

# Pitkän, lyhyen ja erittäin lyhyen aikavälin sykevälivaihtelu

Mikke Varis  
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma  
Sovelletun fysiikan koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto, Sovelletun fysiikan laitos  
21. toukokuuta 2021

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Luonnontieteiden ja metsätieteiden tiedekunta  
Sovelletun fysiikan koulutusohjelma, lääketieteellinen fysiikka  
Mikke Varis: Pitkän, lyhyen ja erittäin lyhyen aikavälin sykevälivaihtelu  
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma, 28 sivua, 28 viitettä  
Tutkielman ohjaajat: Salla Hietakoste, FM ja Samu Kainulainen, FT  
Toukokuu 2021

---

Avainsanat: sykevälivaihtelu, autonominen hermosto, elektrokardiografia, unihäiriöt

Sykevälivaihtelu (*heart rate variability*, HRV) tarkoittaa vaihtelua peräkkäisten sydämen lyöntien välisessä ajassa. HRV kuvastaa monia fysiologisia tekijöitä, jotka säätelevät sydämen normaalia rytmiä. HRV:n analysointi on yksi lupaavimmista menetelmistä autonomisen hermoston (*autonomic nervous system*, ANS) toiminnan tarkasteluun. Analysoimalla HRV:tä saadaan lisätietoa terveydentilasta ja sairauksien fysiologisista vaikutuksista. Normaalista poikkeava HRV voi kertoa jo olemassa olevasta sairaudesta tai ennakoida lähestyviä sydänsairauksia.

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää HRV-analyysiin käytettävien pitkän, lyhyen ja erittäin lyhyen (*ultra-short-term*, UST) aikavälien erot, käyttökohteet, mahdollisuudet ja rajoitteet. Tutkielmassa esitellään elektrokardiografian mittauseriaate, siitä saatavan signaalin käsittely ja HRV-analyysiin vaadittavan RR-aikasarjan määrittäminen. Tutkielmassa perehdytään myös HRV-analyysimenetelmistä aika- ja taajuustasoanalyysiin. Lisäksi tutkielmassa tarkastellaan HRV-analyysin soveltamista unihäiriödiagnostiikassa. Tutkielma toteutettiin kirjallisuuskatsauksena.

HRV-analyysissa olennaista on RR-aikasarjatalennuksen kesto. Analysointiaikaväli on valittava aina tutkimustavoitteiden mukaisesti, koska tallennuksen kesto vaikuttaa merkittävästi HRV:n arvoihin. Eri aikaväleiltä määritettyjä HRV-parametrejä ei voi korvata toisillaan. Pääsääntöisesti HRV:tä analysoidaan pitkällä (24 h) ja lyhyillä (5 min) aikaväleillä, mutta viime vuosina myös UST-analyysin (< 5 min) luotettavuutta on tutkittu runsaasti. Pitkän aikavälin analysointi tarjoaa tietoa ANS:n toiminnasta arkipäiväisten aktiviteettien aikana ja ennustaa hyvin tulevia terveysriskejä. Lyhyen aikavälin HRV-analyysin avulla voidaan selvittää fysiologisia, farmakologisia ja patologisia muutoksia ANS:n toiminnassa. Vaikka pitkän ja lyhyen HRV-analyysit ovat käytössä useilla tutkimusaloilla, niitä ei silti hyödynnetä yleisessä lääketieteessä johtuen esimerkiksi suhteellisen pitkästä mittauksen kestosta. Ratkaisun tähän voi tarjota UST-analyysi. Jos UST-analyysin luotettavuus saadaan vahvistettua, voitaisiin HRV-analyysi ottaa laajemmin käyttöön yleisessä terveydenhuollossa.

Tulevaisuudessa HRV-tutkimuksen kohteena on UST-analyysin käyttökelpoisuuden vahvistaminen. UST-analyysin haasteena on vielä mm. mittauksen standardisointi sekä viitearvojen ja yhtenäisten kelpoisuuskriteereiden määrittäminen. Jos UST-analyysin puutteet saadaan ratkaistua, HRV:tä voitaisiin tarkastella rutiininomaisesti esimerkiksi lääkärin vastaanotoilla. HRV on laadukas riippumaton mittari terveydentilan tarkasteluun ja tulevien terveysriskien ennustamiseen. UST-analyysin käyttöönotto lääketieteessä voisi siis tarjota uuden menetelmän terveyden arvioimiseen, mikä mahdollisesti helpottaisi tarkempien diagnoosien tekemistä. HRV on osoittanut potentiaalia kliinisenä apuvälineenä myös unihäiriödiagnostiikassa. Unihäiriöt ovat yleisiä sairauksia ja ne ovat läheisesti yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin. HRV:n soveltaminen unihäiriödiagnostiikassa voisi tuoda helppokäyttöisen keinon unihäiriöiden tunnistamiseen ja siten ehkäistä tulevia terveysriskejä.

## Lyhenteet

AHI	Apnea-hypopneaindeksi
ANS	Autonominen hermosto
Ca <sup>2+</sup>	Kalsiumioni
CPAP	Jatkuva ylipainehengityshoito
CSA	Sentraalinen uniapnea
EKG	Elektrokardiogrammi
FFT	Nopea Fourier-muunnos
<i>FN</i>	Tunnistamatta jääneiden R-aaltojen lukumäärä
<i>FP</i>	Väärin tunnistettujen R-aaltojen lukumäärä
HF	Korkea taajuus
HRV	Sykevälivaihtelu
HR <sub>max</sub>	Korkein syke
HR <sub>min</sub>	Matalin syke
HTI	HRV kolmioindeksi
K <sup>+</sup>	Kaliumioni
LF	Matala taajuus
LSTM	Pitkäkestoisen lyhytkestomuisti
Na <sup>+</sup>	Natriumioni
<i>N</i>	NN-intervallien lukumäärä
NN-intervalli	RR-intervalli, joka on peräisin sinussolmukkeen depolarisaatiosta
<i>NN</i>	NN-intervalli
$\overline{NN}$	NN-intervallien keskiarvo
<i>NN</i> 50	Yli 50 ms toisistaan poikkeavien peräkkäisten NN-intervallien lukumäärä
OSA	Obstruktiivinen uniapnea
pNN50	Yli 50 ms toisistaan poikkeavien peräkkäisten NN-intervallien prosenttiosuus
PNS	Parasympaattinen hermosto
PPG	Fotopletysmografia
PSG	Unipolygrafia
PTSD	Postraumaattinen stressihäiriö
+ <i>P</i>	Algoritmin tarkkuus
RAS	Reniini-angiotensiinijärjestelmä
RMSSD	Peräkkäisten NN-intervallien erojen neliöllinen keskiarvo
RR-intervalli	Peräkkäisten R-aaltojen välinen aika

SDANN	NN-intervallien keskiarvojen keskihajonta
SDNN	NN-intervallien keskihajonta
SDNN-indeksi	NN-intervallien keskihajontien keskiarvo
<i>Se</i>	Algoritmin herkkyys
SNS	Sympaattinen hermosto
TINN	NN-intervallihistogrammin kolmiointerpolointi
<i>TP</i>	Oikein tunnistettujen R-aaltojen lukumäärä
ULF	Erittäin matala taajuus
UST	Erittäin lyhyt aikaväli
VLF	Hyvin matala taajuus

# Sisältö

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Elektrokardiografia</b>	<b>7</b>
2.1	Sydämen sähköinen toiminta . . . . .	7
2.2	EKG:n mittaaminen . . . . .	9
2.3	EKG-signaalin käsittely . . . . .	10
2.3.1	RR-aikasarja . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Sykevälivaihtelu</b>	<b>13</b>
3.1	Sykevälivaihtelun analysointi . . . . .	13
3.1.1	Aikatasoanalyysi . . . . .	14
3.1.2	Taajuustasoanalyysi . . . . .	16
3.2	Analysoinnin aikavälit . . . . .	18
3.2.1	Pitkä aikaväli . . . . .	19
3.2.2	Lyhyt aikaväli . . . . .	19
3.2.3	Erittäin lyhyt aikaväli . . . . .	20
<b>4</b>	<b>Sovelluksia unihäiriödiagnostiikassa</b>	<b>22</b>
4.1	Uniapnea . . . . .	22
4.1.1	Uniapneapotilaiden seulonta . . . . .	22
4.1.2	Jatkuvan ylipainehengityshoidon vaikutuksien arviointi . . . . .	23
<b>5</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>25</b>
	<b>Viitteet</b>	<b>27</b>

# 1 Johdanto

Terve sydän ei ole tasaista tahtia lyövä elin, vaan peräkkäisten sydämen lyöntien väliset ajat vaihtelevat. Tätä ajallista vaihtelua kuvastaa sykevälivaihtelu (*heart rate variability*, HRV). [1] HRV on pääasiassa riippuvainen sykkeen ulkoisesta säätelystä, joten se heijastaa monia fysiologisia mekanismeja, jotka säätelevät sydämen normaalia rytmiä [2]. HRV:n analysointi on eräs lupaavimmista menetelmistä erityisesti autonomisen hermoston (*autonomic nervous system*, ANS) toiminnan tarkastelemiseen [3]. HRV antaa lisätietoa henkilön terveydentilasta ja sairauksien fysiologisista vaikutuksista, ja parantaa siten terveystieteiden ennustamista. Esimerkiksi alhainen HRV on osoittautunut riippumattomaksi riskitekijäksi tuleville terveysongelmille ja on läheisesti yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin. [4]

HRV:n analysoimiseen on kehitetty useita menetelmiä, joista kaikki perustuvat peräkkäisten sydämen lyöntien väliin aikoihin eli yleensä RR-intervalleihin [4, 5]. Analysointia varten potilaalta mitatusta jatkuvasta elektrokardiogrammista (EKG) määritetään RR-aikasarja, joka on tallenne RR-intervallien kestoista ja jonka pohjalta analysointi suoritetaan [6]. Olennaista HRV-analyysissä on RR-aikasarjatalennuksen kesto. Analysointiaikaväli on valittava aina tutkimustavoitteiden mukaisesti, koska tallennuksen kesto vaikuttaa merkittävästi HRV-parametrien arvoihin. Eri aikaväleiltä määritettyjä HRV-parametrejä ei voi korvata toisillaan. [1, 3] Pääsääntöisesti HRV:tä analysoidaan pitkällä (24 h) ja lyhyillä (5 min) aikaväleillä, mutta viime vuosina myös erittäin lyhyen aikavälin (*ultra-short-term*, UST, < 5 min) analysoinnin luotettavuutta on tutkittu runsaasti [3, 7]. Tällä hetkellä HRV-analyysi on vähäisessä käytössä yleisessä lääketieteessä johtuen mm. pitkistä mittauksen kestosta verrattuna esimerkiksi rutiinimaiseen verenpainemittaukseen. UST-analyysillä on siis potentiaalinen rooli lääketieteellisessä hoidossa ja henkilökohtaisen terveyden seurannassa. Lyhentämällä HRV-mittauksen kesto se voitaisiin ottaa kattavammin käyttöön terveydenhuollossa esimerkiksi lisäämällä HRV:n analysointimahdollisuus laajalti käytettyihin mittalaitteisiin, kuten EKG-laitteeseen. [7]

HRV-analyysia sovelletaan monilla tutkimusaloilla, sillä HRV:n mittaaminen on helppo, edullinen, ei-invasiivinen ja kivuton toimenpide [8]. Eräs sovelluskohde on unihäiriödiagnostiikka. ANS:n toiminta muuttuu unen alkaessa ja eri univaiheiden aikana, joten unenaikainen HRV:n seuranta voi antaa lisätietoa unihäiriöiden aiheuttamista terveysvaikutuksista. [9, 10] HRV-analyysia on sovellettu esimerkiksi uniapneapotilaiden seulonnassa. Uniapnea on yleinen unihäiriö, joista 80–90 % potilaista jää diagnosoimatta ja hoitamatta. [11] Uniapneapotilaat on tunnistettava mahdollisimman nopeasti, jotta heidän elämänlaatuansa pystytään parantamaan ja tulevien terveysriskien kehittyminen voidaan estää [12]. HRV:n seuranta on osoittautunut mahdolliseksi keinoksi tunnistaa potilaita, joilla on kohonnut riski sairastua keskivaikeaan tai vaikeaan uniapneaan [9].

