ajutegevust (elektroentsefalograafia, EEG), südametegevust (elektrokardiograafia, EKG), silmaliigutusi (elektrookulograafia, EOG), lõua- ja jalalihaste liigutusi (elektromüograafia, EMG), vere hapnikusisaldust (pulssoksümeetria, PPG), õhuvoolu ninaneelus ja rindkere liikuvust seoses hingamisega. Lisatud võivad olla ka andurid kehaasendi salvestamiseks ning audiovisuaalne monitooring. Minimaalselt on registreeritavaid kanaleid seitse, kuid sageli kuusteist. Lõpptulemusena saadakse polüsomnogramm (Joonis 2). (Reile *et al.* 2013, Iber *et al.* 2007)



Joonis 2 Polüsomnograafia uuringu tulemusena saadud biosignaalide graafik (polüsomnogramm) ühe kontrollgrupi patsiendi näitel

Polüsomnograafiat loetakse obstruktiivse uneapnoe diagnoosimise valikmeetodiks (Fleetham *et al.* 2011). Rõhuannduri või termopaari registreeritud õhuvoolu muutusest tulenev takistus hingamisteedes võib olla osaline (hüpopnoe) või täielik (apnoe). Apnoe/hüpopnoe indeks (AHI) iseloomustab une ajal toimunud hingamisseiskusi (>10 s) ühe tunni jooksul. AHI hulka loetakse nii osaliselt (kuni 50 % ulatuses ja 4% SpO<sub>2</sub> langus) kui ka täielikult suletud hingamisteed ja jagatakse raskusastmete järgi (Iber *et al.* 2007):



- <5 episoodi/tunnis – normaalne ehk ei ole OUA
- 5-15 episoodi/tunnis – kerge OUA
- 15-30 episoodi/tunnis – raske OUA

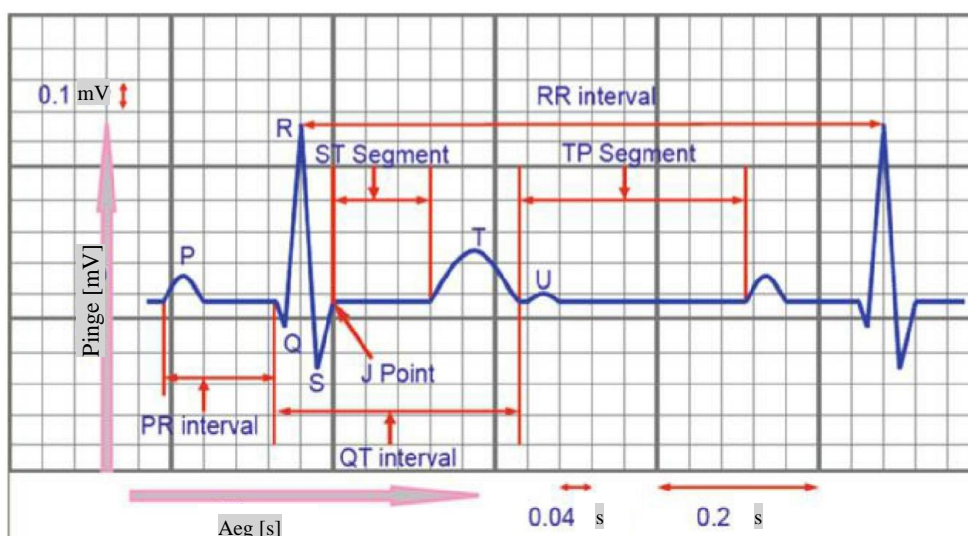
OUA episoodidele on iseloomulikud hetkelised ärkamised (*microarousals*), hapniku madal kogus veres (hapniku desaturatsioon, SpO<sub>2</sub>-e langus) (Abboud *et al.* 2014, Bisogni *et al.* 2016).

### 3.1.1 Elektrokardiograafia

Elektrokardiograafia abil mõõdetakse kehale kinnitatud elektrodide kaudu südame elektrilist aktiivsust. Mõõdetud elektrilised muutused on tingitud südamelihaserakkude kokkutõmbest tänu aktsioonpotentsiaalidele. (Sörnmo 2005, 411)

Südamelihase ehk müokardi elektriline aktiivsus on selle rakkude depolariseerumise ja repolariseerumise tulemus. Kokkutõmbeid käivitav depolarisatsiooni laine saab alguse südame parema koja seinas paiknevast siinusõlmest ehk sinuatriaalsõlmest. Edasi levib erutus kodade lihaskiududele ja kodade ja vatsakeste piiril olevasse atrioventrikulaarsõlme, kust saab omakorda alguse vatsakeste juhtesüsteem (Hissi kimp ja selle harud). (Sörnmo 2005, 412, Goy *et al.* 2013 23-28, Franzone *et al.* 2014, 8-10)

Elektrokardiogramm on südame elektrilise aktiivsuse mõõtmise tulemusena saadud graafiline kujutis (Joonis 3). P-laine ehk P-sakk on südame kodade elektrilise aktiivsuse graafiline kujutis. Isoelektrilist joont, mis jääb P-laine lõpu ja Q-saki või R-saki alguse vahele nimetatakse PQ-või PR-intervalliks. See segment näitab aega, mis kulub kodade depolarisatsiooni lõpust vatsakeste depolarisatsiooni alguseni. PR intervallile järgneb kolmest sakist koosnev kogum, mida nimetatakse QRS-kompleksiks. QRS-kompleks on vasaku ja parema vatsakese kokku tõmbumise elektriline avaldus, kus Q-sakk näitab elektrilist aktiivsust vatsakeste vaheseinas. Lõpuks depolariseeruvad vatsakesed täielikult ja järgneb müokardi repolariseerumine, mille tulemusena tekib T-laine. ST-segment näitab, et erutusest on haaratud kogu vatsakeste müokard. T-sakile järgneb U-laine, mis on tavaliselt nähtav ainult teatud (V2 ja V3) lülitustes, kuid selle tähendus on siiani arutamisel. (Durrer 1970, Goy *et al.* 2013, 23-28, Franzone *et al.* 2014, 13-14)



Joonis 3 EKG normaalse siinusrütmi lainekuju (Franzone *et al.* 2014, 14 (kohandatud))

EKG signaali registreerimiseks on oluline 10. elektroodi asetus, millest 4 on kinnitatud jäsemetele ja 6 rindkerele – nii saadakse 12. lülitusega salvestus. Lülitused jagatakse tavaliselt kaheks (Franzone *et al.* 2014, 11-12):

- bipolaarsed Einthoveni jäsemelülitused (I, II III),
- unipolaarsed Wilsoni jäseme (aVR, aVL, aVF) ja kuus rinnalülitust (V1-V6).

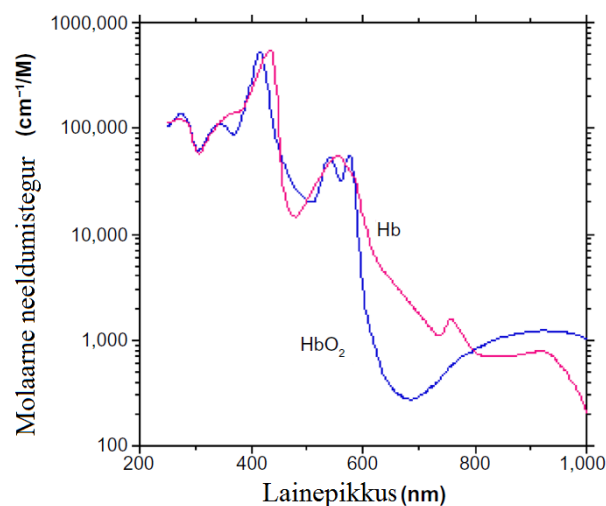
Uneaegse südamegevuse hindamisel polüsomnograafilises uuringus kasutatakse tavaliselt ühte EKG lülitust, mis vastab II-le Einthoveni jäsemelülitusele (Iber *et al.* 2007).

### 3.1.2 Fotopletüsmograafia

Fotopletüsmograafia on meditsiinis laialt kasutusel kuna tegemist on mitteinvasiivse, lihtsa, patsiendile mugava ja odava uurimismeetodiga. PPG on pakkunud teadlastele huvi juba pikka aega - esimest korda tutvustati seda 1930-datel aastatel. (Shelley 2007) Pärast seda on püütud PPG signaalist otsida seost erinevate üldtuntud füsioloogiliste parameetritega. Otsitud on seost vererõhuga (Chua *et al.* 2010, Zhang *et al.* 2011, Wang *et al.* 2014, Buxi *et al.* 2015) une faasidega (Chua *et al.* 2007), arterite jäikusega (Pilt *et al.* 2010, Svedmyr *et al.* 2016), vere glükoosi tasemega (Monte- Moreno 2011) ning füüsilise pingutuse aegse südame löögisagedusega (Parak 2014) ja neid on teisigi.

Fotopletüsmograafia põhineb *Beer-Lamberti* seadusel, mis iseloomustab elektromagnetkiirguse hajuvust ja neeldumist materia läbimisel. Langev valgus kahaneb objekti läbimisel eksponentsiaalselt ja on sõltuv läbitava materia neeldumiskoeffitsendist ja paksusest. Kliinilises meditsiinis nimetatakse seda meetodit pulssoksümeetriaks kuna vastava anduriga saab hinnata hapnikuküllastuse taset veres. Lisaks hapnikutaseme määramisele saab selle meetodiga hinnata pulsilaine amplituudi järgi kudede verevoolu muutust ehk perfusiooni ning mõõta südame kokkutõmmete sagedust (südame löögisagedus). (Berhardt 2013, 37-40)

Fotopletüsmograafia signaali põhjal on võimalik jälgida verevoolu muutusi läbi naha. Seadmel on kahest osast koosnev andur – saatja: kiirgur, mis koosneb enamasti kahest LED-ist ja vastuvõtja: fotodetektor. PPG andur kinnitatakse nahale (sõrme-, otsmiku-, varba- või kõrvaandur). Üks valgusallikas emiteerib infrapunast elektromagnetkiirgust (lainepikkus 660 nm läheduses) ning teine punast (lainepikkus 900 nm läheduses). LED-ide lainepikkuste erinevus on tingitud hapnikuga küllastatud vere (oksühemoglobiini HbO<sub>2</sub>) ja hapnikvaese vere (desoksühemoglobiini Hb) neeldumisspektrite erinevusest (Joonis 4). Pulssoksümeetria kasutab seda seost, et hinnata vere hapnikuküllastuse taset %-s (SpO<sub>2</sub>), mille määramiseks registreeritakse punase ja infrapunase kiirguse neeldumist anduri vahel paiknevas koes. (Berhardt 2013, 34-39) Pulsilaine kuju saadakse mõõdetavas piirkonnas, sest arteriaalse vere maht muutub perioodiliselt (Nitzan *et al.* 2014).



