

東海大學統計學系研究所

碩士論文

指導教授：劉家頤 博士

心跳間隔時間之條件分析  
—以自主神經受損者之心跳為例

研究生：張靜玫 撰

中華民國九十八年一月

## 摘要

本研究以心搏研究為主題，藉由兩組實證資料，正常人和自主神經受損病人的心搏資料，嘗試以條件式方法作為判斷的依據並對其結果進行評估。

我們假設人類的心跳間隔時間服從與歷史有關的逆高斯模型，加上所收集的兩組實證心搏資料，將心跳間隔時間以條件式方法重新排列整理後，形成獨立的隨機變數，使原本與歷史有關的逆高斯模型簡化成再生逆高斯模型，因此我們使用局部最大概似估計法及格子點搜尋法來進行估計，並且以條件式間隔時間配適出資料模式，將估計的參數值以線性迴歸與變異數的方法分析，進而評估實證結果。

在實證分析中，我們分為原始心搏資料分析和條件式間隔時間之實證分析兩種，分別對兩種心搏資料進行統計分析，藉此區分正常人和自主神經受損病人之不同。

關鍵字：心搏、自主神經病變、點過程、逆高斯模型、局部最大概似估計法。

## 謝 辭

回憶起這三年半的研究所求學過程，對我而言是這輩子最深刻的磨練。在大學以前的求學，我總是認為只要努力沒有什麼做不到。直到進入研究所，加上本身從財稅跨系到統計系就讀，讓我遇到極大挫折，自己的努力並不能代表一切，原本那股信念、自信已消失、毀滅。常常問自己，這樣的決定值得嗎？身心折磨之下得到的是什麼？如果再重新選擇，我依然會選擇這段歷程，因為我得到的是，就算身陷困境也要勇敢面對，自己的努力還要加上許多人協力相助才能成功。其中最大的收獲是對身體的頓悟，想要全力衝刺也要有健康的身體來支撐，所以我認為，凡事唯有健康的身心才能永續流長，在此共勉之。

感謝劉家頤老師在論文撰寫期間的悉心教導與督促，使我受益良多且順利完成論文，此份師恩將銘記於心並在此表達我最誠摯的謝意與感激。而在口試期間，要特別感謝林正祥老師及洪明欽老師，於百忙中詳加審閱及提供寶貴意見，使論文內容更加趨於完善。另外感謝魏文翔老師，您的親切笑容讓人充滿希望。

想要感謝的人很多，千言萬語也無法表達心中滿腔的感恩與感動。所有給我鼓勵、關心、磨練、挫折的人，在此由衷的感謝，祝福你們。

最後，要感謝我的父母，謝謝你們辛苦的付出與支持，讓我在毫無負擔的情況下能順利完成學業。謹以此論文獻給我的家人、朋友、師長及曾經幫助我的人，以感謝你們無盡的關心與協助。

張靜玫 謹致

民國九十八年一月

## 目 錄

第一章 緒論.....	1
第一節 研究背景與目的.....	1
第二節 研究流程.....	3
第三節 自主神經系統.....	4
第四節 糖尿病與自主神經病變.....	6
第五節 心臟概述.....	7
第六節 心搏間距變化的測定原理與方法.....	8
第二章 研究背景.....	10
第一節 點過程分析.....	10
一、簡述隨機點過程.....	10
二、卜瓦松過程.....	11
三、同質卜瓦松過程.....	12
四、非同質卜瓦松過程.....	13
五、再生過程.....	13
六、自我激發過程.....	14
七、時間序列與穩定型隨機過程.....	14
第三章 研究設計.....	15
第一節 條件式間隔時間.....	15
第二節 心跳間隔時間的機率模型.....	16
第三節 局部最大似估計法.....	17
第四章 實證分析.....	21
第一節 資料型態說明.....	21
第二節 原始心搏資料分析.....	23
一、歷時1個小時的R-R間隔時間圖.....	23
二、休息10分鐘的心搏資料分析.....	25
第三節 條件式間隔時間之實證分析.....	27
一、條件式間隔時間之一般統計分析.....	27
二、條件式間隔時間之估計結果.....	30
三、條件式間隔時間之迴歸與變異數分析.....	30
第五章 結論.....	35
第一節 結論.....	35
一、原始心搏資料分析.....	35

(一)歷時1個小時的R-R間隔時間圖.....	35
(二)休息10分鐘的R-R間隔之一般統計判別指標.....	35
二、條件式間隔時間之實證分析.....	35
(一)條件式間隔時間之一般統計分析.....	35
(二)條件式間隔時間之估計結果.....	36
(三)條件式間隔時間之迴歸與變異數分析.....	36
第二節 後續研究方向.....	36
參考文獻.....	38
附表一：正常人的條件式間隔時間直方圖.....	40
附表二：非正常人的條件式間隔時間直方圖.....	43
圖一：人類神經系統的基本架構.....	4
圖二：R波及R-R間隔.....	8
圖三：事件發生之間隔時間序列 $\{\tau_i\}$ .....	11
圖四：條件式排序方法示意圖.....	16
圖五：心跳發生之時間序列.....	18
圖六：局部最大概似估計法.....	19
圖七：格子點搜尋圖.....	20
表一：自主神經的作用.....	5
表二：實證對象資料代號.....	22
表三：正常人的R-R間隔時間圖.....	23
表四：非正常人的R-R間隔時間圖.....	24
表五：休息10分鐘的一般統計判別指標之比較.....	25
表六：正常人休息10分鐘的直方圖.....	26
表七：非正常人休息10分鐘的直方圖.....	26
表八：正常人條件式間隔時間之一般統計分析.....	27
表九：非正常人條件式間隔時間之一般統計分析.....	29
表十：N1050515之適缺性檢定.....	31
表十一：正常人條件式間隔時間之估計結果.....	31
表十二：非正常人條件式間隔時間之估計結果.....	32
表十三：正常人條件式間隔時間之迴歸分析.....	33
表十四：非正常人條件式間隔時間之迴歸與變異數分析.....	34

# 第一章 緒論

## 第一節 研究背景與目的 [ 6, 12 ]

人類身體的內臟器官，如心臟、胃和腸，都是受自主神經系統（autonomic nervous system）所調控的。自主神經系統是周邊神經系統的一部份，它控制體腔內許多的器官和肌肉。在生理上，自主神經是由交感神經分系及副交感神經分系所組成，大部分的器官同時接受交感神經及副交感神經支配，且兩者的作用是相互制衡的，其中一個為促進性，另一個則為抑制性。它掌控了心臟血管循環系統、呼吸系統、消化系統、泌尿生殖系統、甚至內分泌系統，這些系統的協調可因身體內在的需要而自行調整，也受外在環境與中樞神經的調控。

而神經系統自我協調控制的異常，舉凡頭暈、口乾、消化不良、心悸、性功能異常、排尿困難等等，都屬於這種系統之病變。因此在糖尿病所有併發症中，我們所關切的是糖尿病自主神經病變（diabetic autonomic neuropathy）的患者，自主神經病變患者其症狀會反應在心搏上，現今有許多的臨床測試[12]，利用心搏分析[13, 14]作為自主神經病變的診斷依據。

諸如測量心搏率對於乏氏動作（Valsalva maneuver）或站立的反應。於兩種測試中，病人須接受心電圖檢查評估心搏率。在前一種測試中，病人口含接頭與血壓計相連，開始吹氣時壓力盡可能維持在 5.3kPa（40mmHg）15 分鐘。此測試實行三次，每次休息 1 分鐘。在正常狀態下，心搏率於乏氏動作操作時會加速；因此，在乏氏動作放鬆之後兩心跳之間最長間隔與乏氏動作操作時兩心跳之間最短間隔的比率應該大於 1.2。然而在自主神經病變侵襲副交感神經系統的病人，這比率是小於 1.1。同樣地，在起身之後第三十次心跳與第十五次心跳的比率應該大於 1.0。而在糖尿病自主神經病變的病人則是小於 1.0。

因此，認識糖尿病神經病變的臨床表現，探討心搏間距變化等測定的臨床意義，並採取診斷和防治措施，必將能防治糖尿病慢性併發症的發生發展，從而對

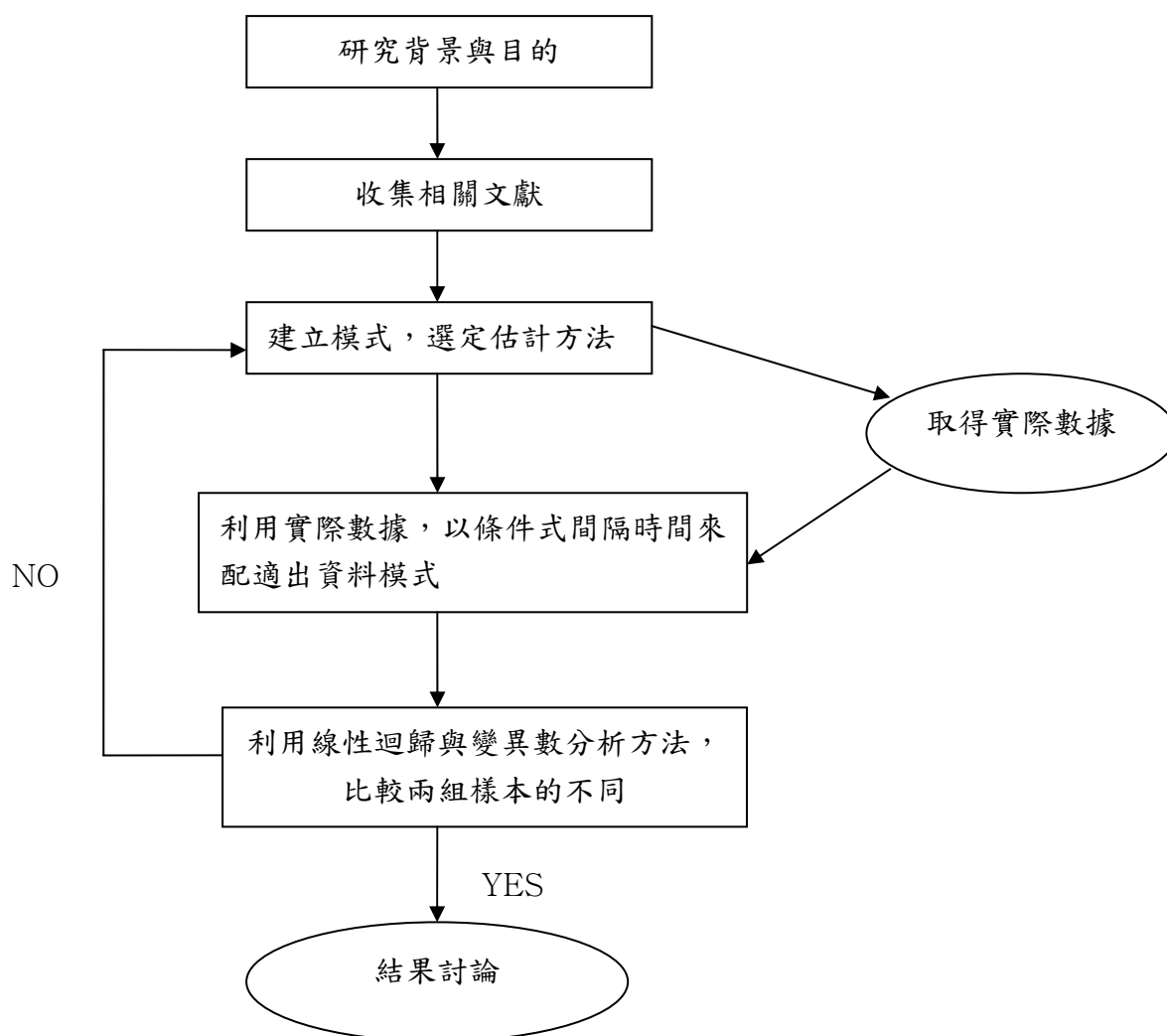
延長糖尿病病人的壽命起積極作用。

藉此，本研究以脈搏(pulse)研究為主題，脈波的律動是由心搏(heartbeat)直接造成的，藉由正常人與糖尿病自主神經病變病人的心搏資料，在實證分析中選取的樣本分為正常人(自主神經功能正常之受測者)及自主神經病變糖尿病病人兩組，利用各種統計判斷指標來分析，判別正常人及自主神經病變糖尿病病人的不同，以提供不同的方式來判斷受測者是否患有自主神經病變的參考依據。

## 第二節 研究流程

本研究在參考有關心搏分析的相關文獻後，以 Barbieri et al, 2005, 所提出心跳間隔時間服從與歷史有關的逆高斯模型 (history-dependent inverse Gaussian; HDIG), 加上所收集的兩組實證心搏資料, 將心跳間隔時間以條件式方法重新排列整理後, 形成獨立的隨機變數, 表示每一個間隔時間彼此並無關係, 使原本與歷史有關的逆高斯模型簡化成再生逆高斯模型 (renewal inverse Gaussian; RIG)。