Tässä tutkielmassa perehdytään elektrokardiografian mittauseriaatteeseen, sen taustalla vaikuttavaan sydämen sähköiseen toimintaan, EKG-signaalin käsittelyyn sekä HRV-analyysissä hyödynnettävän RR-aikasarjan määrittämiseen. Tutkielmassa esitellään HRV:n analysointimenetelmistä aika- ja taajuustasoanalyysi. Tutkielman päätarkoituksena on selvittää HRV-analyysissä käytettyjen eri aikavälien erot, mahdollisuudet, rajoitteet ja käyttökohteet. Lisäksi tutkielmassa tutustutaan HRV:n soveltamiseen uniapneapotilaiden seulonnassa ja jatkuvan ylipainehengityshoidon (*continuous positive airway pressure*, CPAP) vaikutuksien arvioinnissa.

## 2 Elektrokardiografia

Sydänlihassolut tuottavat jatkuvasti aktiopotentiaaleja, jotka saavat aikaan sydämen eri alueiden järjestelmällisen supistumisen [13]. Aktiopotentiaalien edetessä sydämessä syntyy potentiaalieroja, jotka ovat mitattavissa kehon pinnalta [14]. Elektrokardiografia on mittausten menetelmä, jolla näitä sydämen sähköisiä signaaleja tallennetaan. Sydämen sähköisiä signaaleja sisältävää tallennetta kutsutaan puolestaan EKG:ksi eli sydänsähkökäyräksi. [13] Elektrokardiografia on nykypäivänä yleisin menetelmä sydän- ja verisuonitautien diagnosoimiseen ja siten siitä on tullut olennainen työkalu kliinisessä tutkimuksessa [15]. EKG-tallenteesta voidaan havaita esimerkiksi sydämen johtumishäiriöitä, sen mahdollinen laajentuminen tai sen eri alueiden vaurioita [13].

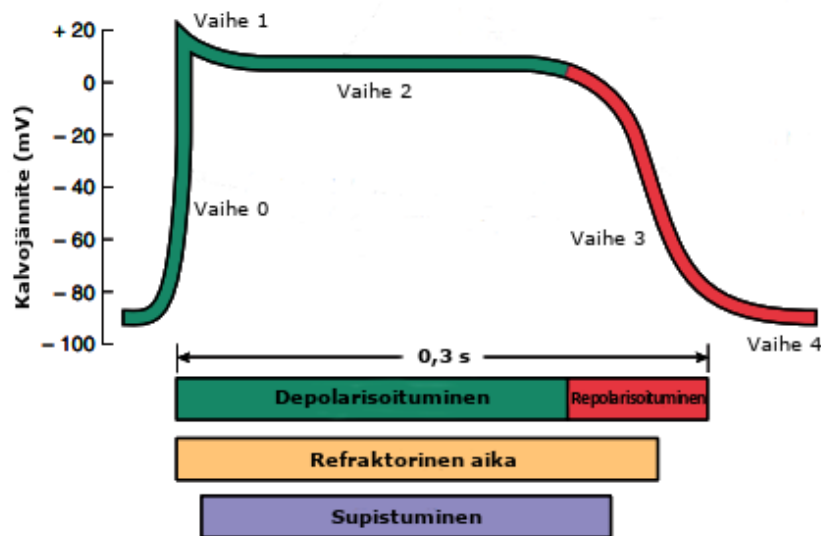
### 2.1 Sydämen sähköinen toiminta

Sydämen normaalin mekaanisen toiminnan taustalla on sen sähköinen järjestelmä [16], eli verkosto erikoistuneita sydänlihassäikeitä, joita kutsutaan autorytmisiksi säikeiksi (*autorhythmic fibers*) [13]. Näillä säikeillä on kaksi tärkeää ominaisuutta: ne toimivat tahdistimena säätelemällä sydämen supistumisen rytmia ja ne muodostavat sydämen johtoratajärjestelmän, jota pitkin aktiopotentiaalit etenevät sydämessä [13].

Sydämen sähköinen aktiivisuus saa normaalisti alkunsa sinussolmukkeesta (*sinoatrial node*) eli nk. luontaisesta tahdistimesta, joka sijaitsee sydämen oikean eteisen seinämässä [13, 16]. Sinussolmukkeen tahdistinsoluilla ei ole vakaata lepojännitettä, vaan ne depolarisoituvat spontaanisti kynnysjännitteeseen [13] määräten sydämen normaalin rytmin yhdessä muiden säätelymekanismien kanssa [17]. Esimerkiksi ANS:n hermoimpulssit ja verenkierron välityksellä kulkevat hormonit, kuten adrenaliini, vaikuttavat jokaisen sydämen lyönnin ajoitukseen ja voimakkuuteen. Kun sinussolmukkeen tahdistinsolut ylittävät kynnysjännitteen, syntyy aktiopotentiaali, joka leviää kaikkialle vasemman ja oikean eteisen sydänlihassoluihin. [13] Oikean eteisen sydänlihassoluja pitkin aktiopotentiaali saavuttaa edelleen AV-solmukkeen (*atrioventricular node*) [13, 17]. AV-solmukkeessa aktiopotentiaalinen eteneminen hidastuu merkittävästi, jolloin sydämen eteisillä on aikaa supistua ja tyhjentää verta eteenpäin kammioihin. Noin 0,1 s viiveen jälkeen aktiopotentiaali jatkaa kulkuaan AV-solmukkeesta Hisin kimppeeseen (*bundle of His*) ja sen oikeaan ja vasempaan haarakkeeseen. [13] Lopulta aktiopotentiaali etenee sähköä johtaviin Purkinjen säikeisiin (*Purkinje fibers*) [17]. Purkinjen säikeet johtavat aktiopotentiaalinen nopeasti kaikkialle kammioiden seinämiin, jolloin niiden sydänlihassolut supistuvat työntäen verta valtimoihin ja niistä muualle verenkiertoon [13].

Autorytmisten säikeiden tuottamat aktiopotentiaalit kuvastavat sydänlihassolujen ionikanavien peräkkäisiä aktivoitumisia ja inaktivoitumisia. Nämä ionikanavat johtavat sydäntä depolarisoivia sisäänpäin suuntautuvia natrium- ( $\text{Na}^+$ ) ja kalsiumionivirtoja ( $\text{Ca}^{2+}$ ) sekä sydäntä repolarisoivia ulospäin suuntautuvia kaliumionivirtoja ( $\text{K}^+$ ). [16] Terveellä sydänlihassolulla on noin  $-90$  mV:n suuruinen solukalvon lepojännite, jota hallitsee  $\text{K}^+$ -ionien tasapaino [17]. Viereisistä soluista saapuva aktiopotentiaali nostaa sydänlihassolun noin  $-60$  mV:n suuruiseen kynnysjännitteeseen, jonka seurauksena sen jänniteriippuvaiset  $\text{Na}^+$ -kanavat aukeavat [13, 17]. Koska solulima on sähköisesti negatiivisempi ja sen  $\text{Na}^+$ -ionien konsentraatio on pienempi kuin solunulkoisessa nesteessä, näiden ionikanavien avautuminen mahdollistaa  $\text{Na}^+$ -ionien sisäänvirtauksen solukalvon läpi.  $\text{Na}^+$ -ionien sisäänvirtaus aiheuttaa solukalvon no-

pean depolarisaation (vaihe 0). [13] Jo muutaman millisekunnin sisällä  $\text{Na}^+$ -kanavat inaktivoituvat automaattisesti ja  $\text{Na}^+$ -ionien sisäänvirtaus vähenee [13, 17]. Inaktivoituneet  $\text{Na}^+$ -kanavat eivät voi avautua uudelleen ja käynnistää uutta solun supistumista ennen kuin ne ovat palautuneet noin  $-70$  mV:n suuruiseen lepotilaansa ja sulkeutuneet. Tätä ajanjaksoa, jolloin seuraava solun supistuminen ei voi käynnistyä, kutsutaan refraktoriseksi ajaksi. [13] Vaihetta 0 seuraa hetkellinen repolarisaatio (vaihe 1), joka kuvastaa  $\text{K}^+$ -ionien poistumista solusta jänniteriippuvaisten  $\text{K}^+$ -kanavien aktivoituaessa [16]. Solukalvon depolarisaatio vaiheessa 0 aiheuttaa myös jänniteriippuvaisten  $\text{Ca}^{2+}$ -kanavien aukeamisen, jotka sijaitsevat sekä solukalvossa että sarkoplasmakalvostossa [17]. Näiden kanavien aukeamisen seurauksena soluliman  $\text{Ca}^{2+}$ -ionikonsentraatio kasvaa, mikä lopulta saa aikaan solun supistumisen [13, 17]. Noin 200–250 ms:n ajan  $\text{Ca}^{2+}$ -ionien sisäänvirtaus tasapainottaa  $\text{K}^+$ -ionien ulosvirtauksen, jolloin solun kalvojännite pysyy lähes 0 mV:ssa [17]. Tätä vaihetta kutsutaan tasannevaiheeksi (vaihe 2) [13]. Tämän viiveen jälkeen  $\text{Ca}^{2+}$ -kanavat inaktivoituvat ja yhä useampi  $\text{K}^+$ -kanava aukeaa, jolloin ulospäinsuuntautuneet  $\text{K}^+$ -ionivirrat alkavat jälleen hallitsemaan solun kalvojännitettä [17]. Tämä johtaa solunkalvon repolarisaatioon (vaihe 3), jolloin solun supistuminen päättyy, ja solun kalvojännitteen palaamiseen takaisin negatiiviseen  $-90$  mV:n lepojännitteeseensä (vaihe 4) [13, 16]. Kuvassa 1 on esitetty tyypillisen aktiopotentiaalin etenemisen vaiheet kammion sydänlihassolussa.



**Kuva 1:** Aktiopotentiaalin eteneminen kammion lihassolussa. Vaihe 0 eli nopea depolarisaatio on seurausta  $\text{Na}^+$ -ionien sisäänvirtauksesta. Vaiheessa 1  $\text{K}^+$ -kanavat aktivoituvat aiheuttaen hetkellisen repolarisaation. Tasannevaihe (vaihe 2) johtuu  $\text{Ca}^{2+}$ -ionien sisäänvirtauksen ja  $\text{K}^+$ -ionien ulosvirtauksen tasapainosta. Vaiheessa 3 solu repolarisoituu  $\text{K}^+$ -ionien ulosvirtauksen myötä  $\text{Ca}^{2+}$ -kanavien inaktivoituaessa. Lopulta positiivisten  $\text{K}^+$ -ionien ulosvirtaus palauttaa solun takaisin  $-90$  mV:n lepojännitteeseensä (vaihe 4). Refraktorinen aika eli ajanjakso, jolloin inaktivoituneet  $\text{Na}^+$ -kanavat eivät voi avautua uudelleen ja käynnistää uutta solun supistumista, alkaa samalla hetkellä kuin depolarisoituminen ja päättyy noin puolessa välissä repolarisoitumista.  $\text{Ca}^{2+}$ -ionikonsentraation kasvusta aiheutuva solun supistuminen käynnistyy vaiheen 1 alussa ja päättyy vaiheen 3 alkaessa. Kuva muokattu lähteestä [13].



