

**De hartslagvariabiliteit als objectieve maat om een
situatie van stress met fysieke inspanning te
onderscheiden van een rustsituatie met behulp van
verschillende analysemethoden**

Auteurs:

Inge van den Berg (s1690744)
Kirsten Bos (s1727435)
Rosanne van Heijst (s1740202)
Jacomine Tertoolen (s1707744)

Begeleiders:

Dr. B.J.F. van Beijnum (EWI - BSS)
Dr. E.C. Folbert (ZGT)
Dr. J.H. Hegeman (ZGT)
Prof. dr. M.M.R. Vollenbroek-Hutten (ZGT, EWI - BSS)

25 juni 2018

**UNIVERSITY
OF TWENTE.**



Voorwoord

Dit onderzoek is het resultaat van onze multidisciplinaire opdracht (MDO) voor de Bachelor Technische Geneeskunde van de Universiteit Twente. Deze MDO is uitgevoerd in opdracht van het ZGT Almelo in het kader van project “Up&Go na een heupfractuur” voor het monitoren van het herstel na heupfracturen.

In dit voorwoord spreken wij ons woord van dank uit naar onze begeleiders dr. B.J.F. van Beijnum, dr. J.H. Hege- man, dr. E.C. Folbert en prof. dr. M.M.R. Vollenbroek-Hutten, voor de enthousiaste medische en technische hulp gedurende de afgelopen tien weken. Voor de extra technische begeleiding gedurende het MDO willen wij Roos Bulthuis BSc erg bedanken. Ook willen wij dr. ir. J.R. Buitenweg bedanken voor het beschikbaar stellen van de AmbuStim PT. Verder willen wij de afdeling Centrum voor Geriatrische Traumatologie in het ZGT Almelo be- danken voor de mogelijkheid mee te kijken in de kliniek. Daarnaast willen wij Sanne Woudsma bedanken voor de mogelijkheid mee te lopen op de revalidatieafdeling van het verpleeghuis Krönnenzommer in Hellendoorn. Ten slotte spreken wij onze dank uit naar onze tutor Claire Jeltens BSc die goed geholpen heeft met de procesbe- geleiding gedurende het MDO.

Wij wensen u veel leesplezier toe,

Inge van den Berg, Kirsten Bos, Rosanne van Heijst, Jacomine Tertoolen

Afkortingenlijst

Tabel 1: Afkortingenlijst

ANOVA	Analysis of variance (Variantieanalyse)
ApEn	Approximate entropy
AR	Autoregressie
AV-knoop	Atrioventriculaire knoop
AZS	Autonoom zenuwstelsel
C_v	Coefficient of variation (Variatiecoëfficiënt)
CvGT	Centrum voor Geriatrische Traumatologie
CZS	Centraal zenuwstelsel
DFA	Detrended Fluctuation Analysis
ECG	Elektrocardiogram
ECTM	Experimental Centre for Technical Medicine
EMDL	Experimental Medical Diagnostic Laboratory
FFT	Fast Fourier Transform (Snelle fouriertransformatie)
HF	High frequency (Hoge frequentie)
HRV	Heart Rate Variability (Hartslagvariabiliteit)
HR	Heart Rate (Hartslag)
LF	Low frequency (Lage frequentie)
MDO	Multidisciplinaire opdracht
pNN50	Percentage NN-intervallen die meer dan 50 ms van elkaar verschillen
PSD	Power spectral density (Spectrale vermogensdichtheid)
PZS	Perifeer zenuwstelsel
RMSSD	Root mean square of successive differences (Wortel van het gemiddelde van opeenvolgende verschillen)
RRtri	HRV Triangular Index (HRV driehoekige index)
RSA	Respiratoire sinus aritmie
S	Surface of ellipse (Oppervlakte van ellips)
SA-knoop	Sino-atriale knoop
SampEn	Sample entropy
SD1	Standard deviation of the distance of each point from the $y = x$ axis (Standaard deviatie van de afstand van elk punt van de $y = x$ as)
SD2	Standard deviation of each point from the $y = x +$ average RR- interval (Standaard deviatie van elk punt van de $y = x +$ gemiddelde RR-interval)
SDANN	Standard deviation of the average NN-intervals (Standaard deviatie van de gemiddelde NN-intervallen)
SDNN	Standard deviation of normal sinus beats (Standaarddeviatie van NN-intervallen)
SDNNI	Standard deviation of the NN-intervals index (Standaard deviatie van de NN-intervallen index)
SDRR	Standard deviation of all sinus beats (Standaard deviatie van RR-intervallen)
TINN	Triangular Interpolation of the NN Interval Histogram (Driehoekige interpolatie van het NN-intervallen histogram)
TP	Total power
ULF	Ultra-low-frequency (Ultra lage frequentie)
VLF	Very-low-frequency (Erg lage frequentie)
ZGT	Ziekenhuisgroep Twente

Samenvatting

Aanleiding: Een heupfractuur is een wereldwijd probleem voor ouderen. Jaarlijks zijn er 1.5 miljoen patiënten die een heupfractuur oplopen. De verwachting is dat dit aantal verder zal toenemen door vergrijzing.[1] Revalidatie na een heupfractuur is er op gericht om maximaal functioneel herstel en een zo goed mogelijke kwaliteit van leven te bereiken. Op dit moment geeft het standaard revalidatieproces voor veel ouderen niet het gewenste resultaat, omdat er geen rekening wordt gehouden met individuele aspecten. Om meer inzicht te krijgen in het revalidatietraject is het project “Up&Go na een heupfractuur” opgezet binnen het Centrum voor Geriatrie Traumatologie (CvGT) van Ziekenhuisgroep Twente (ZGT). De hartslagvariabiliteit (HRV) is direct gerelateerd aan emotionele dynamiek en fysiologische veerkracht.[2] Hierdoor kan de HRV wellicht een goede objectieve maat voor herstel zijn.[3][4][5]

Doel: Aantonen welke analysemethode het grootste relatieve verschil in de HRV geeft bij vrouwelijke jongvolwassenen tussen een rustsituatie en een situatie van fysieke inspanning met stress.

Achtergrond: De variatie in de tijdsintervallen tussen twee hartslagen wordt de HRV genoemd. De HRV wordt onder andere beïnvloed door veranderingen in het autonome zenuwstelsel, de baroreceptorreflex, de hartslag, de fysiologische veerkracht en de leeftijd.[3][6][7] Voor de analyse van de HRV zijn er verschillende analysemethoden in het tijdsdomein, frequentiedomein, niet-lineaire domein en het geometrische domein.[8]

Methode: Voor dit onderzoek zijn bij vier vrouwelijke jongvolwassenen twee experimenten uitgevoerd. Het eerste experiment is uitgevoerd om de natuurlijke intrapersoons variatie in de HRV te bepalen en het tweede experiment is uitgevoerd om de HRV in rust, stress, fysieke inspanning en de combinatie van stress met fysieke inspanning te bepalen. De data van de proefpersonen van deze twee experimenten is met verschillende analysemethoden in het tijdsdomein en frequentiedomein geanalyseerd. Met de geanalyseerde data zijn in het tijdsdomein effectgroottes berekend. Bij experiment 1 zijn daarnaast de variatiecoëfficiënten bepaald en zijn ANOVA-toetsen uitgevoerd.

Resultaten: De resultaten van experiment 1 laten zowel in het tijdsdomein als in het frequentiedomein verschillen in de HRV zien tussen de verschillende dagen. Tussen de ochtend en de middag zijn nauwelijks verschillen, maar tussen de dag en nacht zijn grotere verschillen aanwezig. De variatie binnen het uur is van alle tijdsdomeinparameters het kleinst in de RMSSD. De resultaten van experiment 2 laten in het tijdsdomein en frequentiedomein bij alle proefpersonen de grootste verschillen in de HRV zien tussen een situatie zonder fysieke inspanning en een situatie met fysieke inspanning.

Conclusie en aanbeveling: In het tijdsdomein lijkt op basis van dit onderzoek de RMSSD het grootste relatieve verschil in HRV tussen een rustsituatie en een situatie van fysieke inspanning met stress te laten zien. In het frequentiedomein is het aannemelijk dat een rustsituatie te onderscheiden is van een situatie van fysieke inspanning met stress.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	6
1.1	Leeswijzer	6
1.2	Aanleiding	6
1.3	Achtergrondinformatie	7
1.3.1	Anatomie	7
1.3.2	Fysiologie	8
1.3.3	Analysemethoden van de HRV	10
1.3.4	Fysiologische interpretatie van de HRV	11
1.4	Vraagstelling en hypothese	12
1.4.1	Vraagstelling	12
1.4.2	Hypothese	12
2	Methode	13
2.1	Sensor	13
2.2	Experimenten	13
2.2.1	Experiment 1: Natuurlijke variatie	13
2.2.2	Experiment 2: Stress en fysieke inspanning	13
2.3	Analyse	15
2.3.1	Literatuur tijdsdomein	16
2.3.2	Literatuur frequentiedomein	17
2.3.3	Literatuur niet-lineaire domein	20
2.3.4	Literatuur geometrisch domein	20
2.3.5	Analyse in het tijdsdomein	21
2.3.6	Analyse in het frequentiedomein	23
3	Resultaten	23
3.1	Resultaten experiment 1	24
3.1.1	Subjectieve ervaring	24
3.1.2	Tijdsdomein	24
3.1.3	Frequentiedomein	26
3.2	Resultaten experiment 2	27
3.2.1	Subjectieve ervaring	28
3.2.2	Tijdsdomein	28
3.2.3	Frequentiedomein	30
3.3	Koppeling experiment 1 en experiment 2	32
3.3.1	Tijdsdomein	32
3.3.2	Frequentiedomein	33
4	Discussie	33
4.1	Experiment 1	34
4.1.1	Interpretatie van resultaten	34
4.1.2	Algemene discussiepunten	35
4.1.3	Aanbeveling	36
4.2	Experiment 2	36
4.2.1	Interpretatie van resultaten	36
4.2.2	Algemene discussiepunten	37
4.2.3	Aanbeveling	38
4.3	Koppeling experiment 1 en 2	39
4.3.1	Interpretatie van resultaten	39
4.4	Aanbeveling	39
4.4.1	Aantal proefpersonen	39
4.4.2	Sensor	40
4.4.3	Tijdsdomein	40
4.4.4	Frequentiedomein	41
4.4.5	Niet-lineaire domein	42
4.4.6	Geometrisch domein	42
4.5	Aanbevelingen voor de kliniek	42
5	Conclusie	44

6 Referenties	45
Appendices	50
A Transmuraal zorgpad klinimetrie	50
B Protocol experiment 2	51
B.1 Achtergrond	51
B.1.1 Keuze experiment	51
B.1.2 Metingen tijdens het experiment	51
B.1.3 Ethische aspecten	51
B.1.4 Exclusie criteria	52
B.1.5 Veiligheidsmaatregelen	52
B.1.6 Intensiteit van de stimulus	52
B.1.7 Hoeveelheid van de stimuli	53
B.1.8 Subjectieve ervaringen	53
B.2 Procedure	53
B.3 Taakverdeling tijdens de experimenten	54
B.3.1 Hartslag in rust	54
B.3.2 Stresstest in rust	55
B.3.3 Stress tijdens fysieke inspanning	55
C Subjectieve vragen experiment 2	56
D Matlab-script Tijdsdomein	57
E Matlab-script Frequentiedomein	60
F Gemiddelden en standaarddeviaties HRV-parameters in het tijdsdomein experiment 2	61

1 Inleiding

In deze inleiding wordt toegelicht welke inhoud in het verslag te vinden is. Daarnaast worden de aanleiding van het onderzoek, de achtergrondinformatie en de vraagstelling met hypothese toegelicht.

1.1 Leeswijzer

In Hoofdstuk 1 is de inleiding van het onderzoek te lezen. Hierin wordt de aanleiding, achtergrondinformatie, vraagstelling en hypothese van het onderzoek beschreven. In Hoofdstuk 2 wordt vervolgens de methode van de uitgevoerde experimenten en de methode van de data-analyse beschreven. De resultaten worden vervolgens weergegeven in Hoofdstuk 3. In Hoofdstuk 4 wordt de discussie met de interpretatie van resultaten, representativiteit en validiteit van de experimenten en de analysemethoden besproken. De discussie eindigt met aanbevelingen voor het project “Up&Go na een heupfractuur”. Ten slotte wordt in Hoofdstuk 5 de conclusie beschreven. In de referentielijst is de literatuur opgenomen die gebruikt is voor het onderzoek. In Appendix A is het transmuraal zorgpad klinimetrie van het ZGT weergegeven. In Appendix B en C zijn respectievelijk het protocol en de vragen over de subjectieve ervaring van experiment 2 weergegeven. In Appendix D en E zijn de Matlab-scripts bijgevoegd die zijn gebruikt bij de data-analyse. In Appendix F zijn ten slotte tussenuitkomsten van experiment 2 te vinden.

1.2 Aanleiding

Een heupfractuur is een wereldwijd probleem voor ouderen. Jaarlijks zijn er 1.5 miljoen patiënten die een heupfractuur oplopen. De verwachting is dat dit aantal verder zal toenemen tot 2.6 miljoen patiënten in 2026 en 4.5 miljoen patiënten in 2050 door de vergrijzing.[1] De belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van een heupfractuur zijn leeftijd, geslacht en osteoporose.[9] Over het algemeen is 67% van de patiënten vrouw, de gemiddelde leeftijd is 79 jaar en 90% is ouder dan 65 jaar.[10] Ongeveer 90% van de fracturen ontstaat door een val.[9] De meeste patiënten zijn kwetsbare ouderen met een comorbiditeit en zijn voor de val al beperkt in functioneren.[10] De gevolgen van een heupfractuur zijn ernstig. Binnen een jaar na de val overlijdt 25% en bij meer dan de helft van de patiënten is de mobiliteit één jaar na de operatie nog steeds gelimiteerd.[10][11] Slechts een derde van de patiënten die voor de operatie mobiel waren zonder loophulpmiddel, bereikt het eerdere niveau van functioneren.[12]

Revalidatie na een heupfractuur is er op gericht om maximaal functioneel herstel en een zo goed mogelijke kwaliteit van leven te bereiken. Patiënten worden in hun herstel ondersteund door een fysiotherapeut en een ergotherapeut. Het doel hiervan is om te zorgen dat de patiënt weer op het niveau van voor de operatie kan functioneren en dat toekomstige vallen voorkomen worden. Het standaard revalidatietraject duurt tot ongeveer twaalf maanden na ziekenhuisontslag en kan plaatsvinden in een geriatrische revalidatie-instelling, verpleeghuis of thuis.[12] Van de patiënten revalideert 40% in een geriatrische revalidatie-instelling[10] waarbij de revalidatie gemiddeld zes weken duurt.[13] Na deze zes weken gaan patiënten naar huis of naar het verpleeghuis.

Op dit moment geeft het standaard revalidatietraject voor veel ouderen niet het gewenste resultaat. Een beter resultaat kan bereikt worden door het revalidatietraject voor de individuele patiënt op maat te maken, vanwege de grote variaties die ouderen vertonen.[10] Om meer inzicht te krijgen in het revalidatietraject is het project “Up&Go na een heupfractuur” opgezet binnen het Centrum voor Geriatrische Traumatologie (CvGT) van Ziekenhuisgroep Twente (ZGT). Dit project is gericht op kwetsbare ouderen die behandeld zijn in het CvGT en na ongeveer zeven dagen overgeplaatst zijn naar een geriatrische revalidatieinstelling voor verdere revalidatie. Bij de revalidatie wordt er door een multidisciplinair team een patiënt-specifieke behandeling aangeboden om snelle revalidatie en volledig herstel te bevorderen. Een persoonlijk revalidatietraject kan uiteindelijk leiden tot een korter verblijf in de revalidatie-instelling.[13]

Een persoonlijk revalidatietraject kan gerealiseerd worden door objectief meten van het herstel. Op dit moment wordt het herstel na een heupfractuur in het project “Up&Go na een heupfractuur” gemonitord door middel van een transmuraal klinimetrie zorgpad, zie Appendix A. Hierbij worden de patiënten in het revalidatietraject meerdere malen getest. Voor adequate beoordeling van deze testen is naast de objectieve uitkomst een klinische subjectieve blik nodig. Daarnaast wordt in het project “Up&Go na een heupfractuur” de intensiteit en het effect van de revalidatie onderzocht door middel van het continu objectief monitoren van beweging met behulp van de Fitbit. De Fitbit meet de hartslag, het aantal stappen, de loopsnelheid, loopfrequentie en loopduur tijdens de revalidatie.[14] Dit geeft inzicht in de vooruitgang van de patiënt. De Fitbit is echter niet altijd even nauwkeurig aangezien beweging in een rolstoel bijvoorbeeld ook wordt meegeteld als stappen.[15] Daarnaast is het een nadeel dat de Fitbit weinig informatie geeft over de moeite die een bepaalde beweging kost. De rusthartslag geeft wel informatie over de conditie van de patiënt en daarmee het herstel, maar is niet gerelateerd aan

de verandering in emotionele toestand en de fysiologische veerkracht van de patiënt.[3][16] Daarentegen is de hartslagvariabiliteit (HRV) wel direct gerelateerd aan emotionele dynamiek en fysiologische veerkracht en dus de moeite die een beweging kost.[2][3][4]

De HRV is de variatie in tijd tussen twee opeenvolgende hartslagen en geeft de continue interactie weer tussen het sympatische en parasympatische deel van het autonome zenuwstelsel.[6] Het sympatische systeem is verantwoordelijk voor het verhogen van de hartslag tijdens stress en inspanning. Het parasympatische deel is verantwoordelijk voor het verlagen van de hartslag in rust.[17] De HRV is hoog in rust omdat de hartslag dan laag is en er dan meer fluctuaties in tijd tussen opeenvolgende hartslagen mogelijk zijn. Bij stress en inspanning zal de hartslag verhoogd zijn, waardoor de fluctuaties kleiner zijn en de HRV dus lager is.[18] De HRV is daarnaast lager wanneer iemand een verminderde gezondheidstoestand en verminderde fysiologische veerkracht heeft.[3][19]

1.3 Achtergrondinformatie

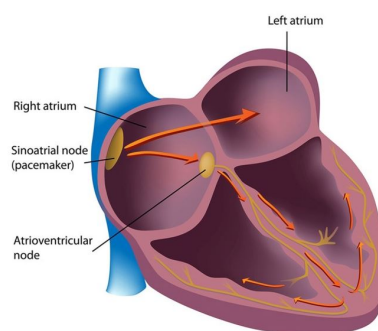
Het doel van dit onderzoek is om aan te tonen welke analysemethode het grootste relatieve verschil in de HRV geeft bij vrouwelijke jongvolwassenen tussen een rustsituatie en een situatie van stress met fysieke inspanning. Daarnaast is het doel om aan te tonen of dit verschil groter is dan de natuurlijke variatie. Om dit doel te bereiken is het van belang om kennis te hebben van de anatomie van het hart en zenuwstelsel, de fysiologie van de regulatie van het hartritme en de HRV en de analysemethoden van de HRV. Deze onderwerpen worden hieronder nader toegelicht.

1.3.1 Anatomie

Bij de regulatie van de HRV zijn het hart en het zenuwstelsel betrokken. De anatomie hiervan wordt nader toegelicht.

Het hart

Het hart is een gespierde pomp in het mediastinum van de thorax en bestaat uit een linker- en rechteratrium en een linker- en rechterventrikel. Het hart zorgt ervoor dat via het bloed het lichaam van zuurstof en voedingsstoffen wordt voorzien. Dit gebeurt door regelmatige myogene contractie die aangestuurd wordt door de sino-atriale knoop (SA-knoop). De SA-knoop bevindt zich anterolateraal tot diep in het epicardium op de kruising van het rechteratrium en de vena cava superior, zoals weergegeven is in Figuur 1.[20] De SA-knoop bestaat uit gespecialiseerde hartspiervezels, fibro-elastisch bindweefsel en nodaal weefsel, dat zelfstandig pulsen kan genereren.[21] Vanaf de SA-knoop verspreidt de geleiding zich via de atrioventriculaire knoop (AV-knoop), die zich inferior in het interatriale septum bevindt, naar de ventrikels. Hierdoor vindt contractie van de ventrikels plaats. Door deze geleiding via de SA-knoop wordt het autonome zenuwstelsel gestimuleerd.[20]



Figuur 1: Anatomie van het hart [22]

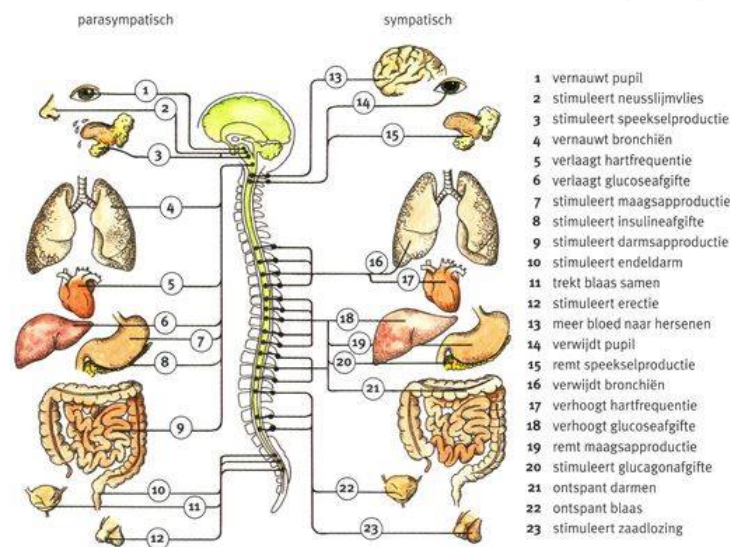
Het zenuwstelsel

Het zenuwstelsel zorgt ervoor dat het lichaam kan reageren op continue veranderingen in de interne en externe omgeving. Anatomisch wordt het zenuwstelsel onderscheiden in het centrale zenuwstelsel (CZS) en het perifere zenuwstelsel (PZS). Het CZS bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg. De functie van het CZS is om neurale signalen te integreren en te coördineren en het uitvoeren van mentale functies. Het PZS bestaat uit de zenuwen die niet gelegen zijn in het CZS en brengt signalen over naar het CZS.[20]

Het zenuwstelsel bestaat functioneel uit het somatische zenuwstelsel (SZS) en het autonome zenuwstelsel (AZS). Het SZS is het bewuste deel van het zenuwstelsel en bestaat uit de somatische delen van het CZS en PZS. Het SZS

zorgt voor sensorische en motorische innervatie van alle delen van het lichaam behalve de viscera, het gladde spierweefsel en de klieren. Het AZS is het onbewuste deel van het zenuwstelsel en verricht belangrijke functies in het lichaam, zoals te zien in Figuur 2.

Het AZS bestaat uit motorische vezels die het gladde spierweefsel, de hartspier en de glandulaire cellen stimuleren. De efferente zenuwvezels en ganglia van het AZS zijn georganiseerd in twee systemen: het sympathische zenuwstelsel en het parasympathische zenuwstelsel. Functioneel worden de twee systemen onderscheiden doordat de postsynaptische neuronen verschillende neurotransmitters laten vrijkomen.[20] Het sympathische zenuwstelsel laat noradrenaline vrij waardoor de hartslagfrequentie en de ademfrequentie worden verhoogd. Het sympathische zenuwstelsel heeft een verhoogde activiteit tijdens stress en inspanning.[23] Het parasympathische zenuwstelsel laat acetylcholine vrij wat zorgt voor herstel van het hartritme. Het parasympathische zenuwstelsel heeft een verhoogde activiteit in rust.[23] Gedurende de dag fluctueren de sympathische en parasympathische activiteit.[17]



Figuur 2: Functies van het autonome zenuwstelsel [24]

1.3.2 Fysiologie

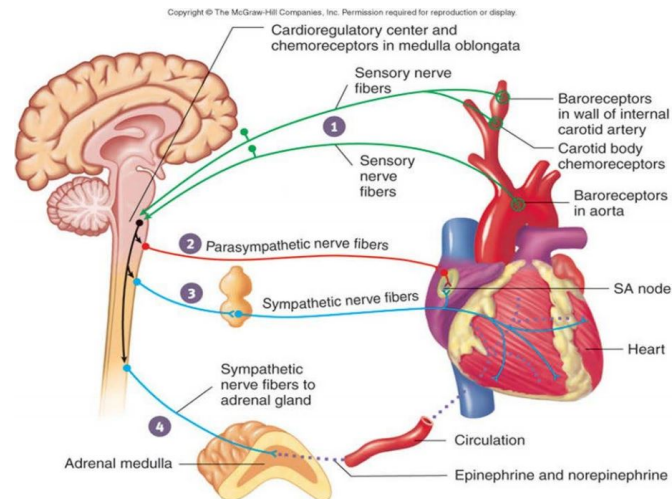
Om veranderingen in de HRV onder natuurlijke omstandigheden, stress en fysieke inspanning te begrijpen, worden eerst de regulatie van het hartritme en de definitie van de HRV uitgelegd. Vervolgens wordt de fysiologische interpretatie van de HRV onder deze omstandigheden nader toegelicht.

Regulatie hartritme

Het hartritme wordt allereerst gereguleerd door het AZS. De sympathische activiteit wordt gereguleerd door postganglionaire vezels van sympathische zenuwen die noradrenaline vrijgeven. De sympathische zenuwvezels innervieren de SA-knoop, atria en ventrikels, waardoor de hartslag en contractiliteit worden verhoogd. De nervus vagus heeft invloed op de parasympathische activiteit van het hart door acetylcholine dat vrijkomt uit postganglionaire vezels van de nervus vagus. Een stimulatie van de nervus vagus verlaagt de hartslag en de cardiale contractiliteit doordat de SA-knoop en AV-knoop worden geïnhibeerd.[25]

Ten tweede wordt het hartritme beïnvloed door mechanische- en hemodynamische invloeden en lokale reflexen. Deze mechanismen zijn verantwoordelijk voor variaties in de hartslag.[7] Een van deze mechanismen is de baroreceptorreflex. De hartslag wordt gedetecteerd door baroreceptoren die voornamelijk gelegen zijn in de wand van de aorta en de arteria carotis.[26] Wanneer een hartslag verandering optreedt, wordt een modificatie in de verwijding van arteriële wanden gedetecteerd door de baroreceptoren. Dit wordt via afferente neurale vezels doorgegeven aan de medulla oblongata. In de medulla oblongata worden de signalen van de baroreceptoren verwerkt om via de efferente neurale vezels veranderingen in de cardiovasculaire variabelen te produceren die vereist zijn om een goede controle van de hartslag te garanderen. Een verhoogde arteriële bloeddruk veroorzaakt vasodilatatie en een afname van de hartslag. Een verlaagde arteriële bloeddruk veroorzaakt vasoconstrictie en toename van de hartslag. De baroreceptorreflex dempt de korte termijn fluctuaties in bloeddruk door een feed-

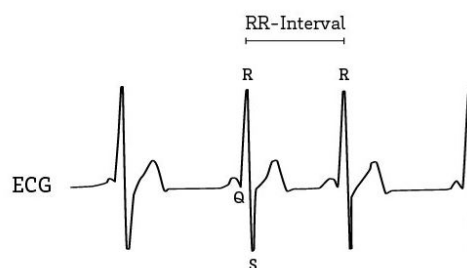
back modulatie van de hartslag en de vasculaire weerstand. Naast de baroreceptoren hebben ook de perifere chemoreceptoren invloed op de hartslag. De perifere chemoreceptoren hebben een positieve aandrijving op het vasomotorisch centrum in de medulla oblongata en veroorzaken vasoconstrictie. Input van baroreceptoren en perifere chemoreceptoren hebben een positieve aandrijving op de cardio-inhibitoire centrum van de medulla oblongata en verlagen daarmee de hartslag.[25] Deze mechanische- en hemodynamische invloeden zijn weergegeven in Figuur 3.



Figuur 3: Regulatie van het hartritme: Via baroreceptoren in de aorta en arteria carotis worden veranderingen in de arteriële bloeddruk gedetecteerd en doorgegeven aan de medulla oblongata. (1) Deze veranderingen hebben invloed op de sympathische en parasympathische zenuwvezels die de hartslag en contractiliteit reguleren (2,3) [27]

Hartslagvariabiliteit

De variatie in de tijd tussen twee hartslagen wordt de HRV genoemd. De HRV is de fluctuatie in tijdsintervallen tussen de R-pieken van de hartslag, aangegeven in Figuur 4.[6] Het geeft de continue interactie weer tussen het sympathische en parasympathische deel van het autonome zenuwstelsel. De HRV is hoog bij een verhoogde parasympathische activiteit, zoals in rust, omdat er sprake is van meer fluctuaties in de hartslag. Bij een verhoogde sympathische activiteit, zoals bij stress en inspanning, is de HRV laag.[18]



Figuur 4: Een RR-interval in een ECG-sigitaal [28]

Veranderingen in de hartslag kunnen op zowel korte als lange termijn plaatsvinden. Korte termijn veranderingen kunnen binnen 5 minuten worden gemeten, lange termijn veranderingen worden over 24 uur gemeten.[6] Er kan daarom onderscheid gemaakt worden tussen de HRV op korte termijn en de HRV op lange termijn, die beiden verschillende oorzaken hebben. De belangrijkste bijdragen aan veranderingen in de hartslag op korte termijn zijn afkomstig van het autonome zenuwstelsel, de respiratoire sinus aritmie (RSA), de baroreceptorreflex en ritmische veranderingen in de vaattonus.[6] De RSA is een natuurlijke variatie in de hartslag die ontstaat door synchronisatie met de respiratoire cyclus. Via de nervus vagus wordt de hartslag tijdens inspiratie verhoogd en tijdens expiratie verlaagd.[29] Wanneer men een 24-uurs opname van de HRV maakt, zullen het circadiane ritme, de lichaamstemperatuur, het metabolisme, de slaapcyclus en het renine-angiotensine systeem bijdragen aan de veranderingen van de hartslag.[6]

1.3.3 Analysemethoden van de HRV

De HRV kan geanalyseerd worden met verschillende methoden, die ingedeeld kunnen worden in tijdsdomein methoden, frequentiedomein methoden, niet-lineaire domein methoden en geometrische domein methoden.[8] De betekenis van de verschillende methoden wordt nader toegelicht.

Tabel 2: HRV-parameters [6]

Analysemethode	Eenheid	Omschrijving
Tijdsdomein analyse		
SDRR	ms	Standaard deviatie van de RR-intervallen
SDNN	ms	Standaard deviatie van de NN-intervallen
SDANN	ms	Standaard deviatie van de gemiddelde NN-intervallen voor elke 5 minuten
SDNNI	ms	Het gemiddelde van de standaarddeviaties van alle NN-intervallen voor elke 5 minuten
RMSSD	ms	Wortel van het gemiddelde van opeenvolgende verschillen van RR-intervallen.
pNN50	%	Percentage aangrenzende NN-intervallen dat met meer dan 50 ms van elkaar verschilt.
HR max -HR min	BPM	Gemiddelde verschil tussen de hoogste en de laagste hartslag tijdens ademhalingscyclus
Frequentiedomein analyse		
TP	ms ²	Som van de power van de ULF, VLF, LF en HF
ULF	ms ²	Absolute power van de ultra-lage-frequentie band
VLF	ms ²	Absolute power van de heel-lage-frequentie band
LF	ms ²	Absolute power van de lage-frequentie band
HF	ms ²	Absolute power van de hoge-frequentie band
LF/HF	%	Ratio tussen de LF en de HF
Niet lineaire analyse		
ApEN	-	Metten van de regulariteit en de complexiteit van een tijdsignaal
SampEN	-	Metten van de regulariteit en de complexiteit van een tijdsignaal
DFA	-	Afleiden van de correlatie tussen succesvolle RR-intervallen
Geometrisch domein		
SD1	ms	Poincare plot standaard deviatie loodrecht op de y=x lijn
SD2	ms	Poincare plot standaard deviatie langs de y=x lijn
S	ms	Oppervlak van de ellips welke de totale HRV representeert
SD1/SD2	%	Ratio tussen de SD1 en de SD2
RRtri	-	Oppervlak van de dichtheid van het RR -interval histogram gedeeld door de hoogte
TINN	ms	Breedte van de baseline van het RR-interval histogram

Tijdsdomein analyse

De tijdsdomein methoden kwantificeren de HRV die wordt waargenomen tijdens perioden die kunnen variëren van 60 seconden tot 24 uur.[22] De HRV in het tijdsdomein kan weergegeven worden in een tachogram, waarbij opeenvolgende RR-intervallen op de x-as worden uitgezet tegen de tijd van het desbetreffende RR-interval op de y-as, zie Figuur 5a.[30] In het tijdsdomein zijn er verschillende HRV-parameters die weergegeven zijn in Tabel 2.