Joonis 4 Hemoglobiini ja desoksühemoglobiini neeldumisspekter (Nitzan *et al.* 2014 (kohandatud))

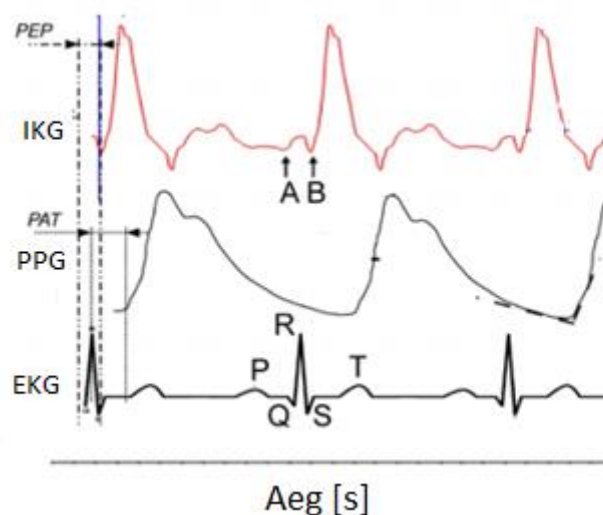
Kliinilises praktikas kasutatakse pulssoksümeetrilist uuringut obstruktiivse uneapnoe esmasel määramisel ühe meetodina kuna OUA episoodide ajal langeb hapniku saturatsioon madalamale (Reile *et al.* 2013).

### 3.1.3 Pulsilaine saabumisaeg

PAT koosneb südame pinguldusfaasist (väljutuseelne periood, PEP) ning sellele järgnevast väljutusfaasist (pulsilaine leviaeg, PTT). Määramiseks fikseeritakse kahe ajamarkeri vahe, millest esimene algusmarker otsitakse EKG signaalist (R-sakk) ning teine ehk lõpumarker veresoonekonna arterilt registreeritud pulsilaine (PPG) signaalist (Joonis 5). Pulsilaine saabumisaeg jagatakse kaheks episoodiks, mis on väljendatav seosega (1) (Chua *et al.* 2007, Cattivelli *et al.* 2009, Rassaf *et al.* 2010):

$$PAT = PEP + PTT \quad (1)$$

- PEP (*pre ejection period*) vastab südame väljutuseelsele perioodile ehk aeg, mis kulub südame kokkutõmbest alates kuni aordiklapi avanemiseni. PEP väärtust on määratud enamasti impedantskardiograafiaga, mis hindab verevoolu mahu muutusi südames. Südame väljutuseelse perioodi intervall määratakse EKG Q-saki ja impedantskardiograafia B punkti vahel (Joonis 5), kus B on aordiklapi avanemise marker. (Cybulski *et al.* 2012)



Joonis 5 Biosignaalid alustades ülevalt: IKG-impedantskardiograafia, PPG-fotopletüsmograafia, EKG-elektrokardiograafia (Buxi *et al.* 2015 (kohandatud))

- PTT – on pulsiline leviaeg, mille vältel levib pulsiline mööda uuritavat arteriaalset süsteemi, mille levikiirus on sõltuvuses läbitava tee pikkusest ehk teekonnast, mis tuleb pulsilainel läbida südamest kuni mõõdetava asukohani (Pereira *et al.* 2015). *Moens-Kortewegi* valem määrab ära parameetrid, mis tuleb pulsiline levikiiruse jaoks arvestatakse. (Muehlsteff *et al.* 2006, Peter *et al.* 2014).

## 4 Pulsilaine saabumisaja ja südame väljutuseelse perioodi rakendused

Kõige suuremat huvi on pakkunud PPG ja EKG signaalist mõõdetud PAT või PTT (Joonis 5) võrdlus ostsillomeetrilisel meetodil saadud vererõhu väärtustega ja nende omavahelise korrelatsiooni määramine. Seda on uuritud rahuolekus intensiivravivis (Cattivelli *et al.* 2009, Wang *et al.* 2014), magamise ajal (Chua *et al.* 2010, Zheng *et al.* 2013, Carcia *et al.* 2014), füüsilise koormuse ajal (Muehlsteff *et al.* 2006), anesteesia ajal (Singham *et al.* 2003, Kim *et al.* 2013) ja neid on teisigi. PAT-i mõõtmiseks on kasutatud erinevaid algoritme. PEP määramiseks on kasutatud enamasti impedantskardiograafiat.

Seery *et al.* (2016) uurimisgrupp hindas 408 uuritava EKG Q-saki ja R-saki ajalist erinevust impedantskardiograafia põhjal ning leidis, et PEP hindamiseks sobib nii R-sakk kui ka Q-sakk (Joonis 3, Joonis 5). Tulemusena järeldati, et PEP hindamiseks piisab R-saki ja B punkti vahelisest ajalisest intervallist. Selle leiu praktiline väärtus seisneb selles, et R-sakki on lihtsam leida kui Q-sakki kuna viimane ei ole kõigil inimestel EKG signaalis nii selgesti eristatav. (Seery *et al.* 2016)

De Zambotti *et al.* (2014 ja 2012) uurisid PEP muutusi erinevates une faasides tervetel (n = 14) ja insomniaga patsientidel (n = 13), kes olid suunatud PSG uuringutele. PEP määrati EKG Q-saki ja impedantskardiograafia B punkti vahelise aja põhjal (Joonis 5). Tulemustest selgus, et PEP suurenes NREM 1 ja 2 une faasides võrreldes ärkvelolekuga. PEP ajaline intervall oli kontrollgrupil märkimisväärselt suurem kui insomniaga patsientidel nii ärkvel olles kui ka une faasides. (de Zambotti *et al.* 2014)

Deb *et al.* (2007) uurisid nii PEP kui ka PTT muutust füüsilise koormuse ajal ning PAT korrelatsiooni vererõhuga. PAT arvutamiseks mõõdeti ära uurimisaluste pikkus ning südame ja sõrmeotsa paigutatud anduri vaheline distant. Tulemuste arvutamisel lähtuti üldistusest, et vahemaa südamest sõrmeandurini on 60% inimese pikkusest. Tulemustest järeldati, et PAT korreleerub süstoolse vererõhuga paremini kui PTT. (Deb *et al.* 2007)

Garcia *et al.* (2014) uurisid, kas PAT väärtusega on võimalik hinnata hüpertensiooni (kõrgvererõhktõbi, mille korral vererõhu väärtus on kõrgem kui 140/90 mmHg). Analüüsiks kasutati PSG uuringul registreeritud PPG ja EKG signaale. Spetsiaalse programmi (DOMINO tarkvara) abil arvutati PAT-i põhjal välja vererõhu väärtused. Uuringujärgselt teostati 24 tunni ambulatoorne vererõhu monitooring, mida kasutati referents väärtusena. Referents uuringuga tuvastati 16 ja PAT kaudu 9 hüpertoonikut. Korrelatsiooni vererõhu ja PATi vahel hinnati tugevaks. (Garcia *et al.* 2014)

Martin *et al.* (2011), Ceylan *et al.* (2012), Marino *et al.* (2013) ja Korkuyu E *et al.* (2014) uuringutes kasutati randmele kinnitatud seadet, mis sisaldab erinevaid andureid (PPG, aktigraafia – asendiandur). PSG ja randmele kinnitatava seadme võrdlemisel saadud apnoe- ja hüpopnoe indeksi väärtuste korrelatsioon oli tugev. PSG uuringuga mõõdetud NREM ja REM une kestvuste võrdlus randmele kinnitatava seadme vastavate väärtustega näitas, et une faaside määratlemisel ei ole seade nii täpne alahinnates just REM une kestvust. (Martin *et al.* 2011, Ceylan *et al.* 2012, Marino *et al.* 2013, Korkuyu *et al.* 2014)

Chua *et al.* (2010) uurisid võimalust une ajal määrata süstoolset vererõhku PPG amplituudi hindamise kaudu. Viidi läbi polüsomnograafiline uuring koos pideva vererõhu jälgimisega. PAT mõõdeti EKG R-saki ja PPG tõusu keskpunkti vahel ja pulsiline amplituud mõõdeti PPG signaali miinimumi ja maksimumi vahel (Joonis 6) ning võrreldi tulemuste täpsust vererõhu hindamisel. Leiti, et pulsiline amplituud on efektiivsem kui pulsiline saabumisaeg nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu hindamisel. Kuigi seos pulsiline amplituudi ja vererõhu vahel oli olemas langes see korrelatsioon REM une ajal. (Chua *et al.* 2010)

Cattivelli *et al.* (2009), Kim *et al.* (2013), Zheng *et al.* (2013) ja Wang *et al.* (2014) uurisid PAT seost vererõhuga ja leidsid, et PAT korreleerub süstoolse vererõhuga, diastoolse vererõhuga seost ei leitud (Cattivelli *et al.* 2009, Kim *et al.* 2013, Zheng *et al.* 2013, Wang *et al.* 2014).

Kokkuvõttes võib öelda, et kõige rohkem leidub uuringuid PAT ja vererõhu seostest, samas puudub pulsiline saabumisaega muutuste kohta une ajal ja unehäiretega patsientidel ülevaatlik informatsioon.

## 5 Töö eesmärk

Käesolevas uurimistöös hinnatakse PAT muutusi une erinevates faasides võrreldes ärkvelolekuga. Esimese uurimisülesande eesmärk oli välja selgitada, kas esineb keskmiste PAT väärtuste erinevust kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientide vahel. Kontrollgrupi ja OUA haigete vahel võiks olla erinevus, kuna OUA diagnoosiga haigete SNS toonus on kõrgem ning selle tõttu võib PEP olla väiksem. Teise uurimisülesande eesmärk oli võrrelda mõlemas uurimisgrupis eraldi PAT väärtuste muutusi erinevate une faaside ajal. Hüpotetiliselt võiks väita, et PAT erineb NREM ja REM faasis võrreldes ärkvelolekuga kuna füsioloogiliselt une ajal südame löögisagedus aeglustub, mille tagajärjel peaks PAT pikenema. Muutuste täpsemaks hindamiseks seati eesmärgiks PAT une faaside väärtustest lahutada ärkveloleku väärtused. Kolmas uurimisülesanne oli suunatud meeste ja naiste PAT väärtuste võrdlemisele kuna meeste ja naiste füsioloogia erinevused võivad mõjutada südame väljutuseelset perioodi (PEP) või pulsilaine leviaega (PTT).

### 5.1 Valim

Uuritavateks olid Mae Pindmaa unekliinikusse (Tallinn, Eesti) polüsomnograafilisele uuringule suunatud patsiendid aastatel 2013 ja 2014. Enne PSG salvestamist koguti andmed uuringualuste kohta: demograafilised andmed, pikkus, kaal, põetavad/põetud haigused ja manustatavad ravimid. Ühte uurimisgruppi valiti need patsiendid, kes jäid vanusevahemikku 21-72 aastat, kelle kehamassiindeks oli alla  $35 \text{ kg/m}^2$ , kellel ei olnud obstruktiivse uneapnoe ja teiste raskete kaasuvate haiguste diagnoosi, kellel oli normaalne EKG (regulaarne siinusrütm) ning kes ei tarvitanud selliseid ravimeid, mis mõjutavad elektrokardiograafilisi parameetreid. Töötlemiseks valiti kontrollgruppi 29 mehe ja 24 naise PSG salvestused. Teise valimisse valiti patsiendid, kellel oli diagnoositud OUA ( $\text{AHI} > 5$ ) ja kelle vanused jäid vahemikku 28-73 eluaastat. Töötlemiseks valiti 13 mehe ja 15 naise PSG salvestused.