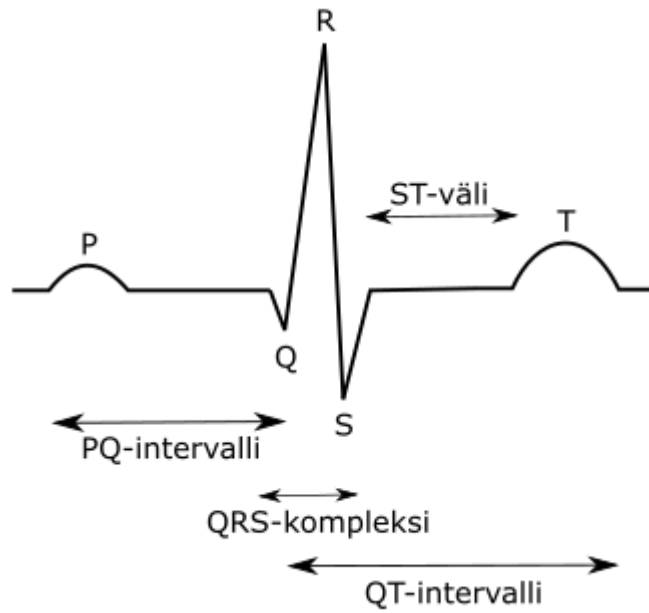
Aktiopotentiaalit etenevät erikoistuneiden johtoratajärjestelmän solujen lisäksi myös kaikkien muiden sydänlihassolujen välillä. Sydänlihassolut ovat toisiinsa päistään kiinni kytkylevyjen (*intercalated disk*) avulla, jotka ovat solukalvon epäsäännöllisiä poikittaisia paksuuntumisia. [17] Nämä levyt sisältävät desmosomeja, jotka pitävät solut yhdessä ja joihin sydänlihassolut ovat kiinnittyneitä [17] sekä aukkoliitoksia, jotka mahdollistavat aktiopotentiaalin johtumisen sydänlihassolusta toiseen [13]. Sydänlihassolujen aukkoliitokset koostuvat putkimaisista konneksiini-proteiineista, jotka yhdistävät viereisten solujen solulimat toisiinsa [13, 17]. Konneksiini-proteiinit estävät isojen molekyylien, kuten elintärkeiden solunsisäisten proteiinien liikkumisen solujen välillä, mutta sallivat ionien ja muiden pienien molekyylien siirtymisen. Tämä mahdollistaa aktiopotentiaalin etenemisen ionivirtauksien myötä presynaptisesta solusta postsynaptiseen soluun. [13]

## 2.2 EKG:n mittaaminen

Viereisistä soluista saapuva aktiopotentiaali aktivoi sydänlihassolun sähköisesti, jolloin solun kalvojännitteen polaarisuus muuttuu negatiivisesta positiiviseksi (ks. kuva 1). Polaarisuuden muutokset pitkin sydänlihassoluja luovat positiivisesti varautuneita sähkövirtoja. Jokaisen sydämen lyönnin aikana nämä sähkövirrat luovat sydämen sisälle ja sen ympärille ajasta riippuvan sähkökentän, jonka suunta ja voimakkuus vaihtelevat sen läpäistessä ympäröiviä kudoksia ja elimiä. [14] Tätä sydämen sähköistä toimintaa mitataan elektrokardiografialla [13], jossa näitä sähkökentän muodostamia potentiaalieroja tallennetaan kehon pinnalta elektrodien ja EKG-laitteen avulla [14].

Standardi 12-kanavainen EKG tallennetaan 10 elektrodin avulla, jotka ovat sijoitettu kuhunkin neljään raajaan ja kuuteen eri kohtaan rintakehälle [13, 14]. Elektrodit muodostavat 12 erilaista kytkentää: kuusi raajakytkentää ja kuusi rintakytkentää [15]. Kytkennät rekisteröivät potentiaalieroja kahden elektrodin väliltä, joista toinen elektrodeista on valittu positiiviseksi ja toinen negatiiviseksi [14]. Positiivista elektrodia lähestyvät sähkövirrat kuvautuvat EKG-tallenteessa positiivisena aallon taipumana ja vastaavasti negatiivista elektrodia lähestyvät sähkövirrat negatiivisena [15]. Koska raaja- ja rintaelektrodit sijaitsevat eri paikoissa suhteessa sydämeen ja ylävartalon kudoksien sähköisten impedanssien välillä on eroja, jokainen kytkennöistä rekisteröi hieman erilaisen sähköisen signaalin [13]. Rekisteröidyt sähköiset signaalit vahvistetaan, tallennetaan ja muutetaan digitaaliseen muotoon EKG-laitteella, joista EKG-käyrä muodostetaan [15]. Elektrokardiografiassa on kiinnitettävä huomiota elektrodien paikkoihin, niiden alle jäävän ihon käsittelyyn ja potilaan asentoon. Virheellinen elektrodin kiinnitys, ihon epäpuhtaudet ja potilaan liike tallennuksen aikana voivat vaikuttaa rekisteröityyn sähköiseen signaaliin. [14]

Tyypillinen EKG-käyrä on kuvan 2 mukainen. EKG-käyrästä voidaan tunnistaa kolme eri aaltomuotoa: P-aalto, QRS-kompleksi ja T-aalto [13]. P-aalto kuvastaa eteisten depolarisoitumista, QRS-kompleksi kammioiden nopeaa depolarisaatiota ja T-aalto kammioiden repolarisaatiota [13, 14]. Näiden aaltomuotojen suuruksia tarkastelemalla voidaan saada informaatiota sydämen poikkeavuuksista. Esimerkiksi suuri P-aalto osoittaa eteisten laajentumista, kun taas normaalia pienempi T-aalto voi merkitä sydänlihaksien hapen puutetta. EKG-analyysissä oleellista on myös tarkastella aaltomuotojen välisiä aikoja, joita kutsutaan intervalleiksi tai väleiksi. Esimerkiksi PQ-intervalli kuvaa aikaa P-aallon alusta QRS-kompleksin alkuun. Toisin sanoen



**Kuva 2:** Tyypillinen EKG-käyrä. EKG-käyrästä havaitaan kolme tunnistettavaa aaltoa: P-aalto, QRS-kompleksi ja T-aalto. P-aalto kuvaa eteisten depolarisaatiota, QRS-kompleksi kammioiden depolarisaatiota ja T-aalto kammioiden repolarisaatiota. PQ-intervalli kuvastaa aikaa, joka vaaditaan aktiopotentialin leviämiseen sydämessä. ST-väli kuvaa ajanjaksoa, jolloin kammion sydänlihassolut supistuvat tasannevaiheen aikana. QT-intervalli ilmaisee ajan, joka kestää kokonaisuudessaan kammioiden sydänlihassolujen de- ja repolarisoitumiseen. Kuva muokattu lähteestä [13].

PQ-intervalli ilmaisee ajanjakson, jonka aikana aktiopotentialin etenee sydämen läpi. Vastaavasti ST-väli kuvaa ajanjaksoa, jolloin kammion sydänlihassolut supistuvat tasannevaiheen aikana, ja QT-intervalli kuvastaa aikaa, joka kestää kammioiden sydänlihassolujen de- ja repolarisoitumisessa. [13]

Riippuen tutkimuksen tarkoituksesta, standardin 12-kanavaisen EKG-tallennuksen lisäksi on myös monia muita tallennusmenetelmiä, joissa on vaihteleva määrä elektrodeja ja kytkentöjä [14]. Sydämen toiminnan häiriöt tapahtuvat usein hyvin pikaisesti ja oireettomasti, jolloin lyhyen aikavälin kliininen EKG-mittaus ei välttämättä ehdi havaitsemaan häiriöitä tallennuksen aikana [18]. Tällöin käytetään jatkuvaa ambulatoorista EKG:n pitkäaikaisrekisteröintiä (Holter-tutkimus). Holter-tutkimuksessa kolme tai useampi rintakehän elektrodi on kytkettynä potilaan ylläpitämään mittauslaitteeseen, joka tallentaa EKG:tä jatkuvasti 24 tunnin ajan. [13, 14] EKG:n pitkäaikaisrekisteröinnin avulla saadaan lisätietoa sydämen toiminnasta päivittäisen arkielämän aikana ja näin ollen tehtyä yhä tarkempia diagnooseja [18].

### 2.3 EKG-signaalin käsittely

EKG-signaalin käsittely tapahtuu vaiheittain, joista jokainen edellyttää metodologisten standardien noudattamista. Ennen varsinaista EKG-signaalianalyysia näytesignaali tallennetaan ja suodatetaan EKG-laitteella. Näytteenottotaajuutena käytetään useimmiten monta kertaa suurempaa taajuutta kuin EKG-signaalin jatkokäsittelyyn normaalisti vaadittaisiin. Tämä ylinäytteistäminen on suositeltua, jotta tutkittava digitaalinen signaali saadaan tallennettua riittävän laajalta taajuusalueelta.

[15] Sähköisenä signaalina EKG on altis erilaisille häiriökomponenteille [19], joten EKG-signaalista on seuraavaksi suodatettava matala- ja korkeataajuuksinen kohina [15]. Matalataajuuksinen kohina johtuu mm. signaalin perustason ailahtelusta (*baseline wandering*), liikkumisesta mittauksen aikana ja hengittämisestä, kun taas korkeataajuuksinen kohina on seurausta esimerkiksi lihasten vapinasta ja verkkovirran aiheuttamasta häiriöstä. [15] Normaalisti aikuisilta mitatusta EKG:stä matalataajuuksinen kohina poistetaan 0,05 Hz:n ylipäästösuodattimella ja korkeataajuuksinen kohina 150 Hz:n alipäästösuodattimella [14]. Suodattamisen jälkeen EKG-signaali on jo tulkittavissa, mutta sen jatkokäsittelyä varten edetään QRS-kompleksien paikantamiseen, aaltomuotojen tunnistamiseen, QRS-kompleksien amplitudien ja intervallien mittaamiseen, ja lopulta signaalin analysoimiseen [15].

QRS-kompleksien, tai tarkemmin sanottuna niiden R-aaltojen tunnistaminen, on ratkaisevan tärkeä vaihe kaikissa EKG:n sovelluksissa [20]. Kenties tunnetuin algoritmi QRS-kompleksien automaattiseen tunnistamiseen on Jiapu Panin ja Willis J. Tompkinsin [21] kehittämä reaaliaikainen QRS-tunnistusalgoritmi (*Pan-Tompkins algorithm*), johon monet muut algoritmit perustuvat. Myös lukuisia muita algoritmeja, jotka perustuvat mm. Hilbert-muunnokseen (*Hilbert transform*) tai johonkin muuhun digitaaliseen suodatusmenetelmään, hahmontunnistukseen (*pattern recognition*) tai wavelet-muunnokseen (*wavelet transform*) on kehitetty QRS-kompleksien automaattiseen tunnistamiseen. Algoritmien välillä voi olla laadullisia eroja, mutta jokainen niistä perustuu näytesignaalin esikäsittely- ja päättelyvaiheisiin. [6] Esikäsittelyvaiheessa näytesignaaliin sovelletaan eri signaalinkäsittelytekniikoita korostamaan QRS-komplekseja ja suodattamaan häiriökomponentteja [20]. Algoritmin päättelyvaihe noudattaa yleisesti empiirisiä sääntöjä ja tapoja R-aaltoehdokkaan likimääräisen sijainnin löytämiseksi. Toisin sanoen R-aallot tunnistetaan vertailemalla niiden amplitudeista ja RR-intervalleista riippuvia kynnsarvoja EKG-signaalin verhoikäyrään. Näitä kynnsarvoja mukautetaan määrääjain aiempien havaittujen R-aaltojen amplitudien, kestojen ja RR-intervallien perusteella. Algoritmin suorituskykyä voidaan arvioida sen herkkyuden (*Se*) ja tarkkuuden (*+P*) avulla, jotka saadaan määritettyä yhtälöistä:

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \cdot 100\% \quad (1)$$

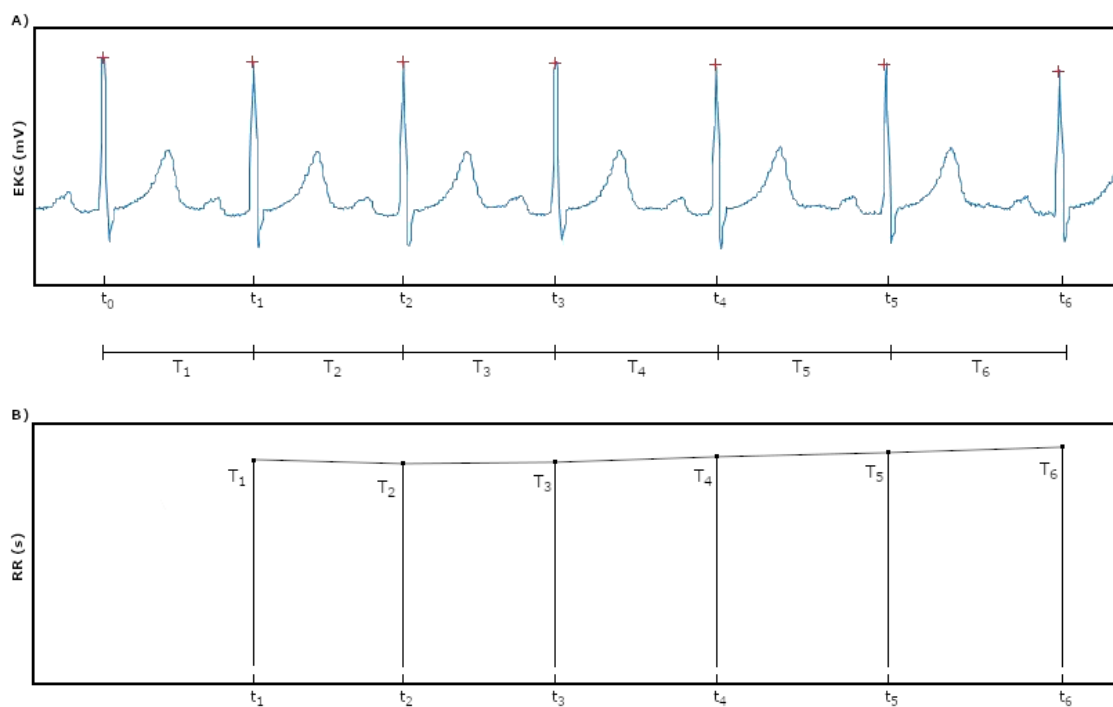
$$+P = \frac{TP}{TP + FP} \cdot 100\%, \quad (2)$$

missä *TP* (*true positive*) on oikein tunnistettujen R-aaltojen lukumäärä, *FP* (*false positive*) on väärin tunnistettujen R-aaltojen lukumäärä ja *FN* (*false negative*) on tunnistamatta jääneiden R-aaltojen lukumäärä. [20] Useimpien EKG:n sovelluksien suorituskyky turvautuu voimakkaasti R-aaltojen tunnistamistarkkuuteen, joten tarkan R-aallon tunnistamisen ja laadukkaan algoritmin tärkeyttä ei voi liikaa korostaa [6, 20].