Frequentiedomein analyse

De frequentiedomein analyse is gebaseerd op de analyse van een power spectrum waarin de verdeling van de amplitude van verschillende frequentiebanden weergegeven wordt.[23] Om een power spectrum van de HRV te verkrijgen, kan een snelle fourier transformatie (FFT) of autoregressie (AR) gebruikt worden. In het power spectrum worden de frequenties uitgezet tegen de spectrale vermogensdichtheid (PSD).[31]

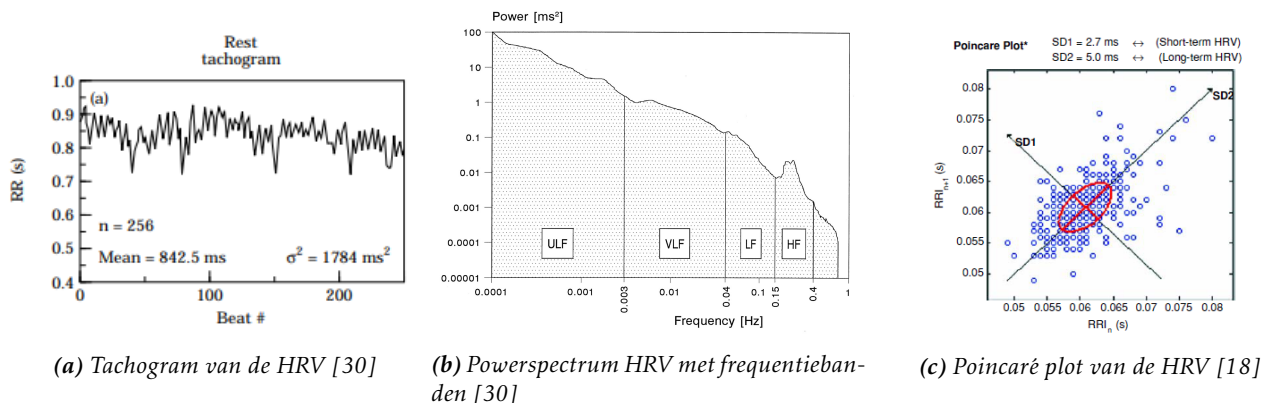
In het power spectrum van de HRV zijn verschillende frequentiebanden te onderscheiden die ook weergegeven zijn in Tabel 2: de ultra lage frequentieband (ULF, 0-0.003 Hz), de heel lage frequentieband (VLF, 0.003-0.03 Hz), de lage frequentieband (LF, 0.03-0.15 Hz) en de hoge frequentieband (HF, 0.15-0.4 Hz). Al deze banden bij elkaar geven de totale power (TP, 0-0.4 Hz).[6] Zie Figuur 5b voor een power spectrum van de HRV met de verschillende frequentiebanden.

Niet-lineaire domein analyse

Niet-lineaire analyse methoden worden gebruikt om de structuur en de complexiteit van de RR-intervallen te kwantificeren. De HRV is van nature niet-stationair en niet-lineair. Dit heeft als gevolg dat de niet-lineaire methoden gebaseerd zijn op de mechanismen van het cardiovasculaire systeem die een interactie hebben met elkaar op een niet-lineaire manier.[32]

Geometrische domein analyse

In het geometrisch domein worden de RR-intervallen omgezet naar geometrische patronen. Dit zorgt ervoor dat de HRV geanalyseerd kan worden met geometrische of grafische eigenschappen van deze patronen.[33] Een Poincaré plot, zie Figuur 5c, is een techniek om de HRV op een geometrische en niet-lineaire manier te analyseren. In deze tweedimensionale plot wordt elk RR-interval uitgezet tegen het volgende interval.[34][6]



Figuur 5: Weergave van de HRV in het tijdsdomein (a), frequentiedomein (b) en geometrisch domein (c)

1.3.4 Fysiologische interpretatie van de HRV

De HRV geeft verschillende informatie over de gezondheid van mensen.[4] Allereerst is de HRV geassocieerd met veranderingen in het autonome zenuwstelsel en als gevolg daarvan met veranderingen in de hartslag. Wanneer het parasympatische zenuwstelsel dominant is, zoals in rust, zal de HRV verhoogd zijn. Dit komt doordat er een afname in de hartslag is. Deze afname zorgt voor een toename van de duur van de RR-intervallen waardoor er een toename in de HRV kan plaatsvinden.[35] In stress of inspanning is juist het sympatische systeem dominant waardoor er een toename zal zijn in de hartslag en de duur van de RR-intervallen lager zal zijn. Dit zorgt voor een afname in de HRV.[35][36] Daarnaast kan autonome dysfunctie leiden tot een veranderde HRV.[18]

Ten tweede is de fysiologische veerkracht gerelateerd aan de HRV. De mate waarin een individu zich kan aanpassen aan stress en tegenslagen wordt de veerkracht genoemd. De vier domeinen waaruit fysiologische veerkracht bestaat, zijn het fysieke, emotionele, mentale en spirituele domein. Fysieke veerkracht komt voort uit fysieke flexibiliteit, uithoudingsvermogen en kracht. Emotionele veerkracht wordt gekenmerkt door het vermogen om zelf relaties en de mate van emotionele flexibiliteit te reguleren. Mentale veerkracht uit zich in de spanningsboog, mentale flexibiliteit, de mate van optimisme en het vermogen om verschillende componenten te integreren. De component stress is ook onderdeel van de mentale veerkracht. Spirituele veerkracht wordt geassocieerd met toewijding aan eigen normen en waarden en tolerantie van andermans overtuigingen. Wanneer de vier domeinen in balans zijn, zal dit leiden tot een coherentie in het hartritme. Er is dan sprake van een hoge veerkracht, waardoor een individu goed in staat is zich aan te passen aan stress en tegenslagen. De HRV is een belangrijke indicator van fysiologische veerkracht en geeft daardoor informatie over de flexibiliteit en het vermogen om zich effectief aan sociale veranderingen en de omgeving aan te passen. Wanneer iemand een hoge veerkracht heeft, zal de HRV verhoogd zijn.[3]

Ten derde is de leeftijd van invloed op de HRV. De HRV neemt af naarmate de leeftijd toeneemt. Dit komt doordat ouder worden vaak gepaard gaat met veranderingen in het zenuwstelsel, zoals verlies aan neuronen in de hersenen en de zenuwbanen, waardoor de signaaloverdracht en regulatoire capaciteit is afgenomen.[6] Ook is uit literatuur gebleken dat er een relatie is tussen een verminderde HRV en frailty in ouderen door een verminderde homeostase.[37] Frailty is een syndroom waarbij er een verhoogde vatbaarheid is voor ongewenste gezondheidsuitkomsten. De verhoogde vatbaarheid ontstaat doordat er een onbalans is in meerdere fysiologische systemen, waardoor de homeostase verminderd is en het lichaam minder goed in staat is te reageren op interne en externe stressfactoren.[38] Daarnaast is er een relatie tussen frailty en comorbiditeit. Comorbiditeit is de aanwezigheid

van twee of meer chronische ziekten zoals cardiovasculaire problemen, respiratoire problemen, diabetes en artrose. Van de ouderen met frailty lijdt 81.8% aan comorbiditeit.[39] Frailty en comorbiditeit hebben dus beiden invloed op de HRV. Een afname in de HRV kan daarom een predictor zijn voor mortaliteit.[22]

Overige factoren die invloed hebben op de HRV

Naast de bovengenoemde factoren heeft ook het geslacht invloed op de HRV. De meeste HRV parameters zijn lager bij vrouwen.[40][41] Ook het gewicht van de persoon heeft invloed op de HRV. Bij anorexia nervosa zijn de HRV-parameters in het frequentiedomein afgenomen.[42] Bij een toegenomen BMI zal de totale power in het frequentiespectrum dalen.[43] Afname van gewicht zal echter zorgen voor een toename in de HF-band.[44] Mogelijk heeft dit te maken met het eetpatroon van deze personen.[45] Daarnaast heeft het slaappatroon invloed op de HRV. In de REM-slaap is de amplitude van LF-band hoger en de amplitude van de HF-band lager in vergelijking met de niet-REM slaap.[46][47]

1.4 Vraagstelling en hypothese

Het doel is om aan te tonen welke analysemethode het grootste relatieve verschil in de HRV geeft bij vrouwelijke jongvolwassenen tussen een rustsituatie en een situatie van stress met fysieke inspanning.

1.4.1 Vraagstelling

Vanuit het doel van het onderzoek is de volgende hoofdvraag opgesteld: Welke analysemethode geeft het grootste relatieve verschil in de hartslagvariabiliteit bij vrouwelijke jongvolwassenen tussen een rustsituatie en een situatie van stress met fysieke inspanning?

Om de hoofdvraag te beantwoorden, zijn er verschillende deelvragen opgesteld:

- **Deelvraag 1:** Wat is de natuurlijke intrapersoons variatie in de HRV gedurende de dag en de nacht bij vrouwelijke jongvolwassenen?
- **Deelvraag 2:** Wat is de intrapersoons verandering in HRV bij stress en fysieke inspanning in vergelijking met rust bij vrouwelijke jongvolwassenen?
- **Deelvraag 3:** Wat is de intrapersoons verandering in HRV bij de combinatie van stress en fysieke inspanning in vergelijking met rust bij vrouwelijke jongvolwassenen?
- **Deelvraag 4:** Wat is de intrapersoons verandering in HRV bij de combinatie van stress en fysieke inspanning in vergelijking met stress of fysieke inspanning afzonderlijk bij vrouwelijke jongvolwassenen?
- **Deelvraag 5:** Is de intrapersoons verandering in HRV wanneer de situaties rust, stress, fysieke inspanning en de combinatie van stress met fysieke inspanning vergeleken worden groter dan de natuurlijke intrapersoons variatie?
- **Deelvraag 6:** Welke analysemethoden van de HRV kunnen onderscheid maken tussen rust, stress, fysieke inspanning afzonderlijk en de combinatie van stress en fysieke inspanning?

1.4.2 Hypothese

De verwachting is dat er sprake zal zijn van een natuurlijke intrapersoons variatie in HRV bij de vrouwelijke jongvolwassenen. Er wordt daarbij verwacht dat er sprake is van natuurlijke intrapersoons variatie in de HRV gedurende de dag en de nacht.[4][6][48] Daarnaast wordt verwacht dat er tussen verschillende dagen ook sprake is van natuurlijke intrapersoons variatie in de HRV.[49][50] De HRV zal afnemen bij stress en fysieke inspanning in vergelijking met rust.[18] Daarom is de verwachting dat de combinatie van stress en fysieke inspanning zal zorgen voor een lagere HRV dan in een rustsituatie. Er wordt daarbij ook vermoed dat de HRV bij de combinatie van stress en fysieke inspanning lager zal zijn in vergelijking met stress en fysieke inspanning afzonderlijk. Uit de literatuur blijkt dat de HRV bij stress en fysieke inspanning het beste weergegeven kan worden door de LF/HF-ratio in het frequentiedomein, door de SDNN in het tijdsdomein en door de poincaré plot in het niet-lineaire domein.[23][31][6] De verwachting is dat de LF/HF-ratio het grootste relatieve verschil in de HRV kan weergeven bij de natuurlijke intrapersoonsvariatie en de combinatie van stress en fysieke inspanning en daarom de meest geschikte analysemethode is. Daarnaast is de verwachting dat in alle situaties waarin rust, stress en fysieke inspanning vergeleken worden de verandering groter is dan de natuurlijke variatie.

2 Methode

Voor dit onderzoek zijn bij vier vrouwelijke jongvolwassenen twee experimenten uitgevoerd. Het eerste experiment is uitgevoerd om de natuurlijke intrapersoons variatie in de HRV te bepalen en het tweede experiment is uitgevoerd om de HRV in rust, stress, fysieke inspanning en een combinatie van stress met fysieke inspanning te bepalen. De data van de proefpersonen van deze twee experimenten is met verschillende analysemethoden geanalyseerd. Met de geanalyseerde data is vervolgens een statistische analyse uitgevoerd.

2.1 Sensor

Gedurende de experimenten zijn met behulp van de Zephyr TM HxM BT sensor de lengte van de RR-intervallen gemeten. De Zephyr TM HxM BT sensor meet de duur tussen twee opeenvolgende R-pieken van het ECG in milliseconden.[51] Hierbij wordt het ECG gemeten met een samplefrequentie van 250 Hz.[52] Daarnaast wordt ook de hartslag in slagen per minuut gemeten.[51] De Zephyr TM HxM BT is met een band om de middel bevestigd en kan hierdoor de gehele dag en nacht gedragen worden. De Zephyr TM HxM BT is met bluetooth verbonden aan een smartphone die de gemeten data registreert. De batterijduur van de Zephyr TM HxM BT is 26 uur.[53]

2.2 Experimenten

De twee experimenten die in dit onderzoek zijn uitgevoerd, worden nader toegelicht.

2.2.1 Experiment 1: Natuurlijke variatie

In dit experiment is de natuurlijke intrapersoons variatie in de HRV bepaald. Dit experiment is uitgevoerd, omdat er weinig bekend is over deze variatie.[54] Door gegevens te verzamelen over de intrapersoons variatie is bepaald in hoeverre de HRV binnen een persoon kan verschillen. Zo kan bekeken worden of en hoeveel de HRV verschilt op verschillende momenten en verschillende dagen. Dit zou gebruikt kunnen worden voor het bepalen van het aantal meetmomenten bij kwetsbare ouderen na een heupfractuur. Dit kan ook gebruikt worden om vast te stellen of een verandering in de HRV bij verschillende situaties binnen de natuurlijke variatie valt. Gedurende 72 uur zijn met de Zephyr TM HxM BT de lengte van de RR-intervallen en de hartslag gemeten bij vier proefpersonen. Er is daarbij een logboek bijgehouden, waarin genoteerd is welke activiteiten uitgevoerd zijn met de daarbij horende intensiteit. Onder deze activiteiten vallen slapen, beweging en sporten.

2.2.2 Experiment 2: Stress en fysieke inspanning

Om de HRV te onderzoeken bij verschillende omstandigheden is een experiment uitgevoerd bij vier vrouwelijke jongvolwassenen bij situaties van rust, stress, fysieke inspanning en de combinatie van stress met fysieke inspanning. Om de stress door onzekerheid die ouderen ervaren na te bootsen, is er gekozen voor een onverwachte pijn prikkel door middel van een elektrische stimulus. Om de fysieke inspanning die ouderen ervaren na te bootsen, is een fietstest uitgevoerd waarbij er op een submaximaal inspanningsniveau gefietst is. De combinatie van stress en fysieke inspanning van ouderen is nagebootst met de combinatie van een fietstest op submaximaal inspanningsniveau en onverwachte elektrische stimuli. In Appendix B is een toelichting voor de onderdelen van het experiment te vinden. Het experiment is uitgevoerd voor vier proefpersonen.

Opstelling

De metingen zijn uitgevoerd in een gecontroleerde omgeving van het laboratorium Experimental Medical Diagnostic Laboratory (EMDL). Voorafgaand aan de metingen en tijdens de rustsituatie zaten de proefpersonen aan een tafel in een afzonderlijke ruimte. De submaximale fietstest is uitgevoerd op een fietsergometer (Ergoline) in het Experimental Centre for Technical Medicine (ECTM) op de Universiteit Twente. Op de onderarm van de proefpersoon zijn Ambu® blue sensor M en R elektroden bevestigd voor de elektrische stimulus. Deze elektroden zijn verbonden met de AmbuStim PT die via bluetooth verbonden is met een laptop. De AmbuStim PT is een instrument voor niet-invasieve transcutane en intra-epidermale elektrische stimulatie middels huid elektroden. De AmbuStim PT bevat een stroomgenerator die stroompulsen en pulssequenties met instelbare pulsbreedte, amplitude en interpuls interval genereert. Met behulp van het programma labVIEW (Laboratory Virtual Instrumentation Engineering Workbench, National Instruments) zijn de stimuli toegediend.[55] Hierbij zijn de instellingen gebruikt die weergegeven zijn in Tabel 3.

Tabel 3: Instellingen labVIEW voor toedienen stimuli

Instelling	Waarde
Amplitude	Variërend
Pulsbreedte	0,21 ms
Pulsen	5
Interpuls interval	10 ms
Patronen	20
Snijpunt	0
Helling	1

Tijdens het experiment zijn veiligheidsmaatregelen getroffen, deze zijn te vinden in Appendix B.1.5 De opstelling van de fietsergometer is zichtbaar in Figuur 6.

**Figuur 6:** Opstelling experiment 2

Meting vaststellen wattage

Tijdens experiment 2 is door de vier proefpersonen gefietst op een submaximaal inspanningsniveau van 50% van de hartslagreserve.[56] Omdat het per proefpersoon verschillend is op welk wattage zij dit inspanningsniveau bereikt, is vooraf aan het experiment bij alle proefpersonen een meting uitgevoerd om dit wattage te bepalen. Hierbij is de hartslagreserve bepaald uit formule (1) en vanuit gegaan dat de maximale hartslag 220 - leeftijd is.[57] Voorafgaand aan de proefmeting heeft de proefpersoon 5 minuten rustig op een stoel gezeten. Tijdens deze 5 minuten is de hartslag gemeten en de rusthartslag bepaald. Daarna is een warming-up van 3 minuten op een wattage van 30 Watt gedaan. Na deze 3 minuten is het wattage verhoogd naar 100 Watt.[56] Wanneer er niet gefietst werd op 50% van de hartslagreserve, is het wattage met stappen van 5 Watt verlaagd of verhoogd. Op deze manier is het wattage bereikt waarop de proefpersoon op 50% van de hartslagreserve in steady state kan fietsen. Steady state is bereikt wanneer de hartslag niet meer dan vijf slagen afwijkt van de 50% hartslagreserve.[58]

$$\%HRreserve = \frac{HR_{act} - HR_{rest}}{HR_{max} - HR_{rest}} \quad (1)$$

Meting vaststellen intensiteit elektrische stimuli

Daarnaast is voorafgaand aan het experiment ook bij alle proefpersonen een proefmeting uitgevoerd om de stroomsterkte van de elektrische stimulus te bepalen. De stroomsterkte is per proefpersoon apart bepaald, omdat de gewaarwording afhankelijk is van de vetlaag van de arm en de pijndrempel.[59][60] Daarnaast zijn ook de plaats en de grootte van de elektroden op de arm bepaald, omdat deze beiden bepalend zijn voor de ervaring van de stimulus.[59][61] De stroomsterkte is verhoogd bij ieder proefpersoon tot de stroomsterkte van de elektrische stimulus een onplezierige prikkel gaf waar de proefpersoon tegenop zou zien. Deze meting is uitgevoerd in rust op de fietsergometer terwijl de proefpersoon het stuur vasthield. Op deze manier zijn de omstandigheden gelijk aan de omstandigheden het experiment.

Uitvoering van het experiment

Nadat het wattage van de fysieke inspanning en de intensiteit van de elektrische stimuli per proefpersoon bepaald waren, is het experiment achtereenvolgens uitgevoerd bij de vier proefpersonen. De proefpersonen ondergingen twaalf uur voor het experiment geen zware inspanning. Ook werden er geen cafeïne houdende dranken en alcohol gedronken, omdat uit literatuur blijkt dat dit mogelijk de resultaten van de experimenten zou

beïnvloeden.[58] Per meting waren naast de proefpersoon drie personen aanwezig met ieder een eigen functie. Door deze personen worden onder andere de tijd bijgehouden, het wattage geregeld en de elektrische stimuli toegediend. De precieze taakverdeling is terug te vinden in Appendix B. Het experiment bestond uit verschillende omstandigheden die achtereenvolgens waren: rust, stress, rust, fysieke inspanning en combinatie van stress met fysieke inspanning. Het tijdsverloop van het experiment wordt nader toegelicht.

Voorafgaand aan de stresstest was er een rustperiode van 5 minuten in een zittende houding, waarbij in de laatste 5 minuten de hartslag en RR-intervallen gemeten zijn met de Zephyr TM HxM BT. De gemiddelde hartslag in rust is genoteerd, zodat deze op een later moment in het experiment gebruikt kon worden. Na rust heeft er een stresstest van 5 minuten plaatsgevonden om de RR-intervallen tijdens stress te meten. Hierbij zat de proefpersoon op de fietsergometer met de handen aan het stuur, zodat een vergelijkbare houding werd aangenomen als tijdens de stresstest tijdens fysieke inspanning. Gedurende deze 5 minuten zijn er voor de proefpersoon op maximaal zeven onbekende momenten elektrische stimuli gedurende 1 seconde toegediend met de AmbuStim PT. De stimuli zijn toegediend met een intensiteit die vooraf per proefpersoon vastgesteld is, zie Paragraaf 2.2.2.

Na de stresstest was er wederom een rustperiode van 5 minuten in een zittende houding, waarbij eveneens de laatste 5 minuten de hartslag en RR-intervallen zijn gemeten. Wanneer de hartslag vergelijkbaar was met de hartslag tijdens de eerste rustmeting, is de fietstest op submaximaal inspanningsniveau uitgevoerd. Wanneer de hartslag niet vergelijkbaar was, is er gedurende langere tijd rust gehouden tot deze wel vergelijkbaar was. De hartslag is vergelijkbaar wanneer er maximaal vijf slagen per minuut afwijking is in de gemiddelde hartslag in rust.[58]

Na de tweede rustperiode is begonnen aan de warming-up van de fysieke inspanning. Tijdens de warming-up werd 3 minuten op een wattage van 30 Watt gefietst. Het wattage is daarna verhoogd tot een niveau dat is bepaald bij de meting waarin het wattage vastgesteld, zie Paragraaf 2.2.2 Op dit wattage is binnen 3 tot 7 minuten de steady state hartslag bereikt wanneer minder dan vijf slagen per minuut verschil zat in de hartslag.[58] Wanneer deze steady state was bereikt, zijn gedurende 5 minuten de RR-intervallen gemeten tijdens fysieke inspanning. Vervolgens zijn de RR-intervallen gemeten gedurende 5 minuten in steady state tijdens stress met fysieke met stress. De stress is opgewekt doordat de proefpersoon op maximaal zeven onbekende momenten elektrische stimuli gedurende 1 seconde toegediend heeft gekregen met de AmbuStim PT. Hierna is nog 3 minuten uitgefietst op een wattage van 30 Watt.[58] Tijdens de warming-up, fysieke inspanning en het uitfietsen is constant gefietst met een cadans van 60 omwentelingen per minuut.[56] Na afloop van de meting is gevraagd naar de subjectieve ervaring van de proefpersoon. Dit is gedaan aan de hand van vooraf opgestelde vragen die weergegeven worden in Appendix C.

2.3 Analyse

In dit onderzoek is allereerst door middel van een literatuurstudie bepaald welke analysemethoden geschikt zijn om de RR-intervallen, die gemeten zijn tijdens het experiment, te analyseren om de HRV te bepalen. Voor elke analysemethode is onderzocht of deze geschikt is voor beide experimenten en bij welk tijdvenster dit mogelijk is. Er dient een tijdvenster gekozen te worden omdat de HRV niet op één bepaald tijdstip een waarde heeft, zoals de hartslag. De HRV heeft daarentegen een waarde over een bepaald tijdsinterval. De gekozen lengte van het tijdvenster is relevant voor de analyse, doordat de waargenomen periode een significante invloed heeft op de totale variabiliteit van de waarden.[62] De analysemethoden per domein uit Paragraaf 1.3.3 worden in deze paragraaf eerst toegelicht. Hierbij zal bepaald worden of ze relevant zijn en welk tijdvenster geschikt is voor de desbetreffende analysemethode.

Vervolgens wordt toegelicht welke analysemethoden daadwerkelijk zijn meegenomen in de data-analyse van de experimenten en hoe deze in Matlab (R2018a, MathWorks, MA, United States) geanalyseerd zijn. Bij experiment 1 is een meting met de Zephyr TM HxM BT bij vier proefpersonen gedurende 72 uur uitgevoerd. Bij alle proefpersonen ontbrak echter veel data door contactverlies met de Zephyr TM HxM BT. Er bleek dat er momenten van circa één uur aaneengesloten data beschikbaar waren. Daarom is ervoor gekozen de data van één uur in de ochtend, middag en nacht op drie verschillende dagen te analyseren. Het bleek dat alleen in drie dagen tussen 9:00 tot 10:00 uur, tussen 14:00 tot 15:00 uur en tussen 2:00 tot 3:00 uur aaneengesloten data aanwezig was waarbij dezelfde activiteit heeft plaatsgevonden. De data van slechts één proefpersoon bleek hiervoor geschikt en daarom is alleen deze data meegenomen in de analyse. Van experiment 2 is wel de data van alle proefpersonen meegenomen en geanalyseerd voor de verschillende situaties.

De HRV kan op zowel korte als lange termijn worden geanalyseerd zoals te lezen is in Paragraaf 1.3.3. Het standaard tijdvenster voor de korte termijn is maximaal 5 minuten en voor de lange termijn is dit 24 uur.[6] Bij

experiment 1 is er maximaal één uur aangesloten data per situatie en zal een tijdsvenster van maximaal één uur gebruikt kunnen worden. De HRV in experiment 1 kan daarom zowel op korte als op lange termijn geanalyseerd worden. Bij experiment 2 is per situatie 5 minuten aan data beschikbaar is en zal daarom de HRV op korte termijn geanalyseerd worden.

Na de uitvoering van de Matlab analyse zal toegelicht worden hoe de statistische analyse is uitgevoerd. Ook zal toegelicht worden hoe experiment 1 en 2 gekoppeld worden.

2.3.1 Literatuur tijdsdomein

Met behulp van een tijdsdomein analyse kan de HRV bepaald worden tijdens perioden die variëren van 60 seconden tot 24 uur.[22] Het voordeel van analyse van de HRV-parameters in het tijdsdomein is dat het simpel te berekenen is. Van de HRV-parameters in het tijdsdomein is er geen methode die alleen de sympathische activiteit van het hart weergeeft.[63] Er zijn verschillende HRV-parameters voor tijdsdomein analyse zoals te zien is in Tabel 2. Deze HRV-parameters worden hieronder verder toegelicht.

SDRR

De SDRR (Standard deviation of the RR-interval) is de standaarddeviatie van alle hartslagen inclusief abnormale slagen en wordt weergegeven in milliseconden. De SDRR weergeeft hoe de RR-intervallen in de tijd variëren. Abnormale slagen kunnen een cardiale dysfunctie of ruis weergeven die zich voordoen als HRV.[6] Ondanks dat kwetsbare ouderen mogelijk cardiale dysfunctie hebben, zal de SDRR in de analyse niet meegenomen worden, omdat er na proefanalyse is gebleken dat de Zephyr TM HxM BT veel foutieve waarden geeft zonder oorzaak. De SDRR zal daarom niks kunnen zeggen over de HRV.

SDNN

De SDNN (standard deviation of normal to normal intervals) is de standaarddeviatie van de NN-intervallen, zie formule (2). NN-intervallen zijn de RR-intervallen waaruit de abnormale hartslagen, zoals ectopische hartslagen, verwijderd zijn.[6] De SDNN weergeeft hoe de intervallen variëren in de tijd en wordt weergegeven in milliseconden. De SDNN geeft informatie over het sympathische en parasympathische zenuwstelsel die betrokken zijn bij de HRV. Sympathische activiteit leidt tot een verlaging van de SDNN.[31] Voor het bepalen van de SDNN op korte termijn is een tijdsvenster van minimaal 30 seconden nodig.[64] Voor experiment 2 is het van belang om een onderscheid te kunnen maken tussen stress en geen stress. Om stress te onderscheiden van geen stress in de SDNN, is een tijdsvenster van 50 seconden nauwkeuriger dan een tijdsvenster van 100, 150 of 220 seconden.[65] Uit een ander onderzoek blijkt dat een tijdsvenster van 60 seconden wordt aanbevolen om de korte termijn SDNN te meten.[66] Op basis van de literatuur en de doelstelling van het experiment is daarom gekozen voor een tijdsvenster van 60 seconden bij experiment 1 en 2.

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2} \quad (2)$$

SDANN

De SDANN (standard deviation of the average normal-to-normal intervals) is de standaarddeviatie van de gemiddelde NN-intervallen voor elk segment van 5 minuten tijdens een 24-uurs meting. De SDANN wordt gemeten in milliseconden.[6] De SDANN heeft geen toegevoegde waarde bovenop de SDNN.[22] Daarnaast is er geen 24-uurs meting in dit onderzoek beschikbaar. De SDANN zal daarom niet worden meegenomen in de analyse voor de HRV.

SDNNI

De SDNNI (standard deviation of the normal-to-normal intervals index) is het gemiddelde van de standaarddeviaties van alle NN-intervallen met een segment van 5 minuten tijdens een 24-uurs meting. De SDNNI is het gemiddelde van alle segmenten in de 24-uurs meting. Doordat de SDNNI alleen geschikt is bij meting vanaf 24 uur, zal de SDNNI niet meegenomen worden in de analyse tijdens de experimenten doordat de HRV op korte termijn bepaald zal worden.

RMSSD

De RMSSD (root mean square successive difference) is de wortel van het gemiddelde van opeenvolgende verschillen van RR-intervallen en wordt verkregen door eerst elk opeenvolgende tijdsverschil tussen hartslagen in milliseconden te berekenen, zie formule (3). Daarna wordt elke waarde gekwadraterd en wordt het resultaat gemiddeld. Als laatste stap wordt de vierkantswortel van het totaal genomen. De RMSSD wordt meer dan de SDNN beïnvloed door het parasymphatische zenuwstelsel.[6] Volgens de conventionele methode wordt de RMSSD bepaald over een interval van 5 minuten.[6] Uit verschillende onderzoeken blijkt echter dat de RMSSD over een verkort interval ook een nauwkeurige waarde geeft. Het verkorte interval kan 60 seconden[67], 30 seconden[68] of 10 seconden duren.[66] Er blijkt echter ook dat bij een langer interval, de nauwkeurigheid stabiel blijft of zelfs verbetert. Om de RMSSD te bepalen, zal er daarom bij experiment 1 en 2 met een tijdvenster van 60 seconden gewerkt worden.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} \Delta RR_i^2} \quad (3)$$

pNN50

De NN50 bepaalt hoe vaak twee opeenvolgende NN-intervallen met meer dan 50 ms van elkaar verschillen. De pNN50 is het percentage NN50 ten opzichte van het totale aantal NN-intervallen, zie formule (4). Een hoge waarde van pNN50 geeft de parasymphatische activiteit van het autonome zenuwstelsel weer. Bij parasymphatische activiteit is de hartslag hoger en kan er meer variatie plaatsvinden.[17] Er zullen dan meer NN-intervallen met meer dan 50 ms van elkaar verschillen dan bij sympatische activiteit. Uit onderzoek blijkt dat de pNN50 bij een tijdvenster van 20 seconden[66], maar ook bij een tijdvenster van 60 seconden[68] nauwkeurige waarden geeft. Ook hierbij geldt dat hoe langer het tijdvenster is, hoe nauwkeuriger de uitkomst. Hierom zal de pNN50 bij experiment 1 en 2 ook bepaald worden over een tijdvenster van 60 seconden.

$$pNN50 = \frac{1}{N-1} NN50 \cdot 100 \quad (4)$$

HR max - HR min

De HR max - HR min is het gemiddelde verschil tussen de hoogste en laagste waarde van de hartslag gedurende één ademhalingscyclus. Deze waarde geeft de Respiratoire Sinus Aritmie (RSA) weer en niet direct de sterkte van de nervus vagus.[6] Doordat tijdens de metingen met de Zephyr TM HxM BT niet mogelijk is om de ademhalingscycli tegelijk met de hartslagen te meten, zal het niet mogelijk zijn om de HR max - HR min te analyseren voor de experimenten.

Besluitvorming tijdsdomein

Voor de analyse van de HRV in het tijdsdomein zullen de SDNN, RMSDD en pNN50 worden geanalyseerd. Deze zullen met een tijdvenster van 60 seconden worden geanalyseerd, waardoor de HRV op korte termijn gemeten kan worden.