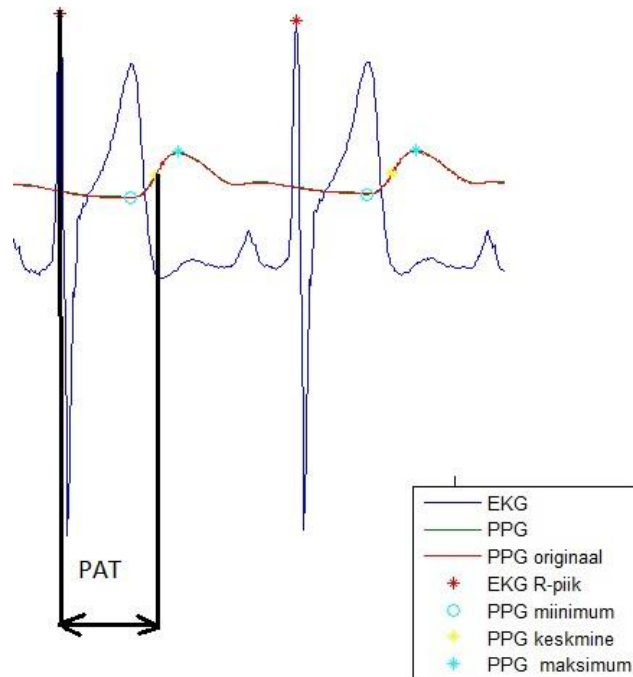


## 5.2 Metoodika

Signaalid salvestati polüsomnograafia Rembrandt Monet Artist SLP EZ 24 (Medicare Automation B.V., Holland). Kõikidel patsientidel salvestati sama-aegselt järgnevad signaalid: ajulained (EEG), silmaliigutused (EOG-R, EOG-L), südametegevus (EKG), lõua-ja jäsemete lihaste aktiivsus (EMG), vere hapnikuga küllastatus (SpO<sub>2</sub>), nina õhuvool ning kehaasendi muutused. Füsioloogiliste signaalide diskreetimissagedus oli 200 Hz. Uuringud viis läbi kvalifitseeritud personal. Signaalide salvestuste pikkused jäid vahemikku 8-9 tundi. PSG salvestused analüüsis litsentseeritud unetehnik vastavalt Ameerika Unemeditsiini Assotsiatsiooni kriteeriumitele (Iber *et al.* 2007). Signaalide esmane analüüs teostati Rembrandt Analysis Manager programmiga (versioon 7.5, Medicare Automation B.V, Holland), iga salvestatud PSG uuring jagati 30 s epohhideks.

Edasiseks uurimiseks konverteeriti Tallinna Tehnikaülikooli tervisetehnoloogiate instituudi uneuurimise töögrupi poolt signaalid EDF formaati (*European Data Format*, signaalide diskreetimissagedus 256 Hz), iga uurimiseluse salvestusest valiti välja 2 ärkveloleku, 3 NREM (2 staadium) ning 3 REM episoodi, millel olid määratud epohhide algusmarkerid.

Biosignaalide edasitöötlemiseks MATLAB (MathWorks MATLAB 2012b) keskkonnas lisas töö autor programmile BioSig (The BioSig Project) tööriista (toolbox), mis võimaldas töödelda EDF formaati MATLAB programmis. EKG R-sakkide leidmiseks kasutati Pan-Tomkinsi algoritmi ja PPG signaali silumiseks Parks-McClellan madalpääsfiltrit. PAT ajaline intervall mõõdeti EKG signaali R-saki ja sõrmeotsast mõõdetud PPG signaali 50 % tõusu peal (Joonis 6), sest selle punkti määramine on täpsem kui jalusel või tipul (Chua *et al.* 2010). MATLABi keskkonnas arvutati välja RR intervalli põhjal keskmine südame löögisagedus (SLS).



Joonis 6 MATLAB-i konstrueeritud graafik vastavalt koodile Lisas 1, millele märgitud mõõdetav suurus ühe katsealuse näitel (MATLAB kood Lisa 1 ühe katsealuse graafiku näitel)

PPG signaali maksimumide ja miinimumide ning EKG R-sakkide leidmiseks kasutati *findpeaks* funktsiooni eeldusel, et kahe järjestikuse maksimum punkti vahe on vähemalt 100 diskreeti (0,39 s), sama miinimumide korral. Peale nende leidmist alustati MATLAB signaalide vaatlemist uuesti algusest otsides kõigepealt EKG R-sakki ja sellele järgneva PPG signaali keskpunkti, mille põhjal arvutati PAT. Ajalise intervalli PAT (s) väärtused kanti edasiseks töötlemiseks Microsoft Office Excel 2016 programmi (Microsoft Corp., Redmond, WA, Ameerika Ühendriigid). MATLABis koostatud kood suutis enamus juhtudel välja selekteerida ebakorrektsed signaali lõigud, st. neid PAT ja RR intervalli väärtusi ei kirjutatud Excelisse. Siiski vaadati üle kõik MATLABi poolt konstrueeritud joonised ning kui graafikult oli näha ebakorrektsed signaali lõike, valesi märgitud R-sakke või PPG keskpunkte, siis muudeti Excelisse kantud väärtused käsitsi. Signaalide välja selekteerimise põhjus oli PPG signaali liigne müra või oli signaali amplituud mõõdetepiirkonnast väljas, mis andis ebatäpseid tulemusi (Lisa 2 Joonis 9). Mõnel juhul oli ka põhjuseks EKG R-saki mitte eristatavus muust signaalist (Lisa 2 Joonis 10).

### 5.3 Statistiline andmeanalüüs

Kõikide lõikude pikkuseks valiti 300 sekundit ehk 76800 diskreeti. Igal patsiendi signaalist saadud tulemustes valiti 210 arvvaärtust (75 % 300 sekundist), mille põhjal arvutati PAT ja RR intervalli keskmine väärtus (2) ja standardhälve (3). Antud tulemuste arvutamiseks kasutati Microsoft Office 2016 Exceli programmi funktsioone *AVERAGE* (2) ja *STDEV* (3):

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (2)$$

$$\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n - 1)}} \quad (3)$$

Statistilise analüüsi jaoks valiti Student T-test, mille põhjal esitati PAT väärtuste erinevuse statistiline tõenäosus (p). Statistiliselt olulisteks tulemusteks loeti  $p < 0,05$ . Student T-testi arvutamiseks kasutati Microsoft Office 2016 Exceli programmi valemit *TTEST*, mille korral anti ette väärtused paari kaupa: ärkveloleku PAT ja NREM PAT; ärkveloleku PAT ja REM PAT; NREM PAT ja REM PAT. OUA uurimisaluste korral lisaks: ärkvelolek ja REM apnoe; NREM ja REM apnoe; REM ja REM apnoe. T-testi parameetriteks kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientide vahel valiti parameetrid mõlemapoolne (*two tailed*) ja võrdne dispersioon (*equal variance*). T-testi hindamisparameetriteks erinevate une faaside võrdlusel valiti mõlemapoolne (*two tailed*) ja paaris (*paired*) võrdlus.

### 5.4 Tulemused

Kontrollgrupi analüüsi jäi 19 naist ja 9 meest ning OUA diagnoosiga gruppi 10 naist ja 6 meest. Uuritavate keskmine vanus, kehamassi indeks, apnoe/hüpopnoe indeks ja südame löögisagedus on toodud tabelis (Tabel 2).

Tabel 2 Andmed patsientide kohta

	Mehed, n=15					Naised, n=29				
	Kontrollgrupp n=9		OUA n=6		<i>p</i> - väärtus	Kontrollgrupp n=19		OUA n=10		<i>p</i> - väärtus
	Keskm.	SD	Keskm.	SD		Keskm.	SD	Keskm.	SD	
Vanus [aastat]	44,44	11,18	47,30	10,3	0,62	41,84	15,71	59,2	10,53	<b>&lt;0,05</b>
KMI [kg/cm <sup>2</sup> ]	28,55	5,77	31,0	2,30	0,28	23,78	3,51	32,5	6,72	<b>&lt;0,05</b>
AHI [episood/h]	1,42	1,33	22,70	12,10	<b>&lt;0,05</b>	1,0	1,10	9,90	5,07	<b>&lt;0,05</b>
SLS [l/min]	66,07	6,48	70,94	4,96	<b>&lt;0,05</b>	67,54	7,24	68,1	6,5	0,41

OUA – obstruktiivse uneapnoe diagnoosiga patsiendid; Keskm. - keskmine; SD- standardhälve; KMI-kehmassi indeks; AHI - apnoe-hüpopnoe indeks; SLS - südame löögisagedus (keskmine öö jooksul)

Meestel olid AHI ja keskmise SLS väärtused suuremad OUA diagnoosiga patsientidel ( $p < 0,05$ ). Naistel oli erinevus vanuseliselt, kus OUA diagnoosiga patsiendid olid võrreldes kontrollgrupi patsientidega vanemad ( $p < 0,05$ ), ülekaalulisemad ja suurema AHI-ga ( $p < 0,05$ ).

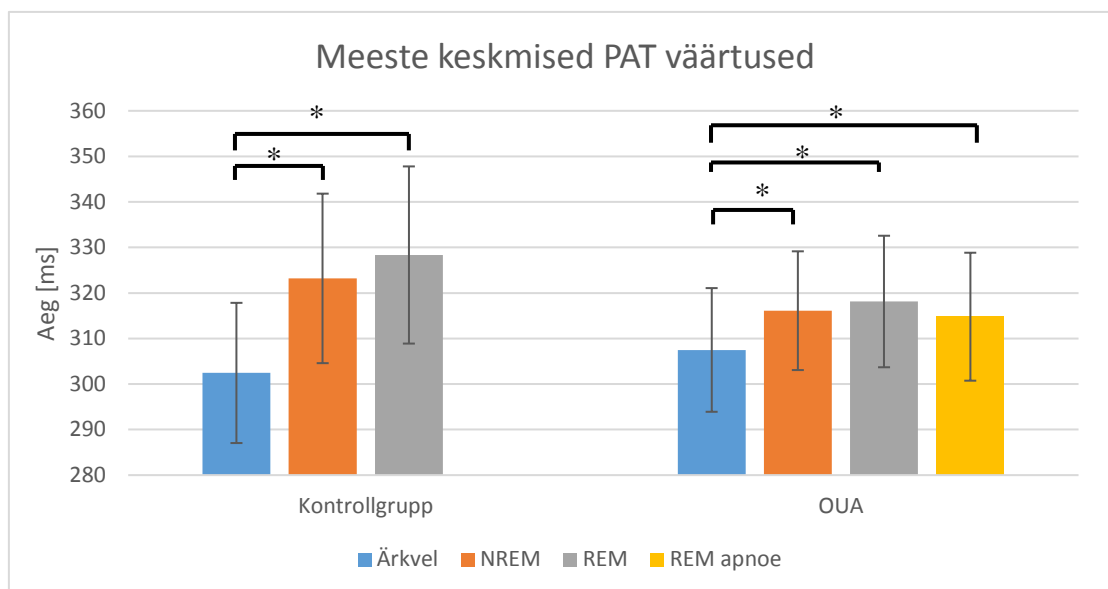
Alljärgnev tabel (Tabel 3) kirjeldab saadud keskmisi PAT väärtusi, mis arvutati välja kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientidel ärkveloleku, NREM ja REM une faasi jaoks. OUA diagnoosiga uuritavatel oli lisaks une faas REM apnoe, mis defineeriti kui REM faas, kus esines apnoe episoode ( $AHI > 5$ ).