最後以條件式間隔時間配適出資料模式, 而將估計的參數值以線性迴歸與變異數方法分析, 進而評估實證結果, 得以區分正常人和自主神經病變病人的心跳間隔時間型態之不同。研究流程如下列所示。

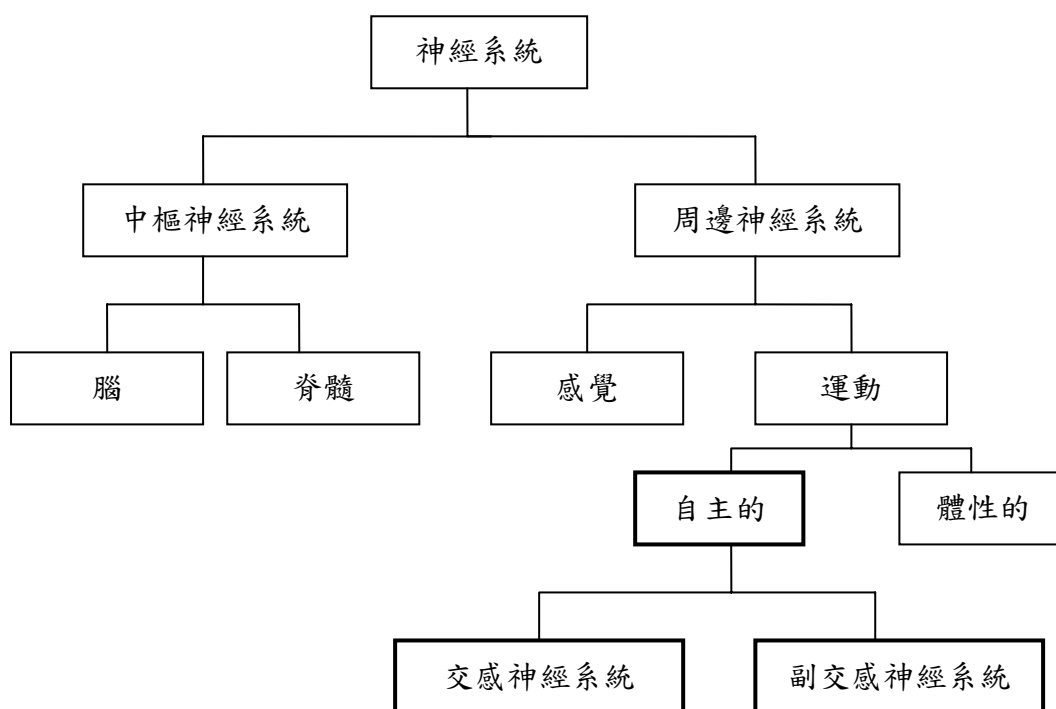




### 第三節 自主神經系統 [ 3, 4, 5 ]

人類的神經系統，有需要經意識思考處理的部分，如體性神經系統(somatic nervous system)，也有無需我們費神就能自律協調的部分，這種自我協調控制的神經系統便是『自主神經系統』，其包含了交感神經系統 (sympathetic nervous system) 以及副交感神經系統 (parasympathetic nervous system) 如圖一，自主神經系統是周邊神經系統的一部份，功能主要在於調控內臟的平滑肌運動以及內分泌腺體產生內分泌激素。在大部分的情況下，我們是無法察覺自主神經系統的運作，因其作用仍透過非潛意識主控的反射動作進行之。舉例來說，我們不會察覺血管管徑的變化或者心跳加快。

圖一：人類神經系統的基本架構



其中交感神經系統在有壓力的時候其活動占優勢，而在休息及靜養時，副交感神經活動占優勢。這二類的神經纖維分別由顱神經及脊髓神經離開腦及脊髓，以供應器官及其他內部的構造。來自其中之一的神經衝動會促進器官的活動；另一分系的神經衝動會抑制此一器官的活動，例如：分佈於心臟之交感神經受到刺

激，則心搏增加，而副交感神經受到刺激則心搏會變慢。並非所有的器官皆與此兩個系統互相作用，例如血管就只由交感神經來支配，而大部分內臟動作則受到雙重的神經支配。

以下簡述交感神經和副交感神經活化所產生的作用，可看出這些作用通常是相互制衡，使我們的身體正常且健康地運作。

表一：自主神經的作用

自主神經系統		
器官	交感神經的刺激	副交感神經的刺激
虹膜（眼睛肌肉）	瞳孔放大	瞳孔縮小
唾液腺	唾液減少	唾液增加
口/鼻腔黏膜	黏液減少	黏液增加
心	心跳加快	心跳變慢
肺	支氣管肌肉放鬆	支氣管肌肉收縮
胃	降低蠕動	分泌胃液；蠕動增加
小腸	蠕動減少	消化作用增加
大腸	蠕動減少	分泌及蠕動均增加
腎臟	減少尿液分泌	增加尿液分泌
汗腺	汗液濃厚	汗液變稀
子宮	收縮	擴張

#### 第四節 糖尿病與自主神經病變 [ 2, 12 ]

正常情形下，人體吃進去的澱粉類食物會轉變成葡萄糖，做為身體的能量來源；當血中葡萄糖含量增高時，促使胰臟的胰島素分泌，以利將血中葡萄糖送到細胞利用。糖尿病是因胰臟無法製造足夠的胰島素或週邊組織產生胰島素阻抗，葡萄糖無法充分進入細胞內，致使血糖升高，形成糖尿病。

糖尿病分為兩型，第一型胰島素依賴型糖尿病，為基因缺陷或抗體自身免疫問題，造成胰臟功能差。多出現在剛出生的孩子身上，與遺傳體質相當有關係。第二型胰島素阻抗性糖尿病，多發生在 60 歲以上的老人，因為自然退化，老年人胰島素功能差，加上運動量不足、熱量消耗少、血糖高，自然成為糖尿病好發的一群。

因而糖尿病對人體的影響非常廣泛，深入到體內的每個角落，也觸及到每一個生理系統。若罹患糖尿病的時間越久，導致併發症的危險性也越大。糖尿病之併發症一般可分為急性及慢性兩種。急性併發症包括低血糖、糖尿病酮酸中毒…等等；慢性併發症有視網膜病變、腎病變、神經病變、中大型血管疾病及糖尿病足等問題。本研究係以重度自主神經病變之糖尿病病人為實證對象，故僅討論自主神經病變的部份，其他併發症則不討論。

神經病變是神經受損的現象，因滋養神經根的血管受到梗塞，阻礙了體內神經的通路，因此神經的衝動無法正常的運送，其肇因可能是血糖的含量無法控制，長期的高血糖狀態會使得神經纖維的髓鞘脫落、軸索變性，造成神經傳導機能的障礙。而良好的血糖控制對糖尿病神經病變，有預防發生和延緩惡化的功效。

自主神經病變可能在患者診斷為糖尿病前就已經發生，影響著心血管系統、消化道系統、泌尿道系統、排汗功能、代謝性的障礙及瞳孔異常，其臨床表現說明如下：

糖尿病自主神經病變的早期，主要為副交感神經異常，患者在休息狀態下心搏過速並且缺乏呼氣、吸氣間心跳的變化（fixed tachycardia）。患者常訴靜息狀態下心悸不適。

因此我們可知罹患重度自主神經病變的糖尿病病人的症狀會反映在心搏上，例如患者心率固定，對任何實驗均無反應，類似於一個移植的心臟，其心搏無法如同正常人反應壓力、運動及各種刺激帶給身體的影響。

## 第五節 心臟概述 [ 6，7，20，21 ]

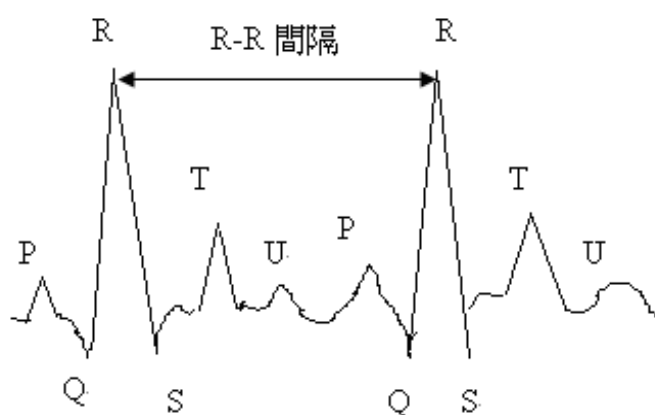
想要了解心臟疾病，必須先認識心臟。心臟是一個獨特的器官，它位於胸腔內，由很厚的心肌所構成。而心臟之所以會不停不休地做收縮舒張的運動，是因為心肌內有一種刺激興奮的傳導路徑系統所引起，這個傳導系統不停地將所產生的刺激傳到心房和心室，使心房和心室的心肌不停地收縮舒張。這個系統的刺激是起自於心臟的竇房結（SA node），它位於右心房與上腔靜脈的中間，是心跳的搏起點，約在懷孕中胎兒形成 6 到 8 週開始跳動。竇房結的傳導延續到心房心室交接處的房室結（AV node）後，透過希氏束（His bundle）最後傳達到浦金氏纖維（Purkinje fibers）而帶動整個心臟跳動。

心臟跳動的節律是由竇房結所控制，這種來自竇房結信號引起的心臟跳動，每分鐘心跳的次數，即『心搏率』（heart rate，HR）就是由此而來。脈搏則是血液由心臟搏出到血管所產生的，因此脈搏的次數通常可以反應心跳的次數。心臟雖然持續跳動，但有其規律性，每分鐘約跳動 60-90 次不等。有的時候會受到外界因素影響而改變心跳次數，如果過速或過緩皆會造成不適感，並且可以自我察覺到。

心肌細胞地活動是由於離子進出細胞而產生電位差，從而使我們可從身體的表面記錄到這些電位的活動，這稱之為『心電圖』（electrocardiogram，ECG）。

心電圖的目的在於判讀心肌缺氧或心肌細胞有否受損、心律不整、先天性心臟病、心臟有否肥大或擴大的現象。因此在心電圖上呈現一個又窄又高的波峰，也就是心跳發生的時間點，這個波峰叫做 R 波 (R-wave)，連續兩個 R 波之間的時間間隔，表示直到下次心跳發生時的等候時間，簡稱為 R-R 間隔 (R-R intervals)，縱座標單位為毫伏特 (mV)，橫坐標單位為時間。而本研究所使用的心跳資料即為 R-R 間隔，如圖二。

圖二：R 波及 R-R 間隔



R-R間隔變化 (R-R interval variation) 是偵測心跳間之變化，主要受竇房結節律細胞與自主神經系統調控的影響。在不受外界干擾下，竇房結能週而復始的發生細胞膜變化而產生電位，使心臟每分鐘平均產生六十到九十個興奮波。竇房結節律細胞的放電頻率是固定的，並不會在短時間內發生變化；但自主神經系統為了平衡身體的需要則隨時在變化，其變化也影響竇房結放電頻率而產生 R-R間隔變化，因此 R-R間隔變化反應自主神經系統調整 R-R間隔的狀態。

## 第六節 心搏間距變化的測定原理與方法 [ 12 ]

心搏間距變化 (heartbeat interval variation) 的測定原理有深呼吸時心搏間距變化 (beat-to-beat-variation; BBV)、乏氏動作的反應指數、立臥位心率差、30/15 比值、臥立位血壓差、持續臥立時的血壓反應等七項指標。後四項

指標檢查的異常發生率遠不如前三項檢查的異常發生率，因此本研究的心搏資料係以乏氏動作測量罹患重度自主神經病變糖尿病病人的心搏反應。

測試方法為受試者口含接頭與血壓計相連，開始吹氣時壓力盡可能維持在 5.3kPa(40mmHg)15 分鐘，然後停止，同時連續紀錄心電圖標準 II 導聯。如此重複 3 次，每次間隔 1 分鐘，以 3 次乏氏比值的平均值做為最後結果。乏氏比值即最長 R-R 間隔與最短 R-R 間隔的比例。因此乏氏動作的反應指數 $\geq 1.21$ 為正常反應，1.11~1.20 為臨界值， $\leq 1.10$ 為異常反應。

在做乏氏動作時緊閉會厭，用力吹氣，胸腔內壓力增加，驟然減少了靜脈回流，心排血量減少和血壓下降，引起反射性的外周血管收縮和心率加快，停止憋氣時使胸腔內壓力減低，血液突然進入胸腔，使動脈壓升高並反射性地引起心率減慢，假如憋氣時血壓下降緩慢，停止憋氣時血壓恢復亦慢，而且沒有反跳性升高，亦無反射性心率變化，則表示自主神經受損嚴重。

## 第二章 研究背景

### 第一節 點過程分析

由於人類心搏的發生可視為一個點過程 (point process) 的實現值，故以點過程來配適心搏資料，說明心搏與點過程之間的關係，希望藉由隨機點過程之統計分析方法、歸納及整理，得以區分重度自主神經病變病人與正常人心搏之間的具體差異。