### 2.3.1 RR-aikasarja

RR-aikasarja on tallenne peräkkäisten R-aaltojen välisien aikojen kestoista eli RR-intervallien kestoista [6]. Sarja määritetään mittaamalla RR-intervallit jatkuvasta

EKG-tallenteesta, jotka visualisointia varten voidaan edelleen kuvata koordinaatioon ajan funktiona (kuva 3) [6, 22]. RR-aikasarjaa käytetään HRV:n analysoimiseen. EKG-signaalia käsiteltäessä tarkka R-aaltojen tunnistaminen vähentää virhettä RR-aikasarjan muodostamisessa ja siten HRV:n analysoimisessa. Koska peräkkäisten sydämen lyöntien väliset kestot vaihtelevat, RR-aikasarja on luonnollisesti epätasaisesti näytteistynyt. Erityisesti HRV:n taajuustasoanalyysissä RR-aikasarjan aikariippuvuus ja epätasainen näytteistyminen on otettava huomioon, sillä spektriestimointimenetelmät olettavat signaalin olevan tasavälisesti näytteistynyt. Taajuustasoanalyysissä tämän ongelman lähestymiseen on eri keinoja. Eräs näistä keinoista on RR-aikasarjan uudelleen näytteistäminen interpolaatiomenetelmillä, kuten spline-interpolaatiolla. [6]



**Kuva 3:** A) EKG-signaali, josta on mitattu peräkkäisten R-aaltojen väliset ajanjaksot. Signaali on muodostettu Kubios HRV Premium 3.4.1 ohjelmalla. B) RR-aikasarja. Kuva muokattu lähteestä [6].

### 3 Sykevälivaihtelu

HRV tarkoittaa vaihtelua peräkkäisten sydämen lyöntien välisessä ajassa eli RR-intervallien vaihtelua [1]. HRV on pääasiassa riippuvainen sykkeen ulkoisesta säätelystä, joten se heijastaa monia fysiologisia tekijöitä, jotka säätelevät sydämen normaalia rytmiä [2]. HRV:tä pidetään mittana, joka kuvastaa sekä sydämen ja aivojen vuorovaikutusta että ANS:n toimintaa [4]. HRV tarjoaa tehokkaan työkalun etenkin ANS:n parasympaattisen (*parasympathetic nervous system*, PNS) ja sympaattisen (*sympathetic nervous system*, SNS) hermostojen vuorovaikutussuhteen tarkkailuun [2].

Normaaliin HRV:hen vaikuttaa ANS:n aktiivisuuden, verenpaineen ja hengityselinten säätelymekanismien vuorovaikutus. Myös aineenvaihdunta, hormonit sekä muutokset vuorokausirytmissä ja kehon ydinlämpötilassa vaikuttavat normaaliin HRV:hen. [2, 4] HRV on myös riippuvainen mm. iästä, sukupuolesta, mahdollisesta lääkityksestä sekä unesta ja sen vaiheista. Normaalista poikkeava HRV voi kertoa jo olemassa olevasta sairaudesta tai ennakoida lähestyviä sydänsairauksia. [2] Esimerkiksi alhainen HRV on todettu vahvaksi riippumattomaksi ennusteeksi tuleville terveysongelmille. Alhaista HRV:tä on havaittu mm. henkilöillä, jotka kärsivät ANS:n toimintahäiriöistä, masennuksesta tai ahdistuksesta. [4] Tavallisesti korkea HRV on terveyden kannalta edullista, mutta se ei välttämättä aina kerro paremmasta terveydestä. Esimerkiksi sydämen johtumishäiriöt voivat nostaa HRV:tä, mikä yhdistetään lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin. [1] Kuten muidenkin säätelyjärjestelmien tapauksissa, niin myös HRV:ssä, optimaalinen vaihtelutaso on tärkeää luontaisen sopeutumiskyvyn kannalta, mikä näkyy hyvänä terveytenä ja hyvinvointina. Liiallinen epävakaus on haitallista fysiologiselle toiminnalle, kun taas liian vähäinen vaihtelu antaa viitteitä mahdollisesta sairaudesta. [4]

Digitaalisten, korkeataajuuksisten, 24 tunnin monikanavaisten EKG-mittauslaitteiden saatavuuden myötä HRV:stä on tullut hyödyllinen työkalu terveysriskien ennustamiseen [3] ja ANS:n toiminnan tarkkailuun [5]. HRV-analyysia sovelletaan monilla tutkimusaloilla, sillä HRV:n mittaaminen on helppo, suhteellisen edullinen, ei-invasiivinen ja kivuton toimenpide [8]. Etenkin kardiologiassa HRV:n analysoimisesta on tullut tärkeä apuväline, sillä sen mittaaminen on myös hyvin toistettavissa ja antaa ennustavaa tietoa sydänsairauksista [2].

#### 3.1 Sykevälivaihtelun analysointi

HRV:tä analysoidaan aika- ja taajustasoanalyysiin perustuvilla menetelmillä sekä epälineaarisilla menetelmillä [5]. Kaikissa menetelmissä HRV-analyysi tehdään peräkkäisten sydämen lyöntien välisien kestojen pohjalta, jotka ovat määritetty käyttäen joko EKG:tä tai fotoplethysmografiaa (*photoplethysmograph*, PPG). Joissakin tapauksissa EKG:llä ja PPG:llä määritettyjen lyöntien kestojen välillä voi olla eroja, mutta EKG:llä määritettyä RR-aikasarjaa (ks. luku 2.3.1) pidetään kuitenkin parempana vaihtoehtona uusien ja tarkempien algoritmien kehityksen myötä. [4] Vaikka HRV:n mittaaminen on viime vuosikymmeninä helpottunut, eri menetelmillä johdetut parametrit voivat olla vaikeasti tulkittavissa ja mahdollisesti johtaa väärin johtopäätöksiin [8]. Tämän ongelman välttämiseksi vuonna 1996 julkaistiin standardit HRV:n mittausmenetelmille ja parametreille sekä niiden fysiologisille tulkinnoille [3]. Standardeja ja tulkintoja on edelleen päivitetty viimeaikaisissa tutkimuksissa [8]. Tässä tutkielmassa tutustutaan tarkemmin aika- ja taajuustasoanalyysiin perustuviin me-

netelmiin ja niiden parametreihin.

### 3.1.1 Aikatasoanalyysi

Kenties yksinkertaisimpia HRV:n analysointimenetelmiä ovat aikatasoanalyysiin perustuvat menetelmät. Näissä menetelmissä määritetään joko tilastollisia tai geometrisia parametrejä RR-intervalleista, jotka ovat peräisin sinussolmukkeen depolarisaatiosta, eli ns. NN-intervalleista. [3, 4] Epänormaalit sydämen lyönnit aiheuttavat virhettä HRV:n parametreissa [6], joten ne on pyrittävä poistamaan jo EKG-tallenteesta tarkempaa analyysia varten [4]. Aikatasoanalyysin parametrit kuvaavat havaittua HRV:ta tietyn tarkkailujakson ajalta, joka voi vaihdella minuutista 24 tuntiin [1]. Suoraviivaisimpia laskettavia tilastollisia parametreja ovat esimerkiksi NN-intervallien keskiarvo, keskimääräinen syke tai pisimmän ja lyhyimmän NN-intervallin erotus. Pitkän aikavälin eli perinteisesti 24 tunnin RR-aikasarjasta voidaan määrittää monimutkaisempia tilastollisia parametrejä koko tallenteesta tai lyhyemmistä tallenteen segmenteistä. [3] Parametrit lasketaan joko NN-intervalleista suoraan tai johdetaan NN-intervallien välisistä erotuksista [5]. Yleisimpiä tilastollisia parametrejä ovat NN-intervallien keskihajonta (SDNN), NN-intervallien keskiarvojen keskihajonta (SDANN), NN-intervallien keskihajontojen keskiarvo (SDNN-indeksi), peräkkäisten NN-intervallien erojen neliöllinen keskiarvo (RMSSD), yli 50 ms toisistaan poikkeavien peräkkäisten NN-intervallien prosenttiosuus (pNN50) ja korkeimman ja matalimman sykkeen keskimääräinen ero ( $HR_{max} - HR_{min}$ ) (taulukko 1) [1, 3].

**Taulukko 1:** Yleisimpiä aikatasoanalyysin parametrejä. Taulukko muokattu lähteistä [1, 3]

Parametri	Yksikkö	Kuvaus
SDNN	ms	NN-intervallien keskihajonta
SDANN	ms	Viiden minuutin segmenteiltä mitattujen NN-intervallien keskiarvojen keskihajonta 24 tunnin RR-aikasarjassa
SDNN-indeksi	ms	Viiden minuutin segmenteiltä mitattujen NN-intervallien keskihajontojen keskiarvo 24 tunnin RR-aikasarjassa
pNN50	%	Prosenttiosuus peräkkäisistä NN-intervalleista, jotka poikkeavat toisistaan enemmän kuin 50 ms
$HR_{max} - HR_{min}$	bpm	Keskimääräinen ero korkeimman ja matalimman sykkeen välillä jokaisen hengityskierron aikana
RMSSD	ms	Peräkkäisten NN-intervallien erojen neliöllinen keskiarvo
HRV kolmioindeksi		NN-intervallien lukumäärä jaettuna histogrammin korkeudella
TINN	ms	Histogrammiin sovitetun kolmion kannan leveys

SDNN kuvastaa kaikkia jaksollisia tekijöitä, jotka vaikuttavat HRV:hen tietyllä tarkkailuaikavälillä. SDNN voidaan määrittää yhtälöstä

$$\text{SDNN} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (NN_i - \overline{NN})^2}, \quad (3)$$

missä  $NN$  on NN-intervalli,  $N$  on NN-intervallien lukumäärä ja  $\overline{NN}$  on NN-intervallien keskiarvo. [3] Mitattuna 24 tunnin tallenteesta SDNN:ää pidetään standardina sydän-sairausriskien arvioinnissa. SDNN:n arvot ennustavat sekä sairastumisen että kuoleisuuden riskiä. 24 tunnin seurannan perusteella potilailla, joiden SDNN-arvot ovat alle 50 ms luokitellaan epäterveiksi ja potilaat, joilla SDNN-arvot ovat yli 100 ms luokitellaan terveiksi. Terveiden tulkitaan olevan vaarantunut, jos SDNN-arvot ovat väliltä 50–100 ms. [1]

SDANN eli yleensä viiden minuutin segmenteiltä mitattujen NN-intervallien keskiarvojen keskihajonta ja SDNN-indeksi eli yleensä viiden minuutin segmenteiltä mitattujen NN-intervallien keskihajontojen keskiarvo [3] kuvastavat tekijöitä, jotka vaikuttavat HRV:n suuruuteen lyhyillä aikaväleillä [1]. SDANN:ää pidetään toisaalta yleisesti tarpeettomana, koska se korreloi voimakkaasti SDNN:n kanssa eikä siten tarjoa lisätietoa HRV:stä. SDNN-indeksi heijastaa ensisijaisesti ANS:n toiminnan vaikutusta HRV:ssä. [1]

Yleisesti käytettyjä NN-intervallien eroista johdettuja parametreja ovat RMSSD ja pNN50:

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (NN_{i+1} - \overline{NN}_i)^2}, \quad (4)$$

$$\text{pNN50} = \frac{NN50}{N} \cdot 100\%, \quad (5)$$

missä  $NN50$  on yli 50 ms toisistaan poikkeavien peräkkäisten NN-intervallien lukumäärä [3]. RMSSD:tä käytetään ensijaisesti PNS:n aiheuttamien HRV-muutoksien arviointiin. pNN50 heijastaa myös PNS:n vaikutuksia HRV:ssä ja korreloi voimakkaasti RMSSD:n kanssa. [1] Tyypillisesti RMSSD tarjoaa paremman arvion PNS:n toiminnasta ja siten sen käyttöä suositetaan pNN50:n sijasta [8].