Tabel 3 Pulsilaine keskmised saabumisajad meestel ja naistel kirjeldatud vastavates faasides

PAT	Mehed, n=15					Naised, n=29				
	Kontrollgrupp n=9		OUA n=6		<i>p</i> - väärtus	Kontrollgrupp n=19		OUA n=10		<i>p</i> - väärtus
	Keskm.	SD	Keskm.	SD		Keskm.	SD	Keskm.	SD	
Ärkvel [ms]	302,44	15,39	307,49	13,58	0,538	303,74	13,41	295,39	13,35	0,141
NREM	323,20	18,61	316,11	13,04	0,420	310,02	14,56	301,05	12,57	0,110
REM	328,34	19,45	318,13	14,44	0,286	316,64	16,41	312,59	12,89	0,486
REM apnoe	-	-	314,79	14,05	-	-	-	308,68	18,28	-

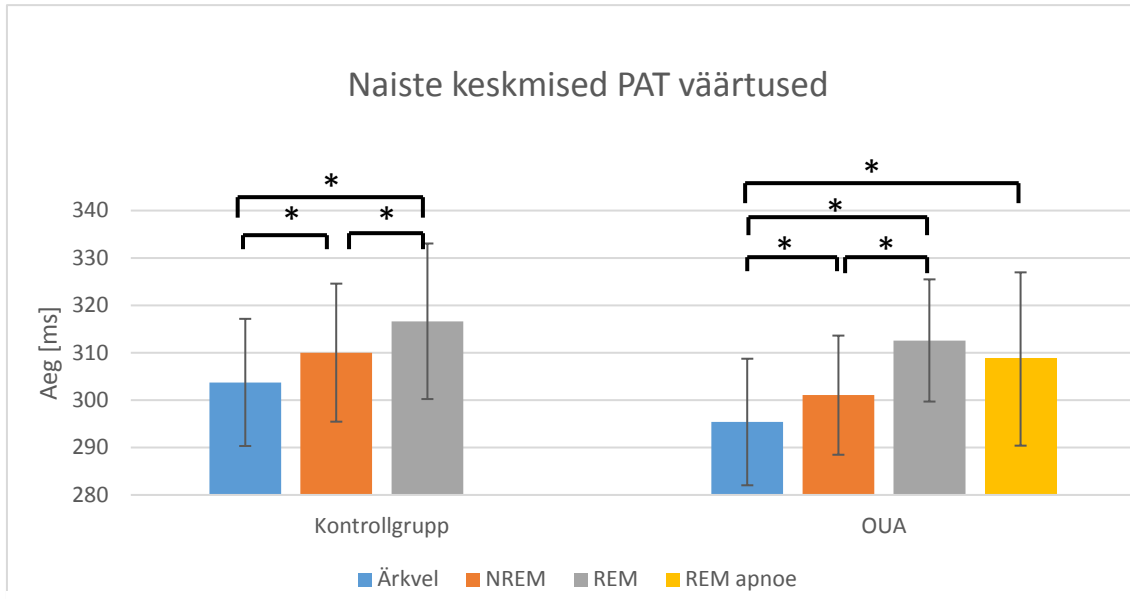
OUA – obstruktiivse uneapnoe diagnoosiga patsiendid; Keskm. – keskmine; SD – standardhälve; NREM – mitte kiirete silmaliigutustega uni; REM – kiirete silmaliigutustega uni; REM apnoe – haigete patsientide kiirete silmaliigutustega une faas, kus oli AHI>5.

Tabelist (Tabel 3) on näha, et PAT keskmised väärtused muutuvad nii kontrollgrupil kui haigetel, kuid gruppide võrdlusel ei ole muutused statistiliselt olulised.



Joonis 7 Meeste keskmised PAT väärtused, kus \* tähistab statistiliselt olulist tulemust

Meeste kontrollgrupi une faaside võrdlusel on näha (Joonis 7), et ärkvelolekuga võrreldes muutuvad nii NREMi kui ka REMi pulsiline saabumisaja keskmised väärtused suuremaks ( $p < 0,05$ ). Haigetel meespatsientidel on märgata sama seaduspärasust ( $p < 0,05$ ).



Joonis 8 Naiste keskmised PAT väärtused, kus \* tähistab statistiliselt olulist tulemust

Naiste kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientidel (Joonis 8) on REM faasis keskmine PAT väärtus kõige suurem ja ärkvel olles kõige väiksem ( $p < 0,05$ ).

Allolev tabel (Tabel 4) annab ülevaate kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientide PAT keskmiste väärtuste muutustest. Ärkveloleku PAT väärtus on lahutatud une faaside NREM, REM ja REM apnoe PAT keskmistest väärtustest, mis elimineerib sõltuvuse südame ja sõrme vahelisest distantsist ja võrdluse alla jäävad ainult faaside vahelised muutused.

Tabel 4 PAT keskmiste väärtuste erinevused une faasides (kui PAT une faaside väärtustest on lahutatud ärkveloleku väärtused)

	Mehed, n=15					Naised, n=29				
	Kontrollgrupp n=9		OUA n=6		<i>p</i> - väärtus	Kontrollgrupp n=19		OUA n=10		<i>p</i> - väärtus
	Keskm.	SD	Keskm.	SD		Keskm.	SD	Keskm.	SD	
NREM	20,76	10,60	8,61	6,80	<0,05	6,29	8,06	5,65	5,82	0,830
REM	25,90	12,33	10,64	6,06	<0,05	12,90	10,28	17,19	6,34	0,245
REM apnoe	-	-	7,29	11,25	-	-	-	13,3	10,2	-

Keskm. – keskmine; SD – standardhälve; NREM – mitte kiirete silmaliigutustega uni; REM – kiirete silmaliigutustega uni; REM apnoe – haigete patsientide kiirete silmaliigutustega une faas, kus oli AHI>5

Kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientidel arutati välja südame löögisagedus (Tabel 5) keskmise RR intervalli põhjal igas une faasis, kus olid eraldi ärkvelolek, NREM ja REM.

Tabel 5 Patsientide südame löögisagedus vastavates faasides arutatud RR intervalli põhjal

SLS [l/min]	Mehed, n=15				Naised, n=29					
	Kontrollgrupp n=9		OUA n=6		Kontrollgrupp n=19		OUA n=10		<i>p</i> - väärtus	
	Keskm.	SD	Keskm.	SD	Keskm.	SD	Keskm.	SD		
Ärkvel	69,32	6,78	74,27	5,90	0,080	69,32	9,17	69,66	6,78	0,912
NREM	62,67	5,51	70,54	5,47	<b>&lt;0,05</b>	66,31	5,94	69,16	7,27	0,161
REM	66,23	5,92	70,43	4,05	0,063	67,00	6,20	66,42	4,90	0,395
REM apnoe	-	-	68,50	3,33	-	-	-	67,16	5,82	-

Keskm. – keskmine; SD – standardhälve; NREM – mitte kiirete silmaliigutustega uni; REM – kiirete silmaliigutustega uni; REM apnoe – haigete patsientide kiirete silmaliigutustega une faas, kus oli AHI>5.

Meespatsientide võrdlusest on näha (Tabel 5), et NREM faasis on kontrollgrupi SLS madalam kui OUA patsientidel ( $p < 0,05$ ). Naiste kontrollgrupi ja haigete SLS võrdlusel olulist statistilist erinevust ei esinenud.

## 5.5 Arutelu

Siiani ei ole teadaolevalt ühtegi uuringut, mis sisaldaks tervete patsientide ja OUA diagnoosiga haigete PAT väärtuste võrdlusi erinevates une faasides. See on oluline, kuna OUA esmasel diagnoosimisel portatiivsete seadmetega (sh. aktigraafiaga) ei kasutata tavaliselt EKG signaali, samas see võiks anda oluliselt rohkem infot patsiendi seisundi kohta.

PSG uuring on obstruktiivse uneapnoe diagnoosimise valikmeetodiks, aga protseduur ise on tülikas kuna sisaldab endas palju andureid, mis tuleb patsiendile õigesti paigutada. Lihtsam ja patsiendile mugavam oleks hinnata une jooksul signaalidena vaid EKG-d ja PPG-d.

Meessoost kontrollgrupi ja OUA diagnoosiga patsientide võrdlusel ilmnes, et OUA diagnoosiga patsientidel ei muutu PAT keskmine väärtus märkimisväärselt. Kuigi andmed patsientide südame ja sõrmeotsa anduri vahelise distantsi kohta puudusid võis PAT muutuste võrdlusel (ärkveloleku väärtused lahutatud une faasidest) selgelt näha, et meeste kontrollgrupi ja OUA vahel on erinevus suur ( $p < 0,05$ ). Artiklite ülevaates toodud uuringus oli insomni haigetel märgata seaduspärasust PEP muutustel, kus haigetel oli PEP märkimisväärselt madalam, kuigi haiguste patoloogiad on erinevad, on mõlema puhul tegemist siiski unehäirega (de Zambotti 2012, 2014). Võib oletada, et meeste distantsi erinevus südamest andurini on varieeruv ning sellepärast ei anna PAT keskmise väärtuse (Tabel 4) võrdlus kontrollgrupi ja OUA vahel märkimisväärselt erinevaid tulemusi. (Muehlsteff *et al.* 2006, Peter *et al.* 2014)

Naiste kontrollgrupi ja OUA patsientide võrdlusel PAT väärtuste muutuste seaduspärasusi välja ei tulnud. Siin tuleb arvestada, et AHI väärtused olid meessoost OUA haigetel kõrgemad kui naistel (Tabel 2). Naistel esines kergekujulisem OUA, mis võib olla seotud väiksema SNS aktiivsusega ja PEP väärtusega. De Zambotti uurimuste põhjal oli insomni haigetel PEP oluliselt väiksem, mis võib viidata, et unehäiretega patsientidel ongi see madalam (de Zambotti 2012, 2014), aga antud töös ei leidnud naiste võrdlusel antud seaduspärasust.

Une faaside ja ärkveloleku võrdlusel on näha nii meeste kui ka naiste kontrollgruppide põhjal, et PAT muutus ärkveloleku ja une faaside vahel on olemas ( $p < 0,05$ ). PAT on kõige väiksem ärkvelolekus ja suureneb NREM ja REM faasis ( $p < 0,05$ ). OUA diagnoosiga patsientidel muutub PAT kontrollgrupile sarnaselt ( $p < 0,05$ ). Keskmise PAT väärtuse pikenemine une ajal võib olla tingitud PEP pikenemisest une faasides.