#### 一、簡述隨機點過程 [ 1, 2 ]

在許多自然現象的變化過程中，常發現有許多不規則的擾動，經探討研究後察知，這些擾動其實是根據機率分配函數而變化，因此發展出的統計理論稱為「隨機過程」(stochastic process)。若一隨機過程的實現值 (realizations) 是由一序列的點事件所組成，則稱之為隨機點過程 (stochastic point process) [2]。隨機過程的實例如：心搏和股票、匯率的波動、語音信號、視頻信號、體溫的變化，隨機運動如布朗運動 (Brownian motion)、隨機徘徊 (random walks) 等等，因此我們把心搏當成點過程，利用統計性質來分辨自主神經是否正常。

就時間觀點而言，一個隨機點過程是指在連續時間中某特定事件隨機性之發生時間，其範圍落在時間軸的  $[0, \infty)$  半實數線上。

我們可以從兩方面的觀點來解釋：

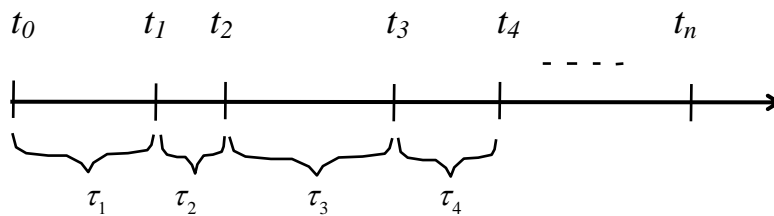
#### (一) 以計數過程 (counting process) 的觀點

一個隨機變數  $N(t)$  意指到觀察時間  $t$  為止，某特定事件發生的累積個數，即  $N(t)=0, 1, 2, \dots$ ，所以一個計數過程  $\{N(t), t \geq 0\}$ ，乃是定義在時間軸  $T=\{t; t \geq 0\}$  上之一隨機過程。因此，時間區間  $(s, t]$  中所發生之次數，可以表示為  $N(t)-N(s)$ 。而在現實生活中，有許多計數過程的例子，如在某特定時間內，病人的心搏次數，或車禍事故的發生次數等等。

(二) 以間隔時間 (interarrival time) 的觀點

圖三為事件發生間隔時間 (interevent interval) 之序列  $\{\tau_i\}$ ，其中  $\tau_i = t_i - t_{i-1}$  ( $t_0 = 0$ ) 代表第  $i$  個間隔時間，也就是第  $i$  個事件與第  $i-1$  個事件發生的間隔時間，因此  $\{\tau_i\}$  是由正實數所構成的一個序列。當我們將這些間隔時間一個一個累加起來就是原始的點過程  $\{t_i\}$ ，所以  $\{\tau_i\}$  保留了  $\{t_i\}$  所有的原始訊息。例如：發生第  $i$  個心跳與第  $i-1$  個心跳的間隔時間。

圖三：事件發生之間隔時間序列  $\{\tau_i\}$



二、卜瓦松過程 [ 1, 8 ]

在計數過程中，卜瓦松過程 (Poisson process) 扮演一個最簡單卻相當重要的角色，是以法國數學家[卜瓦松] (1781 - 1840) 的名字命名的。是由事件的發生來定義，為隨機過程的一種。我們給定時間的函數  $N(t)$ ，表示事件發生的數目，因此，在時間點  $a$  和時間點  $b$  之間事件的發生次數，表示為  $N(b)-N(a)$ ，其服從卜瓦松分配。卜瓦松過程是 Lévy 過程 (Lévy process) 中最有名的過程之一，也是連續時間 Markov 過程的例子。

卜瓦松過程主要可分成兩種類型：同質卜瓦松過程 (homogeneous Poisson process ; HPP) 和非同質卜瓦松過程 (non-homogeneous Poisson process ; NHPP)。

計數過程  $\{N(t) ; t \geq 0\}$  若滿足下列條件，則可稱計數過程  $\{N(t) ; t \geq 0\}$  具有以強度函數  $\lambda(t)$  為參數之卜瓦松過程。



1.  $P(N(t_0)=0)=1$ 。
2.  $\{N(t); t \geq t_0\}$  具有穩定且獨立之增量。
3. 當  $\Delta t$  趨近於 0 時，極限  $P(N(t+\Delta t)-N(t)=1|H_t)/\Delta t$  是一個存在、可積且收斂與時間  $t$  有關之函數，以  $\lambda(t)$  表示，稱為強度函數 (intensity function)，其中  $H_t$  泛指到時間  $t$  為止的點過程之所有歷史。亦即

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} P(N(t+\Delta t)-N(t)=1|H_t)。$$

4.  $P(N(t+\Delta t)-N(t) \geq 2|H_t) = o(\Delta t)$ ，其中  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{o(\Delta t)}{\Delta t} = 0$ ，此極限式目的在表示  $o(\cdot)$  之定義，表在極小的時間區間內，事件發生兩次的機率幾乎不可能。

### 三、同質卜瓦松過程 [ 8 ]

同質卜瓦松過程被應用在各種不同的領域中，其性質是其他點過程的精華也是其他較複雜之點過程的研究基礎，因此同質卜瓦松過程在點過程中所扮演的角色就像常態分配在機率分配中所扮演的角色一樣重要[2]。

若  $\lambda(t)$  與至時間  $t$  為止之點過程歷史  $H_t$  無關，即時間  $t$  之前發生的事件不影響之後發生的事件，且強度函數為一固定值，不隨時間變動而改變，則稱為同質卜瓦松過程。如果給定在時間區間  $[t, t+\tau]$  之中事件發生的次數，則隨機變數  $N(t+\tau)-N(t)$  呈現卜瓦松分配，機率分佈如下式，其特徵參數為  $\lambda\tau$ ，表示為每個單位時間，事件發生的期望次數。

$$P[(N(t+\tau)-N(t))=k] = \frac{e^{-\lambda\tau}(\lambda\tau)^k}{k!}, k=0, 1, \dots。$$

並且符合以下條件：

1.  $\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} P(N(t+\Delta t)-N(t)=1) = k$ ，其中  $k$  為常數。
2.  $P(N(t+\Delta t)-N(t) \geq 2) = o(\Delta t)$ 。

$$3. P(N(t_0)=0)=1。$$

#### 四、非同質卜瓦松過程 [ 8 ]

若考慮隨時間  $t$  變動而改變之強度，即  $\lambda(t)$  為時間  $t$  之函數，則此過程稱為非同質卜瓦松過程。滿足以下三個條件：

$$1. \lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} P[N(t+\Delta t) - N(t) = 1] = g(t)，其中 g(t) 是時間的函數。$$

$$2. P[N(t+\Delta t) - N(t) \geq 2] = o(\Delta t)。$$

$$3. P[N(t_0)=0]=1。$$

因此，在時間點  $a$  和時間點  $b$  之間，事件發生的期望次數表示如下：

$$\lambda_{a,b} = \int_a^b \lambda(t) dt。$$

事件在時間區間  $(a,b]$  之發生次數，為  $N(b)-N(a)$ ，其服從參數為  $\lambda_{a,b}$  的卜瓦松分配。可表示為：

$$P[(N(b)-N(a))=k] = \frac{e^{-\lambda_{a,b}} (\lambda_{a,b})^k}{k!}, k=0, 1, \dots。$$

#### 五、再生過程 (renewal process) [ 17 ]

再生過程是一種點過程，它的連續間隔時間  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \dots$  等，來自一序列具有獨立和相同分配的隨機變數，在人類的心搏方面，所謂的再生過程是指若人類的心跳在每一次心跳後，下一個心跳間隔時間就與之前的心跳間隔時間無關，呈現與之前的心跳間隔時間的關係為獨立的，則心跳間隔時間皆具有獨立且相同分配的隨機變數，故再生過程為一種非同質卜瓦松過程中的特例。

## 六、自我激發過程 (self-exciting point process) [ 8 ]

若  $\lambda(t)$  與點過程至時間  $t$  為止之歷史  $H_t$  有關，且強度函數會隨時間  $t$  變動而改變，亦即在時間  $t$  之前發生的事件會影響  $\lambda(t)$ ，它會滿足下列條件：

$$1. \lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} P(N(t + \Delta t) - N(t) = 1 | H_t),$$

其中  $\lambda(t, H_t)$  為時間  $t$  與過去發生事件的函數。

$$2. P[N(t + \Delta t) - N(t) \geq 2] = o(\Delta t)。$$

$$3. P[N(t_0) = 0] = 1。$$

## 七、時間序列與穩定型隨機過程 [ 10 ]

時間序列 (time series) 乃指一組隨著時間而紀錄的觀測值，一時間序列通常以  $\{X_t\}$  表示，即在時間為  $t_1, t_2, \dots, t_n$  時之觀測值分別為  $X_{t_1}, X_{t_2}, \dots, X_{t_n}$ 。意謂時間序列即是隨機過程所產生的一組等距時間觀測值。此觀測值可能是連續的，稱為連續時間序列 (continuous time series)，如：溫度，地震波、音波；也可能是離散的，稱為離散時間序列 (discrete time series)，如：每分鐘的心跳次數、每周營業額、每年的人口成長率等。

而隨機過程是一序列以時間做指標的隨機變數，若所研究的時間序列，其統計特性不會隨時間點的不同而改變，則稱之為穩定型 (stationary) 時間序列，而一個隨機過程在如此的統計平衡 (statistical equilibrium) 狀態下可稱之為穩定型隨機過程。而我們希望觀察到的心跳是穩定的，通常我們說一時間數列為穩定，意指其隨機變數  $X_t$  具有相同的期望值與變異數，其中白噪音 (white noise) 過程算是最簡單的穩定型時間序列。

### 第三章 研究設計

本研究設計先將實證對象在休息時所紀錄歷時 10 分鐘的心跳間隔時間 (R-R interval times) 以條件式 (conditional) 方法重新排列整理後，以 Barbieri et al, 2005, 所提出的心跳間隔時間的機率模型和估計方法來分析條件式間隔時間，說明如下。

#### 第一節 條件式間隔時間

原始的心搏資料我們假設下一期心跳間隔時間  $w_i$  是跟前一期心跳間隔時間  $w_{i-1}$  有關，其中  $w_i$  表示第  $i$  次心跳間隔時間，而將實證對象在休息時所紀錄歷時 10 分鐘的心跳間隔時間，以條件式前一期心跳間隔時間方法重新排列整理，其排序方法如圖四，說明步驟如下：

步驟一：將 10 分鐘的心跳間隔時間  $w_i$  以條件式前一期心跳間隔時間  $w_{i-1}$  依序排

列好，如序對  $(w_{i-1}, w_i)$  的形式排序， $(w_1, w_2)$ 、 $(w_2, w_3)$ ，，以此類推。

步驟二：將條件式前一期心跳間隔時間  $w_{i-1}$  由小排列至大，下一期的心跳間隔時

間  $w_i$  跟著前一期的心跳間隔時間  $w_{i-1}$  排列而移動，如圖中，最小序對為  $(w_5, w_6)$ ，次小序對為  $(w_3, w_4)$ ，

步驟三：最後把經過移動後的下一期心跳間隔時間  $w_i$  平均區分成五組數列，分

別進行估計，如：實證對象 N432443 之移動後的下一期心跳間隔時間

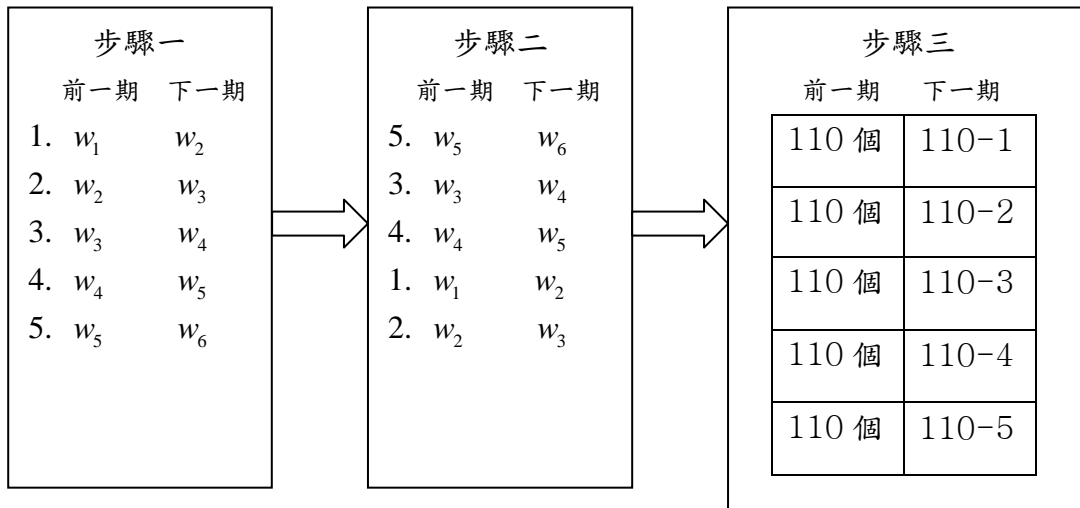
$w_i$  平均區分成五組數列，分別為 110-1~110-5，其中每組數列包含