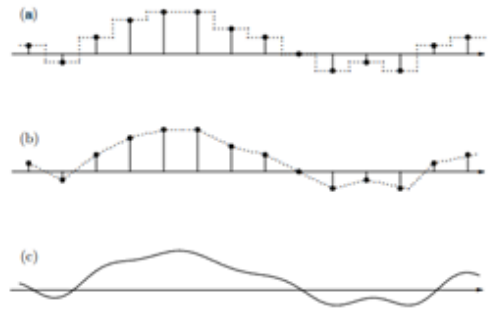
2.3.2 Literatuur frequentiedomein

Een frequentiedomein analyse geeft de verdeling van de power over vier verschillende frequentiebanden weer in een power spectrum.[31] Het power spectrum en de verschillende frequentiebanden worden nader toegelicht.

Power spectrum

In het frequentiedomein wordt een power spectrum berekend voor de RR-intervallenreeks.[69] Om een power spectrum te verkrijgen, zal eerst resampling en interpolatie van het signaal plaatsvinden. Resampling wordt uitgevoerd omdat de RR-intervallen niet van gelijke lengte zijn. Hierbij worden de onregelmatige RR-intervallen vervangen door regelmatige RR-intervallen met dezelfde tijdstappen. Dit wordt gedaan door middel van interpolatie en kan op verschillende manieren plaatsvinden. Een lineaire interpolatie wordt uitgevoerd door punten te verbinden met rechte lijnsegmenten. Een andere interpolatie methode is de zero-order hold. De zero-order hold interpoleert tussen meetpunten door elke waarde vast te houden tot het volgende waargenomen punt. Dit genereert een trapachtige benadering van het originele signaal.[70] Deze twee interpolatie methoden worden weergegeven in Figuur 7.

Na interpolatie en resampling moet de PSD (power spectral density) bepaald worden om het power spectrum te verkrijgen. De PSD berekent de spectrale vermogensdichtheid voor een bepaalde frequentie. Een PSD kan worden bepaald door een niet-parametrische en een parametrische methode. Een niet-parametrische methode is een



Figuur 7: Interpolatie methoden: a) zero-order hold interpolatie, b) lineaire interpolatie, c) ideale interpolatie interpolatie [71]

snelle fourier transformatie (FFT) en een parametrische methode is een autoregressie (AR).[72] Een PSD curve met AR is gladder dan een PSD curve met FFT en zijn de pieken in het signaal gemakkelijker te onderscheiden.[73] Wanneer een PSD curve wordt gemaakt van de RR-intervallen kan de HRV in frequentiedomein bekeken worden.[74] Een PSD wordt geanalyseerd door de intensiteit en de piekfrequentie voor verschillende frequentiebanden te berekenen.[75] In het HRV power spectrum zijn verschillende banden te onderscheiden, zoals te lezen in Paragraaf 1.3.3. Zie Figuur 5b voor een powerspectrum van de HRV met de verschillende frequentiebanden. Deze frequentiebanden worden nader toegelicht.

ULF-band De ULF-band geeft het circadiane ritme weer. Daarnaast dragen biologische processen die een gehele dag duren bij aan deze frequentieband. Het is onduidelijk of het autonome zenuwstelsel hieraan bijdraagt. Om de ULF te bepalen, is een meting van minimaal 24 uur nodig.[6] Het is niet mogelijk om de ULF bij experiment 1 en experiment 2 te bepalen, doordat bij beide experimenten er geen meting van 24 uur is. De ULF zal daarom niet worden geanalyseerd.

VLF-band De waarde van de VLF-band representeert de parasympatische activiteit.[76] Om de VLF-band te bepalen moet ten minste 5 minuten gemeten worden, maar deze band kan het best 24 uur lang gemonitord worden.[6] Doordat tijdens de experimenten stress in minder dan 5 minuten wordt geanalyseerd, zal het niet mogelijk zijn om de VLF-band te bepalen. De VLF-band wordt daarom niet meegenomen in de analyse van experiment 2, maar wel in experiment 1. Er zal een tijdvenster worden gebruikt van 10 minuten bij experiment 1.

LF-band De LF-band kan de parasympatische, sympatische en baroreflexactiviteit weergeven. Tijdens rust geeft de LF-band voornamelijk de baroreceptor activiteit weer en wordt deze band met name vageel beïnvloed.[6][77] Daarnaast representeert de LF-band de sympatische activiteit. Het sympatische zenuwstelsel geeft geen ritmes boven de 0.1 Hz. De sympatische activiteit zal daarom alleen zichtbaar zijn in de LF-band van het power spectrum. Ook representeert de LF-band de parasympatische activiteit. Het parasympatische zenuwstelsel kan namelijk tijdens perioden van langzame ademhaling schommelingen in het hartritme veroorzaken die ook zichtbaar zijn in de LF-band.[77] Een LF-band bevat ook een component dat voorkomt uit Mayer golven. Mayer golven zijn cyclische veranderingen in de arteriële bloeddruk die veroorzaakt worden door oscillaties in de baroreceptor en chemoreceptor reflex controlesystemen. Deze golven hebben een frequentie van ongeveer 0.1 Hz.[23] Uit sommige onderzoeken op basis van een 24-uurs meting blijkt dat de sympatische activiteit domineert in de LF-band. In rust omstandigheden of wanneer de ademfrequentie lager is dan 8.5 teugen per minuut weerspiegelt de LF-band echter de baroreflexactiviteit en niet de cardiale sympatische innervatie.[22] Voor de interpretatie van de LF-band zal dus goed gekeken moeten worden naar de omstandigheden tijdens de metingen. Om de LF-band te bepalen moet er minimaal 2 minuten gemeten worden.[6] In 4 minuten is het mogelijk om maximaal 9.6 golfvormen te meten en in 3 minuten is dit maximum 7.2.[78] In de data van experiment 2 is het wenselijk zoveel mogelijk golven weer te geven en daarom zal er voor de LF-band tijdens het experiment gekozen worden voor een tijdvenster van 3 minuten in plaats van 2 minuten. Bij experiment 1 zal net als bij de VLF-band een tijdvenster van 10 minuten worden gehanteerd.

HF-band De HF-band representeert de parasympatische activiteit. Daarnaast bevat deze band ook een deel van de RSA.[6][79] Tijdens een verhoogde sympatische activiteit zoals bij stress, paniek en angst zal er een afname zijn de amplitude van de HF-band. Bij veroudering is er sprake van lagere parasympatische activiteit, wat zorgt

voor een lagere HF-waarde.[77] Om de amplitudes in de HF-band te bepalen moet er minimaal 1 minuut gemeten worden.[6] Omdat de HRV-parameters in het frequentiedomein met elkaar vergeleken zullen worden, zal er bij experiment 2 voor elke band hetzelfde tijdvenster van 3 minuten gemeten worden. De laagste frequentie van HF-band is 0.15 Hz, wat betekent dat in een tijdvenster van 3 minuten 36 golfvormen te meten zijn. Dit is voldoende.[78] Bij experiment 1 zal net als bij de VLF- en LF-band wederom een tijdvenster van 10 minuten worden gebruikt.

LF/HF-ratio De ratio tussen de power van de LF- en HF-band kan ook bepaald worden. Deze ratio was oorspronkelijk bedacht als maat voor de sympathovagale balans.[22] Hierbij wijzen hogere waarden op dominantie van het sympathische zenuwstelsel en lagere waarden wijzen op dominantie van het parasympathische zenuwstelsel.[23][6] Tegenwoordig zijn er meerdere auteurs die erg twijfelen over de interpretatie van de LF/HF-ratio.[80][22] Ten eerste is de LF-band niet alleen afhankelijk van het sympathische activiteit. De LF-band is namelijk ook afhankelijk van de parasympathische activiteit en de baroreceptor activiteit zoals eerder vermeld. Ten tweede is de parasympathische en sympathische interactie niet-lineair. Ze kunnen namelijk tegelijkertijd actief zijn.[22][80] Ten derde is uit onderzoek gebleken dat in rust de ademfrequentie grote invloed kan hebben op de LF/HF-ratio.[80] Bij de interpretatie van de LF/HF-ratio zal dus rekening gehouden moeten worden met de meetomstandigheden.[22]

TP De totale power wordt gemeten over een bepaald interval en is de som van de ULF-, VLF-, LF- en HF-band.[6] De totale power laat de autonome activiteit zien waarbij de sympathische activiteit voornamelijk te zien is.[81] Doordat in de analyse van experiment 2 geen ULF-band en VLF-band bepaald zullen worden, zal de TP alleen bestaan uit de LF-band en HF-band. Het tijdvenster zal bij experiment 1 bestaan uit 10 minuten en bij experiment 2 uit 3 minuten.

Spectrogram

Om de HRV in het frequentiedomein weer te geven, kan naast een powerspectrum ook een tweedimensionaal (2D) of een driedimensionaal (3D) spectrogram gemaakt worden.[82] Een spectrogram wordt gemaakt door middel van FFT.[74][83] Bij een 2D spectrogram wordt de frequentie weergegeven tegen de tijd. Er zijn daarbij verschillende kleuren om de amplitude van de frequenties weer te geven. Een 3D spectrogram bevat een tijdas, een frequentie-as en een amplitude/frequentie as.[82] De amplitude/frequentie is gegeven in dB/Hz en wordt weergegeven in verschillende kleuren. Een blauwe kleur weergeeft een lage amplitude en een rode/gele kleur een hoge amplitude.

Besluitvorming frequentiedomein

Voor de analyse van experiment 1 in het frequentiedomein zal een tijdvenster worden gekozen van 10 minuten. Dit tijdvenster zorgt ervoor dat de VLF-, LF- en HF-band en de LF/HF-ratio meegenomen kunnen worden in de analyse. Het tijdvenster van 10 minuten zorgt ervoor dat frequenties van de ULF-band niet zichtbaar zijn in het spectrum. De frequenties die voorkomen in de ULF zijn kleiner of gelijk aan 0.003 Hz.[6] Wil er voor deze frequentie een volledige golf zichtbaar zijn, is er een veel groter tijdvenster nodig dat richting de 24 uur gaat. Wanneer het tijdvenster groter wordt gekozen, zullen de frequenties beter zichtbaar zijn, maar zal de tijd minder specifiek zijn. Bij een kleinere tijdvenster zal de tijdsresolutie goed zijn, maar zullen de frequenties niet goed zichtbaar zijn.[74] Bij de keuze voor de lengte van een tijdvenster, zal dus altijd sprake zijn van een offset. Het tijdvenster van 10 minuten is op basis van literatuur en op basis van wat relevant is voor ons onderzoek. Bij een groter tijdvenster is de frequentie specifiek, maar voor het onderzoek is er vooral interesse voor de VLF-, LF- en HF-banden en niet voor de specifieke frequentie. Er is meer interesse in de tijd dan in de frequenties dus is er gekozen voor een korter tijdvenster van 10 minuten.

Voor de analyse van experiment 2 zal een tijdvenster gekozen worden van 3 minuten. Dit tijdvenster zorgt ervoor dat de LF- en HF-band en de LF/HF-ratio meegenomen kunnen worden in de analyse. Het tijdvenster van 3 minuten is gekozen op basis van de literatuur zoals hierboven beschreven is en wat mogelijk is in ons experiment. Het tijdvenster van 3 minuten zorgt ervoor dat frequenties van de ULF- en VLF-band niet zichtbaar zijn in het spectrum. De laagste frequentie die voorkomt in de VLF-band is 0.003 Hz. Voor de volledige aanwezigheid van deze frequentie, is een tijdvenster van minimaal 334 seconden nodig. De frequenties van de ULF-band zijn nog lager, waardoor er nog een groter tijdvenster nodig is.[78] Om meerdere waarden per 5 minuten activiteit te bepalen is er gekozen voor de minimale lengte van 3 minuten.

2.3.3 Literatuur niet-lineaire domein

Niet-lineaire analyse methoden worden gebruikt om de structuur en de complexiteit van de RR-intervallen te kwantificeren. De HRV is van nature niet-stationair en niet-lineair en daarom zijn niet-lineaire methoden gebaseerd op de mechanismen van het cardiovasculaire systeem die interactie hebben met elkaar op een niet-lineaire manier.[32]

Entropie

Approximate entropy (ApEn) en sample entropy (SampEn) zijn niet-lineaire methoden die de complexiteit van RR-intervallen weergeven.[32] ApEn en SampEn zijn metingen die de onregelmatigheid van tijdreeksen weergeven. De ApEn meting wordt gebruikt bij korte datasets. De ApEn geeft een schatting van het natuurlijke logaritme van de relatieve aanwezigheid van repetitieve patronen.[84] ApEn heeft een waarde tussen 0 en 1 en is bij normale volwassenen rond de 1. Een afname is een indicatie voor een hogere regelmatigheid. Wanneer de HRV dus laag is, zal ook de ApEn laag zijn.[85][45] De SampEn is nagenoeg gelijk aan de ApEn, maar is betrouwbaarder bij kortere datasets doordat het minder bias heeft.[6] Om de ApEn en SampEn nauwkeurig te bepalen is een dataset van 2000 samples nodig.[86] Het minimum ligt echter bij een venster van 100 samples. In het experiment zullen echter geen 2000 samples gemeten worden, daarom zal er hierbij een venster van 100 samples worden gebruikt.

Detrended Fluctuation Analysis

Detrended fluctuation analysis (DFA) is een geschaalde analysemethode die de correlatie-eigenschappen van een signaal kan weergeven. Het voordeel van DFA is dat de correlatie over een lange afstand in het tijdsignaal kan worden gedetecteerd. De DFA representeert de onregelmatigheid in tijdseries.[87] De DFA kan worden gekwantificeerd met twee parameters, α_1 voor korte termijn fluctuaties (4 tot 11 hartslagen) en α_2 voor lange termijn fluctuaties (meer dan 11 hartslagen). Een toename van α_1 kan duiden op een betere gezondheidstoestand en een verminderd risico op mortaliteit.[88] De DFA kan berekend worden door de wortel van het gemiddelde van het geïntegreerde en de benaderde fout te bepalen binnen vensters van verschillende waarden. De DFA wordt geplotted tegen de lengte van het venster op een log-log schaal.[87] Bij de DFA wordt van tevoren geen tijdvenster gekozen, omdat deze verschillende lengtes van tijdvensters bevat.

Besluitvorming niet-lineaire domein

Omwille van de tijd en complexiteit is het niet gelukt om een Matlab analyse uit te voeren in het niet-lineaire domein. Er is daarom beperkt tot een literatuurstudie in het niet-lineaire domein.

2.3.4 Literatuur geometrisch domein

In het geometrisch domein worden de RR-intervallen omgezet naar geometrische patronen. Dit zorgt ervoor dat de HRV geanalyseerd kan worden met geometrische of grafische eigenschappen van deze patronen.[33]

Poincaré

Een Poincaré plot is een techniek om de HRV op een geometrische en niet-lineaire manier te analyseren.[34] In deze 2-dimensionale plot wordt elk RR-interval uitgezet tegen het volgende interval. Uit een Poincaré plot kunnen verschillende maten bepaald worden: de S, de SD1 en de SD2. Deze waarden kunnen bepaald worden door de plot te fitten met een ellips.[6] Dit wordt weergegeven in Figuur 5c. De data kan worden opgedeeld in vensters van 5 minuten. Per venster wordt er een Poincaré plot gemaakt en per plot wordt de S, de SD1 en de SD2 bepaald.[89]

SD1 De SD1 wordt berekend door de standaarddeviatie van de punten op de korte as van de ellips.[23] De SD1 kwantificeert de breedte van de Poincaré plot en geeft het directe beat-to-beat interval weer.[33] De SD1 representeert de parasympatische activiteit. De SD1 is identiek aan de geschaalde RMSSD.[90]

SD2 De SD2 wordt berekend door de standaarddeviatie van de punten op de lange as van de ellips.[23][34] De SD2 meet de lange termijn HRV en representeert zowel de sympatische als parasympatische activiteit.[33] Ook correleert de SD2 met de LF-band en de baroreflex sensitiviteit.[6] Deze baroreflex sensitiviteit geeft aan hoeveel het RR-interval afneemt per mmHG bloeddruk daling (ms/mmHg).

S De S staat voor de oppervlakte van de ellips en kan berekend worden door het product te nemen van de $SD1$, de $SD2$ en het getal π . De oppervlakte van de ellips representeert de totale HRV en correleert ook met de baroreflex sensitiviteit, de LF- en HF-band en de RMSSD.[6]

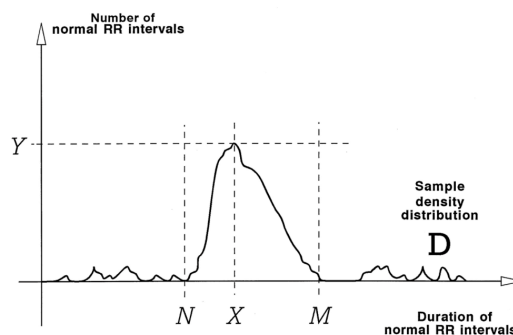
SD1/SD2 De ratio van $SD1/SD2$ wordt gebruikt om de balans van het autonome zenuwstelsel weer te geven. Het geeft dus de correlatie weer tussen het korte en lange termijn interval.[91]

RRtri

De RRtri (HRV Triangular Index) is een meting gebaseerd op een 24-uurs meting en wordt berekend door de oppervlakte van de dichtheid (D) van het histogram van de RR-intervallen te delen door de hoogte (Y), zie Figuur 8.[6][92] Wanneer de RRtri groter is dan 20.42 is, geeft dit aan dat het hartritme aritmisch is. Doordat de RRtri een 24-uurs meting betreft, zal de RRtri niet meegenomen worden in de analyse van experiment 1 en 2. Daarnaast geeft de RMSSD ook aan wanneer het een aritmisch ritme betreft en heeft de RRtri geen toegevoegde waarde bovenop de RMSSD.[6]

TINN

De TINN (Triangular Interpolation of the NN Interval Histogram) is de breedte van de baseline van een histogram die de NN-intervallen weergeeft.[6] In Figuur 8 zijn de punten N en M aangegeven. De TINN wordt bepaald door de formule $M - N$.[92] De TINN kan gebruikt worden als tijdsdomein analyse voor de HRV op lange termijn.[93] Doordat in experiment 1 en 2 de HRV op korte termijn bepaald moet worden, zal de TINN niet worden meegenomen in de analyse.



Figuur 8: Histogram van de RR-intervallen waaruit de RRtri en TINN bepaald kunnen worden [92]

Besluitvorming geometrisch domein

Omwille van de tijd en complexiteit is het niet gelukt om een Matlab analyse uit te voeren in het geometrische domein. Er is daarom beperkt tot een literatuurstudie in het geometrische domein.

2.3.5 Analyse in het tijdsdomein

De HRV-parameters SDNN, RMSSD en pNN50 in het tijdsdomein worden met behulp van Matlab uit de data bepaald, zie Appendix D voor het Matlabscrip. Allereerst zal worden toegelicht hoe de RR-intervallen zijn gefilterd. Daarna zal worden toegelicht hoe de parameters in experiment 1 en in experiment 2 bepaald zijn.

Filtering

Voordat de HRV-parameters in het tijdsdomein bepaald zijn, zijn abnormale RR-intervallen uit het signaal gefilterd. Allereerst zijn RR-intervallen met een stijging of daling van de RR-tijd ten opzichte van de vorige RR-tijd met meer dan 50% uit het signaal gefilterd.[94] Daarnaast zijn RR-intervallen boven de 1500 ms en onder de 300 ms uit het signaal gefilterd. Dit is gedaan op basis van de fysiologische grenzen waartussen de hartslag kan variëren, namelijk tussen de 50-200 slagen/min.[95][96] Hoewel atleten hartslagen buiten deze grenzen kunnen halen[97], bleek tijdens experiment 1 dat de hartslag van de proefpersonen niet boven de 200 slagen/min kwam. Wel lag de rusthartslag van één proefpersoon onder de 50 slagen/min. Voor het filteren is daarom als ondergrens een hartslag van 40 slagen/min (RR-tijd 1500 ms) en als bovengrens een hartslag van 200 slagen/min (RR-tijd 300 ms) gehanteerd. Na het filteren is het percentage uitgefilterde waarden bepaald. De data is als bruikbaar geclassificeerd wanneer het percentage uitgefilterde waarden kleiner dan 1% was. Door deze grens is de invloed van het eruit knippen van de data op de HRV-parameters geminimaliseerd. Na het filteren van de RR-intervallen

is een nieuwe tijdas gedefinieerd door de cumulatieve som van de gefilterde RR-intervallen te gebruiken.

Analyse Experiment 1: Natuurlijke variatie

Bij het experiment natuurlijke variatie zijn de RR-intervallen voor één proefpersoon op drie verschillende dagen gedurende één uur 's ochtends, 's middag en 's nachts ingeladen in Matlab. De tijdsdomein-parameters zijn tijdens dit uur in een verschuivend tijdvenster van 60 seconden bepaald. Dit venster is met sprongen van 30 seconden verschoven. Daarnaast zijn het gemiddelde en de standaarddeviatie van de tijdsdomein-parameters gedurende het uur bepaald. Ook is de variatiecoëfficiënt bepaald door per uur de standaarddeviatie te delen door het gemiddelde. De variatiecoëfficiënt is een maat voor de spreiding ten opzichte van het gemiddelde en weergeeft de variatie van een bepaalde HRV-parameter binnen het uur.[50] Ten slotte zijn de (absolute) verschillen in de HRV-parameters tussen de verschillende dagen en momenten bepaald.

Analyse Experiment 2: Stress en fysieke inspanning

Voor de vier proefpersonen werden de RR-intervallen tijdens het experiment in Microsoft Excel (2016, Office 365 ProPlus Microsoft Corporation, Redmont, WA, Verenigde Staten) gelabeld waarbij elk label correspondeerde met een situatie van het experiment, zie Tabel 4.

Tabel 4: Labels in Matlab

Label	Situatie experiment
1	Rustfase 1
2	Stresstest
3	Inspanningstest
4	Inspannings- en stresstest
5	Rustfase 2

Per proefpersoon zijn voor de verschillende labels afzonderlijk de RR-intervallen ingeladen in Matlab. De tijdsdomein HRV-parameters zijn per situatie in een verschuivend tijdvenster van 60 seconden bepaald. Dit venster is met sprongen van 10 seconden verschoven. Daarnaast zijn het gemiddelde en de standaarddeviatie van de tijdsdomein-parameters per situatie bepaald. Ook is er voor de vijf verschillende vergelijkingen van situaties het (absolute) verschil bepaald.

Tijdsdomein statistische analyse

Voor de statistische analyse van de tijdsdomein-parameters is gebruikt gemaakt van het analyseprogramma SPSS (Statistics 25, IBM, NY, United States).

Two-way ANOVA In experiment 1 is een statistische analyse toegepast om te bepalen of er significante verschillen te vinden zijn in de data. Er is een two-way ANOVA-toets uitgevoerd omdat er naast de afhankelijke variabele twee onafhankelijke variabelen zijn. De HRV-parameter is de afhankelijke variabele en de dagen en de momenten zijn de onafhankelijke variabelen. De two-way ANOVA-toets wordt uitgevoerd om te bepalen of er een verschil is tussen de momenten van de dagen en tussen de verschillende dagen. Om de dagen en momenten afzonderlijk met elkaar te vergelijken, wordt een Tukey's post hoc-test uitgevoerd. Er wordt in de analyse gebruik gemaakt van een significantieniveau van 5%. Een statistische analyse kan niet worden toegepast bij experiment 2, omdat er te weinig meetpunten zijn die meegenomen kunnen worden in de analyse. In experiment 2 is namelijk sprake van één meetmoment ($N = 1$).[98]

Effectgrootte Naast de ANOVA-toetsen is er gebruikt gemaakt van een andere statistische maat, genaamd de effectgrootte. De effectgroottes zijn zowel bij experiment 1 als 2 gebruikt om relatieve verschillen tussen dagen, momenten en situaties te bepalen. De effectgrootte wordt bepaald door het verschil in gemiddelden te delen door het gemiddelde van de standaarddeviaties.[99] In Tabel 5 is de interpretatie van de verschillende waarden weergegeven.[99] De uitkomsten kunnen ook negatief zijn, maar in dat geval geldt de absolute waarde.

Koppeling experiment 1 en experiment 2

Experiment 1 en 2 worden gekoppeld om de vraag te beantwoorden of de intrapersoons veranderingen tussen de situaties gevonden in experiment 2, groter zijn dan de natuurlijke intrapersoons variatie gevonden in experiment 1. Dit wordt uitgevoerd door de gevonden effectgrootte twee situaties te vergelijken met de gevonden effectgroottes tussen de momenten op een dag en tussen de verschillende dagen. Er wordt bepaald in hoeveel procent van

Tabel 5: Effectgrootte

Effectgrootte	Effect
1,3 en hoger	zeer groot effect
0,8 en 1,29	groot effect
0,5 en 0,79	middelgroot effect
0,2 en 0,49	klein effect
0 en 0,19	geen of verwaarloosbaar effect

de gevallen de effectgrootte tussen twee situaties groter is dan de effectgroottes tussen dagen en momenten.

2.3.6 Analyse in het frequentiedomein

Vanwege gebrek aan tijd is er geen analyse in de frequentiebanden in Matlab uitgevoerd, maar is er beperkt tot de visualisatie van de FFT in een spectrogram. Hierbij wordt de data kwalitatief in plaats van kwantitatief geanalyseerd. Het script dat gebruikt is voor deze analyse is te vinden in Appendix E. Voor het frequentiedomein zijn verschillende dagen en activiteiten achter elkaar geplakt zodat er aaneengesloten data zou ontstaan. Hierbij is niet de filtering van het tijdsdomein gekozen. Er zou dan te veel data verloren gaan, omdat er tussen de segmenten van de verschillende dagen en activiteiten een verandering van 50% in de RR-intervallen was. De RR-intervallen onder de 300 ms en boven de 1500 ms zijn eruit gefilterd om de grootste uitschieters te verwijderen. Na de filtering van de uitschieters is het signaal geresampeld met een sample frequentie van 4 Hz en de zero-order hold functie. Bij een samplefrequentie van 4 Hz, zullen de intervallen worden weergegeven met tijdstappen van 250 ms. Deze waarde wordt bij de meeste onderzoeken gebruikt voor resampling van RR-intervallen.[100] Er is gekozen voor de zero-order hold methode, omdat hiermee de overgangen grof te zien zijn in het spectrogram.[70] Met dit geresampelde signaal is vervolgens een spectrogram gemaakt. De y-as en de x-as zijn omgedraaid, zodat op de y-as de frequenties en op de x-as de tijd wordt weergegeven. Voor het spectrogram is verder gekozen voor de instelling colormap jet met een minimale drempelwaarde van -60 dB/Hz. Met deze colormap wordt de dichtheid van de frequenties weergegeven in de kleur donkerblauw tot rood met een dichtheid van -60 dB/Hz tot en met 10 dB/Hz. Wanneer de frequentie een hoge amplitude heeft en dus veel aanwezig is, zal het signaal rood kleuren.

Experiment 1: Natuurlijke variatie

Voor het experiment van natuurlijke intrapersoons variatie over de dag zijn de RR-intervallen van drie dagen van 09:00 tot 10:00 uur en 14:00 tot 15:00 uur achter elkaar ingeladen. Tijdens deze uren is er aan de studie gewerkt. Er is dus sprake van eenzelfde activiteit gedurende de zes uur in het spectrogram. Voor de natuurlijke intrapersoons variatie in de nacht zijn de RR-intervallen van de drie nachten van 02:00 tot 03:00 uur achter elkaar ingeladen. Voor het spectrogram is gekozen voor een tijdvenster van 10 minuten met een overlap van 5 minuten. Dit is op basis van de literatuur zoals eerder beschreven is in Paragraaf 2.3.2.

Experiment 2: Stress en fysieke inspanning

Voor het experiment van de combinatie stress en fysieke inspanning zijn de RR-intervallen van het gehele experiment, met alle verschillende activiteiten, achter elkaar ingeladen. Voor dit spectrogram is gekozen voor een tijdvenster van 3 minuten met een overlap van 90 seconden. Er is gekozen voor 3 minuten op basis van de literatuur zoals eerder beschreven is in Paragraaf 2.3.2.

Koppeling experiment 1 en 2

In het frequentiedomein wordt visueel beoordeeld of de verschillen tussen twee situaties vallen binnen de natuurlijke variatie van dagen of momenten. Dit wordt gedaan door de spectrogrammen van experiment 1 te vergelijken met de spectrogrammen van experiment 2.

3 Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten van de twee experimenten toegelicht in het tijdsdomein en frequentiedomein. Daarnaast wordt de subjectieve ervaring tijdens experiment 1 en 2 beschreven. Het niet-lineaire domein en geometrische domein zijn niet geanalyseerd.

3.1 Resultaten experiment 1

Hieronder worden de resultaten weergegeven van experiment 1. Eerst wordt de subjectieve ervarig weergegeven. Vervolgens worden de resultaten van het tijdsdomein weergegeven met behulp van tabellen en het frequentiedomein met behulp van spectrogrammen. Dit experiment is uitgevoerd bij één proefpersoon van 20 jaar, proefpersoon 1, waarvan de hartslag tijdens het experiment weergegeven wordt in Tabel 6.

Tabel 6: Hartslag tijdens experiment 1

Dag	Tijd	Hartslag (slagen/ minuut)
1	09:00 - 10:00	79
1	14:00 - 15:00	85
1	02:00 - 03:00	67
2	09:00 - 10:00	78
2	14:00 - 15:00	78
2	02:00 - 03:00	69
3	09:00 - 10:00	87
3	14:00 - 15:00	83
3	02:00 - 03:00	70

3.1.1 Subjectieve ervaring

Gedurende de metingen van experiment 1 is in de ochtend en de middag zittend gewerkt aan de studie en was er sprake van gangbare dagelijkse activiteiten. Tijdens dag 3 zijn zowel in de ochtend als de middag tussendoor gesprekken gevoerd. Gedurende de metingen tijdens de nacht was in nacht 2 sprake van een onrustige nacht waarbij de proefpersoon meerdere keren is wakker geworden. In nacht 1 en nacht 3 is er goed geslapen.

3.1.2 Tijdsdomein

Allereerst worden de resultaten van experiment 1 in het tijdsdomein beschouwd. In Tabel 7 zijn de gemiddelden, de standaarddeviaties en de variatiecoëfficiënten van de SDNN, RMSSD en pNN50 per moment per dag weergegeven. In Tabel 8 zijn de absolute verschillen en effectgroottes tussen de verschillende momenten weergegeven. In Tabel 9 zijn de absolute verschillen en effectgroottes weergegeven tussen de verschillende dagen. Deze tabellen worden nader toegelicht.

Variatie binnen het uur

Voor de variatie van de HRV-parameters binnen het uur zijn de variatiecoëfficiënten beschouwd, zie Tabel 7. Zowel bij de SDNN als de RMSSD is er in de nacht sprake van een relatief grote variatiecoëfficiënt in vergelijking met de ochtend en de middag. De variatiecoëfficiënten van de pNN50 tonen relatief weinig verschillen tussen de verschillende momenten van de dag. Over het algemeen is zichtbaar dat de variatiecoëfficiënt het grootst is bij de pNN50, gevolgd door de SDNN. De kleinste variatiecoëfficiënt is zichtbaar in de RMSSD.