Obstruktiivset uneapnoed esineb meestel rohkem kui naistel (Leger *et al.* 2008, Peppard *et al.* 2013). See näitab, et haiguse tekkes võivad mängida rolli ka meeste ja naiste füsioloogilised erinevused. Seetõttu on alati oluline uurimistöodes analüüsida bioloogiliste signaalide absoluutseid väärtusi meestel ja naistel eraldi.

Saadud tulemusi võis mõjutada salvestuste signaali kvaliteet. Üheks võimaluseks antud töös uuritavaid väärtusi parandada on diskreetide arvu suurendamine PPG signaalis (*upsampling*), aga kuna naispatsientidel oli võimalik ka nende tulemuste põhjal saada



statistilisel olulised väärtused ärkveloleku ja une faaside võrdlusel, siis võib oletada, et see seos läheks veelgi suuremaks ning lisanduks ka meeste puhul.

Une erinevates faasides toimib inimese keha erinevalt. NREM unes on parasümpaatiline närvisüsteem dominantne, mis vähendab vererõhku ja südame löögisagedust (Somers *et al.* 1993, Burgess *et al.* 1999, Trinder 2001) ja PEP suureneb (Seery *et al.* 2016, de Zambotti *et al.* 2014, 2012). REM unes on sümpaatiline närvisüsteem domineeriv, mille tõttu südame löögisagedus suureneb, kuid võib esineda ka parasümpaatilise aktiivsuse episoode (Somers *et al.* 1993), aga PEP ei näita märkimisväärset erinevust NREM une faasist (de Zambotti *et al.* 2014, 2012).

Randmetel kantavad seadmed annavad infot une/ärkveloleku rütmi ja südametöö kohta, aga samas ei ole nad uuringute kohaselt piisavalt täpsed hindamiseks une faase (Martin *et al.* 2011, Ceylan *et al.* 2012, Marino *et al.* 2013, Korkuyu *et al.* 2014). Antud uurimistöö tulemused näitavad, et pulsiline saabumisaja muutuste järgi on võimalik kaudselt hinnata ärkveloleku/une faase.

Tabelite (Tabel 3, Tabel 5) võrdlemisel on näha, et SLS aktiivsus ei mõjuta oluliselt PAT väärtust. OUA diagnoosiga patsientide EKG signaalis (töö koostaja poolt läbivaadatud, Lisa 2 Joonis 11 ja Joonis 12) oli märgata palju RR intervalli pikenedusi, kõige rohkem just REM ja REM faasis, kus esines apnoe episoode, mis vähendavad keskmist südame löögisagedust.

Haigete ja kontrollgrupi vahel oluliste erinevuste tõlgendamine oli raskendatud kuna gruppide suurusid erinesid. PAT keskmiste väärtuste hindamisel erinevates une faasides oli oluline, et oleks võimalikult palju väärtusi ja seega jäid kõik korrektsed biosignaalid analüüsi sisse. Korreksete biosignaalide vähesuse tõttu jäi töösse lisamata vanuseline võrdlus, sest üle 60-ne aastaseid naisi oli mõlemas rühmas kokku vaid viis ja meestel oli OUA grupis ainult üks 60-ne aastane.

## 5.6 Järeldused

Erinevates une faasides OUA ja kontrollgrupi PAT väärtuste vahel olulist statistilist erinevust ei leitud, mis võib viidata sellele, et töös kasutatud meetodika alusel arvatud PAT keskmine väärtus ei anna piisavalt infot OUA hindamiseks. PAT hindamisel oleks vaja ära mõõta südame ning PPG anduri vaheline distant, kuna siis oleks võimalik

võrrelda normeeritud tulemusi, mis välistaksid sõltuvuse pulsiline läbitavast vahemaast. Võimalik, et sellise lähenemisega saab leida ka erinevuse OUA ja tervete patsientide vahel.

PAT mõõtmine annab infot une faaside kohta ja võib olla polüsomnograafia alternatiivmeetodiks nende määramisel. Töös koostatud MATLAB-i koodiga (Lisa 1) oleks võimalik kaudselt määrata naiste une faase, aga meeste puhul vajaks täiendavat uurimist, mis kriteeriumeid peaks lisama. Meeste ja naiste PAT väärtuste võrdlusel tuleb arvestada soolist erinevust.

Käesolevas töös kasutati biosignaale, mis olid eelnevalt salvestatud ja kus määratud olid ka une faasid. Uuringutes, mille eesmärgiks on analüüsida PPG ja EKG signaali, on äärmiselt oluline pöörata tähelepanu nende signaalide korrektsele salvestamisele. PPG puhul peaks jälgima, et amplituud jääks mõõtepiirkonda ja EKG signaali korral tuleks jälgida elektroodide korrektset asetust ning piisavalt selgesti loetavat QRS kompleksi.

## 6 Kokkuvõte

Kliinilises praktikas on jätkuvalt aktuaalne uudsete ja efektiivsete lahenduste otsimine obstruktiivse uneapnoega patsientide biosignaali jälgimiseks kodustes tingimustes. Üheks võimalikuks lahenduseks on kombineeritud portatiivsed seadmed, kus salvestatakse fotopleetüsmograafiat (PPG) ja elektrokardiograafiat (EKG) ning saadud signaalide põhjal arvutatakse välja pulsiline saabumisaeg (PAT).

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli uurida une ajal registreeritud inimese südamelihase kokkutõmmetest tuleneva elektrilise signaali ja pulsiline levimist kehas ning selle põhjal arvutada välja pulsiline saabumisaeg muutused ärkveloleku ja une faaside ajal.

PSG signaalid on salvestatud Mae Pindmaa unekliinikus (Tallinn, Eesti). PAT arvutati töö autori poolt MATLAB keskkonnas. Kontrollgruppi valiti patsiendid (9 meest ja 19 naist) vanuses 21-72, kellel ei esinenud PSG uuringu alusel obstruktiivset uneapnoed ning muid raskeid kaasuvaid haigusi. Teise rühma moodustasid patsiendid vanuses 28-73 aastat (6 meest ja 10 naist), kellel oli diagnoositud obstruktiivne uneapnoe (AHI>5). Erinevates une faasides kontrollgrupi ja haigete keskmiste PAT väärtuste võrdlemisel ei leitud statistilist erinevust. OUA haigete hindamisel ei anna koostatud algoritm piisavalt infot, kuid anduri ja südame vahelise vahemaa arvestamisel võib saada olulisi tulemusi. Ärkveloleku ja une faaside PAT keskmiste väärtuste võrdlemisel saadi mõlemas uurimisgrupis oluline statistiline erinevus ( $p < 0,05$ ), mis näitab, et pulsiline saabumisaeg muutuste järgi on võimalik eristada ärkveloleku ja une faase. Antud seos oli unefaaside vahel selgemini loetav naistel ja seega tuleks PAT keskmiste väärtuste interpreteerimisel arvestada soolist erinevust.

## Kasutatud kirjandus

Amino, M., Yoshioka, K., Aoki, T., Yamamoto, M., Kanda, S., Inokuchi, S., Tanabe, T., Ikari, Y. (2016). Arrhythmogenic substrates in sleep-disordered breathing with arterial hypertension. – *Pace-pacing and clinical electrophysiology*. 39 (4), 321-329. [Online] Web of Science (25.03.2017)

Abboud, F., Kumar, R. (2014). Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. – *Journal of clinical investigation*. 124 (4), 1454-1457. [Online] Web of Science (27.04.2017)

Berhardt, L. V. (2013). *Advances in medicine and biology*. New York: Nova Science Publishers. [Online] EBL e-raamatute platvorm (22.04.2017)

Bisogni, V., Pengo, F. M., Maiolino, G., Rossi G. P. (2016). The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. – *Journal Of Thoracic Disease*. 8 (2), 243-254. [Online] Web of Science (25.03.2017)

Burgess, J. H., Trinder, J., Kim, Y. (1997). Cardiac autonomic nervous system activity during presleep, wakefulness and Stage 2 NREM sleep. – *Journal Of Sleep Research*. 8, 113-122. [Online] Web of Science (03.11.2016)

Buxi, D., Redouté, J. - M., Yuce, M. R. (2015). A survey on signals and systems in ambulatory blood pressure monitoring using pulse transit time. – *Physiological Measurement*. 36, R1-R26. [Online] NCBI PubMed (26.04.2017)

Cattivelli, F.S., Garudadri, H. (2009). Noninvasive Cuffless Estimation of Blood Pressure from Pulse Arrival Time and Heart Rate with Adaptive Calibration. – *6th International Workshop on Wearable and Implantable Body Sensor Networks, Berkeley, California, 03.06-05.06.2009*, 114-119. [Online] Web of Science (21.03.2016)

Ceylan, T., Firat, H., Kuran, G., Ardiç, S., Bilgin, E., Çelenk, F. (2012) Quick Diagnosis in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: WatchPAT-200. – *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 14 (8), 475-478. [Online] Web of Science (04.11.2016)

Chua, C. - P., Garvey, J., Redmond, S., Heneghan, C. and McNicholas, W. T. (2007). Towards Automated Sleep State Estimation using a Holter- Oximeter. – *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS Cité Internationale, Lyon, France 23.08–26.08.2007*, 3998-4001. [Online] Web of Science (21.03.2016)

Chua, C. - P., Redmond, S. J., McDarby, G., Heneghan, C (2010). Towards using photoplethysmogram amplitude to measure blood pressure during sleep. – *Annals of Biomedical Engineering*. 38, (3) 945-954. [Online] Web of Science (21.03.2016)

Colten, H. R., Altevogt, B. M. (2006). Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington (DC): National Academies Press (US) [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)

Cybulski, G., Strasz, A., Niewiadomski, W., Gąsiorowska, A. (2012). Impedance cardiography: Recent advancements. – *Cardiology Journal*. 19 (5), 550-556. [Online] Web of Science (14.03.2017)

de Mello, M. T., Narciso, F. V., Tufik, S., Paiva, T., Spence, D. W., Bahammam, A. S., Verster, J. C., Pandi-Perumal, S. R. (2013) Sleep disorders as a cause of motor vehicle collisions. – *International Journal of Preventive Medicine*. 4 (3), 246-257. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)

de Zambotti, M., Cellini, N., Baker, F. C., Colrain, I. M., Sarlo, M., Stegagno, L. (2014). Nocturnal cardiac autonomic profile in young primary insomniacs and good sleepers. – *International Journal of Psychophysiology*. 93 (3), 332-339. [Online] Web of Science (27.04.2017)

de Zambotti, M., Covassin, N., Sarlo, M., De Min Tona, G., Trinder, J., Stegagno, L. (2012). Nighttime cardiac sympathetic hyper-activation in young primary insomniacs. – *Clinical autonomic research*. 23 (1), 49-56. [Online] Web of Science (27.04.2017)

Dement, W., Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. – *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Supplement*. 9 (4), 673-690. [Online] NCBI PubMed (21.03.2016)