110 個間隔時間。

原本我們假設下一期心跳間隔時間是跟前一期心跳間隔時間有關，經過步驟一、二，我們得到經由條件式方法排列後，得到間隔時間形成獨立的隨機變數。在步驟三中，將條件式前一期排序的下一期心跳間隔時間平均區分成五組數列，

本研究我們將條件式前一期排序的下一期心跳間隔時間，簡稱為『條件式間隔時間』，意謂在步驟三中分組後各組間隔時間為獨立的隨機變數。再將條件式間隔時間進行以下估計方法，而得到的估計值以線性迴歸與變異數方法來分析。

圖四：條件式排序方法示意圖



## 第二節 心跳間隔時間的機率模型 [ 9 16 ]

假設在一個觀察時間區間  $(0, T]$ ，記錄時間  $0 < u_1 < u_2 < \dots < u_k < \dots < u_K \leq T$ ，其中有  $K$  個從心電圖 (ECG) 所發生的 R 波事件時間 (R-wave event times)， $u_k$  表示第  $k$  個 R 波事件的時間。而給定任何 R 波事件  $u_k$ ，直到下次 R 波事件  $u_{k+1}$  發生的等候時間，即 R-R 間隔，也就是心跳間隔時間。因此，我們假設人類的心跳間隔時間會服從到時間  $u_k$  為止的點過程且與歷史有相關的逆高斯分配

(HDIG)，其機率密度函數為  $f(t | H_{u_k}, \theta)$ ，其中  $t$  是任意時間，滿足  $t > u_k$ ，而  $H_{u_k}$

指到時間  $u_k$  為止，點過程的所有歷史資訊即發生時間， $\theta$  是模式參數的向量。

心跳間隔時間的機率模型服從 HDIG，如下列式子：

$$f(t|H_{u_k}, \theta) = \left[ \frac{\theta_{p+1}}{2\pi(t-u_k)^3} \right]^{\frac{1}{2}} \times \exp \left\{ -\frac{\theta_{p+1} [t-u_k - \mu(H_{u_k}, \theta)]^2}{2\mu(H_{u_k}, \theta)^2 (t-u_k)} \right\}, \quad (1)$$

其中， $H_{u_k} = \{u_k, w_k, w_{k-1}, \dots, w_{k-p+1}\}$ ； $w_k = u_k - u_{k-1}$ ，表示第  $k$  個 R-R 間隔。

$$\mu_{RR} = \mu(H_{u_k}, \theta) = \theta_0 + \sum_{j=1}^p \theta_j w_{k-j+1} > 0, \quad (2)$$

$$\sigma_{RR} = \left[ \mu(H_{u_k}, \theta)^3 \theta_{p+1}^{-1} \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (3)$$

$\theta_{p+1} > 0$  為尺度參數， $\theta = (\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_{p+1})$ 。

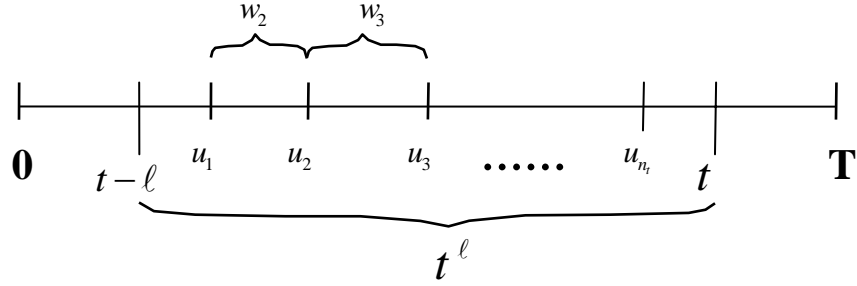
在此研究中我們將心跳間隔時間以條件式方法重新排列整理後，得到間隔時間形成獨立的隨機變數，即  $p=0$ ，則  $f(t|H_{u_k}, \theta) = f(t|u_k, \theta_0, \theta_1)$ ，而  $\mu(H_{u_k}, \theta) = \theta_0$ ，式子(1)簡化成再生逆高斯 (RIG) 模式，表示條件式間隔時間，其前一個間隔時間與下一個間隔時間彼此無關，呈現間隔時間的關係為獨立的。

### 第三節 局部最大概似估計法 [ 9, 16, 18, 19 ]

本研究之估計方法採用『局部最大概似估計法』(local maximum-likelihood estimation) [16, 18, 19]，並使用格子點搜尋法 (grid search method) 找尋局部對數概似 (local log likelihood) 函數的最大值，而完成估計隨時間變化的參數  $\theta_0$ 、 $\sigma$ 。

首先介紹局部最大概似估計法，從心電圖上記錄時間  $(0, T]$ ，令  $\ell$  為在  $t \in [\ell, T]$  的局部概似觀察區間的長度， $\Delta$  為每次局部概似觀察區間的平移距離。且令  $t^\ell$  為局部概似區間  $(t-\ell, t]$ 、 $u_{t-\ell:t} = (u_1, u_2, \dots, u_{n_t})$ ，並假設在  $t^\ell$  內，我們觀察  $n_t$  個的 R 波事件，即  $t-\ell < u_1 < u_2 < \dots < u_{n_t} \leq t$ ，如圖五。

圖五：心跳發生之時間序列



如果參數  $\theta$  是隨時間而變化，因此在時間  $t$  時，我們定義局部最大概似估計  $\hat{\theta}_t$  為  $\theta$  在  $t^\ell$  的最大概似估計值。  $u_{t-l:t}$  的局部對數概似 (local log likelihood) 函數如式子(4)：

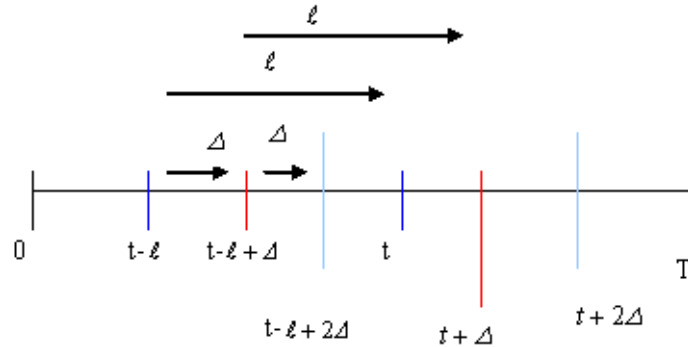
$$\log f(u_{t-l:t} | \theta_t) = \sum_{i=2}^{n_i} w(t-u_i) \log f(u_i - u_{i-1} | H_{u_{i-1}}, \theta_t) + w(t-u_{n_i}) \log \int_{t-u_{n_i}}^{\infty} f(v | H_{u_{n_i}}, \theta_t) dv \quad (4)$$

其中  $w(t)$  為  $u_{t-l:t}$  的局部概似估計的權重函數，令  $w(t-u) = e^{-\alpha(t-u)}$ ，其中  $\alpha$  為非負的常數，因為  $t-l < u_1 < u_2 < \dots < u_{n_i} \leq t$ ，所以  $t-u_1 > t-u_2 > \dots > t-u_{n_i} \geq 0$ ，又  $\alpha$  為非負的常數且  $w(t-u) = e^{-\alpha(t-u)}$ ，所以  $e^{-\alpha(t-u_1)} < e^{-\alpha(t-u_2)} < \dots < e^{-\alpha(t-u_{n_i})} \leq 1$ ，即心跳發生時間離  $t$  越遠，則其權重函數會越小，因此前一次的心跳會跟這次心跳的相關程度越高，這就是設有權重函數  $w(t)$  的原因。而此研究中我們將心跳間隔時間以條件式方法重新排列整理後，得到間隔時間形成獨立的隨機變數，即  $\alpha = 0$ ，則  $w(t-u) = e^{-\alpha(t-u)} = 1$ ，表示間隔時間彼此是獨立的。

而局部最大概似估計法的移動方式如圖六，因為  $t \in [l, T]$ ，令  $t^\ell$  為局部概似區間  $(t-l, t]$ ，首先在此區間  $t^\ell$  內找出一個最大概似函數值及其所對應的參數值後，其中參數值的尋找方法，我們以格子點搜尋法來尋找。接下來我們將區間  $t^\ell$

向右移動 $\Delta$ 距離，此時局部區間就變成了 $(t-\ell + \Delta, t+ \Delta]$ ，我們在此區間內，也找出最大概似函數值及其所對應的參數值，之後我們將局部的區間又向右移動 $\Delta$ 距離，局部最大概似估計一直被執行，直到 $t=T$ 時才停止估計。而本研究採用，實證對象在休息時的時間  $T=10$  分鐘，區間  $t^\ell=60$  秒，移動距離 $\Delta=10$  秒。

圖六：局部最大概似估計法[9]

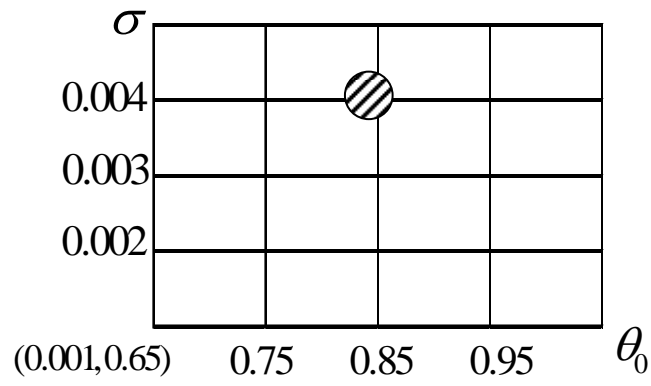


接下來介紹格子點搜尋法來尋找參數值的方法，如圖七。所謂的格子點搜尋法就是將參數空間分割成許多相同大小的格子點，每個格子點代表一組參數組合 $(\theta_0, \sigma)$ ，將每一組參數組合代入進行實驗，結果每個格子點，皆有一個局部概似函數值，接著在所有的實驗結果中，我們必須找到局部最大概似函數值及其所對應的參數組合，而完成局部最大概似估計。而本研究將 $\theta_0$ 分割成 10 個格子點， $\sigma$ 分割成 30 個格子點，來進行參數組合的搜尋實驗。

舉例說明圖七，格子點搜尋圖中，我們使用的參數有 $\theta_0$ 和 $\sigma$ ，把參數皆分割成 5 等分，如 $\theta_0$ 的範圍從 0.65~1.0，而 $\sigma$ 的範圍從 0.001~0.005，假如我們發現在參數 $\theta_0$ 等於 0.85 且 $\sigma$ 等於 0.004 時的局部概似函數為最大，則在此局部範圍內最佳的參數組合為 $(\theta_0, \sigma) = (0.85, 0.004)$ 。若要求得更精密的參數值，我們可以再次縮小局部範圍，把參數 $\theta_0$ 等於 0.75~0.95 且 $\theta_1$ 等於 0.003~0.005 的範圍，做參數分割成 5 等分以求得最佳的參數組合。



圖七：格子點搜尋圖



使用格子點搜尋法來尋找局部對數概似函數的最大值，我們可經由公式

(2)、(3)，在時間  $t$ ，給定  $\hat{\theta}_t$  之下， $\theta$  的局部最大概似估計式子如下：

$$\hat{\mu}_{RR_t} = \mu(H_t, \hat{\theta}_t), \quad (5)$$

$$\hat{\sigma}_{RR_t} = \left[ \mu(H_t, \hat{\theta}_t)^3 \hat{\theta}_{p+1,t}^{-1} \right]^{\frac{1}{2}}. \quad (6)$$

## 第四章 實證分析

### 第一節 資料型態說明 [ 15 ]

本研究資料來自台中某醫院，共計 10 名，其中 5 名正常人及 5 名重度自主神經病變糖尿病病人 (serious diabetic autonomic neuropathy) 為實證對象，分別紀錄其歷時一小時左右的脈搏。其中脈搏資料收集是先將指端束帶 (finger cuff) 套在受測者的食指上，然後依序紀錄受測者於下列七種檢測自主神經控制功能步驟時之脈搏：

1. 將傾斜平台 (tilting-table) 呈水平方向，讓受測者平躺者休息 (resting) 10 分鐘。
2. 將傾斜平台傾斜至垂直方向，讓受測者保持立姿 (tilt up) 狀態 10 分鐘，
3. 將傾斜平台恢復至水平方向，讓受測者恢復躺下 (down) 狀態約 3 至 5 分鐘，
4. 讓受測者做吸 5 秒吐 5 秒的深呼吸 (deep breathing) 連續 6 次，待受測者之心跳恢復正常後繼續下一步驟，
5. 讓受測者做吐氣至 40mmHg 之乏式動作 2 次，待受測者之心跳恢復正常後繼續下一步驟，
6. 讓受測者做吸 1 秒吐 1 秒的呼吸連續 3 分鐘之過度換氣 (hyperventilation) 動作，待受測者之心跳恢復正常後繼續下一步驟，
7. 將受測者之食指浸泡於冰水中 (cold pressor test) 1 分鐘，待受測者之心跳恢復正常後停止紀錄脈波。