$HR_{max} - HR_{min}$  on RR-intervalleista määritettyjen korkeimman ja matalimman sykkeen keskimääräinen ero jokaisen hengityskierron aikana [3, 4]. Parametri on erityisen herkkä hengitysnopeuden vaikutuksille, jotka ovat riippumattomia PNS:n toiminnasta [1].  $HR_{max} - HR_{min}$  kuvastaa hengitykseen liittyviä sykkeen vaihteluja [1] ja korreloi voimakkaasti RMSSD:n ja SDNN:n kanssa [4].

RR-aikasarja voidaan muuttaa geometriseksi kuvioksi, joista pystytään määrittämään aikatasoanalyysin geometrisia parametreja [3]. Usein geometrinen parametrin laskemiseen vaaditaan RR- tai NN-intervalleista muodostettu histogrammi [3], jonka vaaka-akselina on intervallien kesto ja pystyakselina intervallien lukumäärä [2]. Histogrammin pylväiden leveydeksi määritetään yleensä 7,8 ms, joka vastaa nykyisten kaupallisten laitteiden tarkkuutta [3]. Histogrammiin sovitetaan kolmio approksimoidulla pylväiden korkeuksia pienimmän neliösumman menetelmällä (*least squares*). Geometriset parametrit, HRV kolmioindeksi (*HRV triangular index*, HTI) ja NN-intervallihistogrammin kolmiointerpolointi (*triangular interpolation of the NN inter-*

*val histogram*, TINN) (taulukko 1), lasketaan sovitetun kolmion avulla. [5] HTI arvioi koko HRV:tä tarkasteluajanjaksolta ja se määritetään jakamalla kolmion sisältämien NN-intervallien lukumäärä histogrammin korkeudella. TINN on kolmion kannan leveys ja approksimoi NN-intervallien jakaumaa. [3] Geometrinen parametrien etuna on, että niihin ei vaikuta virheelliset sydämen lyönnit RR-aikasarjassa, sillä ne jäävät kolmion ulkopuolelle [2]. Parametrien laskemiseen vaaditaan kuitenkin paljon NN-intervalleja, jonka takia ne ovat laskettava vähintään 20 minuutin tallenteesta eikä niitä voida hyödyntää lyhyempien aikavälien tarkasteluissa [3].

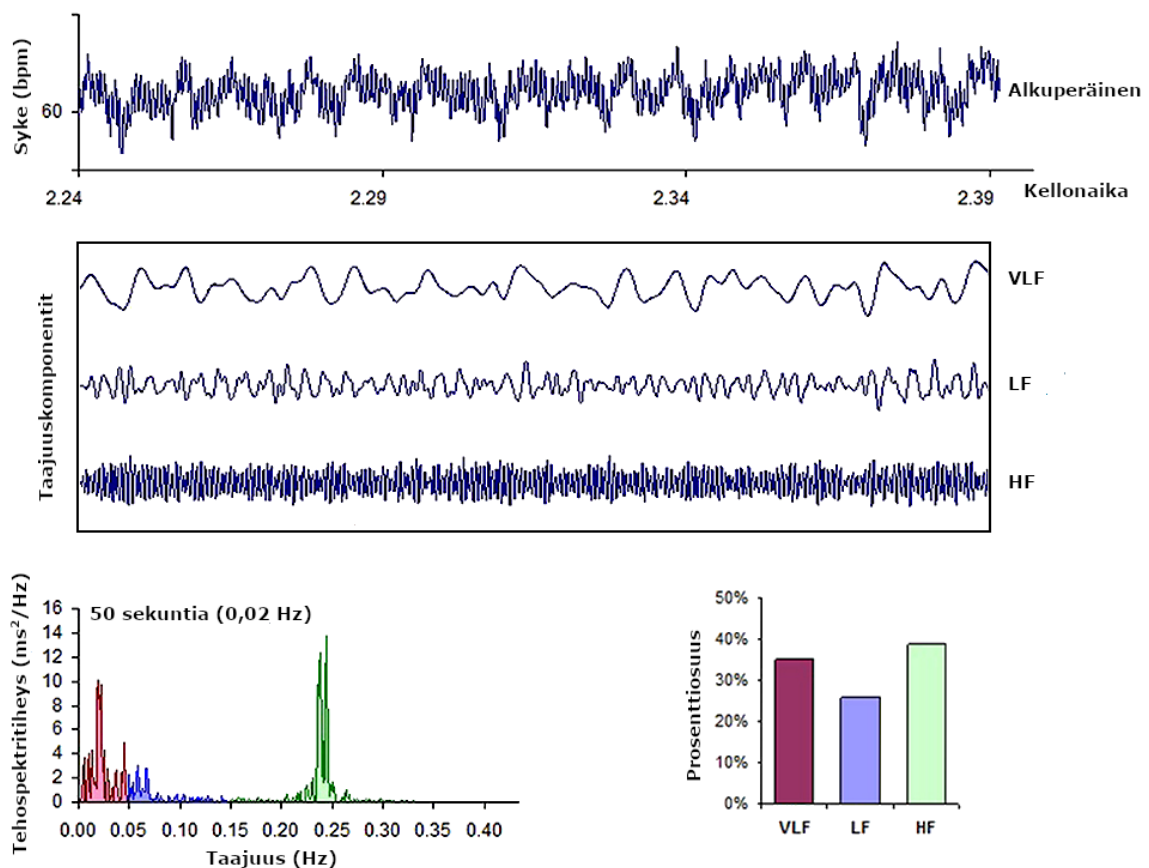
### 3.1.2 Taajuustasoanalyysi

Aikatasoanalyysin menetelmät ovat laskennallisesti yksinkertaisia, mutta niiden avulla ei pystytä erottamaan SNS:n ja PNS:n vaikutuksia HRV:ssä toisistaan [2]. Näihin taustalla vaikuttaviin PNS:n ja SNS:n toimintoihin päästään paremmin käsiksi taajuustasoanalyysillä tai ts. RR-aikasarjan spektrianalyysillä [3]. Taajuustasoanalyysissä RR-aikasarja eritellään sen eri taajuusalueilla operoiviin komponentteihin joko nopealla Fourier-muunnoksella (*Fast Fourier Transformation*, FFT) tai autoregressiivillä malleilla, eli muodostetaan RR-aikasarjan spektri (kuva 4) [1, 4]. Ennen spektriestimointimenetelmien soveltamista RR-aikasarjaa täytyy kuitenkin esikäsitellä. Esimerkiksi FFT-menetelmä vaatii signaalin olevan tasavälisesti näytteistetty, joten RR-aikasarja täytyy siis uudelleen näytteistää interpolaatiomenetelmillä. Interpolaatiomenetelmät voivat toisaalta aiheuttaa virhettä tarkasteltaessa suurta määrää dataa, joten taajuustasoanalyysi tyypillisesti suoritetaan viiden minuutin mittaisista segmenteistä. [23] RR-aikasarjan spektrin avulla saadaan tietoa, miten teho, eli signaalin energia [1], jakautuu taajuuden funktiona [3]. Taajuusalueen teho kertoo sydämen rytmin amplitudista ja stabiilisuudesta. Taajuus puolestaan viittaa ajanjaksoon, jolla rytmi esiintyy. Taajuustasoanalyysin tärkeimpänä etuna on, että se tarjoaa informaatiota sydämen rytmien taajuuksista ja amplitudeista, jotka esiintyvät RR-aikasarjassa. Menetelmän avulla voidaan määrittää eri värähtelyjä mistä tahansa RR-aikasarjan vaiheesta, toisin kuin aikatasoanalyysissä. [4]

RR-aikasarjan spektri jaetaan ensisijaisesti neljään taajuusalueeseen: korkea taajuus (*high frequency*, HF, 0,15–0,4 Hz), matala taajuus (*low frequency*, LF, 0,04–0,15 Hz), hyvin matala taajuus (*very low frequency*, VLF, 0,003–0,04 Hz) ja erittäin matala taajuus (*ultra low frequency*, ULF,  $\leq 0,003$  Hz). Lyhyen aikavälin eli perinteisesti viiden minuutin mittauksissa RR-aikasarjan spektrissä esiintyy taajuusalueet HF, LF ja VLF. Pitkän aikavälin eli perinteisesti 24 tunnin mittauksissa edellä mainittujen taajuusalueiden lisäksi spektrissä esiintyy myös ULF-komponentti. Yleisimpiä taajuustasoanalyysin parametrejä ovat HF-, LF-, VLF- ja ULF-tehot, LF/HF-suhde ja spektrin kokonaisteho (taulukko 2). [3, 5]

HF-alueen käsittelemiseksi edellytetään ainakin minuutin mittainen RR-aikasarja. HF-teho kuvastaa PNS:n aktiivisuutta ja korreloi voimakkaasti RMSSD:n ja pNN50:n kanssa. [1] Taajuusaluetta kutsutaan usein myös hengityskaistaksi, koska se vastaa hengitykseen liittyviä sykkeen vaihteluja [4]. HF-teho voi nousta yöllä ja laskea päivän aikana. Alhaista HF-tehoa on havaittu esimerkiksi stressin, paniikin tai ahdistuneisuuden yhteydessä. [1]





**Kuva 4:** 15 minuutin RR-aikasarjasta määritetty sykesignaali eritelty sen eri taajuuksalueilla operoviiniin komponentteihin. VLF kuvaa hyvin matalaa taajuuksaluetta (0,003–0,04 Hz), LF matalaa taajuuksaluetta (0,15–0,4 Hz) ja HF korkeaa taajuuksaluetta (0,15–0,4 Hz). Vasemmassa alakulmassa on RR-aikasarjan spektri. Oikeassa alakulmassa on taajuuksalueiden tehojen prosenttiosuudet mittauksessa. Kuva muokattu lähteestä [4].

LF-alueen tarkasteluun vaaditaan vähintään kahden minuutin mittainen RR-aikasarja. LF-tehoon vaikuttaa eri tekijöitä. Yleensä ajatellaan, että teho on seurausta PNS:n, SNS:n ja barorefleksin eli verenpaineen säätelymekanismin yhteisaktiivisuudesta. LF-tehoon voi toisaalta vaikuttaa myös pelkästään PNS:n aktiivisuus tai pelkästään barorefleksien aktiivisuus. [1] Lepotilassa LF-teho kuvastaa ensisijaisesti barorefleksien aktiivisuutta [4].