- Dijk, D. J., Duffy, J. F., Czeisler, C. A. (2000). Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age - related changes in human sleep – *Chronobiology International*. 17 (3), 285–311. [Online] NCBI PubMed (02.11.2016)
- Drake, CL, Roehrs, T, Roth, T: (2003). Insomnia, causes, consequences, and therapeutics: an overview. – *Depress Anxiety*. 18 (4), 163–176. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)
- Durrer, D, van Dam, R. T., Freud, G. F. (1970). Total excitation of the isolated human heart. – *Circulation*. 41, 899–912. [Online] NCBI PubMed (21.03.2016)
- Electrocardiography (ECG). (2013). / ed. J. J. Goy, J. C. Stauffer, J. Schlaepfer, P. Christeler. Bentham Science Publishers. [Online] ebrary (16.02.2016)
- Fleetham, J., Ayas, N., Bradley, D., Fitzpatrick, M., Oliver, T. K., Morrison D., Ryan, F., Series, F., Skomro, R., Tsai, W., The Canadian Thoracic Society Sleep Disordered Breathing Committee (2011). Canadian Thoracic Society 2011 Guideline Update: Diagnosis and Treatment of Sleep Disordered Breathing. – *Canadian Respiratory Journal*. 18 (1), 25-47. [Online] Web of Science (26.04.2017)
- Franzone, C., Pavarino, P., Luca, F.; Scacchi, S. (2014). Mathematical Cardiac Electrophysiology 1st ed. Springer International Publishing [Online] EBL e - raamatute platvorm (18.03.2017)
- Garcia, M. T. G., Acevedo, M. F. T., Guzmán, M. R., de Montaner, R. A., Fernández, B., del Río Camacho, G., González–Mangadoa, N. (2014). Can Pulse Transit Time Be Useful for Detecting Hypertension in Patients in a Sleep Unit? – *Archivos de Bronconeumología*. 50 (7), 278–284. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)
- Heuer, A. L., Scanlan, L. C. (2013). Wilkins' Clinical Assessment in Respiratory Care. 7th ed. Elsevier Health Sciences. [Online] EBL e–raamatute platvorm (18.04.2017)
- Kim, S.-H., Song, J.-G., Park, J.-H., Kim, J.-W., Park, Y.-S., Hwang, G.-S. (2013). Beat-to-Beat Tracking of Systolic Blood Pressure Using Noninvasive Pulse Transit Time During Anesthesia Induction in Hypertensive Patients. – *Anesthesia And Analgesia*. 116 (1), 94-100. [Online] Web of Science (25.03.2017)

Kohler, M., Stoewhas, A. C., Ayers, L. (2011). Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea a randomized controlled trial. – *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 184 (10), 1192-1199. [Online] Web of Science (25.03.2017)

Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C. (2016). Principles and practice of sleep medicine E-book 6 th ed. [Online] EBL e-raamatute platvorm (02.11.2016)

Körkuyu, E., Düzlü, M., Karamert, R., Tutar, H., Yılmaz, M., Çiftçi, B., Güven, S. F. (2015). The efficacy of Watch PAT in obstructive sleep apnea syndrome diagnosis. – *European Archives of Oto-Rhino – Laryngology*. 272 (1), 111-116. [Online] (01.11.2016)

Lamberts, M., Nielsen, O. W., Lip, G. Y., Ruwald, M. H., Christiansen, C. B., Kristensen, S. L., Torp-Pedersen, C., Hansen, M. L., Gislason, G.H. (2014). Cardiovascular risk in patients with sleep apnoea with or without continuous positive airway pressure therapy: follow-up of 4.5 million Danish adults. – *Journal Of Internal Medicine*. 76 (6), 659-666. [Online] NCBI PubMed (21.03.2016)

Lee, W., Nagubadi, S., Kryger, M. H., Mokhlesi, B. (2009). Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. – *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2 (3), 349-364. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)

Leger, D., Poursain, B., Neubauer, D., Uchiyama, M. (2008). An international survey of sleeping problems in the general population. – *Current Medical Research and Opinion*. 24, 307-317. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)

Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, G. A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. – *Journal of Experimental Psychology*. 2 (2), 127-144. [Online] NCBI PubMed (16.02.2016)

Marino, M., Li, Y., Rueschman, M. N., Winkelman, J. W., Ellenbogen, J. M., Solet, J. M., Dulin, H., Berkman, L. F., Buxton, O. M. (2013). Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. – *Sleep*. 36 (11), 1747–1755. [Online] NCBI PubMed (16.04.2017)

Martin, J. L., Hakim, A. D., (2011). Wrist Actigraphy. – *Chest*. 139 (6), 1514-1527 [Online] NCBI PubMed (29.04.2017)

Monte-Moreno, E. (2011). Non-invasive estimate of blood glucose and blood pressure from a photoplethysmograph by means of machine learning techniques. – *Artificial Intelligence in Medicine*. 53, 127-138. [Online] NCBI PubMed (21.03.2016)

Muehlsteff, J., Aubert, X. L., Schuett, M. (2006). Cuffless Estimation of Systolic Blood Pressure for Short Effort Bicycle Tests: The Prominent Role of the Pre-Ejection Period. – *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 30.08-03.09.2006, 5088-5092. [Online] Web of Science (28.10.2016)

Navarro, X. (2002). Physiology of autonomic nervous system. – *Revista de Neurologia Journal*. 35 (6), 553-562. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)

Nitzan, M., Romem, A., Koppel, R. (2014). Pulse oximetry: fundamentals and technology update. – *Medical Devices: Evidence and Research*. 7, 231-239. [Online] NCBI PubMed (17.04.2017)

Ohayon, M. M., Carskadon, MA., Guilleminault, C., Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. – *Sleep*. 27 (7), 1255-1273. [Online] Web of Science (31.10.2016)

Parak, J., Korhonen, I. (2014). Evaluation of wearable consumer heart rate monitors based on photoplethysmography. – *36th Annual International Conference of the IEEE EMBS* 26.08-30.08.2014, 3670-3673. [Online] NCBI PubMed (18.04.2017)

Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., Hla, K. M. (2013). Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. – *American Journal of Epidemiology*. 177 (9), 1006-1014. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)

Pereira, T., Correia, C., Cardoso J. (2015). Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement. – *Journal of medical and biological engineering*. 35 (5), 555-565. [Online] NCBI PubMed (27.04.2017)

Peter, L., Nouryb, N., Cernya, M. (2014). A review of methods for non-invasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising? – *IRBM*. 35 (5), 271-282. [Online] Web of Science (27.04.2017)



- Pilt, K., Meigas, K., Viigimaa, M., Temitski, K., Kaik, J. (2010). An Experimental Measurement Complex for Probable Estimation of Arterial Stiffness. – *32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS Buenos Aires, Argentina, 31.08-04.09. 2010*, 194-197. [Online] NCBI PubMed (21.03.2016)
- Punjabi, N. M. (2008). The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. – *American Thoracic Society*. 5 (2), 136-143. [Online] NCBI PubMed (18.03.2017)
- Rassaf, T., Muehlsteff, J., Such, O., Kelm, M., Meyer C. (2010) The pulse arrival time approach for non-invasive hemodynamic monitoring in low-acuity settings. – *Medical Science Monitor*. 16 (11), MT83-87. [Online] Web of Science (25.03.2017)
- Reile, R, Võrno, T, Pindmaa, M, Tüرنpuu, P-M, Kiivet, R-A. (2013) Polüsomnograafia ja pulssoksümeetrilise uuringu kasutamise näidustused ja kulud Eestis. – *Rahva Tervishoiu Raamatukogu*. [Online] Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut (31.10.2016)
- Seery, M. D., Kondrak, C. L., Streamer, L., Saltsman, T., Lamarche, V. M. (2016). Preejection period can be calculated using R peak instead of Q. – *Psychophysiology*. 53, 1232-1240. [Online] NCBI PubMed (26.04.2017)
- Shelley, K. H. (2007). Photoplethysmography: Beyond the Calculation of Arterial Oxygen Saturation and Heart Rate. – *Anesthesia & Analgesia*. 105 (6), S31-S36. [Online] NCBI PubMed (31.10.2016)
- Singham, S., Voss, L., Barnard, J., Sleight, J. (2003). Nociceptive and anaesthetic-induced changes in pulse transit time during general anaesthesia. – *British Journal Of Anaesthesia*. 91 (5) 662-666. [Online] Web of Science (26.04.2017)
- Somers, V. K., Pihl, D., Dyken, M. E., Mark, A. L., Abboud, F. M. (1993) Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. – *The New England Journal of Medicine*. 328 (5), 303-307. [Online] NCBI PubMed (28.10.2016)
- Svedmyr, S., Zou D., Sommermeyer, D., Ficker, J. H., Randerath, W., Fietze, I., Sanner, B., Hedner, J., Grote, L. (2016). Vascular stiffness determined from a nocturnal digital pulse wave signal: association with sleep, sleep-disordered breathing, and hypertension. – *Journal Of Hypertension*. 34 (12), 2427-2433. [Online] NCBI PubMed (27.04.2017)

Sörnmo, L., Laguna, P. (2005). Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications. Burlington: Elsevier Academic Press.

Zhang, G., Olivier, N. B., Mukkamala, R. (2011). Pulse arrival time is not an adequate surrogate for pulse transit time as a marker of blood pressure. – *Journal of Applied Physiology*. 111 (6), 1681-1686. [Online] NCBI PubMed (04.11.2016)

Zheng, Y., Yan, B. P., Zhang, Y., Yu, C. M., Poon, C. C. Y. (2013). Wearable cuff-less PTT-based system for overnight blood pressure monitoring. – *35th Annual International Conference of the IEEE EMBS Osaka, Japan, 03.07-07.07.2013*, 6103-6106. [Online] NCBI PubMed (04.11.2016)

Zielinski, R. M., McKenna, T. J., McCartley, R. W. (2016). Functions and mechanisms of sleep. – *AIMS Neuroscience*. 3 (1), 67-104. [Online] Web of Science (29.10.2016)

The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. (2007). / C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chesson, SF. Quan. 1st ed. Westchester Illinois: American Academy of sleep Medicine

Trinder, J., Kleiman, J., Carrington, M., Smith, S., Breen, S., Tan, N., Kim, Y. (2001). Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. – *Journal of Sleep Research*. 10 (4), 253-264. [Online] Web of Science (29.10.2016)

Wang, R., Jia, W., Mao, Z. H., Sciabassi, R. J., Sun, M. (2014). Cuff-Free Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Heart Rate Signal Processing. – *12th International Conference on Signal Processing (ICSP 2014), HangZhou, China 19.10-23.10 2014*, 115-118. [Online] Web of Science (25.03.2017)