以上過程皆由非侵入性之生理監測儀器 Ohmeda 2300 Finapres BP Monitor 以數位方式直接在螢幕上顯示各項生理信號，包括血壓、脈搏速率、顱內血流變化、呼吸系統信…等等，並將所擷取之信號儲存於電腦資料庫中。而後

利用醫學分析軟體 LabView Full Development System 針對所收集到之資料進行訊號處理、儲存、分析及將資料顯示於 Microsoft Excel 中，以方便進行各種臨床研究。本研究僅擷取脈搏之生理信號作為實證資料，再利用統計軟體 Statistical Analysis System (SAS) 進行各項統計指標的計算。其中 5 名正常人及 5 名重度自主神經病變糖尿病病人的資料代號如下表：

表二：實證對象資料代號

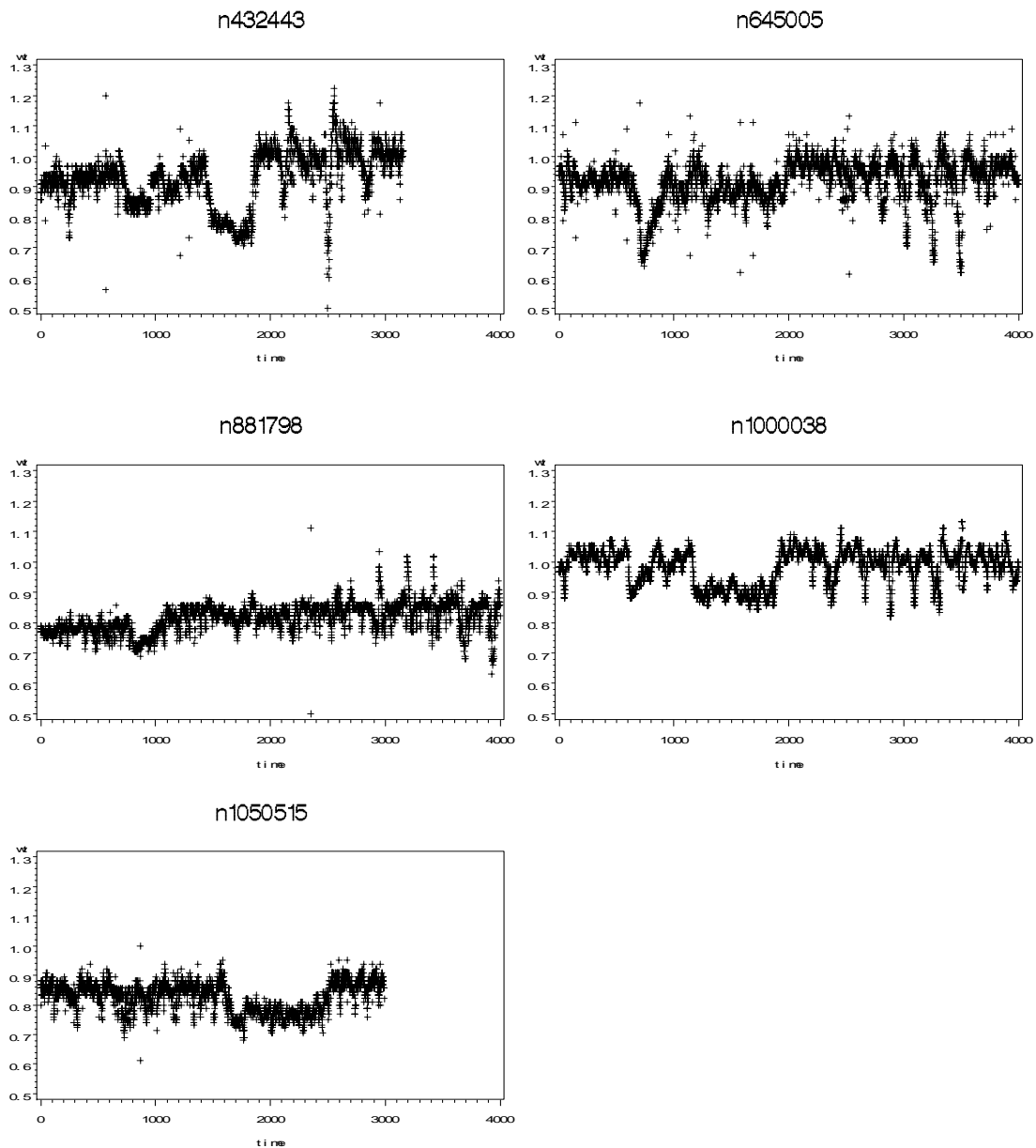
正常人資料代號	非正常人資料代號
N432443	784229
N645005	879663
N881798	882502
N1000038	1011902
N1050515	5073527

## 第二節 原始心搏資料分析

### 一、 歷時 1 個小時的 R-R 間隔時間圖

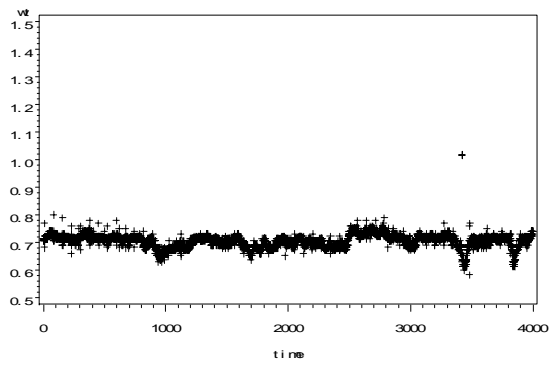
實證心搏資料歷時 1 個小時的紀錄，我們將心跳資料畫成縱軸為 R-R 間隔  $wt$  (單位：秒) 與橫軸為 R-R 間隔時間的圖來呈現，整理於表三、表四。表三顯示，正常人的 R-R 間隔經過七種檢測，上下震盪幅度較明顯，反之，表四中非正常人的 R-R 間隔經過七種檢測，上下震盪幅度並不明顯。而 R-R 間隔向下震盪幅度愈大，表示 R-R 間隔越小，心跳愈快。

表三：正常人的 R-R 間隔時間圖

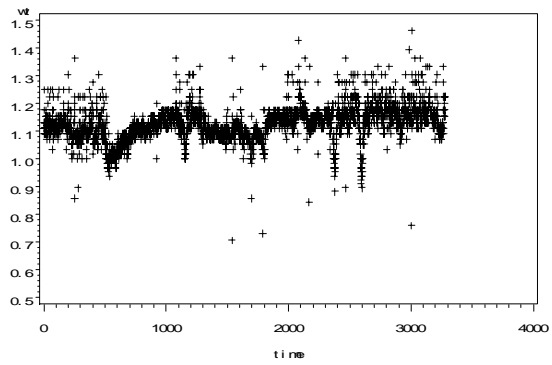


表四：非正常人的 R-R 間隔時間圖

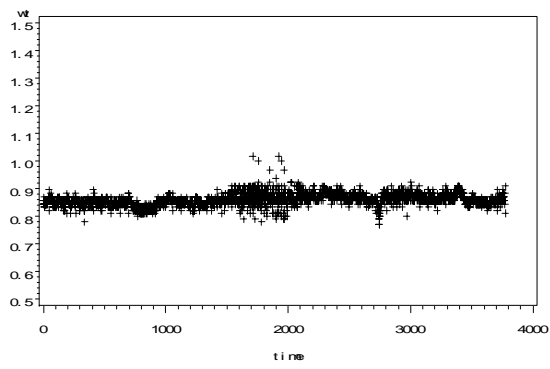
784229



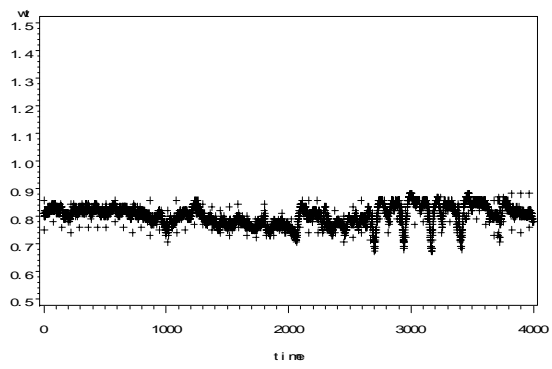
879663



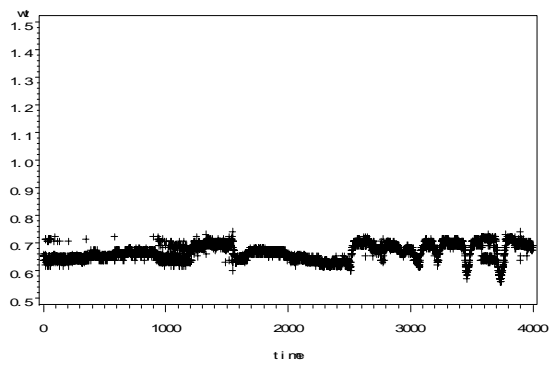
882502



1011902



5073527



## 二、 休息 10 分鐘的心搏資料分析

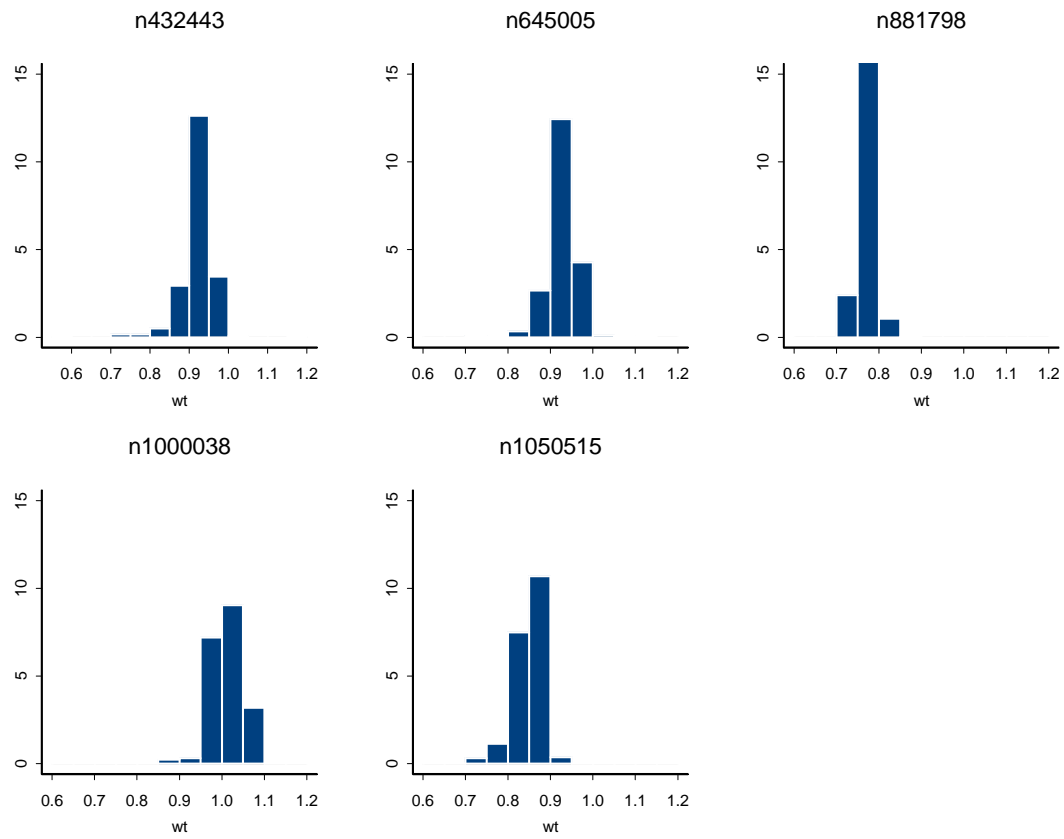
全程心跳資料記錄歷時 1 小時左右，我們取前 10 分鐘受測者在休息時的心跳資料，表示受測者並無受到外界刺激下的心跳，畫成直方圖，如表六、表七。圖中，縱軸為百分比，橫軸為 wt (即 R-R 間隔)。並計算 R-R 間隔的一般統計判別指標，如平均數、變異數、偏態，整理於表五中。

表五顯示，正常人和非正常人的 R-R 間隔平均值無明顯的大小區分，因為人類心跳原本就有快慢的不同，間隔時間愈短則心跳愈快，反之亦然。而 R-R 間隔變異數在正常人中平均比非正常人的變異大 ( $0.0011 > 0.0006$ )。另一項指標：偏態，顯示出正常人的偏態係數皆為負，屬於左偏，非正常人則有正有負。