Tabel 7: Gemiddelde(Gem), standaarddeviatie(std) en variatiecoëfficiënt (C_v) van experiment 1

	Ochtend1		Ochtend2		Ochtend3	
	Gem(std)	C_v	Gem(std)	C_v	Gem(std)	C_v
SDNN (ms)	51,43 (11,81)	23%	51,11 (13,66)	27%	53,62 (12,8)	24%
RMSSD (ms)	32,67 (6,49)	20%	34,22 (6,34)	19%	28,13 (4,79)	17%
pNN50 (%)	11,1 (5,46)	49%	13,11 (6,05)	46%	7,77 (4,11)	53%
	Middag1		Middag2		Middag3	
SDNN (ms)	52,07 (12,95)	25%	58,66 (16,96)	29%	51,52 (14,23)	28%
RMSSD (ms)	30,89 (7,24)	23%	37,97 (6,5)	17%	31,59 (4,96)	16%
pNN50 (%)	9,02 (4,72)	52%	17,23 (6,38)	37%	10,13 (4,59)	45%
	Nacht1		Nacht2		Nacht3	
SDNN (ms)	65,57(26,04)	40%	47,82 (20,67)	43%	46,05 (21,84)	47%
RMSSD (ms)	53,93 (16,21)	30%	39,04 (14,67)	38%	37,48 (11,44)	31%
pNN50 (%)	28,4 (11,42)	40%	14,06 (8,23)	59%	14,63 (8,21)	56%

Tabel 8: Verschillen en effectgroottes van de HRV-parameters vergeleken tussen momenten op een dag

Vergelijking tussen momenten		SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)
Ochtend 1 - middag 1	Verschil	0,64	-1,78	-2,08
	Effectgrootte	0,05	-0,26	-0,41
Ochtend 2 - middag 2	Verschil	7,55	3,75	4,12
	Effectgrootte	0,49	0,58	0,64
Ochtend 3 - middag 3	Verschil	-2,10	3,46	2,36
	Effectgrootte	-0,16	0,71	0,54
Ochtend 1 - nacht 1	Verschil	14,14	21,26	17,30
	Effectgrootte	0,75	1,87	2,05
Ochtend 2 - nacht 2	Verschil	-3,29	4,82	0,95
	Effectgrootte	-0,19	0,46	0,09
Ochtend 3 - nacht 3	Verschil	-7,57	9,35	6,86
	Effectgrootte	-0,44	1,15	1,11
Middag 1 - nacht 1	Verschil	13,51	23,04	19,38
	Effectgrootte	0,69	1,97	2,40
Middag 2 - nacht 2	Verschil	-10,84	1,07	-3,17
	Effectgrootte	-0,58	0,10	-0,43
Middag 3 - nacht 3	Verschil	-5,47	5,89	4,50
	Effectgrootte	-0,30	0,72	0,70

Momenten vergeleken

Ook worden de HRV-parameters binnen een dag op verschillende momenten beschouwd. De verschillen en de effectgroottes zijn tussen de ochtenden en middagen bekeken voor alle HRV-parameters, zie Tabel 8. Deze verschillen zijn niet absoluut, omdat het interessant is om te zien of er een trend in de afname of toename van de HRV binnen één dag op verschillende momenten is. Wanneer er gekeken wordt naar de effectgrootte laten alle parameters een relatief klein verschil zien tussen ochtend 1 en middag 1 in vergelijking met de ochtenden en middagen van dag 2 en 3. Het grootste relatieve verschil is te zien tussen ochtend 2 en middag 2. Over het algemeen is tussen de ochtenden en middagen een toename in de HRV-parameters te zien. De RMSSD en pNN50 laten echter tussen ochtend 1 en middag 1 een afname zien.

Vervolgens worden de verschillen en de effectgroottes tussen de ochtenden en de nachten bekeken voor alle HRV-parameters. Wanneer er gekeken wordt naar de effectgrootte laten alle parameters een relatief klein verschil zien tussen ochtend 2 en nacht 2 in vergelijking met de ochtenden en nachten van dag 1 en 3. Het grootste relatieve verschil is te zien tussen ochtend 1 en nacht 1. Over het algemeen is tussen de ochtenden en nachten een toename in de HRV-parameters te zien. De SDNN laat echter zowel tussen ochtend 2 en nacht 2 en tussen ochtend 3 en nacht 3 een afname zien.

Ten slotte worden de verschillen en de effectgroottes tussen de middagen en de nachten bekeken voor alle HRV-parameters. Wanneer er gekeken wordt naar de effectgrootte laten de RMSSD en pNN50 een relatief klein verschil zien tussen middag 2 en nacht 2 in vergelijking met middagen en nachten van dag 1 en 3. De SDNN laat juist een relatief klein verschil zien tussen middag 3 en nacht 3 in vergelijking met de middagen en nachten van dag 1 en 2. Het grootste relatieve verschil is wel bij alle HRV-parameters zichtbaar tussen middag 1 en nacht 1. Bij de RMSSD is er sprake van een afname van nacht naar de middag. Bij de SDNN is er sprake van een afname van nacht 1 naar middag 1. De andere nachten en middagen laten een toename zien. Bij de pNN50 is er sprake van een toename van nacht 2 naar middag 2. De andere nachten en middagen laten een afname zien.

Er is dus geen eenduidigheid of er per analysemethode een afname of een toename is van de HRV in de nacht ten opzichte van de ochtend en de middag.

Dagen vergeleken

Ten slotte worden de HRV-parameters gedurende de verschillende dagen beschouwd. Dit wordt gedaan door de absolute verschillen en de effectgrootte tussen twee verschillende dagen op hetzelfde moment te beschouwen.

Wanneer er gekeken wordt naar de effectgroottes tussen de ochtenden laten alle HRV-parameters tussen ochtend 1 en 2 een relatief kleiner verschil zien vergeleken met ochtend 3 ten opzichte van ochtend 1 en 2. Wanneer er gekeken wordt naar de effectgroottes tussen de middagen laten alle HRV-parameters tussen middag 1 en 3 een relatief kleiner verschil zien vergeleken met middag 2 ten opzichte van middag 1 en 3. Bij de effectgroottes van de nachten is te zien dat bij de SDNN en pNN50 nacht 2 en 3 een relatief kleiner verschil laten zien

Tabel 9: Absolute verschillen en effectgroottes van de HRV-parameters vergeleken tussen dagen

Vergelijking tussen dagen		SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)
Ochtend 1 - ochtend 2	Absolute verschil	0,32	1,55	2,01
	Effectgrootte	0,03	0,24	0,35
Ochtend 2 - ochtend 3	Absolute verschil	2,51	6,09	5,34
	Effectgrootte	0,19	1,09	1,05
Ochtend 1 - ochtend 3	Absolute verschil	2,19	4,54	3,33
	Effectgrootte	0,18	0,80	0,70
Middag 1 - middag 2	Absolute verschil	6,59	7,08	8,21
	Effectgrootte	0,44	1,03	0,55
Middag 2 - middag 3	Absolute verschil	7,14	6,38	7,10
	Effectgrootte	0,46	1,11	0,46
Middag 1 - middag 3	Absolute verschil	0,55	0,70	1,11
	Effectgrootte	0,04	0,11	0,24
Nacht 1 - nacht 2	Absolute verschil	17,75	14,89	14,34
	Effectgrootte	0,76	0,96	1,46
Nacht 2 - nacht 3	Absolute verschil	1,77	1,56	0,57
	Effectgrootte	0,08	0,07	0,06
Nacht 1 - nacht 3	Absolute verschil	19,52	16,45	13,77
	Effectgrootte	0,82	1,68	1,40

vergeleken met nacht 1 ten opzichte van nacht 2 en 3. De RMSSD laat ook tussen nacht 2 en 3 relatief het kleinste verschil zien, gevolgd door nacht 1 en 2. Het grootste relatieve verschil is er tussen nacht 1 en 3 bij de RMSSD.

Tabel 10: P-waarden experiment 1

	SDNN	RMSSD	pNN50
Dag1 - Dag2	0,71	0,95	0,97
Dag1 - Dag3	0,49	0,59	0,61
Dag2 - Dag3	0,90	0,77	0,75
Ochtend - Middag	0,93	0,93	0,95
Ochtend - Slapen	0,98	0,14	0,24
Middag - Slapen	0,98	0,18	0,35
Ochtend - Middag - Slapen	0,51	0,10	0,23
Dag1 - Dag2 - Dag3	0,93	0,60	0,61

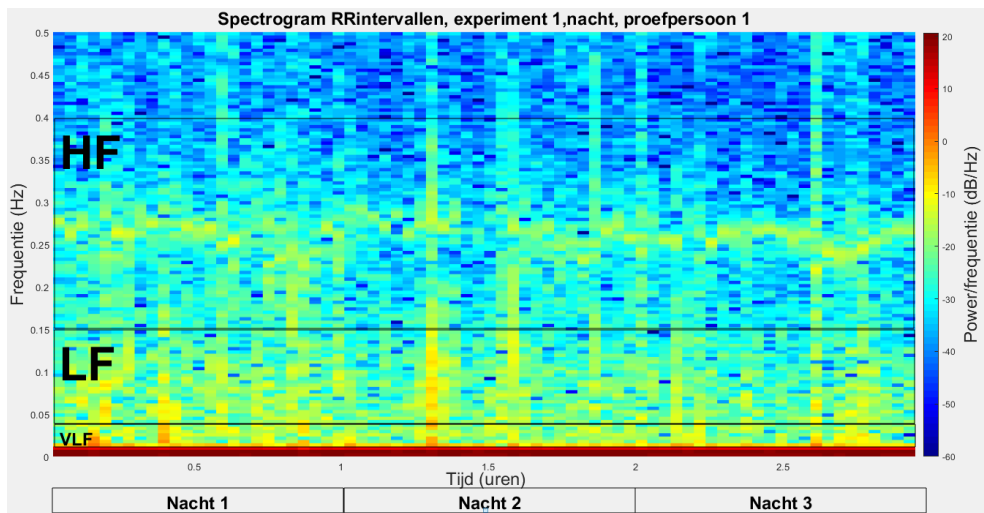
In Tabel 10 zijn de p-waarden van de SDNN, RMSSD en de PNN50 te zien. Alle waarden liggen boven de 0.05.

3.1.3 Frequentiedomein

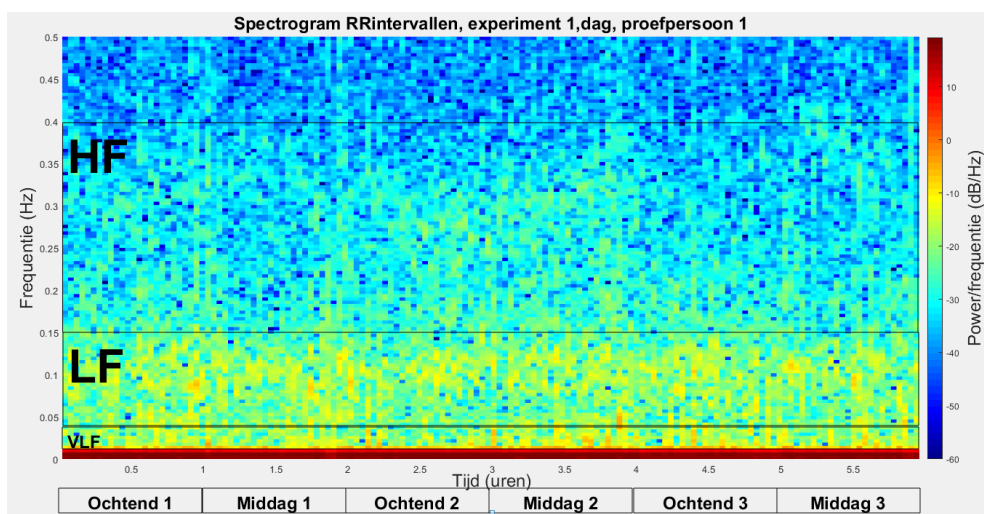
De resultaten zijn weergegeven in een spectrogram volgens het Matlabscript dat te vinden is in Appendix E. Op de x-as is de tijd af te lezen en op de y-as de frequentie. Daarnaast is aan de rechterkant de verdeling van de kleuren zichtbaar. Als de frequentie veel aanwezig is op een bepaalde tijd, is dit stuk rood gekleurd. Er is dan sprake van een hoge amplitude. Als de frequentie nauwelijks aanwezig is op een bepaalde tijd, is dit stuk donkerblauw gekleurd. Er is dan sprake van een lage amplitude.

In figuren 9 en 10 zijn experiment 1 weergegeven in twee spectrogrammen. In alle twee de afbeeldingen is onderaan een donkerrode en een lichtere rode band zichtbaar tot een frequentie van ongeveer 0.003 Hz. Voor de visuele beoordeling zijn deze ultra lage frequenties niet meegenomen en is er alleen gekeken naar de VLF-band, de LF-band en de HF-band. De verschillende banden zijn aangegeven in de figuren.

Voor Figuur 9 zijn er drie nachten van 02:00 tot 03:00 uur achter elkaar afgebeeld. Tijdens alle drie de nachten is de hoogste amplitude zichtbaar in de VLF-band. De LF-band heeft daarna de hoogste amplitude. In de HF-band komen tussen de 0.25 en 0.3 Hz hoge amplitudes voor in vergelijking met de rest van de HF-band. Er zijn kleine verschillen zien als de verschillende nachten vergeleken worden. In de eerste nacht de relatief hogere amplitudes het vaakst voor in vergelijking met de andere twee nachten. De tweede nacht begint met lage amplitudes waarna de hogere amplitudes wel weer terugkeren in de LF band, maar niet in de HF-band. De derde nacht lijkt relatief veel op de tweede nacht, maar in nacht drie zijn wat hogere frequenties zichtbaar in de HF-band.



Figuur 9: Spectrogram van de nacht



Figuur 10: Spectrogram van de dag

Voor Figuur 10 zijn van drie dagen de RR-intervallen van 09:00 tot 10:00 uur en van 14:00 tot 15:00 uur achter elkaar afgebeeld. Tijdens alle drie de dagen is de hoogste amplitude een enkele keer zichtbaar in de VLF-band. Verder zijn in alle drie de dagen hoge amplitudes zien in de LF-band rond de 0.1 Hz. Er zijn weinig hoge amplitudes te zien in de HF-band. Alleen op dag 2 zijn er meer hogere amplitudes te zien in de HF-band. Ook op dag 1 zijn er enkele relatief hoge amplitudes te zien in de HF-band in vergelijking met dag 3. Toch is dit een relatief lage amplitude als in vergelijking met de amplitude in de LF- en VLF-band. Tussen de drie dagen is er verder weinig verschil te zien. Er is geen verschil zichtbaar tussen de ochtenden en de middagen.

Voor het verschil van dag en nacht worden Figuur 10 en Figuur 9 met elkaar vergeleken. Wat hierbij opvalt is dat in de drie nachten een duidelijke frequentieband te zien is tussen de 0.25 Hz en 0.30 Hz, dus in de HF-band. Over de drie dagen zijn in de HF-band nauwelijks hoge amplitudes aanwezig. Tijdens de drie dagen is vooral een hoge amplitude zichtbaar rond de 0.1 Hz, dus in de LF-band. Tijdens de nachten is rond de 0.1 Hz niet continu sprake van een hoge amplitude.

3.2 Resultaten experiment 2

Hieronder worden de resultaten weergegeven van experiment 2. Dit experiment is uitgevoerd bij vier proefpersonen waarvan de leeftijd en de hartslag tijdens het experiment weergegeven worden in Tabel 11. Eerst wordt de subjectieve ervaring tijdens het experiment beschouwd. De resultaten worden verder weergegeven in het tijdsdomein met behulp van tabellen en in het frequentiedomein met behulp van spectrogrammen.

Tabel 11: De hartslag tijdens experiment 2 voor de vier proefpersonen

	Proefpersoon 1	Proefpersoon 2	Proefpersoon 3	Proefpersoon 4
Leeftijd (jaar)	20	21	21	21
Rusthartslag (slagen/minuut)	74	71	50	81
Hartslag tijdens stress (slagen/minuut)	72	78	60	83
Hartslag tijdens fysieke inspanning (slagen/minuut)	137	140	122	144
Hartslag tijdens combinatie van fysieke inspanning met stress (slagen/minuut)	140	140	124	145

3.2.1 Subjectieve ervaring

Na het experiment is de subjectieve ervaring tijdens het experiment meegenomen aan de hand van een vragenlijst die te lezen is in Appendix C. De fysieke inspanning is door iedereen als inspanning ervaren. De stress daarentegen werd niet door iedereen als continue stress ervaren. Bij proefpersoon 1 is tot de eerste vier elektrische stimuli stress ervaren en verdween daarna de stress zowel in rust als tijdens de combinatie met fysieke inspanning. Bij proefpersoon 2 is meer stress ervaren tijdens stress in combinatie met fysieke inspanning in vergelijking met rust, maar er was wel continue stress aanwezig. Bij proefpersoon 3 is niet continue stress ervaren bij rust en fysieke inspanning. Het grootste deel van de stresstesten was er echter wel constante stress aanwezig en was de proefpersoon in een staat van alertheid. Bij proefpersoon 3 was voordat de stress in combinatie met fysieke inspanning zou plaatsvinden al lichte stress voordat de elektrische stimuli gegeven zouden worden. Bij proefpersoon 4 is stress alleen ervaren in het begin en eind van de situaties met stress. Kortom, bij proefpersoon 2 en 3 is meer stress tijdens de stresstesten ervaren dan bij proefpersoon 1 en 4.

3.2.2 Tijdsdomein

Allereerst worden de resultaten van experiment 2 in het tijdsdomein beschouwd. Deze resultaten zullen per HRV-parameter worden weergegeven.

SDNN

Ten eerste wordt de HRV-parameter SDNN beschouwd. In Appendix F in Tabel 20 zijn de gemiddelden en standaarddeviaties van de SDNN per proefpersoon per situatie in het experiment te zien. In Tabel 12 zijn de situaties vergeleken en is per proefpersoon verschil in de SDNN en de effectgrootte van dit verschil berekend. Er wordt niet gebruik gemaakt van de absolute verschillen, omdat juist een toename of afname in de HRV-parameters tussen verschillende situaties interessant is. In Tabel 12 is zichtbaar dat er bij alle proefpersonen een afname van de SDNN is in stress, fysieke inspanning en de combinatie van stress en fysieke inspanning in vergelijking met rust. De effectgroottes van stress in vergelijking met rust zijn hierbij het kleinst. Verder is zichtbaar dat bij alle proefpersonen de combinatie van stress met fysieke inspanning een afname in de SDNN veroorzaakt in vergelijking met de situatie waarin alleen stress aanwezig is. Bij de combinatie van fysieke inspanning met stress in vergelijking met alleen inspanning is er bij proefpersoon 1, 3 en 4 een afname te zien en bij proefpersoon 2 een toename. De effectgroottes hiervan zijn klein in vergelijking met stress ten opzichte van de combinatie.

Tabel 12: Verschillen en effectgrootte in de SDNN per proefpersoon

SDNN (ms)		Proefpersoon 1	Proefpersoon 2	Proefpersoon 3	Proefpersoon 4
Rust-stress	Verschil	-3,41	-0,73	-23,63	-14,70
	Effectgrootte	-0,61	-0,07	-1,31	-2,63
Rust - Inspanning	Verschil	-35,43	-61,15	-102,21	-54,29
	Effectgrootte	-6,92	-9,50	-7,82	-14,99
Rust - Stress + Inspanning	Verschil	-38,24	-60,03	-103,23	-54,47
	Effectgrootte	-10,12	-9,17	-7,78	-11,77
Stress - Stress + Inspanning	Verschil	-37,16	-74,48	-79,60	-39,76
	Effectgrootte	-15,06	-11,48	-9,83	-10,62
Inspanning - Stress + inspanning	Verschil	-5,14	1,11	-1,02	-0,18
	Effectgrootte	-2,55	0,69	-0,32	-0,10

RMSSD

Ten tweede wordt de HRV-parameter RMSSD beschouwd. In Appendix F in Tabel 21 zijn de gemiddelden en standaarddeviaties van de RMSSD per proefpersoon per situatie in het experiment te zien. In Tabel 13 zijn de situaties vergeleken en is per proefpersoon het verschil in de RMSSD en de effectgrootte hiervan berekend. In Tabel 13 is zichtbaar dat er bij stress in vergelijking met rust een afname van de RMSSD te zien is bij proefpersoon 2 en 3. Bij proefpersoon 1 en 4 is in de RMSSD een toename zichtbaar. Er is bij fysieke inspanning in vergelijking met rust bij alle proefpersonen sprake van een afname. Ook bij de combinatie van fysieke inspanning met stress in vergelijking met rust is bij alle proefpersonen sprake van een afname. De effectgroottes van stress in vergelijking met rust zijn hierbij het kleinst. Ook is er bij de combinatie van fysieke inspanning met stress in vergelijking met alleen stress een afname bij alle proefpersonen te zien. Bij de combinatie van fysieke inspanning met stress in vergelijking met alleen inspanning is er bij proefpersoon 1 en 3 sprake van een afname. Bij proefpersoon 2 en 4 is er sprake van een toename in de RMSSD. De effectgroottes hiervan zijn klein in vergelijking met stress ten opzichte van de combinatie.

Tabel 13: Verschillen en effectgroottes in de RMSSD per proefpersoon

RMSSD (ms)		Proefpersoon 1	Proefpersoon 2	Proefpersoon 3	Proefpersoon 4
Rust - stress	Vershil	2,66	-21,50	-27,83	5,61
	Effectgrootte	0,99	-0,66	-3,02	1,00
Rust - Inspanning	Vershil	-29,29	-69,73	-106,48	-37,76
	Effectgrootte	-6,89	-11,18	-20,44	-16,37
Rust - Stress + Inspanning	Vershil	-33,42	-69,38	-107,34	-37,59
	Effectgrootte	-16,56	-10,63	-20,81	16,71
Stress -Stress + Inspanning	Vershil	-36,08	-55,42	-79,52	-43,20
	Effectgrootte	-18,27	-17,13	-16,88	-12,47
Inspanning - Stress + inspanning	Vershil	-3,14	0,35	-0,87	0,17
	Effectgrootte	-1,23	0,73	-1,22	1,10

pNN50

Ten derde wordt de HRV-parameter pNN50 beschouwd. In Appendix F in Tabel 22 zijn de gemiddelden en standaarddeviaties van de pNN50 per proefpersoon per situatie in het experiment te zien. In Tabel 14 zijn de situaties vergeleken en is per proefpersoon het verschil in de pNN50 en de effectgrootte van dit verschil berekend. In tabel 14 is bij proefpersoon 2 en 3 een afname van de pNN50 in stress in vergelijking met rust zichtbaar. Verder is zichtbaar dat er een afname van de pNN50 is bij fysieke inspanning en bij de combinatie van stress met fysieke inspanning in vergelijking met rust bij alle proefpersonen. De effectgroottes van stress in vergelijking met rust zijn hierbij het kleinst. Bij de combinatie van fysieke inspanning met stress in vergelijking met stress is een afname van de pNN50 bij alle proefpersonen te zien. De pNN50 bij de combinatie van fysieke inspanning met stress in vergelijking met fysieke inspanning heeft een verschil en effectgrootte van 0 bij proefpersoon 2, 3 en 4. Bij proefpersoon 1 is er een afname te zien. In Tabel 22 is bij proefpersoon 2,3 en 4 is een pNN50 van 0 zichtbaar bij fysieke inspanning en de combinatie van fysieke inspanning met stress. Bij proefpersoon 1 is de pNN50 alleen 0 bij de combinatie van fysieke inspanning met stress.

Tabel 14: Verschillen en effectgroottes in de PNN50 per proefpersoon

pNN50 (%)		Proefpersoon 1	Proefpersoon 2	Proefpersoon 3	Proefpersoon 4
Rust - stress	Vershil	4,39	-19,21	-11,55	11,57
	Effectgrootte	1,45	-3,11	-1,56	1,60
Rust - Inspanning	Vershil	-13,07	-49,02	-68,16	-22,67
	Effectgrootte	-5,31	-14,62	-22,77	-9,64
Rust - Stress + Inspanning	Vershil	-15,27	-49,02	-68,16	-22,67
	Effectgrootte	-6,11	-14,62	-22,77	-9,64
Stress -Stress + Inspanning	Vershil	-19,66	-29,80	-56,61	-34,24
	Effectgrootte	-8,97	-10,53	-12,87	-6,99
Inspanning - Stress + inspanning	Vershil	-0,25	0,00	0,00	0,00
	Effectgrootte	-0,88	0,00	0,00	0,00

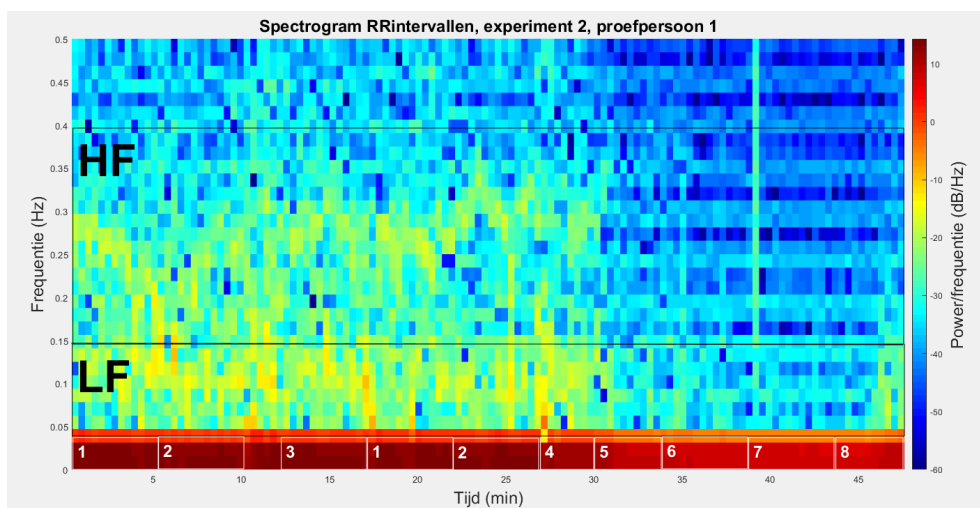
3.2.3 Frequentiedomein

In de figuren 11, 12, 13 en 14 zijn de resultaten van experiment 2 per proefpersoon weergegeven in een spectrogram. In alle vier de afbeeldingen is onderaan een donkerrode en lichtere rode band zichtbaar tot een frequentie van ongeveer 0.04 Hz. Voor de visuele beoordeling zijn de ULF-band en VLF-band niet meegenomen. De verschillende banden zijn weergegeven in de figuren. De situaties van experiment 2 zijn weergegeven in het spectrogram op de horizontale as door nummers te geven aan de verschillende situaties. In Tabel 15 zijn de labels met de situaties weergegeven.

Tabel 15: Labels bij de verschillende activiteiten tijdens experiment1

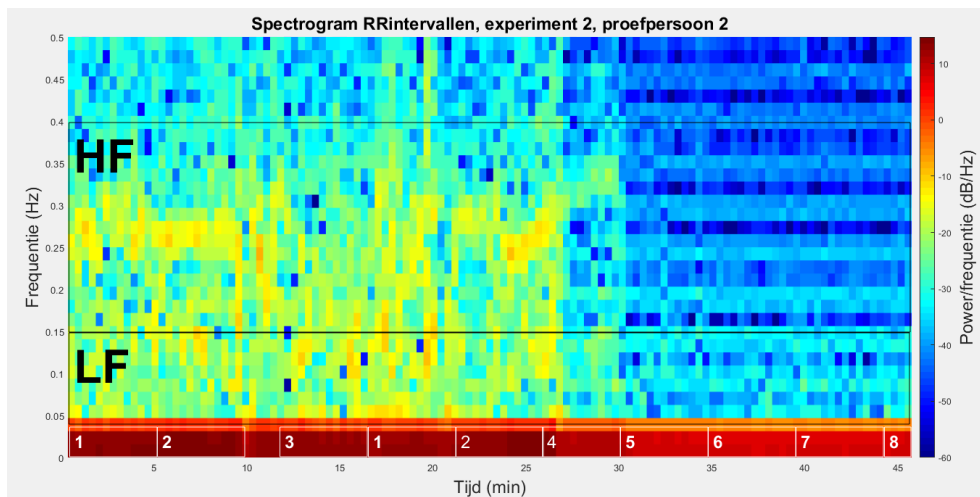
Nummer	Situatie
1	Rust
2	Hartslag in rust
3	Stress
4	Infietsen
5	Fietsen tot steady state
6	Fietsen in steady state
7	Fietsen in steady state met stresstest
8	Uitfietsen

Bij proefpersoon 1, zie Figuur fig:spectrogram1, is er gedurende 31 minuten sprake van een hoge amplitude in de LF-band en de HF-band. Waarbij hogere amplitudes zichtbaar zijn in de LF-band. Na 31 minuten is er sprake van afname van de amplitude zowel in de LF-band als HF-band. De amplitude in de LF-band neemt relatief minder af ten opzichte van de amplitude in de HF-band. Rond minuut 39 is hoge amplitude in alle frequentiebanden zichtbaar. Vanaf 47 minuten is een toename van amplitude in LF-band te zien. Bij deze proefpersoon is de overgang van rust naar fysieke inspanning goed zichtbaar in de amplitude van de frequentiebanden, maar de overgang naar stress of stress met fysieke inspanning is niet uit het spectrogram te halen. De overgang van fysieke inspanning naar uitfietsen is wel weer zichtbaar in het spectrogram.



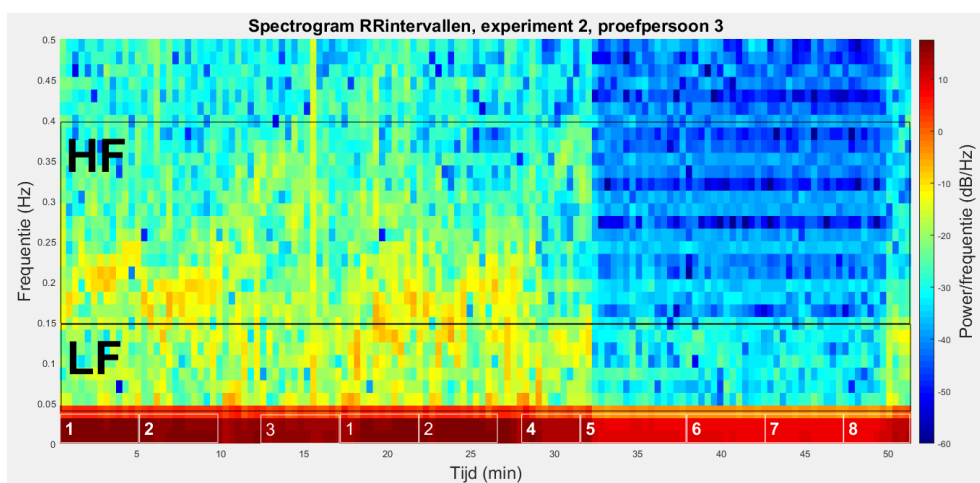
Figuur 11: Spectrogram proefpersoon 1

Bij proefpersoon 2, zie Figuur 12, is gedurende 30 minuten sprake van een hoge amplitude in de LF-band en de HF-band. Vanaf minuut 12 tot 17 is er sprake van relatief hogere amplitudes in de LF-band en een relatief lagere amplitude in de HF-band. Na 30 minuten is er sprake van een afname in amplitude in zowel de LF-band als de HF-band. De amplitude in de LF-band neemt relatief minder af in amplitude ten opzichte van de HF-band. Tot het einde van het experiment zijn er geen relatief hoge amplitudes meer zichtbaar in de LF-band en HF-band. Bij proefpersoon 2 is de overgang van rust naar stress zichtbaar door een relatieve afname in de amplitude in de HF-band en een relatieve toename in de amplitude in de LF-band. Ook is de overgang naar fysieke inspanning zichtbaar door een afname in de amplitudes in beide frequentiebanden. De overgang naar stress met fysieke inspanning is niet zichtbaar in het spectrogram. Ook de overgang van fysieke inspanning naar uitfietsen is niet zichtbaar.



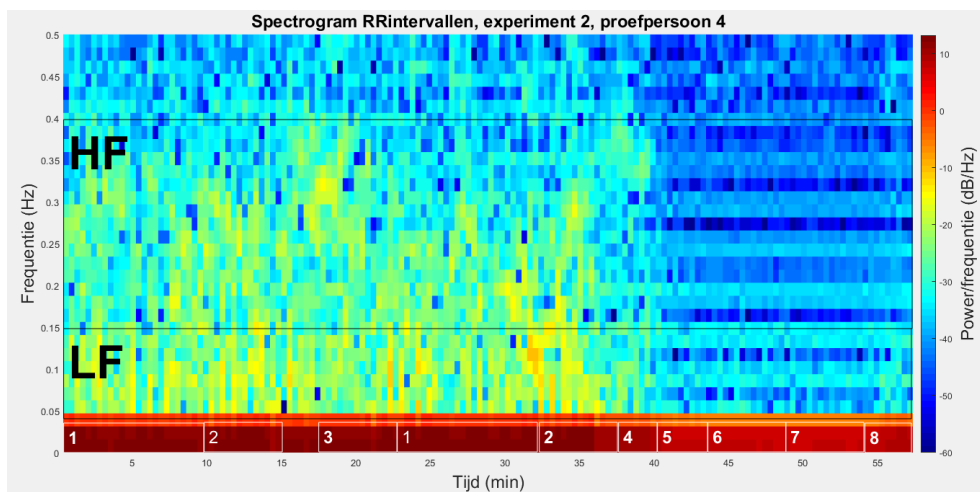
Figuur 12: Spectrogram proefpersoon 2

Bij proefpersoon 3, zie Figuur 13, is gedurende 32 minuten sprake van een hoge amplitude in de LF-band en de HF-band. In vergelijking met de andere proefpersonen zijn er relatief hogere amplitudes in de frequentiebanden. Vanaf minuut 12 tot en met 17 zijn er minder hogere amplitudes zichtbaar in zowel de LF-band als de HF-band. Na 32 minuten is er sprake van een afname in amplitude in de LF-band en in de HF-band. De amplitude in de LF-band neemt relatief minder af ten opzichte van de HF-band. Vanaf minuut 50 is er weer een toename van amplitude zichtbaar in de LF-band. Bij proefpersoon 3 is de overgang van rust naar stress zichtbaar door een relatieve afname van de amplitudes in zowel de LF-band als de HF-band. Ook is de overgang naar fysieke inspanning zichtbaar in de amplitude van de frequentiebanden. De overgang naar stress met fysieke inspanning is niet zichtbaar in het spectrogram. De overgang van fysieke inspanning naar uitfietsen is zichtbaar in het spectrogram.