## Lisa 1 – MATLAB kood

```
Clear
%Avab vajalikud kaustad
cd( 'C:\Users\hele-tea\Documents\MATLAB\Andmed\Kontroll\EVI');
files=dir('*.evi');
for k=1:length(files)
    cd( 'C:\Users\hele-
tea\Documents\MATLAB\Andmed\Kontroll\EVI');
%Annab EVI failis olevatele väärtustele numברי ja teksti
omadused
    evi=files(k).name;
    fid(k)=fopen(files(k).name);
    files(k).values=textscan(fid(k), '%d %s %d ');
    epohhnr=files(k).values{1};
    sleep_stage=files(k).values{2};
    cd('C:\Users\hele-tea\Documents\MATLAB\Andmed\Kontroll\EDF');
    edf=dir('*edf');
    record=edf(k).name;
%Loeb EDF failist EKG ja PPG signaalid
    [ecg_1, header1] = sload(record, 14);
    [ppg_1, header2]=sload(record, 17);
    if evi(2:7)==record(1:6)
        for m=1:length(epohhnr)
            Fs=256; %diskreetimissagedus Hz
            epohh=30; %1-e epohhi pikkus 30 s
            epohhnr_1=epohhnr-1; %epohhi numbrist lahutan 1 epohhi
            väärtuse, et filtri rakenduse algus ja lõpp maha lõigata ja
            sisse loen 12 epohhi, et 10 alles jääks
            ecg_sect=ecg_1(epohhnr_1(m)*epohh*Fs:(epohhnr_1(m)+12)*epohh*Fs)
            ;
            ecg=-ecg_sect;
            ecg=ecg+1000;
            kontre=ecg;
            ppg=ppg_1(epohhnr_1(m)*epohh*Fs:(epohhnr_1(m)+12)*epohh*Fs);
            ppg=ppg+1000;
            kontr=ppg;
            N=length(ppg);
            tn=(1:N)/Fs; %x- telje aja skaala
            algus=7680;
            lopp=84480;
            %XXXXXXXXXXXXX Pan-Tompkins XXXXXXXXXXXXXXXX
            %Butterworth filter maha surumaks mitte olulised sagedused--
            Fpass =90/Fs/2; % Passband Frequency
```

```

Fstop = 150/Fs/2; % Stopband Frequency
wn=[Fpass, Fstop];
n=8;
[b, a]=butter(n, wn);
ecg_filt=filtfilt(b,a, ecg);
[gdb, wd]=grpdelay(b, a, 512);
%figure;
%plot(tn, ecg_filt, 'b')
%hold on
%plot(tn, ecg, 'r')
%hold on
%-----Diferentseerimine-----
y=[1 -1];
ecg_dif=filter(y, 1, ecg_filt);
[gdd, wd]=grpdelay(y, 1, 512, Fs);
%plot(tn, ecg_dif, 'g')
%hold on
%----- Ruutu võtmise-----
ecg_sq=ecg_dif.^2;
%plot(tn,ecg_sq, 'k')
%hold on
%-----Inetgreerimine-----
M=20;
int=ones(1, M);
y_i=int/M;
ecg_int=filtfilt(y_i, 1, ecg_sq);
[gdi, wi]=grpdelay(y_i, 1, 512, Fs);
delay=gdd+gdi+gdb;
delay_max=max(delay);
ecg_intd=ecg_int;
%plot(tn,ecg_intd, 'g')
%hold on
%-----
%XXXXXPPG signaali silumine Parks-McClellan filtriga XXXXXX
rp=0.001;
rs=0.001;
f=[6 7];
a=[1 0];
dev = [rp rs];
[n,fo,ao,w] = firpmord(f,a,dev,Fs);
b = firpm(n,fo,ao,w);
ppg_parks=filter(b,a,ppg);
[gdb, wdb]=grpdelay(b, a, 76801);
delay=floor(mean(gdb));
%Nihutamise hilistuse võrra
tt1 = tn(1:end-delay);
%sn= ppg(algus:lopp);
sf = ppg_parks(1:end);
sf(1:delay) = [];

```

```

    %sd=ecg(1:end-delay);
    tt=tt1(algus+1:lopp+1); %sf võtab esimeseks väärtuseks
delay+1
    tekg=(algus:lopp);
    ppg=sf(algus+1:lopp+1);
%Kõikide üle keskmise EKG väärtuste kirjutamine uude
matriksisse
    ecg_z=zeros(length(ecg), 1);
    kesk=mean(ecg_intd);
    min_intd=min(ecg_intd)+kesk;
    for i=1:length(ecg);
        if ecg_intd(i)>min_intd;
            ecg_z(i)=ecg_z(i)+ecg(i);
        end
    end
%Kirjutan üle keskmise EKG väärtused uude matriksisse, et oleks
lihtsam leida R sakke.
    i=1;
    count=0;
    cal=1;
    cell=zeros(400, 1);
    found_beg=true;
    while i<length(ecg_intd)
        if ecg_z(i+1)~=0 && ecg_z(i)==0
            previous_i=i+1;
            count=0;
            found_beg=true;
        end
        if ecg_z(i)~=0 && found_beg
            count=count+1;
        end
        if count>90 && found_beg && ecg_z(i+1)==0
            i=previous_i;
            found_beg=false;
        end
        if ecg_z(i)~=0 && ~found_beg
            ecg_z(i)=0;
        end
        if ecg_z(i)~=0 && ecg_z(i+1)==0
            cell(cal)=count;
            cal=cal+1;
            count=0;
            found_beg=false;
        end
        i=i+1;
    end
%Määrän ära EKG lõigu pikkuse, kus hakkab otsima R sakke
eeldusel, et vahe on vähemalt 100 diskreeti (0,39 s)
    ecg_z=ecg_z(algus+1:lopp+1);

```

```

[ecg_y, ecg_x]=findpeaks(ecg_z, 'minpeakdistance', 100);
RR=zeros(length(ecg_x),1);
i=1;
while i<length(ecg_x) %EKG RR intervall
    if i==numel(ecg_x)
        break
    else
        RR(i)=(ecg_x(i+1)-ecg_x(i))/Fs;
    end
    i=i+1;
end
%PPG
%maksimumide otsimine
[ppg_y, ppg_x]=findpeaks(ppg, 'minpeakdistance', 100);
%-----Miinumide otsimine-----
%pöörab signaali ümber ja otsime tegelikult maksimume
ppg_inv=-ppg;
[~, locs_pi]=findpeaks(ppg_inv, 'minpeakdistance', 100);
min_ppg=abs(ppg_inv(locs_pi));
%% Miinumide leidmine järjest mitu sama väärtust
min_p=1;
ppgmin_x=zeros(length(min_ppg),1);
ppgmin_y=zeros(length(locs_pi),1);
i=1;
    while i<length(ppg)
        if min_p==numel(min_ppg)
            break
        else
            if ppg(i)==min_ppg(min_p) &&
ppg(i+1)>min_ppg(min_p) && locs_pi(min_p)<=i
                ppgmin_x(min_p)=ppgmin_x(min_p)+i;
                ppgmin_y(min_p)=ppgmin_y(min_p)+ppg(i);
                min_p=min_p+1;
            end
            i=i+1;
        end
    end
    end
%-----PPG 50% tõusu ja PAT leidmine-----
max_e = 1; % nn tippude aukoha algused alusatn 1-st
väärtusest nagu maatriksites
max_p = 1; %algavad kõik väärtused 1-st
min_p = 1;
i = 1; %sama nagu maatriksite puhul, alustan vaatlemist 1-st
väärtusest
avg_p = 1;
found_max_y = 0; %algväärtustan kõik otsitavad 0-ga
found_min_y = 0;
found_count = 0;
previous_ecg = 0;

```

```

pat=zeros(length(ppg_x), 1);
looking_for_avg = true;
new_round=true;
avg_aritm=zeros(length(ppg_x),1);
avg_y=zeros(length(ppg_x),1);
avg_x=zeros(length(ppg_x),1);
    while ecg_x(max_e)>ppgmin_x(min_p) %kontroll, kas olen
jõudnud 1-se ppg mini juurde, mis järgneb ekg tipule
        min_p=min_p+1; %kui ei ole, otsin järgmist
    end
    while ecg_x(max_e)>ppg_x(max_p) %kontroll, kas olen
jõudnud 1-se ppg max juurde, mis järgneb ekg minile
        max_p=max_p+1; %kui ei ole, otsin järgmist
    end
    while i<length(ppg) % suureneb seni, kuni jõuab ppg kõik
diskreedid ühe haaval läbi käia
        if max_e==numel(ecg_x) || max_p==numel(ppg_x) ||
min_p==numel(ppgmin_x)
            break
        else
            if i==ecg_x(max_e) % kui leiab R saki
algväärtustab kõik parameetrid 0-ga ja alustab uuesti otsimist
                found_min_y=0;
                found_min_x=0;
                found_max_y=0;
                found_max_x=0;
                found_count=0;
                previous_ecg=i;
                max_e=max_e+1;
                found_pat=false;
            end
            if found_count==2 && found_max_y>0 &&
found_min_x<found_max_x && looking_for_avg && ~found_pat
                avg_aritm(avg_p)=(found_max_y+found_min_y)*0.5;
                i=previous_ecg; % i lugemine algab uuesti ekg
leitud punktist, et leida ppg-l keskpunkti koordinaadid
                looking_for_avg=false;
            end
            if i==ppgmin_x(min_p) && looking_for_avg %otsib
PPG min x koordinaati
                found_min_y=ppg(i);
                found_min_x=ppgmin_x(min_p);
                min_p=min_p+1;
                found_count=found_count+1;
            end
            if i==ppg_x(max_p) && looking_for_avg %otsib PPG
max x koordinaati
                found_max_y=ppg(i);
                found_max_x=ppg_x(max_p);

```

```

        max_p=max_p+1;
        found_count=found_count+1;
    end
    %keskmise y-koordinaadile kõige lähema suuruse
leidmine ja PAT arvutamine
    if ~looking_for_avg
        if ppgmin_x(min_p-1)<i<ppg_x(max_p-1) &&
ppg(i)<=avg_aritm(avg_p) && ppg(i+1)>avg_aritm(avg_p)
            avg_y(avg_p)=ppg(i);
            avg_x(avg_p)=i;
            pat(avg_p)=abs(ecg_x(max_e-1)-
avg_x(avg_p))/Fs;
            found_pat=true;
        end
        if i>ppg_x(max_p-1) % kui i on suurem kui
max PPG-1, siis alustab uuesti kõikide parameetrite otsimist ja
lisab keskmise väärtusele 1-e
            found_min_y=0;
            found_min_x=0;
            found_max_y=0;
            found_max_x=0;
            found_count=0;
            looking_for_avg=true;
            avg_p=avg_p+1;
        end
    end
    i=i+1;
end
end
%% Kõigi tulemuste graafikule kandmine
ec=ecg_x/Fs;
ecg_x=ec+(algus/Fs);
pp=ppgmin_x/Fs;
ppgmin_x=pp+(algus/Fs);
av=avg_x/Fs;
avg_x=av+(algus/Fs);
pg=ppg_x/Fs;
ppg_x=pg+(algus/Fs);
ecg=ecg(algus:lopp);
figure;
%plot(tt1,sf,tt,ppg,tn,kontr,tn,kontre)
%hold on
plot(tekg/Fs,ecg,tt,ppg,tn,kontr)
hold on
plot(ecg_x,ecg_y,'r*')
hold on
plot(ppgmin_x,ppgmin_y,'co')
hold on
plot(avg_x,avg_y,'y*')