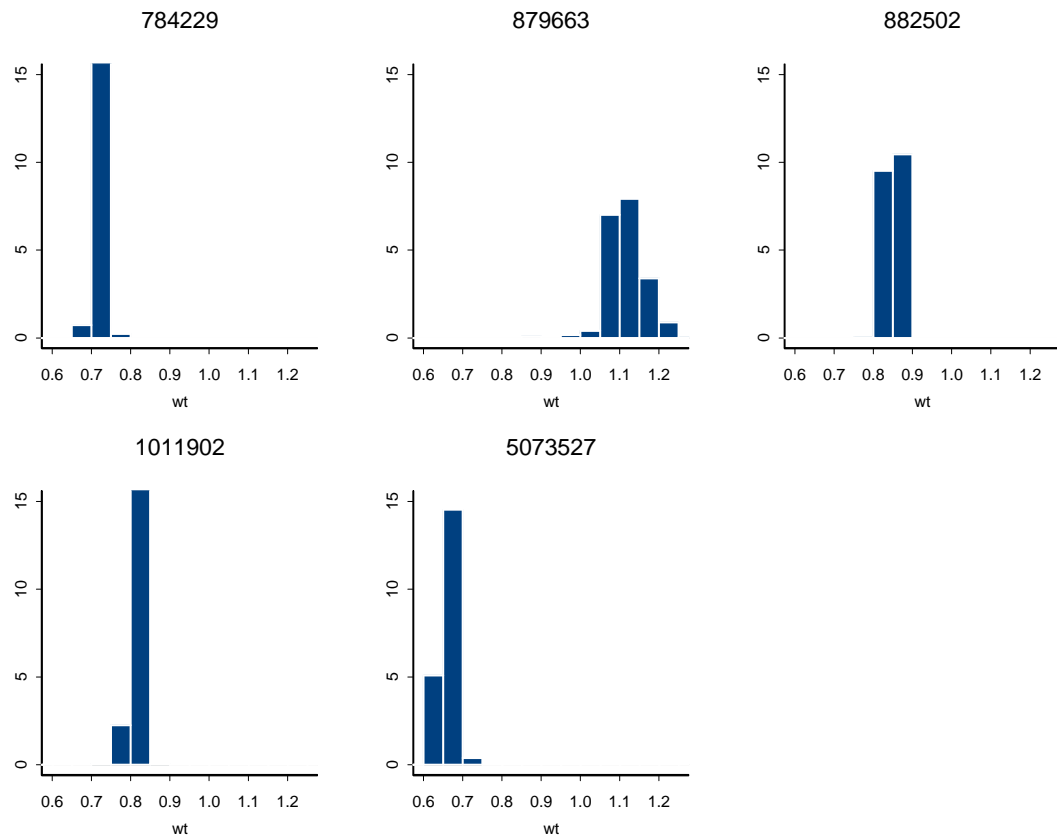
表五：休息 10 分鐘的一般統計判別指標之比較

資料代號	R-R 間隔 個數	R-R 間隔 平均	R-R 間隔 變異數	偏態
N432443	600	0.9204	0.0017	-1.7338
N645005	600	0.9260	0.0012	-0.3281
N881798	700	0.7764	0.0004	-0.2146
N1000038	500	1.0137	0.0011	-0.9930
N1050515	700	0.8480	0.0009	-1.0129
總平均			0.0011	
784229	800	0.7185	0.0002	0.7688
879663	500	1.1161	0.0025	0.4951
882502	700	0.8502	0.0001	-0.5683
1011902	700	0.8201	0.0002	-1.1299
5073527	900	0.6544	0.0002	1.0994
總平均			0.0006	

表六：正常人休息 10 分鐘的直方圖



表七：非正常人休息 10 分鐘的直方圖



### 第三節 條件式間隔時間之實證分析

#### 一、 條件式間隔時間之一般統計分析

在第二節中，我們說明了原始資料和只擷取前 10 分鐘休息的心搏資料來做分析。而在本節中，我們使用的資料是受測者前 10 分鐘休息的心搏資料，並將資料由小到大編排整理成五段條件式間隔時間數列，為數列 w1~w5，利用這五段條件式間隔時間數列分別進行一般統計分析。結果整理於表八、表九中。而條件式間隔時間之直方圖縱軸為次數，橫軸為 wt 附於附表一、附表二中。

表八為正常人之一般統計分析結果，其中正常人條件式間隔時間的變異數和第二節的表五比較，顯示心搏資料經過條件式的整理後，變異數明顯降低，例如：表五中資料代號 N432443 的變異數由 0.0017 降低至表八中的 0.0011、N881798 的變異數由 0.0004 降低至表八中的 0.0002，差距有至一倍之多。而正常人之變異數也比較表九中非正常人之變異數來的大。偏態部份，原本(表五)正常人皆為左偏，經過條件式區分成五段後，資料代號 N432443、N645005 的五段偏態中有右偏部分，其餘三個正常人的五段偏態皆為左偏。

表九為非正常人之一般統計分析結果，其中非正常人條件間隔時間的變異數和表五比較，顯示心搏資料經過條件式的整理後，變異數在資料代號 784229 和 879663 有降低但其餘三個非正常人的變異數大致上維持不變。偏態部份結果和表五類似，無法決定非正常人經過條件式整理後是左偏或右偏。

表八：正常人條件式間隔時間之一般統計分析

N432443	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.8745	0.0032	1.2255
w2	0.9136	0.0003	0.2846
w3	0.9246	0.0003	-0.1899
w4	0.9330	0.0002	0.3608
w5	0.9390	0.0016	-7.8125
總平均		0.0011	



N645005	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.8975	0.0021	2.0057
w2	0.9112	0.0002	-0.2139
w3	0.9209	0.0007	-4.1690
w4	0.9335	0.0007	-3.7286
w5	0.9485	0.0003	0.4721
總平均		0.0008	

N881798	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.7540	0.0003	-0.4499
w2	0.7685	0.0002	-1.0155
w3	0.7747	0.0001	-0.7845
w4	0.7823	0.0002	-0.2555
w5	0.7929	0.0002	-0.8371
總平均		0.0002	

N1000038	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.9657	0.0008	-1.5843
w2	0.9962	0.0001	-0.3160
w3	1.0159	0.0001	-0.4111
w4	1.0281	0.0002	-0.4181
w5	1.0394	0.0001	-0.1185
總平均		0.0003	

N1050515	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.8157	0.0012	-0.8160
w2	0.8419	0.0004	-0.7352
w3	0.8482	0.0004	-0.9484
w4	0.8559	0.0003	-0.3038
w5	0.8681	0.0005	-0.2771
總平均		0.0006	

表九：非正常人條件式間隔時間之一般統計分析

784229	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.7151	0.0003	1.8853
w2	0.7163	0.0001	-0.3141
w3	0.7174	0.0001	-0.4637
w4	0.7208	0.0001	0.8277
w5	0.7225	0.0001	-1.1663
總平均		0.0001	

879663	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	1.0848	0.0029	1.8576
w2	1.0986	0.0019	1.3006
w3	1.1138	0.0012	1.5919
w4	1.1173	0.0011	0.5266
w5	1.1422	0.0027	-0.9311
總平均		0.0020	

882502	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.8421	0.0001	-0.0783
w2	0.8477	0.0001	-2.3301
w3	0.8504	0.0001	0.5543
w4	0.8551	0.0001	-0.9954
w5	0.8530	0.0001	-0.4533
總平均		0.0001	

1011902	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.8094	0.0003	-0.5001
w2	0.8176	0.0001	-0.0244
w3	0.8231	0.0002	-1.4163
w4	0.8221	0.0001	-0.8576
w5	0.8253	0.0002	-2.4717
總平均		0.0002	

5073527	間隔時間 平均	間隔時間 變異數	偏態
w1	0.6475	0.0003	2.6737
w2	0.6475	0.0002	2.6577
w3	0.6541	0.0001	2.5907
w4	0.6581	0.0001	0.3519
w5	0.6652	0.0001	-0.0636
總平均		0.0002	

## 二、條件式間隔時間之估計結果

在第三章研究設計中，詳細說明本研究的估計方法為『局部最大概似估計法』，並使用格子點搜尋法找尋局部對數概似函數的最大值，完成估計參數 $\theta_0$ 、 $\sigma$ 。在實證結果中，我們將估計 $\theta_0$ 、 $\sigma$ 結果，列於表十一、表十二中，其中 w1~w5 為條件前一期心跳間隔時間由小排列至大後，將下一期心跳間隔時間平均區分成五段數列分別進行估計。正常人估計結果，顯示 $\theta_0$ 在數列 w1~w5 有逐漸增加的趨勢， $\sigma$ 相較於非正常人來的大，而非正常人估計結果，顯示 $\theta_0$ 在 w1~w5 似乎沒有明顯的增加趨勢， $\sigma$ 相較於正常人來的小。

## 三、條件式間隔時間之迴歸與變異數分析

為了區分正常人和非正常人的 $\theta_0$ 在數列 w1~w5 是否有顯著的增加趨勢，我們計算前一期每一段條件式間隔時間的中位數，列於表十一、表十二中，進行一對一簡單線性回歸分析，探討中位數（自變數）對 $\theta_0$ （應變數）是否有顯著的線性相關，以達到區分正常人和非正常人的不同。結果列於表十三、表十四中。

但我們發現表十一、十二中，數列 w1~w5 的前一期中位數有重複值，例如：正常人資料代號 N1050515 在 w3、w4 的前一期中位數皆為 0.8571，因此我們進行適缺性檢定 (lack of fit test)，檢定迴歸線是否為直線，結果列於表十，檢定結果不顯著表示模式為合適的。藉此，在表十三中我們仍進行迴歸分析。

表十：N1050515 之適缺性檢定

N1050515	ANOVA Table			
Residual	DF	Sum of Squares	F Value	Pr > F
Lack of fit	1	0.000046	0.54	0.5964
Pure Error	1	0.000085		
Total Error	2	0.000130		

迴歸分析結果顯示，在顯著水準  $\alpha=0.05$  之下，正常人皆存在顯著的線性關係，而非正常人資料代號 879663 有顯著的線性關係。另外發現在表十二中，其餘四個非正常人在數列 w1~w5 的前一期中位數有重複值，應進行適缺性檢定，但自由度不夠無法進行檢定，因此對於這四個非正常人我們進行變異數分析，結果列於表十四，結果顯示四個非正常人皆為不顯著，表示  $\theta_0$  在數列 w1~w5 中並無顯著差異，更不用評論自變數對  $\theta_0$  是否有線性關係。

因此我們得以區分，正常人的條件式間隔時間區分成五段數列後，其迴歸分析自變數對  $\theta_0$  有顯著的線性相關，表示正常人的  $\theta_0$  有顯著的增加趨勢。而非正常人的變異數分析顯示  $\theta_0$  在數列 w1~w5 中無顯著差異，表示非正常人的平均間隔時間  $\theta_0$  沒有顯著的增加趨勢。

表十一：正常人條件式間隔時間之估計結果

N432443	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.8824	0.866	0.0100
w2	0.9091	0.905	0.0073
w3	0.9231	0.924	0.0014
w4	0.9375	0.924	0.0093
w5	0.9375	0.924	0.0087

N645005	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.8955	0.884	0.0068
w2	0.9091	0.901	0.0075
w3	0.9231	0.918	0.0019
w4	0.9375	0.935	0.0033
w5	0.9524	0.952	0.0061

N881798	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.7595	0.747	0.0023
w2	0.7692	0.764	0.0008
w3	0.7792	0.781	0.0096
w4	0.7792	0.781	0.0015
w5	0.7895	0.798	0.0074

N1000038	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.9677	0.963	0.0054
w2	1.0000	0.990	0.0047
w3	1.0169	1.016	0.0014
w4	1.0345	1.029	0.0047
w5	1.0345	1.029	0.0054

N1050515	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.8219	0.806	0.0020
w2	0.8451	0.843	0.0040
w3	0.8571	0.843	0.0020
w4	0.8571	0.856	0.0005
w5	0.8696	0.868	0.0030

表十二：非正常人條件式間隔時間之估計結果

<b>784229</b>	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.7143	0.718	0.0007
w2	0.7143	0.718	0.0037
w3	0.7143	0.711	0.0034
w4	0.7229	0.726	0.0044
w5	0.7229	0.718	0.0017

<b>879663</b>	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	1.0714	1.086	0.0033
w2	1.0909	1.098	0.0049
w3	1.1111	1.111	0.0025
w4	1.1111	1.111	0.0009
w5	1.1321	1.135	0.0053

<b>882502</b>	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.8451	0.839	0.0022
w2	0.8451	0.848	0.0018
w3	0.8451	0.848	0.0018
w4	0.8571	0.858	0.0018
w5	0.8571	0.853	0.0004

<b>1011902</b>	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.8108	0.810	0.0031
w2	0.8219	0.818	0.0016
w3	0.8219	0.818	0.0031
w4	0.8219	0.818	0.0016
w5	0.8219	0.827	0.0016