VLF-alueen tulkitsemiseksi vaaditaan vähintään viiden minuutin, mutta mieluiten 24 tunnin mittainen RR-aikasarja. VLF-alueen toiminnasta vastaavista fysiologista mekanismeista on epävarmuutta. [1] Kokeellinen näyttö viittaa kuitenkin siihen, että sydän luontaisesti muodostaisi VLF-rytmin, jonka amplitudiin ja taajuuteen vaikuttaa SNS:n aktiivisuus [1, 4]. Myös pitkän aikavälin säätelymekanismien, lämmönsäätelyn, reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) ja muiden hormonaalisten tekijöiden katsotaan vaikuttavan VLF-alueeseen [4, 5]. VLF-teho korreloi voimakkaammin yleisen kuolleisuusriskin kanssa kuin HF- ja LF-tehot. Alhainen VLF-teho on yhdistetty esimerkiksi äkilliseen sydänkuolemaan, posttraumaattiseen stressihäiriöön (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) ja tulehdustiloihin. [1]

ULF-alueen tarkastelu edellyttää ainakin 24 tunnin RR-aikasarjan [1]. ULF:n aiheuttavien mekanismien alkuperästä ei ole vielä yksimielisyyttä, mutta sykkeen vuo-

**Taulukko 2:** Yleisimpiä taajuustasoaanalyysin parametrejä. Taulukko muokattu lähteistä [1, 3].

Parametri	Yksikkö	Kuvaus	Taajuusalue
Kokonaisteho	ms <sup>2</sup>	NN-intervallien varianssi	≤ 0,4 Hz
ULF teho	ms <sup>2</sup>	Teho erittäin matalan taajuuden alueella	≤ 0,003 Hz
VLF teho	ms <sup>2</sup>	Teho hyvin matalan taajuuden alueella	0,003-0,04 Hz
LF teho	ms <sup>2</sup>	Teho matalan taajuuden alueella	0,04-0,15 Hz
HF teho	ms <sup>2</sup>	Teho korkean taajuuden alueella	0,15-0,4 Hz
LF/HF	%	LF- ja HF-tehojen suhde	

rokautisen värähtelyn arvellaan olevan taajuusalueen ensisijainen lähde. Kehon lämmönsäätelyyn, aineenvaihdunnan ja RAS:n epäillään myös vaikuttavan ULF-alueen tehoon. [1, 4] Vaikka ULF - ja VLF-tehojen fysiologisessa taustassa on vielä epäselvyyksiä, ne ovat silti osoittautuneet paremmiksi sydän- ja verisuonitautien ennustajiksi kuin tunnetummat HF- ja LF-tehot [5].

LF/HF-suhteen oletetaan arvioivan PNS:n ja SNS:n aktiivisuuksien tasapainoa [1]. Alhainen LF/HF-suhde viittaa suurempaan PNS:n aktiivisuuteen ja korkea suhde puolestaan suurempaan SNS:n aktiivisuuteen [4]. LF/HF-suhteen tulkinta on toisaalta haastavaa johtuen LF-tehoon vaikuttavista eri tekijöistä. Myös eri mekanismit vaikuttavat LF/HF:n suuruuteen eri aikaväleillä, joten parametria tulee tulkita varovaisesti. Kuitenkin, jos nämä mekanismit ymmärretään ja mittausaikaväli on tutkimustavoitteen mukaisesti valittu, niin parametrin tulkinnassa ei ole kiistanalaisuuksia. [1, 4]

Lyhyen aikavälin tallenteissa spektrin kokonaisteho on VLF-, LF- ja HF-tehojen summa. 24 tunnin tallenteen kokonaisteho sisältää myös ULF-tehon. [1] Pitkän aikavälin mittauksissa kokonaistehosta noin 5 % koostuu HF- ja LF-tehoista ja 95 % VLF- ja ULF-tehoista. SNS:n aktiivisuus liittyy yleensä huomattavaan kokonaistehon vähentymiseen, kun taas PNS:n aktiivisuus sen kasvuun. [3] Kokonaisteho vastaa NN-intervallien varianssia ja korreloi voimakkaasti SDNN:n kanssa [5].

### 3.2 Analysoinnin aikavälit

HRV-tallennuksien kestot vaihtelevat alle minuutista 24 tuntiin [7]. Pääsääntöisesti HRV:tä analysoidaan pitkällä (24 h) ja lyhyillä (5 min) aikaväleillä [1, 3], mutta viime vuosina myös UST-analyysin luotettavuutta on pyritty vahvistamaan [7]. Analysointi-aikaväli on valittava aina tutkimustavoitteiden mukaisesti, koska tallennuksen kesto vaikuttaa merkittävästi HRV-parametrien arvoihin [1, 3]. Eri fysiologiset mekanismit vaikuttavat HRV:n suuruuteen eri aikaväleillä, joten eri aikaväleiltä määritettyjä parametrejä ei voi korvata toisillaan [1]. Suosituksena on, että tallennuksen kesto tulee olla vähintään 10 kertaa suurempi kuin pienimmän tarkasteltavan HRV-komponentin aallonpituus. [3]

### 3.2.1 Pitkä aikaväli

Pitkän aikavälin eli perinteisesti 24 tunnin RR-aikasarjat kerätään Holter-monitoroinnilla [1]. Mittauksilla saadaan tietoa ANS:n toiminnasta arkipäiväisten aktiviteettien aikana ja kuinka se reagoi erilaisiin ärsykkeisiin, kuten liikuntaan ja lääkeaineisiin [5]. 24 tunnin HRV:hen vaikuttavat vuorokausirytmien muutokset, kehon ydinlämpötilan ja RAS:n vaihtelut sekä unisykli. Pitkäaikaistallenteiden avulla seurataan sydän- ja keuhkoperäistä kuntoa erilaisissa tilanteissa, fyysisiä työmääriä ja keskushermoston ennakoivia reaktioita ympäristön ärsykkeisiin. [7] 24 tunnin tallenteiden avulla pystytään hahmottamaan, kuinka SNS:n toiminta vaikuttaa HRV:hen [1].

Pitkän aikavälin HRV-parametrit määritetään joko suoraan koko 24 tunnin tallenteesta tai keskiarvona siitä määritetyistä viiden minuutin mittaisista segmenteistä [3, 8]. Viiden minuutin segmenttien tarkastelu voi olla hyödyllistä, koska niiden avulla pystytään tutkimaan HRV-parametrien arvoissa näkyviä vuorokausirytmien muutoksia ja yöarvoja, jotka joissakin tapauksissa voivat olla päiväaikaan määritettyjä parametrejä ennustavampia [8]. Yleisesti HRV:n analysointimenetelmistä aikatasoanalyysi on ideaalisin pitkän aikavälin tarkasteluihin, mutta myös muita menetelmiä, kuten taajuustasoanalyysia käytetään. Taajuustasoanalyysin ongelmana on, että pitkältä aikaväliltä mitattua signaalia ei voida pitää stationaarisena. [3] Ainoastaan, jos sydämen rytmistä vastuussa olevat mekanismit pysyvät muuttumattomina koko tallennuksen ajan voidaan vastaavaa HRV:n taajuusaluetta käyttää rytmien mittana. Muulloin parametrien tulkinnessa syntyy epävarmuuksia. [3, 8] Esimerkiksi LF- ja HF-tehoon vaikuttavia mekanismeja ei voida pitää stationaarisena koko 24 tunnin ajan [3]. Tämän takia taajuustasoanalyysi usein tehdään viiden minuutin mittaisista tallenteen segmenteistä. HF- ja LF-tehot lasketaan jokaiselta segmentiltä erikseen ja keskiarvoistetaan. Keskiarvoistetut tehot arvioivat koko tallenteen HF- ja LF-tehoja. [5] Huomioitavaa on, että VLF- ja ULF-tehojen tarkasteluun vaaditaan koko 24 tunnin tallenne johtuen niiden taustalla olevista fysiologisista mekanismeista [4]. Tarkka EKG-signaalin käsittely on erittäin tärkeää 24 tunnin taajuustasoanalyysissa. Jos RR-aikasarja sisältää virhelyöntejä, taajuustasoanalyysin tarkkuus heikentyy huomattavasti, jopa enemmän kuin aikatasoanalyysissa. [5]

24 tunnin HRV-analyysilla pystytään luotettavammin ennustamaan tulevia terveysriskejä kuin lyhyemmällä aikaväleillä, minkä takia pitkän aikavälin tallenteet edustavat vertailustandardia kliinisessä HRV:n arvioinnissa [1, 7]. Tallennuksen kesto vaikuttaa merkittävästi laskettaviin parametreihin, joten lyhyen aikavälin parametrit vastaavat heikosti 24 tunnin arvoja [1, 4]. Esimerkiksi 24 tunnin tallenteesta määritetty SDNN ennustaa sydänsairauksien riskiä, kun taas viiden minuutin tallenteesta mitattuna ei [1]. Hyvästä ennustearvosta huolimatta pitkäaikainen HRV-analyysi ei ole vielä laajasti käytössä yleisessä lääketieteessä johtuen vaadittavasta Holter-monitoroinnista ja kalliista kustannuksesta [7].

### 3.2.2 Lyhyt aikaväli

Lyhyen aikavälin (5 min) HRV mitataan yleensä valvotuissa laboratorio-olosuhteissa potilaan ollessa joko levossa tai ennen ja jälkeen jotain autonomista hermostoa haastavaa toimintaa, kuten lääkkeiden ottamista [1, 5]. Lyhytaikainen HRV on seurausta neljästä toisistaan riippuvasta tekijästä. Sen voi aiheuttaa SNS:n ja PNS:n dynaaminen vuorovaikutus, hengitysvälitteinen sykkeen nousu ja lasku, verenpainetta sää-

televät barorefleksit ja verisuonten halkaisijoiden rytmiset muutokset. [1, 7] Viiden minuutin HRV-analyysin avulla voidaan selvittää fysiologisia, farmakologisia tai patologistia muutoksia ANS:n toiminnassa [5].

Lyhyen aikavälin HRV:n tarkastelussa suositaan taajuustasoanalyysia. Vaikka aikatasoanalyysin parametrejä, erityisesti SDNN:ää ja RMSSD:tä voidaan käyttää lyhyen aikavälin HRV:n tarkasteluun, taajuustasoanalyysin parametrit antavat yleensä paremmin tulkittavia tuloksia. [3] Yleensä lyhyen aikavälin tallennuksista saadut lepoarvot korreloivat huonosti 24 h -arvojen kanssa ja niiden fysiologiset merkitykset voivat poiketa toisistaan [1]. Viiden minuutin HRV-arvot ovat pitkän aikavälin arvojen väliarvoja, jotka ennustavat huonommin tulevia terveysriskejä [7]. Huomioitavaa myös on, että lyhyen aikavälin tallenteesta laskettuja parametreja voidaan hyödyntää vain, jos potilas hengittää normaalia tahtia (~11–20 bpm) johtuen esimerkiksi lyhytaikaiseen HRV:hen vaikuttavasta hengitysvälitteisestä sykkeen noususta ja laskusta [1].

Suhteellisen nopean ja helpon tallentamisen vuoksi lyhytaikaisia HRV-mittauksia on käytetty ja tutkittu laajasti jo useiden vuosien ajan, jonka takia useimmissa tutkimuksissa julkaistu HRV-data on juuri lyhyen aikavälin mittauksista [1]. Vaikka lyhytaikainen HRV-mittaus ei edellytä Holter-monitorointia eikä siitä seuraa yhtä suuria kustannuksia kuin pitkän aikavälin mittauksista, se on silti vähäisessä käytössä lääketieteellisessä hoidossa. Yhtenä syynä tähän on mittauksen kesto. Viiden minuutin HRV-mittaus on pitkä verrattuna esimerkiksi rutiininomaiseen verensokerin, verenpaineen ja kehon lämpötilan mittaamiseen. [7]

### 3.2.3 Erittäin lyhyt aikaväli

Viime vuosina viiden minuutin HRV:n mittausstandardi on haastettu vielä lyhyemmällä mittauksilla [8]. Huolimatta lyhyen aikavälin HRV:n viitearvojen saatavuudesta lyhytaikaista HRV:tä ei käytetä laajalti lääketieteessä kardiologian ja synnytysopin ulkopuolella. Hoitajat eivät esimerkiksi rutiininomaisesti tarkkaile HRV:tä yleisillä tarkistuskäynneillä johtuen mm. suhteellisen pitkästä mittauksen kestosta. Ongelman ratkaisemiseksi on tutkittu UST:n eli alle viiden minuutin RR-aikasarjan käytökelpoisuutta. UST-tallennuksilla on potentiaalinen rooli lääketieteellisessä arvioinnissa, lyhyissä kokeellisissa tehtävissä ja henkilökohtaisen hyvinvoinnin arvioinnissa. Jos UST-tallennuksien tarkkuus ja ennustavuus pystytään vahvistamaan sekä ikään ja sukupuoleen liittyvät viitearvot saadaan määritettyä, valmistajat pystyisivät lisäämään HRV:n analysointiominaisuuden laajalti käytettyihin mittalaitteisiin, kuten EKG-laitteeseen ja pulssioksimetreihin. [7]