Figuur 13: Spectrogram proefpersoon 3

Bij proefpersoon 4, zie Figuur 14, valt op dat de amplitudes in het algemeen veel lager zijn in vergelijking met de andere proefpersonen. Gedurende 37 minuten is sprake van een hoge amplitude in de LF-band en de HF-band. De amplitudes in de LF-band zijn hierbij relatief hoger in vergelijking met de HF-band. De hogere amplitudes zijn vooral zichtbaar vanaf minuut 31. Na 37 minuten is er sprake van een afname in amplitude in de LF-band en in de HF-band. Hierbij neemt de amplitude in de LF-band relatief minder af ten opzichte van de HF-band. Tot het einde van het experiment zijn er geen hoge amplitudes meer zichtbaar in de LF-band en de HF-band. Bij proefpersoon 4 is de overgang naar stress of stress met fysieke inspanning niet zichtbaar in het spectrogram. De overgang naar fysieke inspanning is zichtbaar door een afname in de amplitudes van beide frequentiebanden. De overgang van fysieke inspanning naar uitfietsen is nauwelijks zichtbaar.



Figuur 14: Spectrogram proefpersoon 4

Bij proefpersoon 2 en 3 is de overgang van rust naar stress in het spectrogram zichtbaar. Bij alle vier de proefpersonen is daarnaast de overgang naar fysieke inspanning zichtbaar. Bij alle vier de proefpersonen is een afname van amplitudes zichtbaar in allebei de frequentiebanden. Hierbij neemt de amplitude in de LF-band relatief minder af ten opzichte van de HF-band. Bij proefpersonen 1 en 3 is de overgang van fysieke inspanning naar uitfietsen zichtbaar.

3.3 Koppeling experiment 1 en experiment 2

Hier wordt gekeken of de effectgrootte in HRV bij de situaties van experiment 2 groter zijn dan de effectgroottes tussen de dagen en de effectgroottes tussen de momenten van experiment 1 vallen. De koppeling zal alleen bij proefpersoon 1 gemaakt worden, omdat alleen bij proefpersoon 1 de data van experiment 1 geanalyseerd is.

3.3.1 Tijdsdomein

In het tijdsdomein worden de effectgroottes van SDNN, RMSSD en pNN50 vergeleken tussen experiment 1 en 2.

Tabel 16: Percentage effectgroottes in de HRV-parameters die groter zijn dan de effectgroottes tussen de momenten (%)

	SDNN	RMSSD	pNN50
Rust - Stress	78%	67%	78%
Rust - Inspanning	100%	100%	100%
Rust - Stress + inspanning	100%	100%	100%
Stress - Stress + inspanning	100%	100%	100%
Inspanning - Stress + inspanning	100%	78%	67%

In Tabel 16 is voor de HRV-parameters het percentage weergegeven waarbij de effectgrootte tussen twee situaties groter is dan de effectgroottes tussen momenten. Hierbij is de effectgrootte gevonden in experiment 2, weergegeven in tabellen 12, 13 en 14 vergeleken met de effectgroottes die gevonden zijn tussen momenten, weergegeven in Tabel 8.

Zichtbaar is dat voor alle HRV-parameters bij rust in vergelijking met stress een deel groter is dan de effectgroottes van de momenten. Bij rust in vergelijking met fysieke inspanning en de combinatie van fysieke inspanning met stress is de effectgrootte in alle gevallen groter de effectgroottes tussen de momenten voor alle HRV-parameters. Ook bij stress in vergelijking met de combinatie van fysieke inspanning met stress is de gevonden effectgrootte voor alle HRV-parameters groter dan de effectgroottes tussen momenten. Bij fysieke inspanning in vergelijking met de combinatie van fysieke inspanning met stress is de effectgrootte van de SDNN in alle gevallen groter dan de effectgroottes tussen de momenten. De effectgroottes van de RMSSD en pNN50 zijn deels groter dan de effectgroottes tussen de momenten.

In Tabel 17 is voor de HRV-parameters het percentage weergegeven waarbij de effectgrootte tussen twee situaties groter is dan de effectgroottes tussen dagen ligt. Hierbij is de effectgrootte gevonden in experiment 2, weergegeven in in de tabellen 12, 13 en 14 vergeleken met de effectgroottes die gevonden zijn tussen dagen, weergegeven

Tabel 17: Percentage effectgroottes in de HRV-parameters die groter zijn dan de effectgroottes tussen de dagen (%)

	SDNN	RMSSD	pNN50
Rust - Stress	78%	56%	89%
Rust - Inspanning	100%	100%	100%
Rust - Stress + inspanning	100%	100%	100%
Stress - Stress + inspanning	100%	100%	100%
Inspanning - Stress + inspanning	100%	89%	67%

in Tabel 9.

Zichtbaar is dat voor alle HRV-parameters bij rust in vergelijking met stress de gevonden effectgrootte voor een deel groter dan de effectgroottes tussen dagen is. Bij fysieke inspanning in vergelijking met rust is de effectgrootte in alle gevallen groter dan de effectgroottes tussen de dagen voor alle HRV-parameters. Ook bij rust en stress in vergelijking met de combinatie van fysieke inspanning met stress is de gevonden effectgrootte voor alle HRV-parameters groter de effectgroottes tussen dagen. Bij fysieke inspanning in vergelijking met de combinatie van fysieke inspanning met stress is de effectgrootte van de SDNN in alle gevallen groter dan de effectgroottes tussen dagen. De effectgroottes van de RMSSD en pNN50 zijn deels groter dan de effectgroottes tussen dagen.

3.3.2 Frequentiedomein

De spectrogrammen van experiment 1 worden vergeleken met de spectrogrammen van experiment 2. De hoogte van amplitudes in de LF-band en HF-band in de situatie van stress in de spectrogrammen van experiment 2 komen ook in de LF-band en HF-band voor in het spectrogram van experiment 1. De situatie van stress is basis van het spectrogram kleiner dan de verschillen in de dag en nacht. De lage amplitudes in de LF-band en HF-band in de situaties van fysieke inspanning en combinatie van stress met fysieke inspanning in de spectrogrammen van experiment 2 komen nauwelijks voor in de LF-band en HF-band in het spectrogram van experiment 1. De situaties van fysieke inspanning en de combinatie van stress met fysieke inspanning zijn dus groter dan de verschillen in de dag en nacht.

4 Discussie

Voor dit onderzoek zijn twee experimenten uitgevoerd om de hoofdvraag te beantwoorden. In experiment 1 is onderzocht wat de natuurlijke variatie tussen momenten en dagen is en welke analysemethode op basis hiervan geschikt is om veranderingen kan weergeven. In experiment 2 is bepaald welke analysemethode het grootste relatieve verschil in de HRV bij vier vrouwelijke jongvolwassenen tussen een rustsituatie en een situatie van stress met fysieke inspanning kan aantonen. Om deze experimenten te koppelen zal bekeken worden of dit relatieve verschil groter is dan de natuurlijke variatie. Eerst zullen kort de belangrijkste algemene bevindingen die gerelateerd zijn aan de hoofdvraag toegelicht worden.

Voor alle HRV-parameters in het tijdsdomein is er over het algemeen sprake van grote effectgroottes tussen de ochtend en middag in vergelijking met de nacht. Tussen de ochtend en de middag zijn deze effectgroottes over het algemeen kleiner. Tussen de verschillende dagen lijken de effectgroottes over het algemeen iets groter te zijn dan de effectgroottes tussen ochtend en middag op één dag. Uit de analyse in het frequentiedomein blijkt een zichtbare natuurlijke variatie tussen de verschillende nachten en verschillende dagen. Ook tussen dag en nacht is een grote zichtbare natuurlijke variatie. Op een dag zelf waarbij dezelfde activiteit wordt uitgevoerd, is er geen sprake van grote zichtbare natuurlijke variatie tussen ochtend en middag. Ook wanneer de nachten onderling vergeleken worden, is er geen sprake van een grote zichtbare natuurlijke variatie.

Over het algemeen is in de resultaten zichtbaar dat alle situaties waarin fysieke inspanning plaatsvindt ten opzichte van situaties waarin geen fysieke inspanning plaatsvindt een grote afname in de HRV zichtbaar is. Dit is in zowel het tijdsdomein als het frequentiedomein zichtbaar. Bij stress situaties ten opzichte van situaties zonder stress laten de HRV-parameters in het tijdsdomein en frequentiedomein geen eenduidige resultaten zien. De combinatie van stress en fysieke inspanning toont geen veranderingen in amplitude van de frequentiebanden in het spectrogram ten opzichte van fysieke inspanning.

Om het onderscheid tussen twee meetmomenten te maken is het van belang dat een kleine verandering meetbaar is. De RMSSD heeft in het tijdsdomein de kleinste variatiecoëfficiënt binnen een meetmoment en heeft daarnaast het grootste relatieve verschil tussen een rustsituatie en een situatie van stress met fysieke inspanning. Op basis

hiervan lijkt de RMSSD in het tijdsdomein het meest geschikt om het onderscheid tussen twee meetmomenten te maken. Voor het frequentiedomein zal nog onderzoek gedaan moeten worden naar de kwantitatieve bepaling van de HRV-parameters.

In de discussie zal per experiment de interpretatie van resultaten, representativiteit en validiteit en betrouwbaarheid van de experimenten en de analysemethoden besproken worden. Vervolgens worden algemene aandachtspunten gegeven van beide experimenten. Ook zal er een aanbeveling gegeven worden over de experimenten en de analysemethoden. Er wordt afgesloten met aanbevelingen voor het project "Up&Go na een heupfractuur".

4.1 Experiment 1

Bij experiment 1 is er onderzoek gedaan naar de natuurlijke variatie van de HRV over drie verschillende dagen en drie verschillende nachten door te meten met de Zephyr TM HxM BT. Uiteindelijk is de data van één proefpersoon meegenomen voor de analyse.

4.1.1 Interpretatie van resultaten

De interpretatie van de resultaten van experiment 1 zijn ingedeeld in het tijdsdomein en het frequentiedomein. Deze domeinen worden nader toegelicht.

Tijdsdomein

Gezien het tijdsdomein wordt allereerst geïnterpreteerd hoe de HRV varieert binnen een afzonderlijk gemeent uur. Hiervoor worden de variatiecoëfficiënten beschouwd. Over het algemeen is zichtbaar dat de variatiecoëfficiënt het grootst is bij de pNN50, gevolgd door de SDNN en de RMSSD. Dit impliceert dat de variatie in de HRV dus het grootst is in de pNN50 en het kleinst in de RMSSD. Om het onderscheid tussen twee meetmomenten te maken is het van belang dat er een kleine variatie binnen een meetmoment is. Op basis van de resultaten lijkt de RMSSD hiervoor het meest geschikt.[101]

Ten tweede worden de effectgroottes van de HRV tussen de momenten geïnterpreteerd. Voor alle HRV-parameters zijn de effectgroottes over het algemeen tussen de ochtend en middag kleiner dan de effectgroottes tussen ochtend of middag en de nacht. De kleine effectgroottes tussen de ochtend en middag geven aan dat het effect klein is en suggereren dat het moment van de dag waarop gemeten wordt niet uit maakt. De hoge effectgroottes tussen dag en de nacht tonen aan dat het effect groot tot zeer groot is. Dit suggereert dat de HRV verschillend is tussen dag en nacht. Dit komt overeen met de literatuur dat de HRV van de nacht anders is dan de HRV van de dag, omdat er in de nacht meer sprake is van vagale activiteit.[4] Uit de resultaten kan echter niet gehaald worden of er sprake is van toename of afname van HRV in de nacht is ten opzichte van de dag, vanwege de afwisseling in toename en afname van de verschillende HRV-parameters.

Ten derde worden de effectgroottes van de HRV tussen de dagen geïnterpreteerd. Tussen de verschillende dagen lijken in de ochtend en middag de effectgroottes over het algemeen iets groter te zijn, dan de effectgroottes tussen ochtend en middag op één dag. Voor alle HRV-parameters zijn de effecten tussen nacht 1 en nacht 2 of 3 groot of zeer groot. Dit komt niet overeen met de subjectieve ervaring. Op basis van subjectieve ervaring zou verwacht worden dat nacht 2 afwijkend zou zijn. In nacht 2 was de proefpersoon vaker wakker en is er niet aan een stuk door geslapen. Er is dan meer sprake van lichte slaap in vergelijking met de andere nachten. Volgens de literatuur zorgt waakzaamheid of niet-REM slaap voor verandering in de HRV.[46][47] Ook zijn de effectgroottes bij de RMSSD in de meeste gevallen groot tot zeer groot. Voor de RMSSD impliceert dit dat de dagen van meten verschil kan maken. Voor SDNN en pNN50 is dit minder of niet het geval, hiervoor maakt het meten op verschillende dagen nauwelijks een verschil. Volgens de literatuur maakt het geen verschil op welke dag er wordt gemeten, mits er op hetzelfde moment gemeten wordt.[48]

Uit de ANOVA analyse is tussen verschillende dagen en momenten van de dag geen significant verschil gevonden. De verwachting op basis van literatuur was dat de waarden wel verschillend zouden zijn, omdat volgens de literatuur de HRV niet constant is over de dag.[49][48] Doordat er zeer weinig meetmomenten meegenomen konden worden, is de kans dat het verschil op toeval betreft groot. Wanneer er meer meetmomenten zijn, wordt deze kans kleiner.[102]

Frequentiedomein

In het frequentiedomein kan allereerst vermeld worden dat geringe verschillen zichtbaar zijn tussen de verschillende nachten in het spectrogram. Nacht 1 en 3 lijken relatief veel op elkaar met hoge amplitudes in de HF-band en de LF-band. Nacht 2 heeft relatief wat lagere amplitudes in beide banden. Dit zou verklaard kunnen worden dat er de tweede nacht volgens subjectieve ervaring onrustiger is geslapen vergeleken met de andere nachten. Hier was de proefpersoon vaker wakker en is er niet aan een stuk door geslapen. Er is dan meer sprake van lichte slaap in vergelijking met de andere nachten. Volgens de literatuur zorgt waakzaamheid of niet-REM slaap voor afname in de HF-band en toename in de LF-band in vergelijking met de REM-slaap.[46][47]

Ten tweede zijn de ochtend en middag niet van elkaar te onderscheiden met behulp van een spectrogram. De frequentiebanden worden niet zichtbaar beïnvloed door het tijdstip van de dag. Dit suggereert dat het moment van de dag waarop gemeten wordt niet uit maakt. Dit is een tegenstelling met de literatuur. Volgens de literatuur wordt de HRV wel beïnvloed door het tijdstip van de dag.[48] In de hypothese werd echter verwacht dat ochtend en middag wel van elkaar te onderscheiden zijn in het frequentiedomein. Een verklaring hiervoor zou zijn dat er in het onderzoek weinig meetmomenten zijn op een dag die met elkaar vergeleken zijn. Daarentegen is wel een verschil te zien tussen de verschillende dagen. Op dag 1 en 2 zijn er in de HF-band relatief hogere amplitudes te zien vergeleken met de andere dagen. Wanneer er hoge amplitudes te zien zijn in de HF-band toont dit aan dat het parasympatische zenuwstelsel actief is.[6] Deze resultaten suggereren dat zowel op dag 1 als dag 2 meer rust was in vergelijking met dag 3. Dit wordt ondersteund door de subjectieve ervaring. Op dag 3 waren er veel gesprekken die gevoerd moesten worden en zorgt voor meer mentale inspanning dan het schrijven van stukken tekst. Op dag 3 is daarnaast vergeleken met de andere twee dagen een relatief hogere amplitude zichtbaar in de LF-band. Ook dit is te verklaren door de hogere mentale activiteit op dag 3 in vergelijking met de andere dagen. Door de hogere mentale activiteit is er sprake van minder parasympatische en meer sympatische activiteit. Het is in overeenstemming met de literatuur dat de LF-band wordt beïnvloed door de baroreflexactiviteit, parasympatische activiteit en sympatische activiteit.[6][77]

Ten derde zijn er duidelijke verschillen op te merken wanneer de nacht en de dag met elkaar vergeleken worden in het spectrogram. In de nacht is sprake van een hogere amplitude in de HF-band en overdag is sprake van een hogere amplitude in de LF-band. Het is in overeenstemming met de literatuur dat nacht en dag in HRV veel van elkaar verschillen, omdat er in de nacht meer sprake is van vagale activiteit die zichtbaar is in de HF-band.[4][6] Omgekeerd geldt het ook dat je een hogere amplitude verwacht in de LF-band overdag, doordat er dan sprake is van sympatische activiteit.[6][77]

4.1.2 Algemene discussiepunten

Voor experiment 1 worden de representativiteit, validiteit en betrouwbaarheid nader toegelicht.

Representativiteit

Allereerst kan er gediscussieerd worden over de representativiteit op basis van het aantal meetmomenten. De resultaten van één proefpersoon geven een indicatie van de natuurlijke variatie van de HRV op drie momenten in drie dagen tijd. Doordat er echter niet 24 uur aaneengesloten data geanalyseerd is, kan niet met zekerheid worden gesteld of de natuurlijke variatie van drie momenten op een dag representatief is voor de natuurlijke variatie in 24 uur.

Verder lijken de activiteiten in experiment 1 representatief te zijn voor de activiteiten van kwetsbare ouderen na een heupfractuur. De resultaten van experiment 1 geven namelijk de HRV gedurende zittende werkzaamheden aan de studie en gangbare activiteiten. Dit lijkt representatief omdat uit de praktijkervaring op de revalidatieafdeling van het verpleeghuis Krönnenzonner bleek dat de meeste ouderen veel in de woonkamer zitten. Ook de metingen in de nacht lijken representatief te zijn voor kwetsbare ouderen na een heupfractuur.

Validiteit en betrouwbaarheid

De drie meetmomenten in de drie dagen van experiment 1 zijn niet valide genoeg om te concluderen dat de natuurlijke variatie in HRV hetzelfde zou zijn als de werkelijke natuurlijke variatie over een gehele dag. Hiervoor zouden langere aaneengesloten segmenten aan data nodig zijn. Hoewel er bij één proefpersoon een indicatie verkregen is van de natuurlijke variatie van de HRV, zal deze variatie niet vergelijkbaar zijn bij de andere proefpersonen doordat de interpersoonsvariatie onder natuurlijke omstandigheden groot is.[103] Het is daardoor niet valide om te concluderen dat de natuurlijke variatie van één proefpersoon vergelijkbaar zal zijn met andere vrouwelijke jongvolwassenen. Hiervoor zou de natuurlijke variatie bij de andere proefpersonen ook gemeten moeten worden.

De drie verschillende meetmomenten hebben plaatsgevonden op hetzelfde tijdstip van de drie verschillende dagen. Voor de meetmomenten in de ochtend en middag zijn grotendeels gangbare dagelijkse activiteiten uitgevoerd. Voor de meetmomenten in de nacht is in hetzelfde uur gemeten, maar als er bijvoorbeeld gesport is de avond ervoor of onrustig geslapen is, zou dit invloed kunnen hebben op de natuurlijke variatie van de HRV.[46][47][104] De activiteiten tijdens de meetmomenten zijn voor zover mogelijk hetzelfde, maar dit is niet gemeten in een gecontroleerde omgeving. Er kan daarom niet met zekerheid worden gesteld, wanneer experiment 1 herhaald wordt, dat dezelfde resultaten er uit zullen komen. De resultaten zijn daardoor niet volledig betrouwbaar.

4.1.3 Aanbeveling

In experiment 1 zou het wenselijk zijn om meer dan drie dagen en meer dan drie vergelijkbare momenten te analyseren om daadwerkelijk te kunnen bepalen of de HRV verschilt tussen verschillende dagen en verschillende momenten op een dag. De literatuur toont aan dat de HRV verschilt tussen verschillende dagen en verschillende momenten.[49][48] Ook zou het voor de natuurlijke variatie interessant zijn als de HRV-parameters gedurende 24 uur worden bepaald in plaats van slechts drie keer één uur op een dag zodat alle analysemethoden van de HRV kunnen worden geanalyseerd. In deze 24 uur zullen dan alle stressvolle momenten en fysieke inspanning bijgehouden.[105]

4.2 Experiment 2

Bij experiment 2 is er onderzoek gedaan naar de veranderingen in HRV bij de verschillende situaties van rust, stress, fysieke inspanning en de combinatie van fysieke inspanning en stress. Gedurende het gehele experiment is data gemeten met de Zephyr TM HxM BT en van vier proefpersonen is deze data geanalyseerd.

4.2.1 Interpretatie van resultaten

De interpretatie van de resultaten van experiment 2 zijn ingedeeld in het tijdsdomein en het frequentiedomein. Hier wordt de interpretatie van de resultaten van de vier proefpersonen nader toegelicht.

Tijdsdomein

Ten eerste zijn de situaties rust ten opzichte van fysieke inspanning en de combinatie fysieke inspanning met stress bekeken. In deze situaties komt het gedrag van de HRV-parameters overeen met de hypothese dat de HRV lager wordt bij fysieke inspanning en combinatie van stress met fysieke inspanning in vergelijking met rust.[18] Ook in de situaties stress ten opzichte van de combinatie van stress met fysieke inspanning komt het gedrag van de HRV-parameters overeen met de hypothese dat de HRV lager wordt bij een combinatie van stress met fysieke inspanning in vergelijking met alleen stress. De effectgroottes laten een zeer groot effect zien bij alle drie de situaties. Dit impliceert dat alle drie de HRV-parameters geschikte maten zijn om situaties te onderscheiden.

Ten tweede zijn de situaties van rust met stress vergeleken. De resultaten hiervan waren niet voor alle HRV-parameters gelijk. In de SDNN is bij alle proefpersonen een afname te zien, zoals verwacht werd in de hypothese. Daarnaast komt dit ook overeen met de gevonden literatuur.[65] Op basis van de subjectieve ervaring werd verwacht dat bij proefpersoon 2 en 3 de grootste afname en de grootste effectgrootte van de SDNN te zien is, dit is echter niet het geval. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de HRV niet gevoelig genoeg is om veranderingen van deze mate van stress weer te geven. De ervaren mate van stress was namelijk minder dan verwacht. In de RMSSD en de pNN50 is een afname te zien bij proefpersoon 2 en 3 en een toename bij proefpersoon 1 en 4. De afname is in overeenstemming met de hypothese en de literatuur, maar de toename niet.[65][106] Dit is te verklaren met de subjectieve ervaring. Proefpersoon 1 en 4 hebben namelijk in mindere mate stress ervaren. Dit kan impliceren dat de pNN50 en RMSSD een gevoeliger maat zijn voor de mate van stress in vergelijking met de SDNN.

Ten derde is de combinatie van stress met fysieke inspanning vergeleken met alleen fysieke inspanning. Wederom laten de resultaten van de HRV-parameters niet hetzelfde zien. Bij een combinatie van stress met fysieke inspanning in vergelijking met alleen fysieke inspanning zijn de resultaten per proefpersoon verschillend. Bij de SDNN is bij proefpersoon 2 een toename te zien, terwijl verwacht werd dat de SDNN afneemt op basis van de ervaren stress van proefpersoon 2. Bij de rest van de proefpersonen is er wel een afname te zien. De effectgroottes van proefpersoon 1 laten een zeer groot effect zien. Dit is niet in overeenstemming met de subjectieve ervaring, op basis hiervan werd verwacht dat er bij proefpersoon 1 sprake is van een kleiner effect dan bij proefpersoon

2 en 3. Bij de RMSSD zijn de resultaten ook per proefpersoon verschillend. Er is bij de RMSSD een afname bij proefpersoon 1 en 3 en een toename bij proefpersoon 2 en 4 te zien. Dit is niet in overeenstemming met de subjectieve ervaring. De pNN50 laat geen verschillen zien tussen fysieke inspanning en de combinatie van stress met fysieke inspanning. Bij proefpersoon 2, 3 en 4 heeft de pNN50 tijdens fysieke inspanning een waarde van 0. Dit wil zeggen dat NN-intervallen korter zijn geworden als gevolg van een toegenomen hartslag.[18] Er zijn dan geen opvolgende NN-intervallen die meer dan 50 ms van elkaar verschillen. Dat er geen sprake is van afname in de pNN50, kan verklaard worden doordat de pNN50 niet verder af kan nemen dan 0. Bij proefpersoon 1 is er wel sprake van een afname. Dit is wel in overeenstemming met de hypothese, maar niet in overeenstemming met de subjectieve ervaring. Bij proefpersoon 1 waren ook de andere twee HRV-parameters niet in overeenstemming met de subjectieve ervaring. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat er onbewust toch sprake was van stress bij proefpersoon 1.

Ten slotte valt in de resultaten op dat situaties waarbij overgegaan wordt naar fysieke inspanning grotere effect-groottes laten zien in vergelijking met situaties waarbij overgegaan wordt naar stress. Dit kan verklaard worden doordat de mate van stress die is opgewekt niet groot genoeg is om daadwerkelijke duidelijke veranderingen in de HRV teweeg te brengen. De mate van fysieke inspanning was hier wel voldoende voor. Daarnaast laat stress een minder grote verandering in de hartslag zien in vergelijking met fysieke inspanning. Dit is in overeenstemming met de literatuur.[107]

Frequentiedomein

In het frequentiedomein is allereerst alleen bij proefpersoon 2 en 3 de overgang van rust naar stress zichtbaar in het spectrogram. Bij zowel proefpersoon 2 als proefpersoon 3 is de overgang van rust naar stress wel zichtbaar door een toename in de LF-band en een afname in de HF-band. De afname in de HF-band is in overeenstemming met eerder onderzoeken.[108][65] Deze afname is wel minder als het vergeleken wordt met fysieke inspanning. Dit kan verklaard worden door het feit dat de hartslag bij stress ook minder toenam in vergelijking met fysieke inspanning zoals te zien in Tabel 11. Daarnaast is een andere verklaring dat uit de subjectieve ervaring bleek dat er geen grote mate van stress werd ervaren. Ook de toename van de LF-band is in overeenstemming met de literatuur die bevestigt dat de LF-band wordt beïnvloed door het sympatische activiteit.[23][6] Verder werd verwacht dat bij proefpersoon 1 en 4 weinig verandering in de HRV zou zijn in het spectrogram, omdat uit de subjectieve ervaring bleek dat er niet continu stress was ervaren. In het spectrogram van proefpersoon 1 was inderdaad geen verandering zichtbaar tussen de twee situaties. Wanneer de stresstest van proefpersoon 4 begon, was er tegen verwachting in een onverklaarbare toename van de amplitude in de HF-band.

Ten tweede is bij alle proefpersonen een afname in amplitude in de HF- en LF-band zichtbaar bij fysieke inspanning, waarbij de amplitude in de LF-band relatief minder afneemt ten opzichte van de HF-band. De afnames van de HF- en LF-band komen overeen met andere onderzoeken naar de LF- en HF-band.[36] De afname is te verklaren door een afname van het parasympatische systeem tijdens fysieke inspanning.[109] Desalniettemin is er een verminderde afname in de LF-band ten opzichte van de HF-band. Dit kan verklaard worden door het gegeven dat de LF-band ook wordt beïnvloed door de sympatische activiteit. Deze verklaring ondersteunt de literatuur dat de LF-band afhankelijk is van zowel de parasympatisch als sympatische activiteit.[6][23]

Ten derde is bij geen enkele proefpersoon de overgang van fysieke inspanning naar stress met fysieke inspanning af te lezen van het spectrogram. Dit is tegen de hypothese in dat de combinatie van stress met fysieke inspanning een verandering in HRV zal weergeven ten opzichte van alleen fysieke inspanning. Dit kan verklaard worden doordat er niet continu stress ervaren werd tijdens de stresssituatie. Mogelijk is er wel sprake van kleine veranderingen in de frequentiebanden, maar is met het blote oog in het spectrogram niet zichtbaar. Er zou met een objectieve maat gekeken moeten worden of er daadwerkelijk een verschil is en wat de mate hiervan is.

Ten vierde is bij zowel proefpersoon 1 als proefpersoon 3 de overgang van fysieke inspanning naar uitfietsen zichtbaar in het spectrogram door toename van amplitude in de LF-band. Dit is echter niet zichtbaar bij proefpersoon 2 en 4. De toename van amplitude in de LF-band is te verklaren door het herstel na het fietsen. De verschillen tussen de proefpersonen kan verklaard worden door het feit dat de ene persoon sneller herstelt van fysieke inspanning. Dit hangt af van de conditie van de persoon.[16]

4.2.2 Algemene discussiepunten

Voor experiment 2 wordt de representativiteit, validiteit en betrouwbaarheid nader toegelicht.

Representativiteit

De fysieke inspanning die tijdens experiment 2 is uitgevoerd, lijkt representatief te zijn voor kwetsbare ouderen na een heupfractuur. Bij alle proefpersonen was er sprake van milde fysieke inspanning en lichte vermoeidheid na het experiment. Uit praktijkervaring in het revalidatie afdeling van het verpleeghuis Krönnenzommer bleek dat de meeste ouderen oefeningen als milde fysieke inspanning ervaren en na deze oefeningen licht vermoeid zijn.

De stress die ouderen ervaren tijdens een revalidatie komt voort uit onzekerheid over hun eigen lichaam en angst om te vallen. Angst om te vallen is moeilijk te simuleren in een experiment, maar de onzekerheid is geprobeerd te simuleren door onverwachts elektrische stimuli toe te dienen. Gedurende het experiment was echter bij meerdere proefpersonen sprake van gewenning. Daardoor is er niet continue stress ervaren door de proefpersonen en zijn de resultaten van de stress situatie en de combinatie van stress met fysieke inspanning van experiment 2 niet representatief aan de stress die ouderen ervaren na een heupfractuur.

Validiteit en betrouwbaarheid

De fysieke inspanning die werd ervaren lijkt representatief te zijn voor fysieke inspanning die ouderen ervaren tijdens een revalidatie. De resultaten van fysieke inspanning van experiment 2 zijn valide om een conclusie te kunnen trekken over wat voor invloed fysieke inspanning heeft op de HRV.

De stress die ervaren werd bij de stresssituatie en combinatie van stress met fysieke inspanning met stress van experiment 2, was niet geheel representatief aan de stress die kwetsbare ouderen ervaren na een heupfractuur. De resultaten van het experiment zijn daarom niet valide.

Experiment 2 heeft plaatsgevonden in een gecontroleerde omgeving waarbij de fysieke inspanning met en zonder elektrische stimuli hetzelfde is. Dit is gecontroleerd doordat er in een steady state gefietst is en de cadans hetzelfde is gebleven. Daarnaast zijn de puls sterkte en pulsduur van de elektrische stimuli precies gelijk tussen de stress situatie en de combinatie van stress met fysieke inspanning. Doordat de meetprocedure nauwkeurig is uitgevoerd, zijn de resultaten van experiment 2 wel betrouwbaar.

4.2.3 Aanbeveling

Doordat er gewenning heeft opgetreden tijdens het experiment wordt er aanbevolen om in een vervolgonderzoek meer onzekerheid te creëren over de elektrische stimuli. Een stress test zou dan ontwikkeld moeten worden dat er constante stress optreedt gedurende de hele test, maar tussendoor ook piekmomenten worden bereikt waardoor geen gewenning optreedt. Dit zou bereikt kunnen worden wanneer ook net boven de ondergrens van de pijndrempel met een hogere stroomsterkte wordt gestimuleerd. Mocht de sterkte van de elektrische stimuli variëren, is de verwachting dat hier meer onzekerheid door ontstaat en de kans op gewenning wordt gereduceerd. De resultaten zullen dan meer representatief zijn voor de situatie waarin de kwetsbare ouderen na een heupfractuur zich in bevinden. Er kan dan nauwkeuriger worden onderzocht wat voor invloed stress en de combinatie stress met fysieke inspanning hebben op de HRV.