<b>5073527</b>	median	$\theta_0$	$\sigma$
w1	0.6383	0.652	0.0033
w2	0.6522	0.652	0.0007
w3	0.6522	0.652	0.0000
w4	0.6593	0.652	0.0027
w5	0.6593	0.661	0.0040

表十三：正常人條件式間隔時間之迴歸分析

N432443			
Parameter Estimates			
variable	parameter estimate	t value	Pr >  t
intercept	-0.0501	-0.30	0.7843
median	1.0444	5.73	0.0106*

N645005			
Parameter Estimates			
variable	parameter estimate	t value	Pr >  t
intercept	-0.1857	-16.33	0.0005*
median	1.1951	97.05	<.0001*

N881798			
Parameter Estimates			
variable	parameter estimate	t value	Pr >  t
intercept	-0.5451	-49.76	<.0001*
median	1.7016	120.43	<.0001*

N1000038			
Parameter Estimates			
variable	parameter estimate	t value	Pr >  t
intercept	-0.0189	-0.28	0.7958
median	1.0135	15.29	0.0006*

N1050515			
Parameter Estimates			
variable	parameter estimate	t value	Pr >  t
intercept	-0.2187	-1.37	0.2639
median	1.2490	6.66	0.0069*

表十四：非正常人條件式間隔時間之迴歸與變異數分析

784229 ANOVA Table				
Source	DF	Sum of Squares	F Value	Pr > F
Model	1	0.000048	2.23	0.232
Error	3	0.000065		
Total Error	4	0.000113		

879663 Parameter Estimates			
variable	parameter estimate	t value	Pr >  t
intercept	0.2504	2.62	0.0791
median	0.7775	8.97	0.0029*

882502 ANOVA Table				
Source	DF	Sum of Squares	F Value	Pr > F
Model	1	0.000132	5.97	0.092
Error	3	0.000067		
Total Error	4	0.000199		

1011902 ANOVA Table				
Source	DF	Sum of Squares	F Value	Pr > F
Model	1	0.000084	4.15	0.134
Error	3	0.000061		
Total Error	4	0.000145		

5073527 ANOVA Table				
Source	DF	Sum of Squares	F Value	Pr > F
Model	2	0.000024	0.60	0.6250
Error	2	0.000041		
Total Error	4	0.000065		



## 第五章 結論

### 第一節 結論

本研究使用 5 名正常人及 5 名重度自主神經病變糖尿病病人為實證對象，探討實證對象在休息時的心搏資料，分別計算其原始心搏資料的一般統計判別指標和心搏資料經過條件式整理後的條件式間隔時間之估計結果和迴歸與變異數分析，以區分兩組樣本的不同，所得結論如下：

#### 一、 原始心搏資料分析

##### (一) 歷時 1 個小時的 R-R 間隔時間圖

正常人的 R-R 間隔經過七種檢測，圖形中可看出上下震盪幅度較明顯，反之，非正常人的 R-R 間隔經過七種檢測，在圖形中上下震盪幅度並不明顯。因自主神經受損患者其心搏無法反映出上述七種檢測方式對身體的影響，所以其 R-R 間隔上下震盪幅度並不明顯。

##### (二) 休息 10 分鐘的 R-R 間隔之一般統計判別指標

正常人和非正常人的 R-R 間隔平均值無明顯的大小區分，因為人類心跳原本就有快慢的不同，間隔時間愈短則心跳愈快，反之亦然。而 R-R 間隔變異數在正常人中平均比非正常人的變異大，顯示在無外在因素影響之下，正常人的平均心跳變化幅度較大。另一項指標：偏態，顯示出正常人的偏態係數皆為負，屬於左偏，非正常人則有正有負，這是我們所發現有趣的地方。

#### 二、 條件式間隔時間之實證分析

##### (一) 條件式間隔時間之一般統計分析

心搏資料經過條件式的整理後，正常人條件式間隔時間的變異數比未條件前有明顯降低，降低程度甚至有一倍之多。而條件後正常人之變異數也比非正常人

之變異數來的大。偏態部份，未條件前正常人皆為左偏，經過條件式區分成五段後，兩個正常人的五段偏態中有右偏部分，其餘三個正常人皆為左偏不變。心搏資料經過條件式處理後，正常人的偏態已有部分變化，不再皆是左偏狀態。

而非正常人間隔時間的經過條件式的整理後，兩個非正常人變異數有降低，其餘大致上維持不變。偏態結果和未條件前類似，無法決定非正常人經過條件式整理後是左偏或右偏。

## (二) 條件式間隔時間之估計結果

正常人的估計結果，顯示  $\theta_0$  在 w1~w5 有逐漸增加的趨勢， $\sigma$  相較於非正常人來的大，而非正常人估計結果，顯示  $\theta_0$  在 w1~w5 似乎沒有明顯的增加趨勢， $\sigma$  相較於正常人來的小。正常人條件式間隔時間的標準差較大，是因為正常人心搏，因自主神經正常調節身體受到刺激時而產生較大的波動幅度。

## (三) 條件式間隔時間之迴歸與變異數分析

為了區分正常人和非正常人的  $\theta_0$  在 w1~w5 是否有顯著的增加趨勢，我們進行線性迴歸與變異數分析，探討在 w1~w5 這五段的前一期中位數對  $\theta_0$  是否有顯著的線性相關。結果顯示，在顯著水準  $\alpha=0.05$  之下，正常人皆存在顯著的線性關係，而非正常人只有一個為顯著的線性關係，其餘四個非正常人的變異數分析顯示  $\theta_0$  在數列 w1~w5 中無顯著差異，表示非正常人的平均間隔時間  $\theta_0$  沒有顯著的增加趨勢。因此我們得以區分，正常人的  $\theta_0$  在 w1~w5 中有顯著的增加趨勢。而非正常人的  $\theta_0$  在 w1~w5 中沒有顯著的增加趨勢。

## 第二節 後續研究方向

- 一、本研究將心搏資料係以條件式前一期的下一期心跳間隔時間，稱為條件式間隔時間，利用條件式間隔時間來做統計分析。另外可利用心搏資料以條件前兩期的下一期心跳間隔時間，也就是下一期心跳間隔時間是跟前兩期的心跳間隔時間有關，以條件前兩期的間隔時間來做統計分析。或者再進一步利用條件前三期的間隔時間來做的統計分析。
- 二、原先本研究是將全程歷時一小時的心搏資料來做統計分析，但在迴歸部份無法區分正常人和非正常人的不同，因此我們只擷取休息時前 10 分鐘的心搏資料來做分析。另外我們可以針對七種檢測自主神經控制功能方式作個別分析，例如擷取第二項檢測方式中受測者保持立姿狀態 10 分鐘的心搏資料來做分析，藉此區分不同外在刺激對於心搏的影響。
- 三、自主神經病變不只是糖尿病的併發症，我們可針對其他各種不同心臟疾病之患者為實證對象，利用其心搏資料來提供不同之判別指標。
- 四、本研究係以再生逆高斯模型來配適條件式間隔時間，以區分正常人和非正常人的不同，另外可嘗試其他統計模型來配適心搏資料作為判斷指標的可行性。

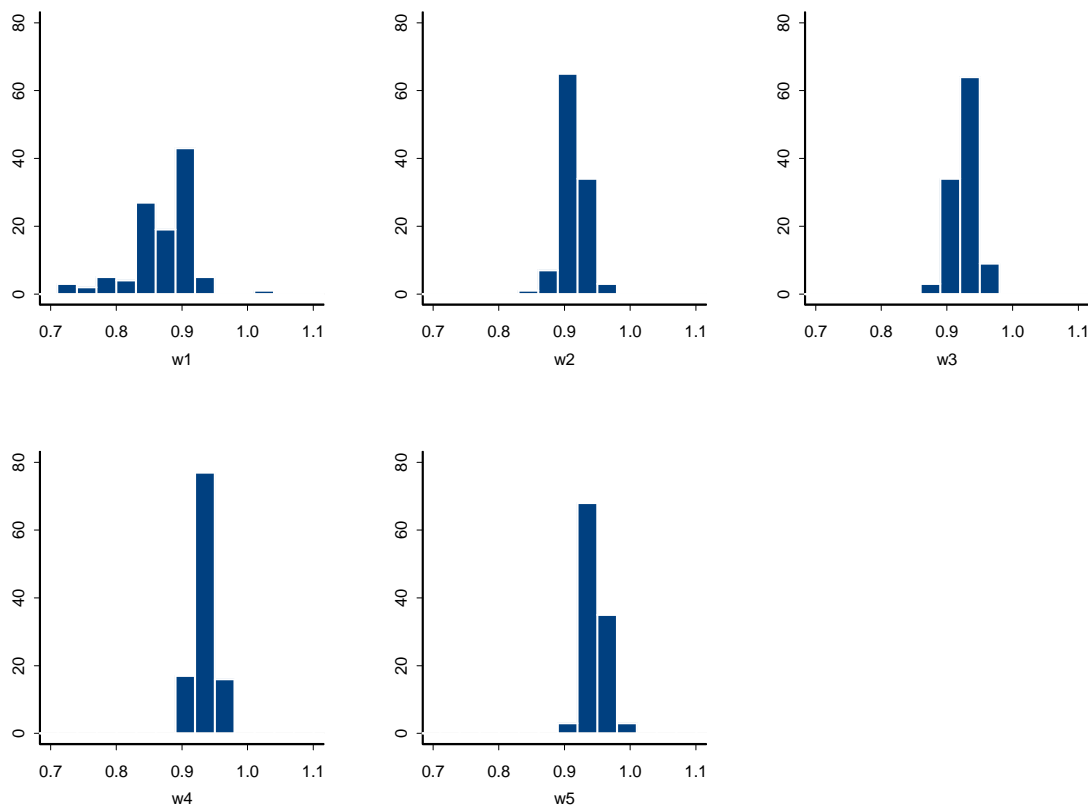
## 參考文獻

1. 高碧徽，(1997)，1/f 型態神經傳導流之點過程統計性質分析，東海碩士論文。
2. 洪祥齡，(2001)，碎形特性於點過程之應用--區分重度自律神經病變糖尿病病人與健康人之脈搏波動，東海碩士論文。
3. 河野友信、木村河正，(1994)，女性自律神經失調症，建宏出版社。
4. 陽明醫學院、榮民總醫院醫師群，(1985)，神經系統，華視出版。
5. 王文憲譯、Loren A. Rolak 原著，(1994)，神經醫學秘笈，合記圖書出版社。
6. Ganong, W. F., (2004)，醫用神經學，臺北市：藝軒。
7. Deetjen, P., Speckmann, E.J., (1992)，實用生理學，合記圖書出版社。
8. 周峰成，(2001)，1/f 型態隨機點過程之應用-以台灣地震紀錄為例，東海碩士論文。
9. 許雯婷，(2008)，糖尿病患者之重度自律神經病變與心跳之探討，東海碩士論文。
10. 吳柏林，(1994)，時間序列分析導論，雙葉書廊出版社。
11. 黃友君譯、Gareth Williams & John C. Pickup 原著，(2005)，糖尿病手冊，藝軒圖書出版社。
12. 鄭安堃、陳倫、侯積壽，(1992)，糖尿病研究，知音出版社。
13. Freeman, R., Saul, J. P., Roberts, M. S., Berger, R. D., Broadbridge, C. and Cohen, R. J. (1991) Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. Arch. Neural. 48 : 185-190.
14. Lishner, M., Akselrod, S., Mor Avi, V., Oz, O., Divon, M. and Ravid, M. (1987) Spectral analysis of heart rate fluctuations. Anon-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. J. Auton. Nerv. Sys. 19:119-125.