UST-tallennuksen hyödyntäminen kliinisessä tutkimuksessa olisi tärkeää sen tehokkuuden vuoksi [1]. Esimerkiksi minuutin mittaisesta RR-aikasarjasta määritetty RMSSD:n luonnollinen logaritmi on osoittautunut luotettavaksi parametriksi verrattuna standardoidusta viiden minuutin tallennuksesta laskettuun RMSSD:hen [8]. Lisäksi Munoz ym. [24] havaitsivat, että on tarpeetonta käyttää kahta minuuttia pitempää tallennetta saadakseen tarkkoja RMSSD:n ja SDNN:n arvoja. UST-tallennuksien kestot on kuitenkin valittava analyysimenetelmän ja tutkimustavoitteiden mukaisesti, koska eri HRV-parametrit voivat vaatia eri mittausajan. Esimerkiksi taajuustasoanalyysin HF-tehon tarkastelemiseen vaaditaan vähintään minuutin mittainen tallenne ja LF-tehoon vähintään kaksi minuuttia. UST-tallennuksien avulla pystyttäisiin lyhentämään HRV-mittauksen kestoa ja hyödyntämään sitä monissa tapauksissa, kuten

geneettisten epidemiologiatutkimusten suorittamisessa. [8]

UST-mittauksilla pyritään korvaamaan viiden minuutin mittaukset, jotka puolestaan pyrkivät arvioimaan 24 tunnin mittauksia. UST-mittausten lisäkäyttöönotto edellyttää vakuuttavaa näyttöä siitä, että niistä määritetyt parametrit voivat ennustaa todellisia terveys- tai suorituskykytuloksia. [7] Standardisoinnin, yhtenäisten kelpoisuuskriteereiden ja parametrien viitearvojen puutteen vuoksi UST-arvoja ei voida vielä hyödyntää viiden minuutin ja 24 tunnin tallenteiden HRV-arvojen sijasta [1]. Lisäksi yksittäinen virheellisesti tunnistettu sydämen lyönti voi muuttaa huomattavasti HRV-parametrien arvoja, joten UST-analyysiin käytettävien mittauslaitteiden täytyy automaattisesti pystyä poistamaan virhelyönnit tallenteesta. Virheellisiä lyönnejä sisältävää UST-tallennusta ei voida hyödyntää terveydenhuollossa. Lisää tutkimusta vaaditaan tunnistamaan UST-HRV:hen vaikuttavat ensisijaiset tekijät ja selvittämään kykenevätkö parametrit ennustamaan luotettavasti tulevia terveysriskejä. [7]

## 4 Sovelluksia unihäiriödiagnostiikassa

Viime vuosikymmeninä kiinnostus unihäiriöitä kohtaan on ollut kasvussa, koska ne ovat läheisesti yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin. ANS on ensisijaisesti vastuussa unenaikaisista sydämen ja verisuonien toiminnoista. [10] Tästä johtuen unihäiriödiagnostiikassa on sovellettu HRV-analyysia, sillä sen avulla pystytään ymmärtämään ANS:n toiminnan muutoksia unen alkaessa ja eri univaiheiden aikana [9, 10]. HRV:tä on hyödynnetty lukuisien unihäiriöiden, kuten uniapnean, raajaliikehäiriön ja unettomuuden tutkimiseen [9]. Tässä tutkielmassa tarkastellaan HRV:n soveltamista uniapneapotilaiden seulonnassa ja jatkuvan ylipainehengityshoidon (*continuous positive airway pressure*, CPAP) vaikutuksien arvioinnissa.

### 4.1 Uniapnea

Uniapnea on unihäiriö, jossa esiintyy toistuvia unenaikaisia täydellisiä (apnea) ja osittaisia (hypopnea) hengityskatkoja eli hengitysilmavirran vähenemisiä [12]. Apneoiksi luokitellaan vähintään 10 s kestävät hengityskatkot, joissa hengitysilmavirran amplitudi laskee vähintään 90 % perustasosta. Hypopneoiksi puolestaan luokitellaan vähintään 10 s kestävät hengitysilmavirtauksen vähenemiset, joissa hengitysilmavirran amplitudi laskee vähintään 30 % perustasosta ja joihin liittyy joko vähintään 3 % veren happisaturaation lasku tai unesta havahtuminen. [25] Hengityskatkot voivat olla seurausta joko ylähengitysteiden tukkeutumisesta (obstruktiivinen apnea) tai hengitysliikkeen pysähtymisestä (sentraalinen apnea) [26]. Uniapnea luokitellaan kolmeen eri tyyppiin riippuen hengityskatkojen syntyperästä [12]. Uniapnea on obstruktiivinen (*obstructive sleep apnea*, OSA), jos potilaalla esiintyvät hengityskatkot ovat suurimmalta osalta obstruktiivisia. Vastaavasti uniapnea on sentraalinen (*central sleep apnea*, CSA), jos suurin osa hengityskatkoista ovat sentraalisia. Uniapnea voidaan luokitella myös näiden kahden yhdistelmäksi. [14] OSA on näistä kolmesta uniapneatyyppistä yleisin [10]. Uniapnean vakavuutta arvioidaan apnea-hypopneaindeksillä (AHI), joka määritellään hengityskatkojen lukumääränä nukuttua tuntia kohden. Uniapnea on lievä, jos AHI on väliltä 5–15, keskivaikea, jos AHI on väliltä 15–30 ja vaikea, jos AHI on yli 30. Uniapneapotilailla on kohonnut riski sairastua elintapoihin liittyviin liittämissairauksiin, kuten verenpainetautiin ja tyypin II diabetekseen. Uniapnea on tunnistettu myös riskitekijäksi sydän- ja verisuonitauteihin, päiväaikaisen työtehokkuuden heikkenemiseen ja liikenneonnettomuuksiin. [12]

#### 4.1.1 Uniapneapotilaiden seulonta

Uniapnea on yleinen unihäiriö, mutta silti 80–90 % potilaista jää diagnosoimatta ja hoitamatta [11]. Eräs syy tähän on, että unihäiriöiden diagnosoimiseen käytettävä unipolygrafia (*polysomnography*, PSG) vaatii erityislaitteistoa ja asiantuntijoita, mikä rajoittaa sen käytettävyyttä useissa sairaaloissa. Uniapneaa voidaan diagnosoida myös kotiolosuhteissa yöpolygrafialla, jossa unta monitoroidaan kannettavilla mittalaitteilla. Kannettavat unimonitorointilaitteet ovat kuitenkin kalliita ja niiden käyttö edellyttää erityisosaamista, mikä rajaa niiden saatavuutta. [11, 12] Potentiaaliset uniapneapotilaat on diagnosoitava mahdollisimman nopeasti, jotta heidän elämänlaatuansa pystytään parantamaan ja tulevien terveysriskien kehittyminen voidaan estää. Uniapneapotilaiden seulomiseen olisi siis suotavaa kehittää helppokäyttöinen

ja edullinen menetelmä, jolla henkilöt, joilla on kohonnut riski sairastua uniapneaan, pystyttäisiin tunnistamaan kotiolosuhteissa ja siten mahdollistamaan hoidon aloittamisen riittävän ajoissa. Mahdollisen keinon tähän tarjoaa unenaikainen HRV:n seuranta. [12] Uniapnea vaikuttaa ANS:n toimintaan, mikä näkyy sykkeessä ja HRV:ssä [9, 12]. Henkilöitä, joilla uniapneaa voi esiintyä voidaan siis tunnistaa tarkkailemalla heidän unenaikaista HRV:tä [12]. Esimerkiksi yön aikainen syklinen sykkeen vaihtelu on yhdistetty suureen riskiin altistua keskivaikeaan tai vaikeaan OSA:an [9].

Nakayma ym. [12] esittivät tutkimuksessaan menetelmän OSA-potilaiden seulontaan HRV:n ja koneoppimisen avulla. He ehdottivat HRV-pohjaista algoritmia, joka seuraa unenaikaista HRV:tä puettavalla sykeanturilla sekä erottaa apneat normaalista hengityksestä. Hengitystilän arviointiin käytettiin apnea/normaali -hengitys erottelumallia, joka kehitettiin satunnaismetsä-koneoppimismenetelmällä (*random forest*). Koneoppimismenetelmä opetettiin uniapneapotilaiden ja terveiden henkilöiden HRV-datan avulla. Potilailta suoritettiin PSG-mittaus 6–7 unitunnin ajalta. Potilaan herätessä algoritmi analysoi opittua HRV-dataa selvittääkseen oliko potilaalla OSA vai ei. Tuloksia he vertailivat kliiniseen PSG-dataan, jonka pohjalta algoritmin herkkyydeksi määritettiin 76 % ja tarkkuudeksi 92 %. Tulokset ovat verrattavissa olemassa oleviin kannettaviin unimonitorointilaitteisiin, joten ehdotettu seulontamenetelmä osoittaa käyttökelpoisuutta OSA-potilaiden tunnistamisessa.

Iwasaki ym. [11] puolestaan ehdottivat menetelmän uniapneapotilaiden seulontaan HRV:n ja pitkäkestoisen lyhytkestomuistin (*long short term memory, LSTM*) avulla, joka on eräänlainen takaisinkytketty neuroverkko (*recurrent neural network*). Tutkimuksessa potilaille tehtiin PSG-mittaus 6–7 unitunnin ajalta. PSG-mittauksien pohjalta potilailta määritettiin RR-aikasarjat, jotka edelleen jaettiin minuutin mittaisiin jaksoihin. Jokainen jakso luokiteltiin joko normaaliksi hengitykseksi tai apneaksi LSTM-neuroverkon avulla. LSTM-neuroverkon koulutusaineiston perusteella potilaalla tulkittiin olevan riski sairastua keskivaikeaan tai vaikeaan uniapneaan, jos apneaksi luokiteltujen jaksoiden suhde normaaleihin jaksoihin oli yli 0,168. Tuloksia vertailtiin kliiniseen PSG-dataan, jonka perusteella menetelmän herkkyydeksi sekä tarkkuudeksi määritettiin 100 %. Menetelmän suorituskyky on huomattavasti parempi kuin muiden jo olemassa olevien uniapneapotilaiden seulontamenetelmien. Ehdotettu menetelmä voi siis osoittautua hyödylliseksi kotikäyttöiseksi menetelmäksi seuloa uniapneapotilaita.

HRV-data voidaan kerätä edullisilla ja puettavilla mittalaitteilla, joten HRV:n käyttö uniapneapotilaiden seulontaan on käytännön näkökulmasta potentiaalinen vaihtoehto [11]. Huomioitavaa kuitenkin on, että uniapneapotilaan terveydellinen tila ja mahdolliset liitännäissairaudet voivat muuttaa ANS:n toimintaa, joka aiheuttaa häiriöitä HRV-pohjaisessa uniapnean seulontamenetelmässä. Väärien diagnosoimisien välttämiseksi potilaan fysiologisen tilan ja muiden olosuhteiden vaikutukset HRV:hen täytyvät olla tiedossa. [9]

#### 4.1.2 Jatkuvan ylipainehengityshoidon vaikutuksien arviointi

OSA:a hoidetaan CPAP-hoidolla [27], jossa ylähengitysteiden tukkeutuminen estetään täyttämällä ne ylipaineistetulla ilmalla [10]. CPAP-hoito poistaa yön aikaisen syklisen sykkeen vaihtelun ja samalla vähentää merkittävästi hengityselinten aiheuttamaa liiallista SNS:n aktiivisuutta. CPAP-hoidolla oletetaan olevan huomattavia vaikutuksia ANS:n toiminnassa sekä päivällä että yöllä. HRV tarjoaa ei-invasiivisen

työkalun ANS:n toiminnan tarkasteluun, joten sen avulla voidaan myös mahdollisesti arvioida CPAP-hoidon vaikutuksia uniapneapotilailla. [9]

Nastalek ym. [27] arvioivat tutkimuksessaan HRV-analyysin hyödyllisyyttä kolmen kuukauden CPAP-hoidon vaikutuksien arvioinnissa. Tutkimuksen kohteena oli 54 henkilöä, joista 39 sairasti vaikeaa OSA:ta ( $AHI > 30$ ) ja loput 15 tervettä henkilöä muodostivat kontrolliryhmän. Kaikilta potilailta mitattiin 24 tunnin EKG Holter-monitoroinnilla ennen CPAP-hoitoa ja sen jälkeen. Ennen CPAP-hoitoa OSA-potilaiden aikatazon HRV-parametrien arvot olivat pienempiä ja taajuustason parametrien arvot suurempia verrattuna kontrolliryhmän mittaustuloksiin, mikä osoitti, että OSA-potilailla unenaikainen SNS:n aktiivisuus oli suurempaa verrattuna PNS:n aktiivisuuteen. Hoidon jälkeen OSA-potilaiden HRV-parametrien arvoissa havaittiin muutoksia, jotka kuvastivat siirtymistä takaisin suotuisempaan unenaikaiseen PNS:n aktiivisuuden hallintaan.