In elke situatie van experiment 2 is in dit onderzoek 5 minuten gemeten om er zeker van te zijn dat de steady state 5 minuten volgehouden kon worden. Daarnaast was het gewenst dat de meetperiodes gelijk waren. Voor het tijdsdomein is een meetperiode van 5 minuten voldoende, omdat een tijdsvenster van 60 seconden volgens de literatuur volstaat.[67][66]. Het is in het frequentie echter gewenst dat in vervolgonderzoek een meetperiode langer is dan 5 minuten per situatie, want dan kunnen ook frequenties van de VLF- en ULF-band meegenomen worden. Verder wordt bij alle frequentiedomein-parameters in de literatuur aanbevolen om langer te meten, omdat dit een betrouwbaarder beeld geeft.[6]

In het protocol in Appendix B van experiment 2 is opgenomen dat de 15 seconden na het toedienen van de prikkel weggefilterd zouden worden uit het verkregen signaal. Uit de literatuur is gebleken dat de fysische reactie op deze prikkel nog 15 seconden na het toedienen zichtbaar is in de EMG activiteit en verwacht wordt dat dit ook 15 seconden invloed zou hebben op de hartslag en daarmee de HRV.[110] Bij experiment 2 zijn deze momenten niet weggefilterd omdat er anders moment overgangen in de aaneengesloten data gecreëerd zouden worden die niet realistisch zijn. Hierdoor zou de data dusdanig veranderd worden dat er geen betrouwbare uitspraken gedaan kunnen worden. In een vervolgonderzoek kunnen de 15 seconden wel weggefilterd worden. De tijdas dient dan aangepast te worden, zoals beschreven is in Paragraaf 4.4.3

4.3 Koppeling experiment 1 en 2

Voor het beantwoorden van de vraag of het relatieve verschil tussen de situaties van experiment 2 groter is dan de natuurlijke variatie zijn experiment 1 en 2 met elkaar vergeleken in de resultaten. Deze vergelijking is gemaakt bij één proefpersoon en worden geïnterpreteerd. De validiteit, betrouwbaarheid, representativiteit en aanbevelingen zullen hetzelfde zijn als voor experiment 1 en 2.

4.3.1 Interpretatie van resultaten

De interpretatie van de resultaten van experiment 2 zijn ingedeeld in het tijdsdomein en het frequentiedomein. Dit wordt nader toegelicht.

Tijdsdomein

De effectgrootte van rust in vergelijking met stress is maar deels groter dan de effectgroottes tussen de momenten en tussen de dagen. Dit impliceert dat het onderscheid van rust en stress niet groter is dan de natuurlijke variatie. Dit is in tegenstelling met de hypothese en kan verklaard worden door de subjectieve ervaring. Proefpersoon 1 ervaaarde namelijk geen stress. Voor de situaties rust in vergelijking met fysieke inspanning, rust in vergelijking met de combinatie van stress en fysieke inspanning en stress in vergelijking met de combinatie stress met fysieke inspanning zijn de effectgroottes groter dan de effectgroottes tussen de momenten en tussen dagen. Het onderscheid tussen deze situaties is in alle gevallen groter dan de natuurlijke variatie. Dit impliceert dat de situaties door alle drie de HRV-parameters onderscheiden kan worden van de natuurlijke variatie. Dit is in overeenstemming met de hypothese. De situatie fysieke inspanning in vergelijking met de combinatie van stress met fysieke inspanning is bij de SDNN groter dan de effectgroottes tussen de momenten en tussen de dagen. Bij de RMSSD en pNN50 is dit maar deels het geval. Dit impliceert dat onderscheid tussen fysieke inspanning en de combinatie van stress met fysieke inspanning bij de RMSSD en PNN50 niet van de natuurlijke variatie onderscheiden kan worden. Bij SDNN valt dit onderscheid wel altijd buiten de natuurlijke variatie. Dit impliceert dat de SDNN de beste analysemethode is om fysieke inspanning van de combinatie fysieke inspanning met stress te onderscheiden.

Frequentiedomein

Op basis van het spectrogram valt rust in vergelijking met fysieke inspanning binnen de natuurlijke variatie. Dit is in tegenstelling met de hypothese en kan verklaard worden met de subjectieve ervaring. Rust in vergelijking met fysieke inspanning en de combinatie van stress met fysieke inspanning valt buiten dan de natuurlijke variatie. Dit impliceert dat deze situaties met de frequentiedomein HRV-parameters onderscheiden kunnen worden van de natuurlijke variatie. Stress in vergelijking met de combinatie van stress met fysieke inspanning valt binnen de natuurlijke variatie en kan dus niet onderscheiden worden door de HRV-parameters. Dit is in tegenstelling met de hypothese en kan verklaard worden met de subjectieve ervaring. Fysieke inspanning in vergelijking met de combinatie van stress met fysieke inspanning valt buiten de natuurlijke variatie en kan wel onderscheiden worden. Dit is in overeenstemming met de hypothese.

4.4 Aanbeveling

Voor het onderzoek zijn er een aantal aandachtspunten en aanbevelingen die nader worden toegelicht. Er worden algemene aanbevelingen over het aantal proefpersonen en de gebruikte sensor gedaan. Daarnaast worden aanbevelingen over het tijdsdomein en frequentiedomein gedaan.

4.4.1 Aantal proefpersonen

In het gehele onderzoek is er met data van weinig proefpersonen gewerkt. In experiment 1 is de data van slechts één proefpersoon geanalyseerd. Bij de andere drie proefpersonen was het niet mogelijk om de natuurlijke variatie in HRV te bekijken, omdat er veel meetfouten in de data waren. Er waren bij deze proefpersonen veel kleine aaneengesloten segmenten aan data. Het is niet wenselijk deze segmenten aan elkaar te plakken, omdat dit onnatuurlijke overgangen in de RR-intervallen veroorzaken. Door meer proefpersonen te includeren is het mogelijk om meer data te verkrijgen die geanalyseerd kan worden. Er zou daarnaast een geavanceerde filtering toegepast kunnen worden om uitgefilterde data op een natuurlijke wijze op te vullen waardoor meer data bruikbaar is.[111] Ten slotte zou een oplossing zijn om alle segmenten afzonderlijk te analyseren en onderling te vergelijken. Dit is echter tijdrovend. Vanwege een groot aantal segmenten bij de verschillende proefpersonen in ons onderzoek, was het in de tijd niet mogelijk om deze segmenten afzonderlijk te analyseren. Ook bij

experiment 2 is er sprake van weinig proefpersonen. Hierbij is data geanalyseerd van vier proefpersonen. Voor een kwantitatieve analyse zou het beter zijn als er meer proefpersonen geïnccludeerd worden. Er is dan meer data beschikbaar en zullen uitschieters minder invloed hebben op de resultaten.[112] Voor een kwalitatieve analyse in het frequentiedomein is dit echter niet nodig, doordat data van meer proefpersonen geen invloed daarop zullen hebben. Voor een kwalitatieve analyse wordt de data namelijk niet vergeleken met andere proefpersonen. In een vervolgonderzoek zou er allereerst een poweranalyse uitgevoerd moeten worden om te bepalen van hoeveel proefpersonen data nodig is.

4.4.2 Sensor

Naast de aanbeveling om meer proefpersonen te gebruiken, wordt er aanbevolen om in het vervolg niet gebruik te maken van de Zephyr TM HxM BT sensor. Voor de Zephyr TM HxM BT is het namelijk noodzakelijk dat er continu verbinding is met de smartphone via bluetooth.[53] In de data van experiment 1 zijn veel meetfouten te vinden doordat het bluetooth contact tussen de Zephyr TM HxM BT en de smartphone regelmatig verloren is gegaan. Mogelijk zijn er ook meetfouten ontstaan doordat het contact met de huid niet altijd goed was. Het is gewenst een geavanceerdere sensor te gebruiken die data zelf opslaat zodat er geen data verloren gaat door verbindingproblemen tussen de sensor en smartphone. Een variatie op de gebruikte Zephyr TM HxM BT is de Zephyr Bioharness welke wel data kan opslaan.[113][114]

4.4.3 Tijdsdomein

Voor het tijdsdomein zullen aanbevelingen gegeven worden over de filtering en tijdas. Dit wordt nader toegelicht.

Filtering

Allereerst zou in toekomstig onderzoek de filtering geoptimaliseerd moeten worden. In dit onderzoek zijn de RR-tijden gefilterd op basis van de hartslagwaarden. Op het oog leek het alsof alle uitschieters er daadwerkelijk uit zijn gehaald door het filter. Het kan echter in twijfel getrokken worden of filteren op basis van de hartslag de beste methode is. De hartslag is persoonlijk en daarom zullen uitschieters ook persoonlijk zijn. In de literatuur worden uitschieters gedefinieerd met behulp van de interkwartielafstand.[115] Dit is een maat voor de spreiding van een verdeling.[116] HRV-waarden die circa drie keer zo groot zijn als deze interkwartielafstand, worden gedefinieerd als uitschieters en kunnen vervolgens uit het signaal verwijderd worden.[115] In het vervolg is dit wellicht een betere methode.

Verder kwam de door in dit onderzoek gebruikte 50% als filtergrens niet overeen met alle gevonden literatuur. In een artikel werd in plaats van de 50% stijging / daling als grens, een 20% waarde gebruikt. RR-intervallen die een stijging of daling van 20% laten zien, kunnen corresponderen met een extrasystole, een misplaatste hartslag of een ectopische slag.[94][115] Bij ouderen komen meer ectopische hartslagen en lagere HRV-waarden voor dan bij jongere personen, waardoor een filter van 20% noodzakelijk is om de ectopische slagen eruit te filteren. Bij jongere mensen zou een filter van 20% te veel normale hartslagen verwijderen en zal dit onterecht resulteren in een te lage HRV.[117] Om deze reden is bij dit onderzoek een filter van 50% toegepast. Als bij ouderen na een heupfractuur de HRV gemeten wordt, wordt aanbevolen om een filter van 20% in plaats van 50% te gebruiken, zodat de ectopische hartslagen eruit worden gefilterd.

Aanpassing tijdas

Verder wordt er een aanbeveling gedaan om in vervolgonderzoek om te gaan met uitgefilterde waarden. In ons onderzoek is de tijdas aangepast door de gefilterde waarden weg te halen. Dit is niet opgevuld met nieuwe waarden. Een gevolg hiervan is dat datapunten niet meer herleid kunnen worden naar het originele tijdstip waarop de waarden gemeten zijn. Daarnaast ontstaan er door het aan elkaar plakken van data onnatuurlijke overgangen tussen twee segmenten, waardoor de berekening van de HRV beïnvloed wordt. Wanneer het percentage uitgefilterde waarden kleiner is dan 1%, is er vanuit gegaan dat de invloed hiervan op de HRV minimaal is. Mocht meer dan 1% van de waarden verwijderd worden, wordt de data niet meer als bruikbaar geacht. Om deze data wel te kunnen gebruiken, wordt aanbevolen de uitgefilterde waarden op te vullen.

Uit de literatuur blijkt dat er verschillende methodes zijn om uitgefilterde waarde op te vullen.[117][118] Ten eerste kan dit worden uitgevoerd met behulp van uniform verdeelde random getallen, waarbij de nieuwe waarden liggen tussen 30% en 100% van het gemiddelde van de vier voorgaande RR-intervallen.[117] Een andere methode is door gefilterde data op te vullen met behulp van een Monte-Carlo simulatie. Er is onderzocht dat dit alleen betrouwbaar is voor de SDNN wanneer er minder dan 35 seconden aan data mist en voor de RMSSD

wanneer er minder dan 55 seconden aan data mist. De pNN50 wordt sterk beïnvloed door opvullen.[118]

4.4.4 Frequentiedomein

Voor het frequentiedomein worden aanbevelingen gegeven over de filtering, visuele weergave, laagfrequente banden en de PSD. Dit wordt nader toegelicht.

Filtering

De data die wordt ingeladen voor het spectrogram is minder grondig gefilterd dan de data die gebruikt wordt voor het tijdsdomein. Er is in het frequentiedomein een filtering uitgevoerd die te lezen is in Paragraaf 2.3.6. Deze filtering heeft invloed op het resultaat zichtbaar in het spectrogram, want er kunnen frequenties zichtbaar zijn die fysiologisch niet realistisch zijn. In de visuele beoordeling is hiermee rekening gehouden door de geplote RR-intervallen naast het spectrogram te houden. Bij een kwantitatieve analyse wordt aanbevolen een nauwkeurige filtering toe te passen die vergelijkbaar is met het tijdsdomein.

Visuele weergave

De resultaten van het onderzoek in het frequentiedomein zijn tot stand gekomen op basis van visuele beoordeling van het spectrogram. De resultaten zijn hierdoor alleen kwalitatief van aard. Een probleem dat hierbij ontstaat is dat de beoordeling bevooroordeeld en subjectief is. De vooroordelen ontstaan, omdat er geen blinding is voor welke data wordt bekeken. Subjectiviteit kan ontstaan als beoordelaars op een andere manier de spectrogrammen interpreteren. De beoordeling van een spectrogram is dus afhankelijk van de manier waarop gekeken wordt en dit kan invloed hebben op de resultaten. Om subjectiviteit en bevooroordeelde waarneming te voorkomen wordt een kwantitatieve analyse aanbevolen.

Laag frequente banden

De rode kleur in het spectrogram geeft aan dat er sprake is van een zeer hoge amplitude. Deze hoge amplitudes worden veroorzaakt door de offset die gecreëerd wordt door de lengte van het tijdvenster.[119] In experiment 1 is een tijdvensterlengte van 600 seconden gebruikt en dit is te kort voor frequenties van 0.003 Hz. In experiment 2 is een tijdvensterlengte van 180 seconden gebruikt, dit is te kort met een frequentie lager dan 0.04 Hz.[78] Door de offset konden in experiment 1 de ULF-band en in experiment 2 de VLF- en ULF-band niet worden meegenomen. In dit onderzoek ligt de interesse bij het bepalen van de LF- en HF-band, het is daarom geen probleem dat de ULF- en de VLF-band niet meegenomen worden. In vervolgonderzoek waarbij dit wel gewenst is, kan dit voorkomen worden door zero padding uit te voeren bij het spectrogram, waardoor een langere tijdvensterlengte wordt gecreëerd door opvullen met lege data.[120]

PSD

Zoals in Paragraaf 2.3.2 te lezen is, is het ook mogelijk een PSD te maken van de frequentiebanden voor een kwantitatieve benadering in plaats van een kwalitatieve benadering. Een PSD kan worden bepaald door een snelle fourier transformatie (FFT) of een autoregressie (AR).[72] De FFT-methode bepaalt de HRV-parameter op basis van de werkelijke RR-intervalreekslengte waardoor het als nauwkeurig wordt beschouwd. Het AR-model werkt op basis van lineaire voorspelling.[79] De twee verschillende methoden tonen in de HRV analyse vergelijkbare trends, maar tonen wel onderlinge verschillen.[73] Het onderscheid tussen de verschillende frequentiebanden is beter te maken met het AR-model dan de FFT-methode, omdat in het AR-model het spectrale vermogen overeenkomt met de pieken van de frequentiebanden.[121][79][73][74]. Een ander nadeel aan FFT is dat nooit zowel de tijdsresolutie en frequentieresolutie optimaal zijn. Wanneer de tijdsresolutie zal toenemen, zal de frequentieresolutie afnemen.[74][121] Een AR-model heeft als voordeel dat bij een korte tijdvensterlengte de tijdsresolutie toeneemt zonder veel van de frequentieresolutie te verliezen.[74][79] Voor het onderzoek naar HRV is het van belang dat verschillende frequentiebanden goed te onderscheiden zijn. Er zal daarom worden aangeraden om in een vervolgonderzoek een PSD te maken met een AR-model. Er zal kort toegelicht worden hoe dit het beste uitgevoerd kan worden.

De eerste stap voor het maken van een PSD met een AR-model is het filteren van de data. Deze filtering zal op dezelfde manier plaatsvinden als in het tijdsdomein te lezen in Paragraaf 4.4.3. Na de filtering vindt lineaire of spline interpolatie van de RR-intervallen met een frequentie van 4 Hz plaats.[74][122][123] Vervolgens dient het geïnterpoleerde signaal vermenigvuldigd te worden met een 5-minuten lengte venster, waarbij Hamming en Hanning de meest gebruikte zijn. Hiermee wordt de offset component verwijderd. Het AR power spectrum kan vervolgens berekend worden door de gekwadrateerde absolute waarde van de overdrachtsfunctie, die wordt vermenigvuldigd met de bemonsteringsperiode van 250 ms en met de variatie van de voorspellingsfout van het model. De orde van het AR-model kan effect hebben op de HRV-parameter. Voor een samplefrequentie van 4 Hz

zal een order tussen de 15 en 20 gebruikt moeten worden.[74] Dit kan vervolgens uitgevoerd worden met Matlab of een soortgelijk programma.

Op basis van het verkregen PSD kan het vermogen van de verschillende frequentiedomein methoden berekend worden.[124] Om proefpersonen te kunnen vergelijken wordt het aanbevolen gebruik te maken van het relatieve vermogen. Het relatieve vermogen wordt berekend door het absolute vermogen van een specifieke frequentieband te delen door absolute vermogen van de LF- en HF-band samen.[6]

4.4.5 Niet-lineaire domein

Vanwege tijd en complexiteit is het niet-lineaire domein niet als analysemethode meegenomen. De analysemethoden in het niet-lineaire domein kunnen een toevoeging zijn op het tijds- en frequentiedomein, doordat het de complexiteit van RR-intervallen weergeeft.[32] Deze complexiteit is bij de entropie-metingen terug te vinden in de aanwezigheid van repetitieve patronen. Bij een lage variabiliteit zal de complexiteit verminderd zijn wat resulteert in lagere ApEn en SampEn in het niet-lineaire domein.[125] De α_1 is een parameter van de DFA en kan ook een toegevoegde waarde hebben om mee te nemen in een vervolgonderzoek. De α_1 kan monitoren of de gezondheidstoestand toeneemt en het risico op mortaliteit afneemt.[126] Daarnaast kan de α_2 van de DFA ook een voorspellende waarde geven voor de kans op mortaliteit.[127] Bij ouderen die revalideren van een heupfractuur zal verwacht worden dat zij lagere waarden hebben voor ApEn, SampEn en de DFA, maar dat dit toeneemt naarmate het herstel van een heupfractuur vordert. Dit zal echter in vervolgonderzoek onderzocht moeten worden.

4.4.6 Geometrisch domein

Vanwege tijd en complexiteit is het geometrisch domein niet als analysemethode meegenomen. Dit zou een toevoeging kunnen zijn op de andere analysemethoden om het herstel van een heupfractuur bij ouderen te analyseren. De SD1 zou een interessante parameter kunnen zijn doordat het de parasymphatische activiteit weergeeft. Een verlaagde parasymphatische activiteit kan duiden op een verhoogd risico op morbiditeit, mortaliteit en de ontwikkeling op verschillende risicofactoren.[128] De RRTri, TINN en de SD2 geven de globale variabiliteit weer en wordt er daarom verwacht dat dit geen toegevoegde waarde zal leveren bovenop de tijdsdomein, frequentiedomein en niet-lineaire domein.[129] In een vervolgonderzoek wordt aanbevolen alleen de SD1 te meten bij ouderen na een heupfractuur.

4.5 Aanbevelingen voor de kliniek

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het project “Up&Go na een heupfractuur” waarin de revalidatie van ouderen met een heupfractuur wordt geoptimaliseerd. In dit onderzoek is gekeken naar de natuurlijke intrapersoons variatie van de HRV en het relatieve verschil in de HRV tussen een situatie van rust en een situatie van stress met fysieke inspanning. De mogelijke vervolgstappen voor het project “Up&Go na een heupfractuur” worden nader toegelicht. De eerste stap zal het meten van de natuurlijke variatie bij kwetsbare ouderen zijn, waarbij de toegevoegde waarde van de HRV op de hartslag onderzocht kan worden. Toelichting van deze stap en andere aanbevelingen voor toepassing in de kliniek worden nader besproken.

Allereerst wordt aanbevolen om de natuurlijke variatie bij kwetsbare ouderen te onderzoeken. In de resultaten van dit onderzoek is te zien dat het moment van de dag waarop gemeten wordt niet uitmaakt, zolang er dezelfde activiteit plaatsvindt. Dit zou betekenen dat bij ouderen op elk willekeurig moment van de dag gemeten kunnen worden mits dezelfde activiteit plaatsvindt. Uit de resultaten blijkt er wel verschil te zijn tussen de verschillende dagen. Dit is in tegenstelling tot de literatuur waaruit blijkt dat het tijdstip waarop gemeten wordt constant moet zijn over de verschillende dagen.[48] Er is echter bij experiment 1 slechts op drie dagen gemeten. In een vervolgonderzoek zou onderzocht moeten worden of bij ouderen geldt er op verschillende momenten gemeten kan worden of dat hier dagelijks hetzelfde tijdstip voor gebruikt moet worden.

Bovendien wordt aanbevolen om tegelijk met de natuurlijke variatie te onderzoeken wat het effect van de hartslag op de HRV is. In Hoofdstuk 1 is vermeld dat de HRV beïnvloed wordt door verschillende factoren waaronder de hartslag. Uit literatuur blijkt dat in een gecontroleerde omgeving de hartslag een grote invloed heeft op de HRV. Een kleine verandering in de hartslag zorgt al voor verandering in de HRV.[130] Dit blijkt ook overeen te komen met de resultaten van dit onderzoek. Er zal vervolgonderzoek verricht moeten worden naar de relatie tussen hartslag en HRV in het geval van revaliderende ouderen. Hierbij zal onderzocht moeten worden of de HRV een toegevoegde waarde heeft bovenop de hartslag. Dit kan worden bereikt door aan te tonen of er een eenduidig verband is tussen de trend van de hartslag en de trend van de HRV.

Wanneer de natuurlijke variatie bekend is en duidelijk is of de HRV een toegevoegde waarde heeft bovenop de hartslag, kan er gemeten worden bij kwetsbare ouderen na een heupfractuur om te onderzoeken of herstel zichtbaar is in de HRV. Er kan onderzocht worden of er een trend van herstel zichtbaar is in de HRV die buiten de natuurlijke variatie valt. Hierdoor kan bepaald worden hoe vaak een meting nodig is om vooruitgang, achteruitgang of stagnatie te monitoren. Deze data wordt gemeten bij kwetsbare ouderen die het huidige revalidatietraject volgen, waarbij hun subjectieve ervaring dagelijks wordt bijgehouden. Zo kan worden bepaald of de objectieve maat overeenkomt met de subjectieve ervaringen.

Op basis van experiment 2 worden er ook aanbevelingen gegeven voor de kliniek. Voordat de aanbevolen onderzoeken uitgevoerd kunnen worden, moet echter eerst meer bekend zijn over de natuurlijke variatie in HRV-parameters bij kwetsbare ouderen. Uit de resultaten blijkt dat de HRV per individu verschillend is. Een persoonlijk revalidatietraject is daarom gewenst. Ten eerste wordt aanbevolen om te onderzoeken of de HRV-parameters in staat zijn verschillende niveaus van fysieke inspanning te onderscheiden bij kwetsbare ouderen. Fysieke inspanning ten opzichte van rust of stress is duidelijk te zien in de HRV-parameters in zowel de resultaten van het tijdsdomein als het frequentiedomein. Vanwege de goede representativiteit van fysieke inspanning, beschreven in Paragraaf 4.2.2, wordt verwacht dat het ervaren van fysieke inspanning door ouderen onderscheiden kan worden van rust met behulp van de SDNN en de RMSSD in het tijdsdomein en met de HRV-parameters in het frequentie domein. De pNN50 van het tijdsdomein wordt niet klinisch bruikbaar geacht doordat deze parameter naar nul gaat bij fysieke inspanning. Hierdoor zal deze parameter niet in staat zijn verschillende niveaus van fysieke inspanning te onderscheiden. In een vervolgonderzoek kan onderzocht worden of de overige HRV-parameters wel verschillende niveaus van fysieke inspanning kunnen onderscheiden. Er kan dan bekeken worden of fysieke inspanning als minder intensief wordt ervaren tijdens de herstelperiode wanneer momenten met dezelfde fysieke activiteit vergeleken worden. Dit onderzoek zal plaatsvinden bij kwetsbare ouderen na een heupfractuur om te bekijken of de subjectieve ervaring van de intensiteit van fysieke inspanning overeenkomt met de HRV-parameters.

Ten tweede wordt aanbevolen om te onderzoeken of stress in de HRV-parameters zichtbaar is. Uit onze resultaten bleek dat in het tijdsdomein de RMSSD en pNN50 overeen kwamen met de subjectieve ervaring van stress tijdens rust. In het frequentiedomein komen de resultaten ook overeen met de subjectieve ervaring. In een vervolgonderzoek zal nader onderzocht moeten worden hoe bij kwetsbare ouderen revaliderend van een heupfractuur de relatie tussen stress en HRV is en in welke parameters dit zichtbaar is. Dit kan uitgevoerd worden door een onderzoek met een groep kwetsbare ouderen zonder heupfractuur te vergelijken met een groep kwetsbare ouderen revaliderend van een heupfractuur. Mogelijke confounders die kunnen optreden zijn geslacht, gewicht, medicatie en cafeïne.[131] Deze mogelijke confounders kunnen worden gecorrigeerd in een multivariate regressiemodel.[132] Om te kijken of stress zichtbaar is, dient er gemeten te worden tijdens een rustsituatie. In een rustsituatie is bij kwetsbare ouderen mogelijk al sprake van stress.[13] Er wordt gekeken of de verschillende HRV-parameters verschillen tussen de groepen en of dit verklaard kan worden door stress. Hierbij dient rekening gehouden te worden met confounders, zoals eerder beschreven is.

Ten slotte zal er een vervolgonderzoek moeten plaatsvinden om te kijken of er HRV-parameters zijn die per individu wel stress bovenop fysieke inspanning kunnen detecteren. De combinatie van stress en fysieke inspanning was in dit onderzoek namelijk niet zichtbaar in de HRV-parameters. Dit kan juist erg interessant zijn voor de kliniek doordat ouderen bij binnenkomst in het ziekenhuis veel stress en fysieke inspanning ervaren. Ook na een operatie wordt zowel inspanning als stress ervaren, omdat de revalidatie met fysieke inspanning al snel in gang gezet zal worden. Wanneer de HRV-parameters in staat zijn per individu stress bovenop fysieke inspanning te detecteren, kan een persoonlijk revalidatietraject worden opgezet om te bekijken of stress vermindert tijdens een fysieke inspanning die als even intensief wordt ervaren. In dat geval kan er sprake zijn van herstel omdat er meer vertrouwen is gewonnen in het lichaam. Dit zou onderzocht kunnen worden door bij ouderen revaliderend van een heupfractuur gedurende hun verblijf in een revalidatie afdeling de HRV-parameters te meten tijdens een bepaalde activiteit. Hierbij wordt door ouderen op een subjectieve schaal aangegeven hoe intensief de fysieke inspanning ervaren wordt en hoeveel stress hierbij ervaren wordt. Er kan dan onderzocht worden of het zichtbaar is in de HRV als de ervaren intensiteit van de activiteit gelijk blijft maar de stress verandert.

5 Conclusie

Er is onderzocht welke analysemethode het meest geschikt is om bij vrouwelijke jongvolwassenen met behulp van de hartslagvariabiliteit (HRV) een situatie met stress en fysieke inspanning te onderscheiden van de rustsituatie. In het tijdsdomein lijkt op basis van dit onderzoek de RMSSD, als analysemethode van de HRV, het grootste relatieve verschil weer te geven en daarmee de meest geschikte analysemethode te zijn. In het frequentiedomein is het aannemelijk dat met de HRV-parameters de combinatie van stress met fysieke inspanning te onderscheiden is van de rustsituatie, doordat de LF- en de HF-band visueel in een spectrogram te onderscheiden zijn bij deze situaties. Als eerste vervolgstap voor het project “Up&Go na een heupfractuur” wordt aanbevolen de natuurlijke variatie bij kwetsbare ouderen te meten, waarbij de toegevoegde waarde van de HRV op de hartslag onderzocht kan worden. Wanneer de HRV een toegevoegde waarde heeft, kan de HRV veelbelovend zijn om het herstel bij kwetsbare ouderen revaliderend van een heupfractuur te monitoren.

6 Referenties

- [1] W. S. Nijmeijer, E. C. Folbert, M. Vermeer, J. P. Slaets, and J. H. Hegeman, "Prediction of early mortality following hip fracture surgery in frail elderly: The Almelo Hip Fracture Score (AHFS)," *Injury*, no. 10, pp. 2138–2143, 2016.
- [2] R. Lacuesta, L. Garcia, I. Garcia-Magarino, and J. Lloret, "System to Recommend the Best Place to Live Based on Wellness State of the User Employing the Heart Rate Variability," *IEEE Access*, vol. 5, pp. 10 594–10 604, 2017.
- [3] R. Mccraty, "Coherence: Bridging Personal, Social and Global Health," *HeartMath LLC. (Altern Ther Health Med)*, vol. 1616, no. 44, pp. 10–24, 2010.
- [4] S. C. Matta, Z. Sankari, and S. Rihana, "Heart rate variability analysis using neural network models for automatic detection of lifestyle activities," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 42, pp. 145–157, apr 2018.
- [5] S. W. Chen, J. W. Liaw, Y. J. Chang, L. L. Chuang, and C. T. Chien, "Combined heart rate variability and dynamic measures for quantitatively characterizing the cardiac stress status during cycling exercise," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 63, pp. 133–142, aug 2015.
- [6] F. Shaffer and J. P. Ginsberg, "An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms," *Frontiers in Public Health*, vol. 5, no. 5, pp. 2 583 389–258, 2017.
- [7] S. Michael, K. S. Graham, and G. M. Davis, "Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review," *Frontiers in Physiology*, vol. 8, 2017.
- [8] J. Sacha, H. V. Huikuri, and K. Trimmel, *Heart Rate Variability: Clinical Applications and Interaction between HRV and Heart Rate*. Frontiers Media SA, 2015.
- [9] J. Verhaar and J. Mourik, "Letsels van het bekken en de onderste extremiteit," in *Orthopedie*, tweede ed. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2008, ch. 12, pp. 147–168.
- [10] Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, "Proximale femurfractuur postoperatief herstel - Richtlijn - Richtlijnen-database," pp. 265–363, 2016.
- [11] E. C. Folbert, J. H. Hegeman, M. Vermeer, E. M. Regtuijt, D. van der Velde, H. J. ten Duis, and J. P. Slaets, "Improved 1-year mortality in elderly patients with a hip fracture following integrated orthogeriatric treatment," *Osteoporosis International*, vol. 28, no. 1, pp. 269–277, jan 2017.
- [12] Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, "Conceptrichtlijn Proximale femurfracturen," p. 240, 2016. [Online]. Available: <https://www.trauma.nl/sites/www.trauma.nl/files/Bijlage1.ConceptrichtlijnProximalefemurfracturen.pdf>
- [13] L. Zidén, "Life after hip fracture Impact of home rehabilitation versus conventional care and patients' experiences of the recovery process in a short-and long-term perspective," 2008. [Online]. Available: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/18339/1/gupea_{_}2077_{_}18339_{_}1.pdf
- [14] K. R. Evenson, M. M. Goto, and R. D. Furberg, "Systematic review of the validity and reliability of consumer-wearable activity trackers," *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, vol. 12, 2015.
- [15] J. P. Elman, "'Find Your Fit': Wearable technology and the cultural politics of disability," *New Media and Society*, 2018.
- [16] R.-G. Lee, C.-Y. Chen, C.-C. Hsiao, and R. Lin, "HEART RATE MONITORING SYSTEMS IN GROUPS FOR RELIABILITY AND VALIDITY ASSESSMENT OF CARDIORESPIRATORY FITNESS ANALYSIS," *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, vol. 27, no. 06, p. 1550055, dec 2015.
- [17] J. J. Goldberger, "Sympathovagal balance: how should we measure it?" *Am J Physiol.*, vol. 276, no. 4, pp. H1273–H1280, 1999.
- [18] U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal, C. M. Lim, and J. S. Suri, "Heart rate variability: a review," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 44, no. 12, pp. 1031–1051, dec 2006.
- [19] R. Castaldo, P. Melillo, U. Bracale, M. Caserta, M. Triassi, and L. Pecchia, "Acute mental stress assessment via short term HRV analysis in healthy adults: A systematic review with meta-analysis," pp. 370–377, 2015.
- [20] K. L. Moore, A. F. Dalley, and A. M. R. Agur, in *Clinically Oriented Anatomy*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2014, ch. 1, pp. 135 – 160.
- [21] M. Tervoort and I. Jüngen, "Medische Fysiologie en Anatomie," in *Medische Fysiologie en Anatomie*. Bohn Stafleu van Loghum, 2009, p. 106.
- [22] F. Shaffer, R. McCraty, and C. L. Zerr, "A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability." *Frontiers in psychology*, p. 1040, 2014.
- [23] C. A. García Martínez, A. Otero Quintana, X. A. Vila, M. J. Lado Touriño, L. Rodríguez-Liñares, J. M. Rodríguez Presedo, and A. J. Méndez Penín, "Nonlinear and Fractal Analysis," in *Heart Rate Variability Analysis with the R package RHRV*. Springer, 2017, ch. 5, pp. 69–114.
- [24] GAIA House of Yoga, "Flow en het autonome zenuwstelsel." [Online]. Available: <https://www.gaiahouseofyoga.com/2017/03/08/flow-en-autonome-zenuwstelsel/>
- [25] E. L. Boron, W.F., Bulpaep, "Medical physiology." Elsevier, 2012, ch. 23, pp. 554–576.
- [26] M. Di Rienzo, G. Parati, A. Radaelli, and P. Castiglioni, "Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities." *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, vol. 367, no. 1892, pp. 1301–18, apr 2009.
- [27] M. S. Esplin and A. Eller, "FHR Monitoring: Maternal Fetal Physiology." [Online]. Available: <https://medicine.utah.edu/obgyn/postgraduate-course/docs/eller.pdf>
- [28] "What Is Heart Rate Variability And What Can You Learn From It." [Online]. Available: <https://blog.ouraring.com/blog/heart-rate-variability-basics/>
- [29] G. E. Billman, "Heart rate variability - a historical perspective." *Frontiers in physiology*, vol. 2, p. 86, 2011.