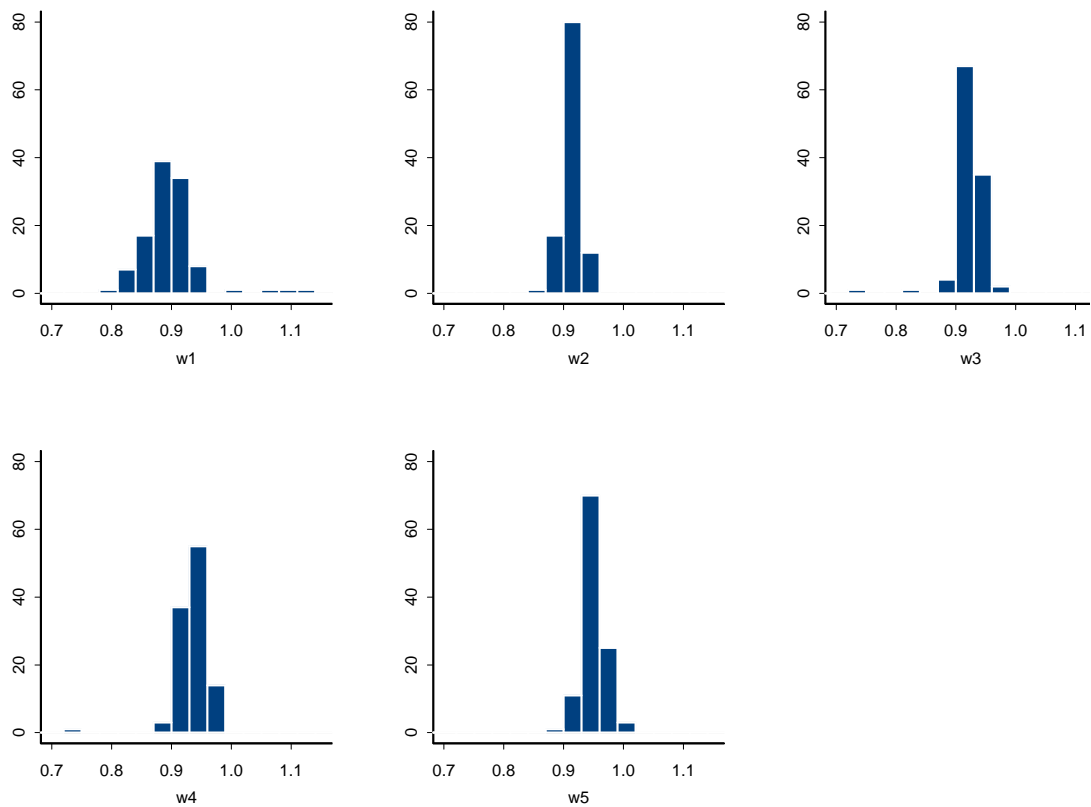
15. 葉守正, (1997), 常見的自律神經病變及其臨床檢查, *Formosan J. M.* 1(3): 380-388。
16. Barbieri, R., Matten, E. C. , Alabi, A. A. , Brown, E. N. , (2005), A Point-Process Model of Human Heartbeat Intervals: New Definitions of Heart Rate and Heart Rate Variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288 : H424-H435.
17. Cox, D. R., Isham, V., (1980), *Point Processes*, London: Chapman and Hall.
18. Local, L. C., (1999), *Regression and Likelihood*. New York: Springer.
19. Tibshirani, R., Hastie, T., 1987, Local Likelihood Estimation, *J Am Stat Assoc* 82:559-567.
20. 黃蓮奇, (1996), 心臟循環系統, 光復書局。
21. 江韶岳, (2007), 心臟病診治全書, 原水文化出版。

附表一：正常人的條件式間隔時間直方圖

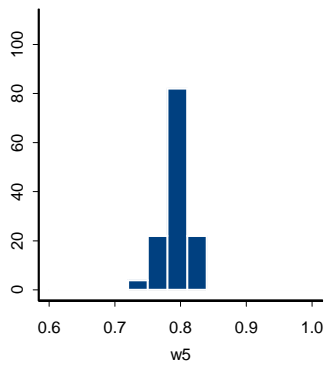
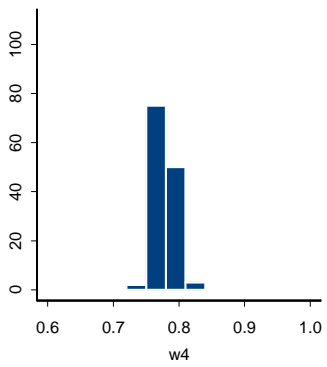
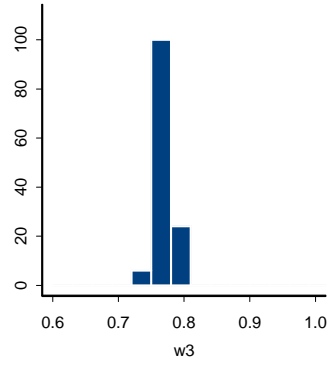
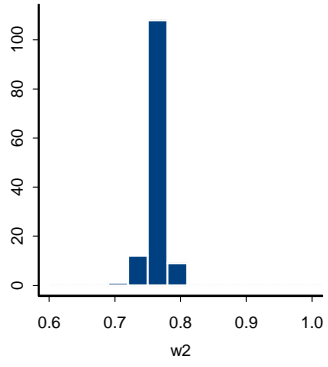
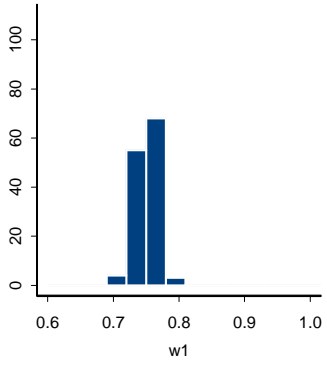
n432443



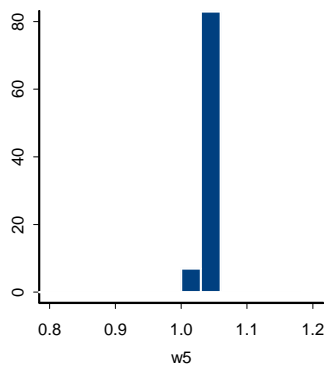
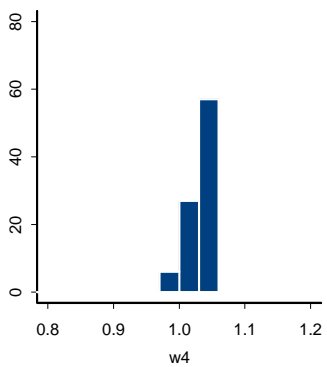
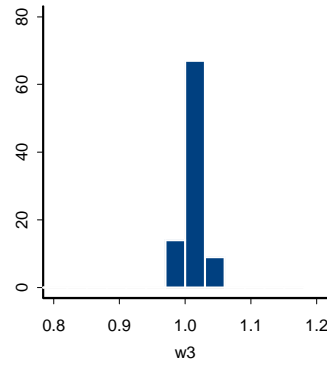
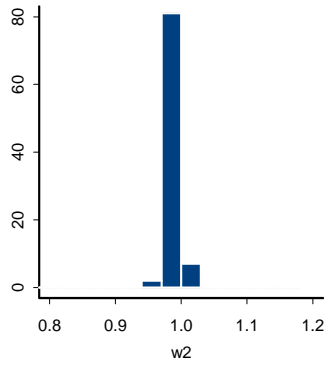
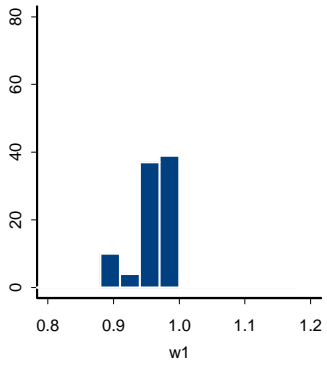
n645005



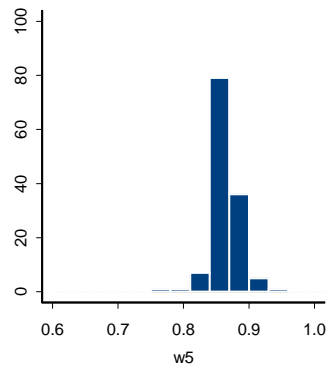
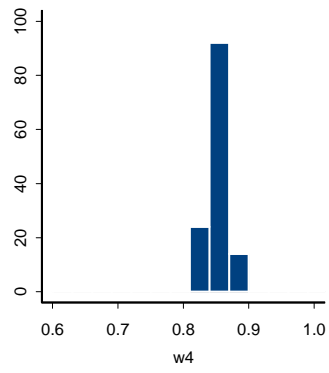
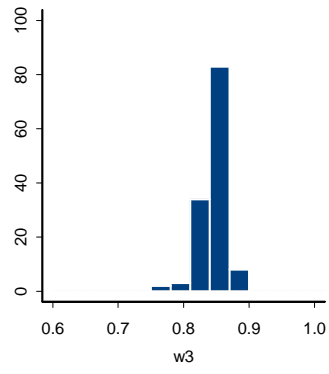
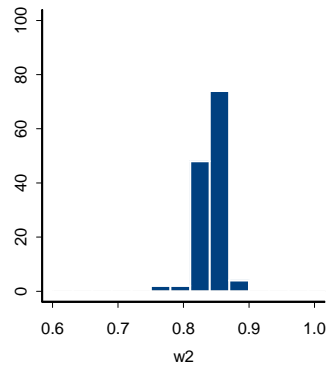
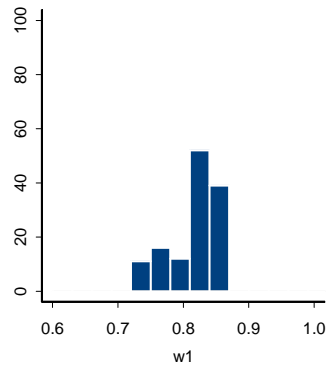
n881798



n1000038



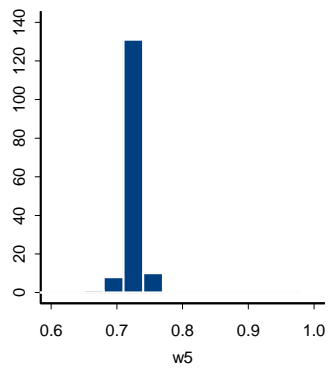
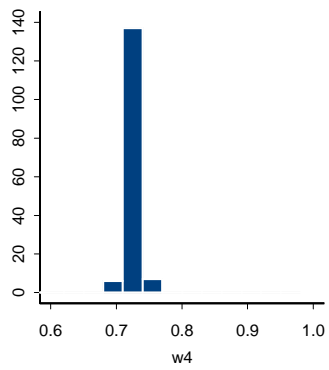
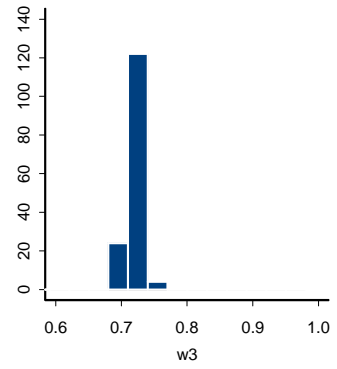
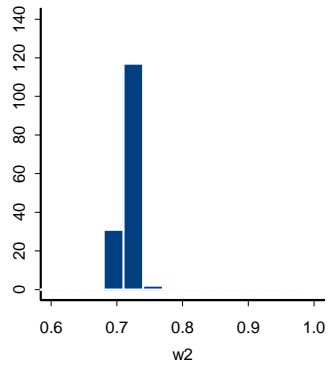
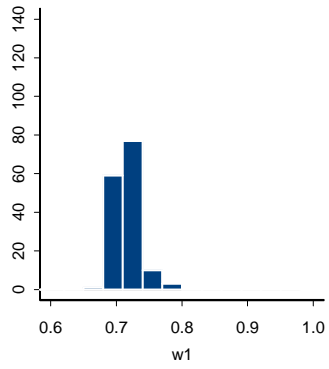
n1050515



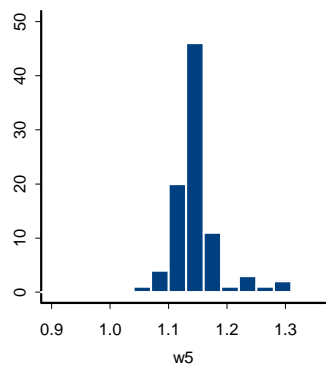
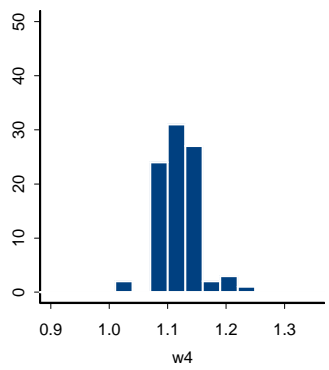
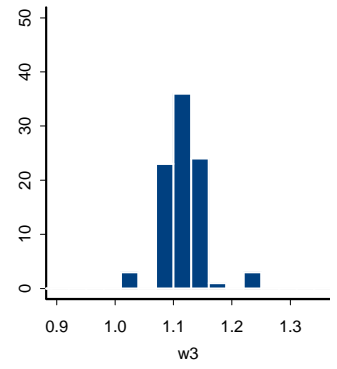
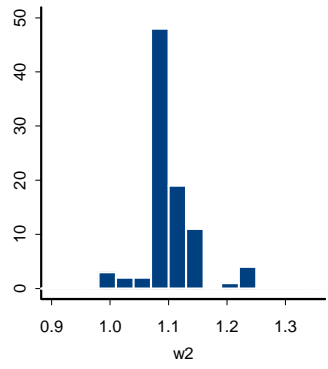
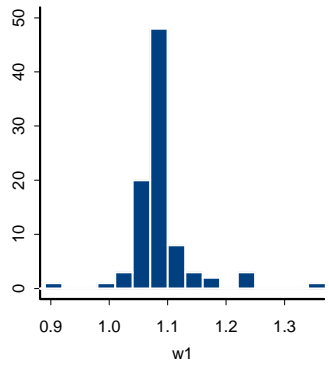


附表二：非正常人的條件式間隔時間直方圖

784229



879663





5073527