```



```

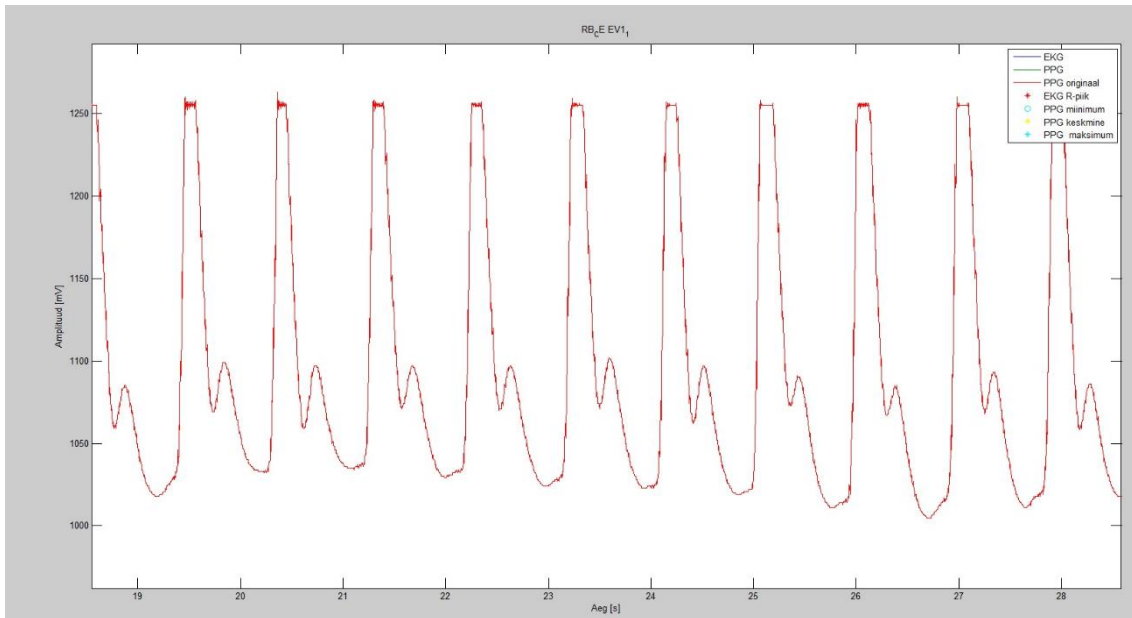
hold on
plot(ppg_x,ppg_y,'c*')
hold off
%hold on
%plot(ecg_x, ecg_y, 'r*')
%plot(ecg_filt, 'b')
%hold on
%plot(ecg_intd, 'k ' )
%hold on
% plot(locs_pi, min_ppg, 'b*')
% hold on
%hold off
xlabel('Aeg [s]');
ylabel('Amplituud [mV]');
sleeptitle=num2str([record(1:5) ' ' sleep_stage{m}]);
title(sleeptitle);
legend('EKG', 'PPG', 'PPG originaal', 'EKG R-piik', 'PPG
miinimum', 'PPG keskmine', 'PPG maksimum')
cd('C:\Users\Hele-Tea\Documents\MATLAB\Andmed')

%Kirjutab saadud tulemused exeli faili koos RR
intervallidega.
range1=[char(m+64) num2str(1)];
range=[char(m+64) num2str(2)];
range_2=[char(65) char(m+64) num2str(1)];
range2=[char(65) char(m+64) num2str(2)];
file=record;
exel='Kontroll.xlsx';
xlswrite(exel, sleep_stage(m), file, range1)
xlswrite(exel, pat, file, range)
xlswrite(exel,sleep_stage(m),file,range_2)
xlswrite(exel,RR,file,range2)
end
else
    %kontroll, kas võrreldavad failid on sama nimega
    'valed failid evi<>edf'
    [evi(2:6) record(1:5)]
end
end
end

```

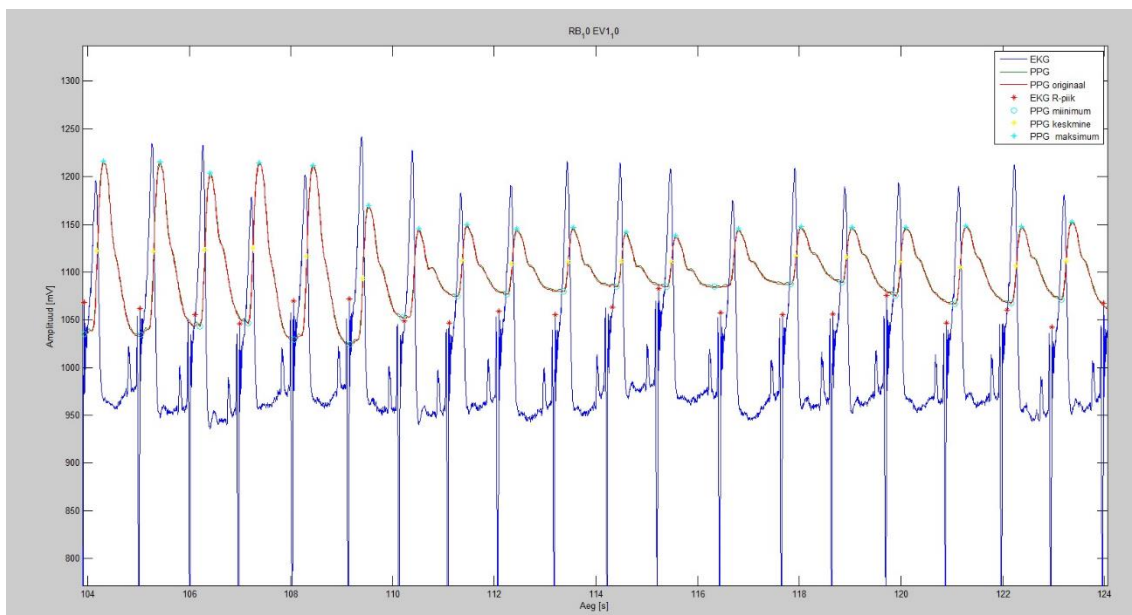
## Lisa 2 - Patsientide EKG ja PPG signaalid MATLAB jooniste näitel

Pulssoksümeetria signaal mõõtepiirkonnast väljas



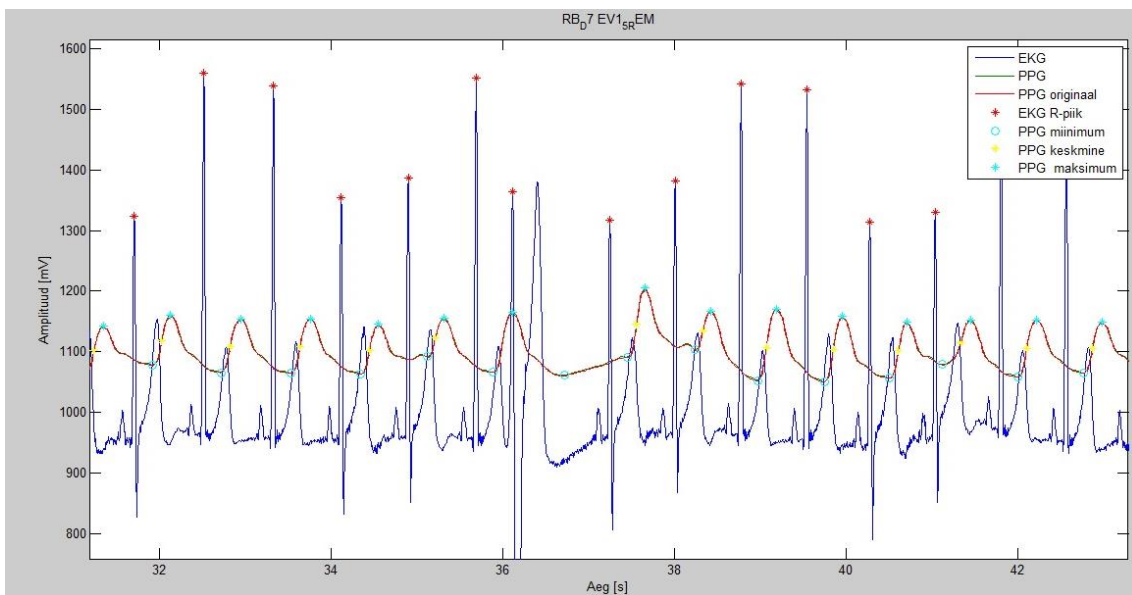
Joonis 9 PPG signaal ühe kontrollgrupi patsiendi näitel, mis jäi välja

EKG R-saki mitte eristatavus ülejäänud signaalist.

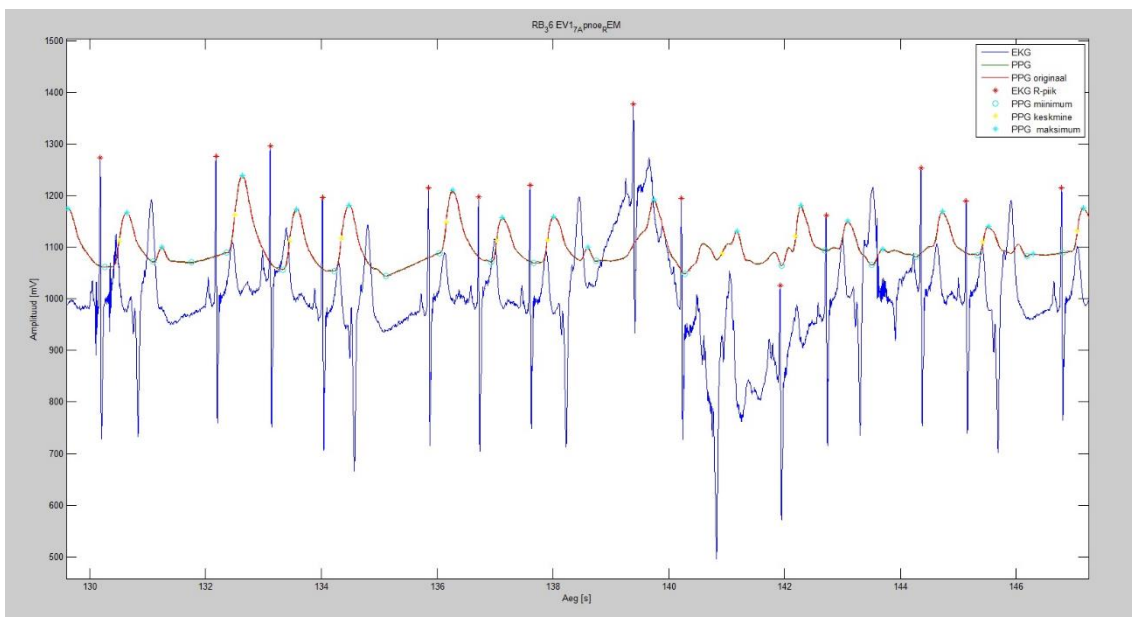


Joonis 10 EKG R-saki mitte eristatavus ülejäänud signaalist, ühe kontrollgrupi patsiendi näitel

Apnoe haige PSG signaali väljavõte REM apnoe une faasist.



Joonis 11 Apnoe haige REM une faasis biosignaalid, kus on näha EKG biosignaali füsioloogilist häiret REM une faasi näide, kus esines apnoe episood 2



Joonis 12 Apnoe haige REM unefaasis biosignaalid, kus on näha EKG biosignaali füsioloogilist häiret