- [30] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing, "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use," *Circulation*, vol. 93, no. 5, pp. 1043–65, mar 1996.
- [31] A. Malliani, F. Lombardi, and M. Pagant, "Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms," *British Heart Journal*, vol. 71, pp. 1–2, 1994.
- [32] Z. Germán-Salló and M. Germán-Salló, "Non-linear Methods in HRV Analysis," *Procedia Technology*, vol. 22, pp. 645–651, jan 2016.
- [33] L. C. M. Vanderlei, C. M. Pastre, I. F. Freitas Júnior, and M. F. de Godoy, "Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 95, no. 1, pp. 35–40, jul 2010.
- [34] Mazhar B. Tayel and Eslam I. AlSaba, "Poincaré Plot for Heart Rate Variability," *International Scholarly and Scientific Research & Innovation*, vol. 9, no. 9, pp. 708–711, 2015.
- [35] S. Z. H. Kazmi, H. Zhang, W. Aziz, O. Monfredi, S. A. Abbas, S. A. Shah, S. S. H. Kazmi, and W. H. Butt, "Inverse Correlation between Heart Rate Variability and Heart Rate Demonstrated by Linear and Nonlinear Analysis." *PloS one*, vol. 11, no. 6, p. e0157557, 2016.
- [36] S. Samuel, G. IA-MANSO Juan Manuel, M. IN-GON ALEZ Juan Manuel, V. Diana, C. O. Javier, and D. SILVA-GRIGOLETTO Marzo Edir, "HEART RATE VARIABILITY DURING HIGH-INTENSITY EXERCISE," *J Syst Sci Complex*, vol. 26, pp. 104–116, 2013.
- [37] R. Varadhan, P. H. M. Chaves, L. A. Lipsitz, P. K. Stein, J. Tian, B. G. Windham, R. D. Berger, and L. P. Fried, "Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices." *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, vol. 64, no. 6, pp. 682–7, jun 2009.
- [38] P. L. Katayama, D. P. M. Dias, L. E. V. Silva, J. S. Virtuoso-Junior, and M. Marocolo, "Cardiac autonomic modulation in non-frail, pre-frail and frail elderly women: a pilot study," *Aging Clinical and Experimental Research*, vol. 27, no. 5, pp. 621–629, oct 2015.
- [39] C. H. Wong, D. Weiss, N. Sourial, S. Karunanathan, J. M. Quail, C. Wolfson, and H. Bergman, "Frailty and its association with disability and comorbidity in a community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study." *Aging Clin Exp Res*, vol. 22, no. 1, pp. 54–62, 2010.
- [40] P. K. Stein, R. E. Kleiger, and J. N. Rottman, "Differing Effects of Age on Heart Rate Variability in Men and Women," *The American Journal of Cardiology*, vol. 80, no. 3, pp. 302–305, aug 1997.
- [41] H. Bonnemeier, G. Richardt, J. Potratz, U. K. H. Wiegand, A. Brandes, N. Kluge, and H. A. Katus, "Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability." *Journal of cardiovascular electrophysiology*, vol. 14, no. 8, pp. 791–9, aug 2003.
- [42] T. Reclin, M. Weis, C. Ott, F. Bleichner, and P. Joraschky, "Alterations of autonomic cardiac control in anorexia nervosa." *Biological psychiatry*, vol. 43, no. 5, pp. 358–63, mar 1998.
- [43] P. Poirier, T. L. Hernandez, K. M. Weil, T. J. Shepard, and R. H. Eckel, "Impact of Diet-Induced Weight Loss on the Cardiac Autonomic Nervous System in Severe Obesity," *Obesity Research*, vol. 11, no. 9, pp. 1040–1047, sep 2003.
- [44] C. Vögele, A. Hilbert, and B. Tuschen-Caffier, "Dietary restriction, cardiac autonomic regulation and stress reactivity in bulimic women," *Physiology & Behavior*, vol. 98, no. 1-2, pp. 229–234, aug 2009.
- [45] G. Ernst, L. O. Watne, F. Frihagen, T. B. Wyller, A. Dominik, and M. Rostrup, "Decreases in heart rate variability are associated with postoperative complications in hip fracture patients," *PLOS ONE*, vol. 12, no. 7, p. e0180423, jul 2017.
- [46] C.-Y. Wei, T.-C. Chung, S.-C. Wu, C.-F. Chung, and W.-P. Wu, "The Subjective Sleep Quality and Heart Rate Variability in Hemodialysis Patients Sleep quality and heart rate variability in hemodialysis," *Renal Failure*, vol. 33, no. 2, pp. 109–117, 2011.
- [47] P. K. Stein and Y. Pu, "Heart rate variability, sleep and sleep disorders," *Sleep Medicine Reviews*, vol. 16, no. 1, pp. 47–66, feb 2012.
- [48] S. Laborde, E. Mosley, and J. F. Thayer, "Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research - Recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting," p. 213, feb 2017.
- [49] El. članek. Nasl. z nasl. zasl., *ScreenPro FH - screening project for familial hypercholesterolemia in Central, Southern and Eastern Europe : rationale and design*, 2010, vol. 73, no. 106.
- [50] M. V. Hojgaard, N.-H. Holstein-Rathlou, E. Agner, and J. K. Kanters, "Reproducibility of heart rate variability, blood pressure variability and baroreceptor sensitivity during rest and head-up tilt." *Blood pressure monitoring*, vol. 10, no. 1, pp. 19–24, 2005.
- [51] "HXM Bluetooth API Guide . doc," Tech. Rep., 2009. [Online]. Available: <https://www.zephyranywhere.com/media/download/hxm1-api-p-bluetooth-hxm-api-guide-20100722-v01.pdf>
- [52] B. Cinaz, B. Arnrich, R. La Marca, and G. Tröster, "Monitoring of mental workload levels during an everyday life office-work scenario," *Personal and Ubiquitous Computing*, vol. 17, no. 2, pp. 229–239, 2013.
- [53] "Zephyr TM HxM BT User Guide." [Online]. Available: <https://www.zephyranywhere.com/media/download/hxm1-ug-p-hxm-bt-user-guide-20130430-v01.pdf>
- [54] B. Q. Farah, A. H. R. d. A. Lima, B. R. Cavalcante, L. M. F. T. de Oliveira, A. L. d. S. Brito, M. V. G. de Barros, and R. M. Ritti-Dias, "Intra-individuals and inter- and intra-observer reliability of short-term heart rate variability in adolescents," *Clinical Physiology and Functional Imaging*, vol. 36, no. 1, pp. 33–39, jan 2016.
- [55] J. Buitenweg, "AmbuStim PT," 2018.
- [56] J.H. Anning, *NSCA's Guide to TESTS AND ASSESSMENTS*, 2012.




- [57] M. Nakanishi, S. Izumi, S. Nagayoshi, H. Sato, H. Kawaguchi, M. Yoshimoto, T. Ando, S. Nakae, C. Usui, T. Aoyama, and S. Tanaka, "Physical activity group classification algorithm using triaxial acceleration and heart rate," in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, vol. 2015-Novem. IEEE, aug 2015, pp. 510–513.
- [58] A. S. Maior, P. Menezes, R. C. Pedrosa, D. P. Carvalho, P. P. Soares, and J. H. M. Nascimento, "Abnormal cardiac repolarization in anabolic androgenic steroid users carrying out submaximal exercise testing," *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 37, no. 12, pp. 1129–1133, dec 2010.
- [59] B. Geng, J. Dong, W. Jensen, S. Dosen, D. Farina, and E. N. Kamavuako, "Psychophysical Evaluation of Subdermal Electrical Stimulation in Relation to Prosthesis Sensory Feedback," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 26, no. 3, pp. 709–715, mar 2018.
- [60] L. Diatchenko, G. D. Slade, A. G. Nackley, K. Bhalang, A. Sigurdsson, I. Belfer, D. Goldman, K. Xu, S. A. Shabalina, D. Shagin, M. B. Max, S. S. Makarov, and W. Maixner, "Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition," *Human Molecular Genetics*, vol. 14, no. 1, pp. 135–143, jan 2005.
- [61] T. Keller and A. Kuhn, "Electrodes for transcutaneous (surface) electrical stimulation," *Journal of Automatic Control*, vol. 18, no. 2, pp. 35–45, 2008.
- [62] I. Cygankiewicz and W. Zareba, "Heart rate variability," in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., 2013, vol. 117, ch. 31, pp. 379–393.
- [63] U. R. Acharya, K. P. Joseph, N. Kannathal, C. M. Lim, and J. S. Suri, "Heart rate variability: A review," pp. 1031–1051, 2006.
- [64] M. L. Munoz, A. van Roon, H. Riese, C. Thio, E. Oostenbroek, I. Westrik, E. J. C. de Geus, R. Gansevoort, J. Lefrandt, I. M. Nolte, and H. Snieder, "Validity of (Ultra-)Short Recordings for Heart Rate Variability Measurements," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 9, p. e0138921, sep 2015.
- [65] T. Pereira, P. R. Almeida, J. P. Cunha, and A. Aguiar, "Heart rate variability metrics for fine-grained stress level assessment," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 148, pp. 71–80, sep 2017.
- [66] L. Salahuddin, J. Cho, M. G. Jeong, and D. Kim, "Ultra Short Term Analysis of Heart Rate Variability for Monitoring Mental Stress in Mobile Settings," in *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE, aug 2007, pp. 4656–4659.
- [67] M. R. Esco and A. A. Flatt, "Ultra-short-term heart rate variability indexes at rest and post-exercise in athletes: evaluating the agreement with accepted recommendations." *Journal of sports science & medicine*, vol. 13, no. 3, pp. 535–41, sep 2014.
- [68] H. J. Baek, C.-H. Cho, J. Cho, and J.-M. Woo, "Reliability of Ultra-Short-Term Analysis as a Surrogate of Standard 5-Min Analysis of Heart Rate Variability," *Telemedicine and e-Health*, vol. 21, no. 5, pp. 404–414, may 2015.
- [69] M. P. Tarvainen, J.-P. Niskanen, J. A. Lipponen, P. O. Ranta-aho, and P. A. Karjalainen, "Kubios HRV – Heart rate variability analysis software," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, no. 1, pp. 210–220, jan 2014.
- [70] A. V. Oppenheim, "17. Interpolation," *Signals and Systems*. [Online]. Available: https://ocw.mit.edu/resources/res-6-007-signals-and-systems-spring-2011/video-lectures/lecture-17-interpolation/MITRES_{6}_{007S11}_{lec17}.pdf
- [71] EECS, "Goal: Interpolation and Sampling Theorem," 2002. [Online]. Available: <http://www.eecs.umich.edu/courses/eecs206/archive/spring02/notes.dir/interpol.pdf>
- [72] M. P. Tarvainen, P. O. Ranta-aho, and P. A. Karjalainen, "An advanced detrending method with application to HRV analysis," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, no. 2, pp. 172–175, 2002.
- [73] A. Pichon, M. Roulaud, S. Antoine-Jonville, C. De Bisschop, and A. Denjean, "Spectral analysis of heart rate variability: Interchangeability between autoregressive analysis and fast Fourier transform," *Journal of Electrocardiology*, vol. 39, no. 1, pp. 31–37, jan 2006.
- [74] J. L. A. Carvalho, A. F. Rocha, L. F. Junqueira, J. S. Neto, I. Santos, and F. A. O. Nascimento, "A tool for time-frequency analysis of heart rate variability," in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, vol. 3, 2003, pp. 2574–2577.
- [75] S. Deshpande, "Parametric method for power spectrum estimation of HRV," in *2010 International Conference on Signal and Image Processing*. IEEE, dec 2010, pp. 334–338.
- [76] H. Usui and Y. Nishida, "The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task." *PloS one*, vol. 12, no. 8, p. e0182611, 2017.
- [77] Institute of HeartMath, "Exploring the Role of the Heart in Human Performance," *Director*, vol. 2, pp. 1–72, 2001.
- [78] N. Bourdillon, L. Schmitt, S. Yazdani, J.-M. Vesin, and G. P. Millet, "Minimal Window Duration for Accurate HRV Recording in Athletes." *Frontiers in neuroscience*, vol. 11, p. 456, 2017.
- [79] R. K. Sunkaria, V. Kumar, and S. C. Saxena, "Ageing effects on HRV dynamics: a comparative study with FFT and AR models," *International Journal of Signal and Imaging Systems Engineering*, vol. 6, no. 4, p. 240, 2013.
- [80] G. E. Billman, "The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance," *Frontiers in Physiology*, vol. 4, p. 26, feb 2013.
- [81] Medicare, "Heart Rate Variability Analysis System." [Online]. Available: http://medi-core.com/download/HRV_clinical_manual.ver3.0.pdf
- [82] W. C. Liao and F. S. Jaw, "A noninvasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in women with an overactive bladder," *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 110, no. 1, pp. 12–17, jul 2010.
- [83] "Spectrogram using short-time Fourier transform - MATLAB spectrogram - MathWorks Benelux." [Online]. Available: https://nl.mathworks.com/help/signal/ref/spectrogram.html?searchHighlight=spectrogram&tid=doc_{s}_{tid}=doc_{s}_{srchtitle

- [84] E. Severeyn, J. Velasquez, G. Perpignan, H. Herrera, M. Pacheco, and S. Wong, "Heart rate variability analysis during a dehydration protocol on athletes," in *2016 XXI Symposium on Signal Processing, Images and Artificial Vision (STSIVA)*. IEEE, aug 2016, pp. 1–7.
- [85] A. A. S. Khan, U. Mumtahina, and N. Yeasmin, "Heart rate variability analysis using approximate entropy and detrended fluctuation for monitoring heart condition," in *2013 International Conference on Informatics, Electronics and Vision (ICIEV)*. IEEE, may 2013, pp. 1–5.
- [86] J. M. Yentes, N. Hunt, K. K. Schmid, J. P. Kaipust, D. McGrath, and N. Stergiou, "The Appropriate Use of Approximate Entropy and Sample Entropy with Short Data Sets," *Annals of Biomedical Engineering*, no. 2, pp. 349–365, feb 2013.
- [87] J.-Y. Chiang, J.-W. Huang, L.-Y. Lin, C.-H. Chang, F.-Y. Chu, Y.-H. Lin, C.-K. Wu, J.-K. Lee, J.-J. Hwang, J.-L. Lin, and F.-T. Chiang, "Detrended Fluctuation Analysis of Heart Rate Dynamics Is an Important Prognostic Factor in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Peritoneal Dialysis," *PLOS ONE*, vol. 11, no. 2, p. e0147282, feb 2016.
- [88] M. P. C. de Rezende Barbosa, L. C. Vanderlei, L. M. Neves, C. Takahashi, P. R. S. Torquato, A. C. d. S. Fortaleza, I. F. Freitas Júnior, I. C. Sorpreso, L. C. Abreu, and A. R. Pérez Riera, "Impact of functional training on geometric indices and fractal correlation property of heart rate variability in postmenopausal women," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 23, no. 1, p. e12469, jan 2018.
- [89] J. Piskorski and P. Guzik, "Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults," *Physiol. Meas.*, vol. 28, pp. 287–300, 2007.
- [90] A. B. Ciccone, J. A. Siedlik, J. M. Wecht, J. A. Deckert, N. D. Nguyen, and J. P. Weir, "Reminder: RMSSD and SD1 are identical heart rate variability metrics," *Muscle & Nerve*, vol. 56, no. 4, pp. 674–678, oct 2017.
- [91] R. A. Hoshi, C. M. Pastre, L. C. M. Vanderlei, and M. F. Godoy, "Poincaré plot indexes of heart rate variability: Relationships with other nonlinear variables," *Autonomic Neuroscience*, vol. 177, no. 2, pp. 271–274, oct 2013.
- [92] J. T. Bigger, J. L. Fleiss, R. C. Steinman, L. M. Rolnitzky, W. J. Schneider, and P. K. Stein, "RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction." *Circulation*, vol. 91, no. 7, pp. 1936–43, apr 1995.
- [93] N. J. C. Stapelberg, D. L. Neumann, D. H. K. Shum, H. McConnell, and I. Hamilton-Craig, "The sensitivity of 38 heart rate variability measures to the addition of artifact in human and artificial 24-hr cardiac recordings," *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 23, no. 1, p. e12483, jan 2018.
- [94] M. Vollmer, "Arrhythmia Classification in Long-Term Data Using Relative RR Intervals," 2017.
- [95] P. T. Nikolaidis, T. Rosemann, and B. Knechtle, "Age-predicted maximal heart rate in recreational marathon runners: A cross-sectional study on Fox's and Tanaka's equations," *Frontiers in Physiology*, vol. 9, no. MAR, p. 226, mar 2018.
- [96] P. Palatini, "Need for a revision of the normal limits of resting heart rate," pp. 622–625, feb 1999.
- [97] A. L. Baggish and M. J. Wood, "Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: Scientific and clinical update," pp. 2723–2735, jun 2011.
- [98] K. Poortema, "Lecture notes of Biostatistics : Lecture 6 Analysis of variance (ANOVA) Introduction," pp. 1–26.
- [99] R. Coe, "It's the effect size, stupid. What effect size is and why it is important," in *British Educational Research Association annual conference*, Exeter, 2002, pp. 1–18.
- [100] K. K. Kim, J. S. Kim, Y. G. Lim, and K. S. Park, "The effect of missing RR-interval data on heart rate variability analysis in the frequency domain," *Physiological Measurement*, vol. 30, no. 10, pp. 1039–1050, oct 2009.
- [101] A. A. Flatt and M. R. Esco, "Smartphone-Derived Heart-Rate Variability and Training Load in a Women's Soccer Team," *International Journal of Sports Physiology and Performance*, vol. 10, no. 8, pp. 994–1000, nov 2015.
- [102] T. Dahiru, "P - value, a true test of statistical significance? A cautionary note." *Annals of Ibadan postgraduate medicine*, no. 1, pp. 21–6, jun.
- [103] M. Vallverdú, A. Ruiz-Muñoz, E. Roca, P. Caminal, F. Rodríguez, A. Irurtia, and A. Perera, "Assessment of Heart Rate Variability during an Endurance Mountain Trail Race by Multi-Scale Entropy Analysis," *Entropy*, vol. 19, no. 12, p. 658, dec 2017.
- [104] D. M. Hallman, M. Birk Jørgensen, and A. Holtermann, "On the health paradox of occupational and leisure-time physical activity using objective measurements: Effects on autonomic imbalance," *PLOS ONE*, vol. 12, no. 5, p. e0177042, may 2017.
- [105] S. Järvelin-Pasanen, S. Sinikallio, and M. P. Tarvainen, "Heart rate variability and occupational stress—systematic review," *Industrial Health*, jun 2018.
- [106] J. Taelman, S. Vandeput, A. Spaepen, and S. Van Huffel, "Influence of mental stress on heart rate and heart rate variability," in *IFMBE Proceedings*, vol. 22. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008, pp. 1366–1369.
- [107] X. Jouven, P. J. Schwartz, S. Escolano, C. Straczek, M. Tafflet, M. Desnos, J. P. Empana, and P. Ducimetiere, "Excessive heart rate increase during mild mental stress in preparation for exercise predicts sudden death in the general population," *European Heart Journal*, vol. 30, no. 14, pp. 1703–1710, jul 2009.
- [108] G. G. Berntson and J. T. Cacioppo, *Heart Rate Variability: Stress and Psychiatric Conditions*, 2004.
- [109] T. Jia, Y. Ogawa, M. Miura, O. Ito, and M. Kohzuki, "Music attenuated a decrease in parasympathetic nervous system activity after exercise," *PLoS ONE*, vol. 11, no. 2, p. e0148648, feb 2016.
- [110] R. Luijckx, H. J. Hermens, L. Bodar, C. J. Vossen, J. Van Os, and R. Lousberg, "Experimentally induced stress validated by EMG activity." *PloS one*, vol. 9, no. 4, p. e95215, 2014.
- [111] R. Bartels, L. Neumann, T. Peçanha, and A. R. S. Carvalho, "SinusCor: an advanced tool for heart rate variability analysis." *Biomedical engineering online*, vol. 16, no. 1, p. 110, sep 2017.
- [112] S. K. Kwak and J. H. Kim, "Statistical data preparation: management of missing values and outliers." *Korean journal of anesthesiology*, vol. 70, no. 4, pp. 407–411, aug 2017.

- [113] J. A. Johnstone, P. A. Ford, G. Hughes, T. Watson, and A. T. Garrett, "Bioharness™ Multivariable Monitoring Device: Part. II: Reliability." *Journal of sports science & medicine*, vol. 11, no. 3, pp. 409–17, 2012.
- [114] J. A. Johnstone, P. A. Ford, G. Hughes, A. T. Garrett, and T. Watson, "Bioharness™ Multivariable Monitoring Device: Part. II: Reliability." *Journal of sports science & medicine*, vol. 11, no. 3, pp. 409–17, 2012.
- [115] M. Aktaruzzaman and R. Sassi, "Parametric estimation of sample entropy in heart rate variability analysis," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 14, pp. 141–147, nov 2014.
- [116] A. Petrie and C. Sabin, "Medical Statistics at a glance," pp. 6–175, 2014.
- [117] M. Karlsson, R. Hörnsten, A. Rydberg, and U. Wiklund, "Automatic filtering of outliers in RR intervals before analysis of heart rate variability in Holter recordings: A comparison with carefully edited data," *BioMedical Engineering Online*, vol. 11, no. 1, p. 2, jan 2012.
- [118] K. K. Kim, Y. G. Lim, J. S. Kim, and K. S. Park, "Effect of missing RR-interval data on heart rate variability analysis in the time domain," *Physiological Measurement*, vol. 28, no. 12, pp. 1485–1494, dec 2007.
- [119] S. Ahsan, "Optimal window design," *IEEE Potentials*, vol. 21, no. 5, pp. 39–43, 2003.
- [120] J. Luo, Z. Xie, and M. Xie, "Interpolated DFT algorithms with zero padding for classic windows," *Mechanical Systems and Signal Processing*, vol. 70–71, pp. 1011–1025, mar 2016.
- [121] N. Poliakova, G. Dionne, E. Dubreuil, B. Ditto, R. O. Pihl, D. Pérusse, R. E. Tremblay, and M. Boivin, "A methodological comparison of the Porges algorithm, fast Fourier transform, and autoregressive spectral analysis for the estimation of heart rate variability in 5-month-old infants," *Psychophysiology*, vol. 51, no. 6, pp. 579–583, jun 2014.
- [122] T. Schaffer, B. Hensel, C. Weigand, J. Schüttler, and C. Jeleazcov, "Evaluation of techniques for estimating the power spectral density of RR-intervals under paced respiration conditions," *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, vol. 28, no. 5, pp. 481–486, oct 2014.
- [123] A. Bouziane, B. Yagoubi, and M. Malika, "A hybrid method for Heart Rate Variability analysis," in *2014 1st International Conference on Advanced Technologies for Signal and Image Processing (ATSIP)*. IEEE, mar 2014, pp. 305–309.
- [124] M. G. Poddar, V. Kumar, and Y. P. Sharma, "Automated diagnosis of coronary artery diseased patients by heart rate variability analysis using linear and non-linear methods," *Journal of Medical Engineering & Technology*, vol. 39, no. 6, pp. 331–341, aug 2015.
- [125] A. Singh and J. Kaur, "Approximate Entropy (ApEn) based Heart Rate Variability Analysis," *Indian Journal of Science and Technology ISSN*, vol. 9, no. 947, pp. 974–6846, dec 2016.
- [126] M. P. de Rezende Barbosa, J. N. Júnior, B. M. Cassemiro, A. F. B. Bernardo, A. K. França da Silva, F. M. Vanderlei, C. M. Pastre, and L. C. M. Vanderlei, "Effects of functional training on geometric indices of heart rate variability," *Journal of Sport and Health Science*, vol. 5, no. 2, pp. 183–189, jun 2016.
- [127] N. Hotta, K. Otsuka, S. Murakami, G. Yamanaka, Y. Kubo, O. Matsuoka, T. Yamanaka, M. Shinagawa, S. Nunoda, Y. Nishimura, K. Shibata, H. Saitoh, M. Nishinaga, M. Ishine, T. Wada, K. Okumiya, K. Matsubayashi, S. Yano, K. Ichihara, G. Cornélissen, and F. Halberg, "Fractal analysis of heart rate variability and mortality in elderly community-dwelling people - Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 59, no. SUPPL. 1, pp. S45–S48, oct 2005.
- [128] M. R. Palma, L. C. M. Vanderlei, F. E. Ribeiro, A. M. Mantovani, D. G. D. Christofaro, and C. E. P. T. Fregonesi, "The relationship between post-operative time and cardiac autonomic modulation in breast cancer survivors," *International Journal of Cardiology*, vol. 224, pp. 360–365, dec 2016.
- [129] A. A. S. dos Santos, A. L. Ricci-Vitor, V. S. R. Bragatto, A. P. S. dos Santos, E. M. C. Ramos, and L. C. M. Vanderlei, "Can geometric indices of heart rate variability predict improvement in autonomic modulation after resistance training in chronic obstructive pulmonary disease?" *Clinical Physiology and Functional Imaging*, vol. 37, no. 2, pp. 124–130, mar 2017.
- [130] J. S. Gąsior, J. Sacha, P. J. Jeleń, J. Zieliński, and J. Przybylski, "Heart Rate and Respiratory Rate Influence on Heart Rate Variability Repeatability: Effects of the Correction for the Prevailing Heart Rate," *Frontiers in Physiology*, vol. 7, p. 356, aug 2016.
- [131] G. Ernst, "Hidden Signals—The History and Methods of Heart Rate Variability," *Frontiers in Public Health*, vol. 5, p. 265, oct 2017.
- [132] R. H. Groenwold, O. H. Klungel, D. G. Altman, Y. Van Der Graaf, A. W. Hoes, and K. G. Moons, "Adjustment for continuous confounders: An example of how to prevent residual confounding," pp. 401–406, mar 2013.
- [133] P. O. Åstrand, "Quantification of exercise capability and evaluation of physical capacity in man," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 19, no. 1, pp. 51–67, 1976.
- [134] V. Jain and A. Bajaj, "Earthing and Protection against Shock and Lightning," in *Design of Electrical Installation*, 1993, ch. 8, pp. 317–351.
- [135] Joel J.P.C. Rodrigues, "Safety System Design Simulation for Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator using Electrode Contact Test," in *Emerging Communication Technologies for E-Health and Medicine*, 2012, ch. 11, pp. 144–154.
- [136] "Ambu® BlueSensor R," 2013. [Online]. Available: <https://www.ambu.com/products/cardiology/ecg-electrodes/product/ambu-bluesensor-r>
- [137] "BlueSensor M." [Online]. Available: <http://www.ambu.nl/nld/produkten/patient{.}monitoring{.}and{.}diagnostics/product/bluesensor{.}m-prod9069.aspx>

Appendices

A Transmuraal zorgpad klinimetrie

									
	Voor Opname	Eenmalig	Ontslag	Eenmalig	1 x per week	1x per 3 weken	1 x per 4 weken vanaf FAC \geq 3	Ontslag (klaar)	3 maanden ongeacht of de patiënt in het verpleeghuis of zgt is
Pre-fracture mobility score	✓		✓					✓	✓
FAC			✓		✓			✓	✓
Katz-ADL	✓		✓					✓	✓
Barthel index						✓*niet volledig		✓*Volledig	✓*volledig
TUG							✓	✓	✓
10MLT							✓	✓	✓
Charlson comorbidity index		✓							
SNAQ (ziekenhuis)		✓							
SNAQrc (verpleeghuis)				✓					
MMSE				✓					
Woonsituatie	✓		✓						✓

B Protocol experiment 2

B.1 Achtergrond

Binnen het Centrum voor Geriatrische Traumatologie (CvGT) van Ziekenhuisgroep Twente (ZGT) is een project opgezet genaamd “Up&Go na een heupfractuur”. Dit project is gericht op kwetsbare ouderen revaliderend van een heupfractuur. Het grote doel is om een patiënt-specifieke behandeling aan te bieden om een snelle revalidatie en volledig herstel te bevorderen. Een deelproject hiervan is het monitoren van het herstel aan de hand van de hartslagvariabiliteit (HRV). Voor ons MDO zijn wij betrokken bij dit deelproject. Wij kunnen echter niet meten aan kwetsbare ouderen revaliderend van een heupfractuur en daarom zullen wij een soortgelijke situatie waarin de ouderen zich bevinden nabootsen. Uit de praktijkervaring is in gesprekken met specialisten en patiënten gebleken dat ouderen die revalideren van een heupfractuur inspanning en stress ervaren. De ouderen zijn door de operatie en het revalideren uitgeput, waardoor alles wat zij doen veel inspanning kost. De stress die de ouderen ervaren komt voort uit post-operatieve pijn, onrust die vaak gepaard gaat met delier en onzekerheid in hun lichaam waardoor ze angst om te vallen ervaren. Tijdens revalidatie ervaren de ouderen een combinatie van de inspanning en stress. Met ons MDO zullen wij daarom de HRV in een situatie van stress en inspanning gaan onderzoeken bij onszelf.

B.1.1 Keuze experiment

Om de fysieke inspanning die ouderen ervaren na te bootsen is er gekozen voor een submaximale fietstest. Door deze submaximaaltest zullen wij ook in een uitgeputte staat komen en zullen we daarmee de uitputting van ouderen tijdens inspanning nabootsen. Er is gekozen geen maximaaltest te doen, omdat ouderen ook niet tot het maximale inspanningsniveau zullen gaan. Om de stress die ouderen ervaren na te bootsen, is er gekozen voor een pijnprikkel door middel van een elektrische stimulus. In eerste instantie wilden we een cognitieve test uitvoeren om stress bij ons op te wekken, maar mocht een rekensom bijvoorbeeld niet goed worden gemaakt, heeft dit geen consequenties tot gevolg. Ouderen ervaren daarentegen wel een consequentie wanneer ze bijvoorbeeld een fysieke taak niet goed uitvoeren. Zij hebben dan namelijk een grote kans om te vallen. Juist deze onzekerheid zorgt voor ouderen voor continue angst. Deze ouderen weten niet wanneer en of ze gaan vallen en deze voortdurende onzekerheid willen we proberen te simuleren door een onverwachte pijnprikkel toe te dienen. Doordat je niet weet of een onverwachte prikkel kan plaatsvinden, zal er continue stress zijn in je lichaam en ben je alert dat het kan gebeuren. Dit zal mentale stress veroorzaken. Door gesprekken met een fysiotherapeut in het ziekenhuis werd ook bevestigd dat een elektrische stimulus wel een goede stressor was om stress na te bootsen. Een cognitieve test zou het gevoel van de ouderen niet nabootsen, omdat het een hele andere stressor is dan zij ervaren na een operatie. Tijdens de stress metingen met een elektrische stimulus zal er geen gebruik gemaakt worden van een cognitieve test, want dan kan er geen onderscheid worden gemaakt of stress wordt veroorzaakt door mentale taken of de stress dat er een prikkel kan komen. Anders zou je twee metingen moeten doen: één met cognitieve test en één met pijnprikkel. Daarnaast zal een cognitieve test bij de stimulus voor afleiding zorgen en wordt er niet gefocust op de stimulus. Dit kan de stress voor de stimulus dan verminderen. Om de situatie waarin ouderen zowel stress als inspanning ervaring na te bootsen zullen de elektrische stimulus en de submaximaaltest gecombineerd worden.

B.1.2 Metingen tijdens het experiment

De HRV zal bepaald worden bij stress, fysieke inspanning en fysieke inspanning met stress en daarnaast zal er ook bij rust de HRV gemeten worden. De HRV bij stress, fysieke inspanning en fysieke inspanning met stress zal vergeleken worden de rustsituatie. Daarnaast zal de HRV bij stress, inspanning en inspanning met stress ook onderling vergeleken worden. Om het effect van fysieke inspanning op de HRV en het effect van de combinatie van fysieke inspanning en stress op de HRV te kunnen vergelijken, moet er tijdens beide toestanden een vergelijkbaar inspanningsniveau zijn. Dit kan bereikt worden met een steady state inspanningsniveau tijdens een submaximale test. De steady state is gedefinieerd als de staat waarin de respiratoire zuurstofopname gelijk is aan de metabole zuurstofconsumptie.[25] Het duurt minimaal 3 minuten voordat deze steady state bereikt is.[133] Stressoren tijdens het experiment Het experiment bevat een cognitieve en fysieke stressor. De cognitieve stressor veroorzaakt stress doordat je niet weet wanneer en of de prikkel gaat komen. De fysieke stressor veroorzaakt een stressreactie die wordt geïnduceerd wanneer de prikkel gegeven wordt. Er zijn drie fases tijdens het experiment. In de pre-stimulus fase kunnen de proefpersonen een prikkel verwachten op een onverwacht moment. In deze fase wordt er een cognitieve stress geïnduceerd. In de acute post-stimulus fase reageert het lichaam op de nociceptieve stimulus, dit is de nociceptieve stress respons. In de return to baseline fase gaat het lichaam weer terug naar een staat van baseline fysiologische activiteit. Er wordt verwacht dat de cognitieve stress in de pre-stimulus fase vergelijkbaar is met de stress die kwetsbare ouderen na een heupfractuur ervaren.[110]

B.1.3 Ethische aspecten

Een pijnprikkel mag alleen worden toegediend als alle proefpersonen toestemming geven en een informed consent is getekend. Daarnaast moet er voor alle proefpersonen toestemming gegeven worden voor de submaximale fietstest.

B.1.4 Exclusie criteria

Tijdens het experiment verwachten wij geen bijwerkingen van de pijnprikkel die wordt toegediend met een elektrische stimulus. De exclusiecriteria die werden gehandhaafd bij een onderzoek naar het meten van de pijndrempel (onderzoeksgroep van meneer Buitenweg), zullen wij ook meenemen bij ons experiment. Dit is weergegeven in Figuur 15 Volgens deze criteria voldoen wij om deel te nemen aan het onderzoek.

- 4.2. INCLUSION CRITERIA**
- A signed, written informed consent;
 - Age between 18 and 40.
- 4.3. EXCLUSION CRITERIA**
- Participant's refusal during the study;
 - Skin problems at the site of the pain sensitivity measurement;
 - Language problems;
 - Diabetes;
 - Implanted stimulation device;
 - Pregnancy;
 - Pain complaints at the time of the experiment;
 - A medical history of chronic pain;
 - Unable to undergo pain sensitivity measurement.
 - Visual impairment (visual aid is allowed)
 - Cardiac arrhythmias
 - Heart valve defects
 - Heart muscle diseases
 - Open wound on the hand that will be immersed.

Figuur 15: Inclusie- en exclusiecriteria van onderzoek aan pijndrempel op Universiteit Twente.[55]

B.1.5 Veiligheidsmaatregelen

Om de veiligheid tijdens het experiment te waarborgen, zal tijdens het toedienen van de pijnprikkels continu een BHV'er aanwezig zijn. Daarnaast zal tijdens het toedienen van de prikkels op de fiets aan beide kanten van de fietsende proefpersoon iemand naast staan, die degene op kan vangen mocht hij vallen of schrikken van de prikkel. Ook zullen er valmatten naast de fiets komen te liggen. Er bestaat een kans op flauwvallen gedurende het experiment, dit kan gebeuren als de elektrische stimuli dichtbij het hoofd zijn. Om deze reden zullen wij de stimuli toedienen bij de onderarm. Wij verwachten echter dat de kans op vallen en flauwvallen zeer klein is. Mocht het toch gebeuren dat er iemand flauwvalt, zijn er twee personen en vier valmatten die de persoon kunnen tegenhouden voor een pijnlijke val. Bij een stroomsterkte vanaf 50 mA bestaat er een kans op fibrillatie van het hart. Vanaf 100 mA kan er onherstelbare schade optreden aan het lichaam, zoals brandwonden of ademhalingsstilstand.[134] Doordat er tijdens het experiment een maximum van 9 mA gebruikt zal worden, is de kans op deze complicaties nihil.

B.1.6 Intensiteit van de stimulus

Om de intensiteit te bepalen van de stimulus die toegediend wordt, wordt vooraf een proefmeting bij ieder proefpersoon gedaan met meneer Buitenweg op de Universiteit Twente. De intensiteit zal per proefpersoon apart worden bepaald doordat de gewaarwording afhankelijk is van de vetlaag van de arm en de pijndrempel.[59][60] De intensiteit zal verhoogd worden bij ieder proefpersoon totdat de intensiteit een onplezierige prikkel aangeeft waarbij je tegenop ziet de elektrische stimulus te ontvangen, maar nog geen sprake is van echte pijngevoelens. Deze proefmeting zal gedaan worden in rust. Dit zal vervolgens worden genoteerd in Tabel 18.

Tabel 18: Intensiteit elektrische stimuli

	Intensiteit van elektrische stimulus
Proefpersoon 1	9,0 mA met Blue sensor R
Proefpersoon 2	9,0 mA met Blue sensor R
Proefpersoon 3	8,5 mA met Blue sensor R
Proefpersoon 4	7,5 mA met blue sensor M

De veiligheidsstandaard voor elektrotherapeutische simulator apparaten wordt vermeld in de IEC 601-2-10. Hierin is beschreven dat de maximale effectieve stroomdichtheid die geaccepteerd wordt bij elektrotherapeutische apparaten 2 mA/cm^2 R.M.S. (effectieve waarde) is.[135] Vervolgens is met formule (5) de effectieve stroomsterkte berekend die tijdens het experiment gebruikt is. De pulsen zijn met 100 Hz gedurende 1 seconde toegediend. Het interpuls interval was 10 ms en de pulsbreedte 210 microseconde. De puls stond dus 5% van de tijd aan.

$$I_{\text{eff}} = \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T (I \cdot 0,05 \cdot \frac{1}{100} \cdot T)^2 dT} \quad (5)$$

Vervolgens is de effectieve stroomsterkte berekend door de oppervlakte van de elektrode. Er is bepaald of deze waarde kleiner is dan $2\text{mA}/\text{cm}^2$ de IEC 601-2-10. Bij drie proefpersonen is er gebruik gemaakt van elektroden van Ambu® BlueSensor R die beschikbaar zijn op de Universiteit Twente. Deze elektroden hebben een oppervlakte van $2,54\text{ cm}^2$ waar stroom doorheen gaat.[136] Bij de drie proefpersonen is een maximale stroomsterkte van 9 mA gebruikt. Uit Formule (5) blijkt de effectieve stroomsterkte hierbij $0,14\text{ mA}$ te zijn. Vervolgens is dit gedeeld door de oppervlakte van $2,54\text{ cm}^2$ en komt een waarde van $0,06\text{ mA}/\text{cm}^2$. Bij één proefpersoon is er gebruik gemaakt van elektroden van Ambu® BlueSensor M die beschikbaar is op de Universiteit Twente.[137] Deze elektrode heeft een oppervlakte van $1,54\text{ cm}^2$ waar stroom doorheen gaat. Bij de Ambu® BlueSensor M is een maximale stroomsterkte van $7,5\text{ mA}$ gebruikt. Uit Formule (5) blijkt de effectieve stroomsterkte $0,19\text{ mA}$ te zijn. Vervolgens is dit gedeeld door de oppervlakte van $1,54\text{ cm}^2$ en komt er een waarde van $0,08\text{ mA}/\text{cm}^2$. Bij alle elektroden wordt er dus onder de $2\text{mA}/\text{cm}^2$ gebleven en voldoet het volgens de standaard IEC 601-2-10. Bij een stroomsterkte van $0,02\text{ A}$ en voltage van 100 V is er geen kans op brandwonden of schade.[134] Doordat er in het experiment onder deze waarden wordt gebleven, zal er geen schade aan het lichaam optreden.

B.1.7 Hoeveelheid van de stimuli

Tijdens het experiment zullen er maximaal 7 stimuli worden toegediend per stresstest per proefpersoon. Een stimulus duurt één seconde waarin meerdere korte pulsen van $0,5\text{ ms}$ worden afgewisseld met rustperiodes van 10 ms . Uit een eerder onderzoek is gebleken dat de fysische reactie van het lichaam als gevolg van de stimulus nog 15 seconden na het toedienen zichtbaar is in de EMG activiteit.[110] Er wordt verwacht dat dit de stimuli daarom ook maximaal 15 seconden invloed hebben op de hartslag en daarmee de HRV. Omdat alleen de cognitieve stress van belang is, zullen deze 15 seconden post stimulus uiteindelijk uit de data gefilterd worden. Om ervoor te zorgen dat we minimaal 3 minuten aan data over te houden, is het maximum aantal stimuli 7 . Er zal minimaal 20 seconden tussen twee opeenvolgende stimuli zitten. De tijden waarop de stimuli worden gegeven zijn vooraf bepaald zodat de persoon die de stimuli gaat toedienen deze tijden van tevoren weet. Hiermee voorkomen we dat er op het laatste moment beslissingen genomen moeten worden die tot een gevaarlijke situatie kunnen leiden. Rekening houdend met de gegeven criteria zijn de tijden willekeurig bepaald.

B.1.8 Subjectieve ervaringen

Er is een kans dat er sprake zal zijn van een gewenningseffect op de stimuli. We verwachten dat de kans hierop klein is, maar als het toch gebeurt is het goed om het mee te nemen in de discussie. Om dit mee te kunnen nemen als discussiepunt zal er achteraf aan de proefpersonen gevraagd worden of er aan het begin van de stresstest meer stress en onzekerheid werd ervaren dan aan het einde van de stresstest. Wanneer dit het geval is, zal er gevraagd worden vanaf wanneer er minder stress aanwezig was en of dit afbouwend was.

Ten slotte zal er ook aan de proefpersoon worden gevraagd of de stress tijdens rust of stress tijdens inspanning daadwerkelijk anders ervaren werd. Dit zou gebruikt kunnen worden als er uit de analyse onverwachte resultaten zullen komen.

B.2 Procedure

Voorafgaand aan de stresstest en de submaximale fietstest is er een rustperiode van 15 minuten in een zittende houding, waarbij in de laatste 5 minuten de hartslag en RR-intervallen gemeten worden met de Zephyr TM HxM BT. De gemiddelde hartslag in rust zal genoteerd worden, zodat deze op een later moment in het experiment makkelijk gebruikt kan worden. Na rust zal er een stresstest plaatsvinden om de hartslag en RR-intervallen tijdens stress te meten. De stresstest zal 5 minuten duren. Gedurende deze 5 minuten zullen er op voor de proefpersoon maximaal zeven onbekende momenten elektrische stimulaties met een intensiteit zoals weergegeven in Tabel 18 gedurende 1 seconde toegediend worden met de AmbuStim PT. De AmbuStim PT zal via elektroden bevestigd worden op de huid. In Figuur 16 is de AmbuStim PT weergegeven. Er worden twee elektrodes geplakt op de onderarm. De stimuli worden toegediend op de tijdstippen welke, die blind blijven voor de proefpersonen. Na de stresstest zal er wederom een rustperiode van 15 minuten in een zittende houding plaatsvinden, waarbij eveneens de laatste 5 minuten een meting plaatsvindt. Wanneer de hartslag vergelijkbaar is met de hartslag tijdens de eerste rustmeting, zal de submaximale inspanningstest worden uitgevoerd. Wanneer deze niet vergelijkbaar zijn, zal er gedurende langere tijd rust gehouden worden tot deze vergelijkbaar zijn. De hartslag is vergelijkbaar wanneer er maximaal vijf slagen per minuut afwijking is in de gemiddelde hartslag in rust.

Na de rustperiode zal er een fietstest worden gedaan op submaximaal niveau. Deze inspanningstest bestaat allereerst uit een warming-up van 3 minuten op een load van 30 Watt . Het wattage wordt daarna verhoogd tot een niveau waarop er op 50% van de hartslagreserve gefietst wordt. Dit wattage is vooraf bepaald in een proefmeting. De hartslagreserve wordt bepaald uit de formule van Karvonen. Er wordt vanuit gegaan dat de maximale hartslag $220 - \text{leeftijd}$ is. Op het wattage zal gefietst worden tot de steady state van hartslag bereikt is. Binnen 4 tot 7 minuten zal de steady state hartslag bereikt worden als er minder dan vijf slagen per minuut verschil zit in de hartslag. Wanneer deze steady state is bereikt, zal gedurende 5 minuten de hartslag en RR-intervallen gemeten worden tijdens inspanning. Vervolgens worden de hartslag en RR-intervallen gedurende 5 minuten in steady



Figuur 16: De AmbuStim PT [55]

state gemeten tijdens fysieke inspanning met stress. Hierbij wordt dezelfde stresstest als in rustsituatie gedaan. De stimuli worden op andere momenten toegediend volgens Tabel 19. Na de stresstest wordt er nog 3 minuten uitgefietst op een workload van 30 Watt. Zowel tijdens de warming-up als tijdens de steady state wordt er gefietst met een cadans van 60 rpm. Om deze cadans te handhaven, wordt een metronoom gebruikt. De proefpersonen ondergaan twaalf uur voor het experiment geen zware inspanning. Ook worden er geen cafeinehoudende dranken en alcohol gedronken, omdat dit mogelijk de resultaten van de experimenten beïnvloedt. Gedurende het gehele experiment zullen continu de HR en de RR-intervallen gemeten worden. De data uit de specifiek benoemde periodes zal uiteindelijk gebruikt worden. In Tabel 19 is een tijdsverzicht van het experiment te vinden.

Tabel 19: Tijdschema

	Duur	Parameter die wordt gemeten
Rust	5 minuten	-
Hartslag meten	5 minuten	HR
Stress test	5 minuten	HR en HRV
Rust	5 minuten	-
Hartslag meten, persoon 3 vragen of HR zelfde is	5 minuten	HR
Infietsen (30 Watt)	3 minuten	-
Test wattage tot steady state proefpersoon 4: 90 Watt Proefpersoon 1: 110 Watt Proefpersoon 2: 100 Watt Proefpersoon 3: 120 Watt	3 minuten, zo nodig langer	-
Steady state inspanning	5 minuten	HR en HRV
Steady state stress test	5 minuten	HR en HRV
Uitfietsen (30 Watt)	3 minuten	

B.3 Taakverdeling tijdens de experimenten

Tijdens de experimenten wordt de volgende taakverdeling gehandhaafd.

B.3.1 Hartslag in rust

- **Persoon 1** Houdt de tijd met een stopwatch in de gaten. Markeert de tijdsperiodes uit Tabel 19.
- **Persoon 2** Noteert het daadwerkelijke tijdstip waarop de meting plaatsvindt (dit ivm uitlezen Zephyr TM HxM BT data).
- **Persoon 3** Noteert de gemiddelde hartslag in de twee rustperiodes.
- **Proefpersoon** Zit rustig in een stoel aan een tafel.

B.3.2 Stresstest in rust

Tijdens de stresstest in rust hebben de personen en proefpersoon de volgende taken:

- **Persoon 1** Markeert de periodes die zijn aangegeven in Tabel 19 en houdt dit met de stopwatch bij. Persoon 1 vertelt hardop wanneer rust is afgelopen/stress is begonnen en wanneer stress afgelopen is/rust is begonnen, zodat persoon 2 het kan noteren en de proefpersoon het weet. Voorafgaand aan de stresstest wordt door persoon 1 benadrukt dat de proefpersoon moet denken aan de prikkel die gaat komen. Ook vertelt persoon 1 de stroomsterkte en de pulsduur. Wanneer de stresstest is begonnen, geeft persoon 1 de prikkels op de vastgestelde tijdstippen. Ook zal persoon 1 op het moment van het geven van de stimuli op de stopwatch de precieze tijd vastleggen door middel van de functie rondetijden.
- **Persoon 2** Noteert de daadwerkelijke tijdstippen waarop de periodes plaatsvinden wanneer persoon 1 dit aangeeft (i.v.m. het uitlezen van de Zephyr TM HxM BT). Dit wordt op de seconde gedaan. Dit kan ingevuld worden in Tabel 19.
- **Proefpersoon** Zit rustig in een stoel aan een tafel met één arm op tafel waar de elektroden worden geplaatst. Zij zal denken aan de prikkel die zal volgen.

B.3.3 Stress tijdens fysieke inspanning

Tijdens de stresstest tijdens de fysieke inspanning hebben de personen en proefpersonen de volgende taken:

- **Persoon 1** Tijdens de gecombineerde stress en fysieke inspanning zal persoon 1 een stopwatch bijhouden en hardop vertellen wanneer elke periode begint. Vraagt na 3 minuten inspanning op test-wattage aan persoon 3 of er al een steady state is. Als er een steady state is, geeft persoon 1 aan dat de inspanningstest start. Na 5 minuten inspanning in de steady state geeft hij aan dat de stress test begint. Er zal aan de proefpersoon gevraagd worden actief aan de stimuli te denken. Nadat dit gevraagd is zal persoon 1 op de vastgestelde tijden de stimuli toedienen. De tijden en hoeveelheden van stimuli moeten vooraf in een tabel staan en mag alleen persoon 1 zien. Persoon 1 zal op het moment van het geven van de stimuli ook op de stopwatch de precieze tijd vastleggen door middel van de functie rondetijden. Persoon 1 moet achter een computer zitten en de proefpersoon mag persoon 1 niet zien.
- **Persoon 2** Wanneer persoon 1 gezegd heeft dat de periodes starten en eindigen, zal persoon 2 het tijdstip van de dag noteren in tabel 5. Dit wordt op de seconde gedaan. Persoon 2 staat tijdens het fietsen aan de linkerkant van de proefpersoon.
- **Persoon 3** Regelt het wattage en houdt cadans in de gaten. Persoon 3 houdt continu de HR in de gaten en bekijkt wanneer er sprake is van steady state. Persoon 3 vertelt dit dan hardop aan persoon 1. Als dit verteld is, gaat persoon 3 aan de rechterkant van de proefpersoon staan.
- **Proefpersoon** Zal op de fiets zitten met de handen stevig aan de handvatten en fietsen met een cadans van 60 rpm. Wanneer persoon 1 aangeeft dat de stresstest begint, zal er gedacht moeten worden aan de prikkel die zal komen.

C Subjectieve vragen experiment 2

- Ervaarde je al stress / zenuwen voor de stress test überhaupt begonnen was?
- Ervaarde je stress voor de prikkels tijdens de stresstest in rust?
- Ervaarde je stress / zenuwen tijdens de stress test in rust en voor de inspanningstest?
- Ervaarde je stress voor de prikkels tijdens de stresstest in inspanning?
- Zat er een verschil in stress ervaren tussen de stresstest in rust en stress test in inspanning?
- Was er aan het begin van de stress test meer / minder stress dan aan het einde of constante stress?
- Vanaf welke stimulus werd het minder / meer?

D Matlab-script Tijdsdomein

```

1 clear all
2 close all
3 clc
4
5 %% RRtoppen ruwe data inladen
6 Data= xlsread('ExperimentProefpersoon3.xlsx','C:D'); % C is kolom in excel met RR,
7     D is de kolom met labels
8 rtops = (Data(:,1)); %in miliseconde
9 labels = (Data(:,2));
10 truw=cumsum(rtops);
11 %figure
12 %plot(truw./a,rtops)
13 %title 'ruwe data RR'
14 %% input variabelen
15 label = 2; %label
16 w1 = 60; %lengte tijdvenster in sec
17 w2 = 10; %overlap tijdvenster in sec
18 a=1000; %correctiefactor tijdsas controle plotjes RR
19 c1=500; %ylim ondergrens controleplotjes RR
20 c2=1000; %ylim bovengrens controleplotjes RR
21 %% Label kiezen
22 [rtops2,label2] = find(labels == label); %label hier veranderen
23 rtopslabel= rtops(rtops2);
24 tlabel=cumsum(rtopslabel);
25 %figure
26 %plot(tlabel./a, rtopslabel);
27 %title 'Rtops met label nummer 1'
28
29 %% Filter RR tijden meer dan 50 % verandering
30 RR1=rtopslabel;
31 k = 1;
32 n=1;
33 while k>=n;
34     n=k;
35     gem=mean(RR1);
36     if k > length(RR1)-1;
37         break
38     end
39     if (((RR1(n+1)-RR1(n))/RR1(n) < -0.50)&& (abs(RR1(n)-gem)>abs(RR1(n+1)-gem))) |
40         (((RR1(n+1)-RR1(n))/RR1(n) > 0.5) && (abs(RR1(n)-gem)>abs(RR1(n+1)-gem)))); %
41         situatie 2 en situatie 4
42         RR1(n) = NaN;
43         nan = isnan(RR1);
44         RR1(nan) = [];
45     elseif (((RR1(n+1)-RR1(n))/RR1(n) < -0.50)&& (abs(RR1(n)-gem)<abs(RR1(n+1)-gem))) |
46             (((RR1(n+1)-RR1(n))/RR1(n) > 0.5) && (abs(RR1(n)-gem)<abs(RR1(n+1)-gem))))); %
47         %situatie 1 en situatie 3
48         RR1(n+1) = NaN;
49         nan = isnan(RR1);
50         RR1(nan) = [];
51     else
52         k=k+1;
53     end
54 end
55 t1=cumsum(RR1);
56 gatenaantal=length(rtopslabel)-length(RR1);%aantal waarden weggefilterd
57 %figure
58 %plot (t1./a,RR1)
59 %ylim ([0 3000])
60 %title 'Gefilterde RR met percentage'
61 %% Filteren RR tijden boven en ndergrens
62 RR=RR1;
63 changepoints =((RR)>1500) | ((RR)<300);
64 RR(changepoints) = [];
65 % Changepoints converteren naar double en van alle nullen NaN maken en grote van
66     het grootste gat bepalen
67 changepoints=double(changepoints);

```

```

68 changepoints(find(~changepoints))==NaN; %alle nullen worden nan
69 % Grote van het grootste gat bepalen
70 gatengrootste = max(diff(find([1, diff(changepoints'), 1])));
71 gatenaantal2=sum(changepoints(:) == 1); %aantal gefilterde waarden
72 gatenpercentage = (gatenaantal1+gatenaantal2)/length(rtopslabel) * 100; %
73     percentage uitgefilterde waarde
74 t = cumsum (RR);
75 %figure
76 %plot (t./a,RR)
77 %title 'gefilterde RR met grenzen'
78 %% Tijdsdomein methoden en tijdvenster
79 %for loop tijdsdomein
80 m=w1*1000; %lengte tijdvenster in miliseconden
81 n=w2*1000; %overlap/sprongen van het tijdvenster in miliseconden
82 d=1;
83
84 for i=1:n:max(t)- m;
85     b=find (t<i+m-1 & t>i-1);
86     RRTijdvenster=RR(b);
87
88 % Gemiddelde RR gedurende een tijdvenster
89 meanRRTijdvenster (d,:) = mean(RRTijdvenster);
90
91 % SDRR in miliseconden
92 %SDRR = std(rtops); %opzoeken wat in literatuur precies valt onder RR en NN (
93     meetfouten ook in RR meenemen?)
94 %als we deze willen moet daarvoor een apart loepje gemaakt worden.
95
96 % SDNN in miliseconden
97 SDNNTijdvenster(d,:) = std(RRTijdvenster);
98
99 % RMSSD
100 difference = abs(diff(RRTijdvenster));
101 RMSSDtijdvenster(d,:) = sqrt((sum(difference.^2))/(length(difference)-1));
102
103 % PNN50
104 alpha = 50;
105 NN50tijdvenster(d,:)= sum(abs(diff(RRTijdvenster)) >= alpha);
106 PNN50tijdvenster(d,:) = sum (abs(diff(RRTijdvenster)) >=alpha)/ length(diff(
107     RRTijdvenster))*100;
108
109 %gemiddelde tijd in een tijdvenster
110 tmeantijdvenstermili(d,:)=mean(t(b));
111
112 % veranderen d
113 tijdvensternummer (d,:)=d;
114 d=d+1;
115 clear RRTijdvenster
116 end
117 %gemiddelde HR gedurende een tijdvenster
118 meanHRTijdvenster = 60000./meanRRTijdvenster;
119 tmeantijdvenstersec=tmeantijdvenstermili/1000;
120 tmeantijdvenstermin=tmeantijdvenstersec/60;
121 %% Standaard deviatie en gemiddelde van tijdsintervallen tijdvenster
122 MeanSDNN = mean (SDNNTijdvenster);
123 SDRSDNN = std(SDNNTijdvenster);
124
125 MeanRMSSD = mean (RMSSDtijdvenster);
126 SDRMSSD = std(RMSSDtijdvenster);
127
128 MeanPNN50 = mean (PNN50tijdvenster);
129 SDPNN50 = std(PNN50tijdvenster);
130
131 MeanRR = mean (meanRRTijdvenster);
132 SDMeanRR= std(meanRRTijdvenster);
133
134 %% Controle plotjes
135 close all
136 figure
137 title 'Controle plotjes'
138
139 subplot(4,1,1)
140 plot((truw./a),rtops)
141 ylim ([c1 c2])
142 title 'Ruwe data RR'

```

```
144 subplot(4,1,2)
145 plot(tlabel./a, rtopslabel);
146 ylim ([c1 c2])
147 title 'Rtops met label nummer 1'
148
149
150
151 subplot(4,1,3)
152 plot (t1./a,RR1)
153 ylim ([c1 c2])
154 title 'Gefilterde RR met percentage'
155
156 subplot(4,1,4)
157 plot (t./a,RR)
158 ylim ([c1 c2])
159 title 'Gefilterde RR met grenzen (Uiteindelijke RR)'
160
161 %% Maten tegenover tijdvenster
162 figure
163 subplot(3,1,1)
164 plot(tmeantijdvenstermili./a,SDNNtijdvenster);
165 title 'verandering SDNN over de tijd'
166 subplot(3,1,2)
167 plot(tmeantijdvenstermili./a,RMSSDtijdvenster);
168 title 'verandering RMSSD over de tijd'
169 subplot(3,1,3)
170 plot(tmeantijdvenstermili./a,PNN50tijdvenster);
171 title 'verandering PNN50 over de tijd'
172
173 %% Tabellen maken
174 T1 = table(MeanSDNN,MeanRMSSD,MeanPNN50,MeanRR,SDSDNN,SDRMSSD, SDPNN50, SDMeanRR,
            gatenpercentage);
175 T1= rows2vars((T1));
176 T2=table(tijdvensternummer, tmeantijdvenstersec, SDNNtijdvenster, RMSSDtijdvenster
            , PNN50tijdvenster, meanRRtijdvenster);
177 T3=table(t./a, RR);
```

E Matlab-script Frequentiedomein

```

1 clear all
2 close all
3 clc
4
5 %% Inladen van ruwe data
6 Data= xlsread('Frequentiedataslapen.xlsx','C:D'); % C is kolom in excel met RR, D
7     is de kolom met labels
8 rtopsmili = (Data(:,1));
9 labels = (Data(:,2));
10 rtopsrw=rtopsmili./1000; %R tops in seconde
11 truw=cumsum(rtopsrw);
12
13 figure
14 plot(truw , rtopsrw)
15 title 'ruwe data RR'
16
17 %% Filteren van RR toppen
18 changepoints =((rtopsrw)>1.500) | ((rtopsrw)<0.300);
19 rtopsrw(changepoints) = [];
20
21 rtops = rtopsrw;
22 t = cumsum (rtops);
23
24 %% Resamplen van Rtoppen
25 mytimeserie = timeseries(rtops', t');
26 tmin = t(1);
27 tmax = t(end);
28 fs = 4;
29 tnew = tmin:1/fs:tmax;
30 resamplesRR = resample(mytimeserie ,tnew , 'zoh');
31 T = resamplesRR.Time;
32 rr = resamplesRR.Data;
33 RR = rr(1,[1:length(rr)]);
34 figure();
35 plot(T,RR);
36 title('RR');
37
38 %% Maken van spectrogram
39 figure();
40 spectrogram(RR,600,300,[],4,'yaxis','MinThreshold',-60);
41 colormap jet
42 rotate3d on;
43 ylim ([0 0.5]);
44 title 'Spectrogram RRintervallen, experiment 1,nacht,proefpersoon 1'
45 saveas(gcf,'Experiment natuurlijke variatie nacht.png');
46 saveas(gcf,'Experiment natuurlijke variatie nacht.jpg');

```

F Gemiddelden en standaarddeviaties HRV-parameters in het tijdsdomein experiment 2

Tabel 20: Gemiddelde (Gem) en standaarddeviatie (std) van de SDNN in experiment 2 voor verschillende situaties per proefpersoon

SDNN (ms)	Proefpersoon 1 Gem (std)	Proefpersoon 2 Gem (Std)	Proefpersoon 3 Gem (Std)	Proefpersoon 4 Gem (Std)
Rust	45,93 (7,11)	67,62 (11,37)	115,50 (23,18)	60,53(6,48)
Stress	42,52 (4,03)	66,89 (8,61)	91,86 (12,87)	45,65 (4,72)
Inspanning	10,5 (3,13)	6,48 (1,50)	13,28 (2,97)	6,07 (0,76)
Inspanning + Stress	5,36 (0,91)	7,59 (1,72)	12,26 (3,37)	5,89 (2,77)

Tabel 21: Gemiddeldes (Gem) en standaarddeviaties (Std) van de RMSSD in experiment 2 voor verschillende situaties

RMSSD (ms)	Proefpersoon 1 Gem (std)	Proefpersoon 2 Gem (std)	Proefpersoon 3 Gem (std)	Proefpersoon 4 Gem (std)
Rust	35,81 (3,66)	73,15 (12,29)	113,53 (9,66)	41,65 (4,40)
Stress	39,46 (3,69)	51,65 (4,82)	85,71 (8,77)	47,26 (6,83)
Inspanning	6,52 (4,84)	3,42 (0,19)	7,06 (0,76)	3,89 (0,21)
Inspanning + stress	3,38 (0,26)	3,77 (0,77)	6,19 (0,65)	4,06 (0,10)

Tabel 22: Gemiddelde en standaarddeviatie van de PNN50 in experiment 2 voor verschillende situaties

pNN50 (%)	Proefpersoon 1 Gem (std)	Proefpersoon 2 Gem (std)	Proefpersoon 3 Gem (std)	Proefpersoon 4 Gem (std)
Rust	13,32 (4,36)	49,02 (6,70)	68,16 (5,99)	22,67 (3,97)
Stress	19,66 (4,39)	29,80 (5,66)	56,61 (8,80)	34,24 (9,79)
Inspanning	0,25 (0,56)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inspanning + stress	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)