Efazati ym. [28] puolestaan tarkastelivat muutoksia OSA-potilaiden HRV:ssä ennen ja jälkeen yhden yön aikaista CPAP-hoitoa. Tutkimukseen valittiin 55 henkilöä, joilla ei ollut HRV:hen vaikuttavia sairauksia, kuten muita unihäiriöitä tai sydänsairauksia. Potilaiden HRV-arvot määritettiin yön yli tehtyjen PSG-mittauksien pohjalta ennen CPAP-hoidon aloittamista ja sen jälkeen. Tutkimuksessa havaittiin CPAP-hoidon vähentävän yön aikaista SNS:n aktiivisuutta, mikä näkyi HRV-parametrien arvojen laskuissa. Tutkimuksen HRV-parametrien tulokset osoittivat yhden yön aikaisen CPAP-hoidon vaikuttavan ANS:n aktiivisuuteen siten, että se oli unelle suotuisempaa.

Nastalek ym. [27] ja Efazati ym. [28] tutkimuksien tulokset osoittavat, että HRV:n analysoiminen tarjoaa keinon CPAP-hoidon tehokkuuden arviointiin. Molemmissa tutkimuksissa CPAP-hoidon jälkeen HRV-parametrien arvoissa havaittiin muutoksia, jotka ilmaisivat hengityselinten aiheuttaman liiallisen unenaikaisen SNS:n aktiivisuuden vähenemistä [27, 28]. Usein HRV:n käyttöä hoidon arvioinnissa rajoittaa kuitenkin OSA:n liitännäissairaudet ja niiden lääkehoito, mitkä vaikuttavat osaltaan HRV:hen [27]. HRV-analyysin soveltamista CPAP-hoidon arviointiin on tutkittava lisää ottaen huomioon eri liitännäissairaudet [9].



## 5 Pohdinta

Tässä tutkielmassa tarkasteltiin HRV-analyysissa käytettävien eri analysointiaikavälien eroja, käyttökohteita, rajoitteita ja mahdollisuuksia. Jo vuonna 1996 asetettiin standardit pitkän (24 h) ja lyhyen (5 min) aikavälin HRV-analyysille sekä niiden parametrien fysiologisille tulkinnoille [3], mutta silti HRV:n tarkkailu on vähäisessä käytössä lääketieteellisessä hoidossa. Vaikka pitkän aikavälin HRV-analyysi ennustaa hyvin tulevia terveysriskejä ja edustaa vertailustandardia kliinisessä HRV:n arvioinnissa, sen käytettävyyttä rajoittaa siihen vaadittava Holter-monitorointi ja kalliit kustannukset. Lyhyen aikavälin HRV-analyysi on puolestaan yleisin tutkimuksissa tarkasteltu aikaväli sen helpon ja suhteellisen nopean mittauksen myötä. Lääketieteellisen hoidon näkökulmasta viiden minuutinkin HRV-analyysi on pitkä verrattaessa esimerkiksi rutiininomaiseen verenpainemittaukseen eikä HRV:tä yleensä tämän takia tarkastella normaaleilla lääkärin vastaanottokäynneillä. [1, 7]

Viime vuosina HRV:n käyttö on alkanut tuoreiden tutkimustulosten avulla yleistyä kliinisenä apuvälineenä. Erityisesti UST-analyysia (< 5 min) on tutkittu runsaasti ja sen luotettavuutta on pyritty vahvistamaan [7, 8]. UST-analyysin myötä HRV:n tarkastelemisesta voisi tulla uusi riippumaton ja rutiininomainen menetelmä terveyden seuraamiseen. Ongelmakohtina kuitenkin vielä ovat UST-analyysin standardisoinnin, yhtenäisten kelpoisuuskriteereiden ja viitearvojen puutteet. Lisäksi UST-HRV:hen vaikuttavat ensisijaiset tekijät eivät ole vielä tarkasti tiedossa eikä tiedetä varmuudella pystyvätkö UST-arvot ennustamaan luotettavasti tulevia terveysriskejä. [1, 7] Toisaalta tiettyjä HRV-parametrejä voidaan jo määrittää luotettavasti suhteellisen lyhyistä tallenteista. Esimerkiksi Munoz ym. [24] osoittivat, että on tarpeetonta analysoida HRV:tä kahta minuuttia pidemmästä tallenteesta saadakseen luotettavia RMSSD- ja SDNN-arvoja. UST-mittauksia standardoitaessa ongelmana on erittäin lyhyt tallenteen kesto. Jos tallenne sisältää useita epänormaaleja sydämen lyöntejä, tarkasteltavaa dataa voi jäädä jäljelle liian vähän luotettavien analysointien suorittamiseen. UST-mittaukset on siis pyrittävä tekemään sellaisissa olosuhteissa, joissa epänormaalit sydämen lyönnit pystytään mahdollisimman hyvin välttämään. Jos nämä UST-analyysin puutteet onnistutaan ratkaisemaan, HRV:n analysointiominaisuus voitaisiin lisätä esimerkiksi EKG-laitteisiin ja pulssioksimetreihin nopeamman tarkastelun takaamiseksi [7].

ANS:n toimintaa kuvaavana mittarina HRV-analyysi on osoittautunut hyödylliseksi useilla tutkimusaloilla [8]. HRV-analyysia on sovellettu esimerkiksi unihäiriöiden tutkimiseen. Perinteisesti unihäiriöitä diagnosoidaan PSG:llä tai kannettavilla unimonitorointilaitteilla, jotka vaativat erityislaitteistoa ja -osaamista. Tämän takia useat unihäiriöitä sairastavista potilaista jää diagnosoimatta. Unen aikainen HRV:n seuranta osoittaa potentiaalisuutta luotettavaksi unihäiriöiden diagnosoimiseen käytettäväksi apuvälineeksi. [9, 10] Esimerkiksi Iwasaki ym. [11] ja Nakayma ym. [12] osoittivat tutkimuksissaan, että HRV:tä voitaisiin käyttää OSA-potilaiden seulonnassa. Unihäiriöt ovat yleisiä sairauksia ja ne ovat läheisesti yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin, joten HRV:n soveltaminen unihäiriödiagnostiikassa voisi tuoda helppokäyttöisen keinon unihäiriöiden tunnistamiseen ja siten tulevien terveysriskien ehkäisemiseen [10]. Huomioitavaa on, että HRV on herkkä monille tekijöille, jotka vaikuttavat ANS:n toimintaan. Jos HRV:tä tulevaisuudessa käytettäisiin unihäiriöiden diagnosoimiseen, huomiota täytyisi kiinnittää mahdollisiin liitännäissairauksiin, jotka vaikuttavat HRV:hen. [9] HRV:n tulkinta on monimutkaista ja lisätutkimusta tarvitaan

siitä, kuinka eri liitännäissairaudet vaikuttavat HRV:hen.

HRV:n käyttö eri tutkimusaloilla on yleistynyt johtuen myös HRV:n mittaamisen helpottumisesta nykypäiväisten kannettavien EKG-laitteiden myötä [3]. HRV-analyysi perustuu yleensä jatkuvasta EKG:stä määritettyyn RR-aikasarjaan, mutta analysointi voidaan suorittaa myös PPG:llä määritettyjen peräkkäisten sydämen lyöntien välisien kestojen pohjalta, jonka tarkkuus voi hieman poiketa RR-aikasarjasta [4]. Tässä tutkielmassa keskityttiin pelkästään RR-aikasarjan pohjalta tehtävään analysointiin. Tarkka R-aaltojen määrittäminen on erittäin tärkeää HRV-analyysin kannalta, joten EKG-signaalin käsittelyyn tulee kiinnittää huomiota. Nykyisin automaattiseen R-aaltojen tunnistamiseen on lukuisia hyvin tarkkoja algoritmeja, mutta tietyissä tapauksissa visuaalisia signaalin tarkistuksia ja manuaalisia korjauksia voi joutua tekemään parhaan mahdollisen tarkkuuden takaamiseksi. [6, 20] Esimerkiksi UST-analyysiin lyhyen keston takia yksikin virheellisesti tunnistettu R-aalto vaikuttaa merkittävästi HRV-parametreihin eikä parametreja voida tällöin tulkita [7].

HRV:n analysointiinkin on eri menetelmiä, joista tutkimuksessa käytetään tutkimustavoitetta parhaiten vastaavaa menetelmää [3, 5]. Kenties helpoin ja yksinkertaisin analyysimenetelmä on aikatasoanalyysi, jonka parametrien tulkinnat ovat suhteellisen hyvin tiedossa. Aikatasoanalyysin heikkoutena kuitenkin on, että sen avulla ei pystytä erottamaan SNS:n ja PNS:n vaikutuksia HRV:ssä toisistaan. ANS:n toimintaa voidaan paremmin tutkia taajuustasoanalyysillä, minkä avulla päästään käsiin myös sydämen rytmiin ja stabiilisuuteen. Taajuustasoanalyysi on osoittautunut hyödylliseksi erityisesti lyhyen aikavälin analysoinneissa, jossa se tarjoaa paremmin tulkittavia tuloksia kuin aikatasoanalyysi. [2, 3, 4] Toisaalta taajuustasoanalyysin parametrien tulkinnoissa on paljon epävarmuuksia ja kiistanalaisuuksia. Esimerkiksi VLF- ja ULF-taajuusalueiden synnyttävät mekanismit eivät ole tarkasti tiedossa. [1, 4] Parametrien tulkinnalliset varmuudet ovat viime aikoina edenneet parempaan suuntaan, mutta vielä etenkin taajuustasoanalyysin parametrien tulkintoihin liittyen vaaditaan lisätutkimusta. Toisaalta, jos tutkimustavoite on tiedossa ja mittauksessa on täysi ymmärrys kaikista fysiologista tekijöistä, jotka vaikuttavat käytettävään parametriin, niin HRV-analyysissa ei ole kiistanalaisuuksia [1, 4].

Pitkän ja lyhyen aikavälin HRV-analyysien parametrien tulkinnallisista vaikeuksista huolimatta pitkän ja lyhyen aikavälin analysointia voidaan käyttää useissa tutkimuksissa luotettavasti. HRV on laadukas riippumaton mittari terveystilan tarkasteluun ja tulevien terveystiloiden ennustamiseen. HRV:n tarkkailu on alkanut yleistyä arkisessa käytössä, kuten älykelloissa, mutta tulevaisuuden tavoitteena on HRV:n käyttöönotto yleisessä lääketieteessä. Jos HRV:tä voitaisiin tarkastella rutiniinomaisesti esimerkiksi lääkärin vastaanotoilla, se tarjoaisi uuden menetelmän terveydentilan tarkastelemiseen ja mahdollisesti helpottaisi tarkempien diagnoosien tekemistä. Haasteena vielä on vaadittava pitkä HRV-mittauksen kesto. Tulevaisuudessa HRV-tutkimuskohteena onkin UST-analyysin käyttökelpoisuuden vahvistaminen. Luotettava UST-analyysi vähentäisi HRV-mittauksen kestoja, jolloin HRV:n tarkkailua voitaisiin hyödyntää entistä laajemmin terveydenhuollossa ja eri tutkimusaloilla. HRV:stä on tehty runsaasti tutkimusta viime vuosikymmenien aikana, jonka ansiosta HRV:hen vaikuttavia mekanismeja ymmärretään jatkuvasti paremmin. Vaikka UST-analyysissa on vielä suuria haasteita, tuoreiden tutkimustulosten nojalla UST-analyysin käyttöönotto kliinisenä apuvälineenä vaikuttaisi olevan mahdollista lähitulevaisuudessa.

## Viitteet

- [1] Shaffer F ja Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in Public Health*. 2017; 5: 258.
- [2] Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM ja Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2006; 44(12): 1031-1051.
- [3] Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93: 1043-1065.
- [4] Shaffer F, McCraty R ja Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Physiology*. 2014; 5: 1040.
- [5] Kleiger RE, Stein PK ja Bigger Jr JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005; 10(1): 88-101.
- [6] Peltola MA. Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. *Frontiers in Physiology*. 2012; 3: 148.
- [7] Shaffer F, Meehan ZM ja Zerr CL. A critical review of ultra-short-term heart rate variability norms research. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; 14.
- [8] Laborde S, Mosley E ja Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Frontiers in Physiology*. 2017; 8: 213.
- [9] Stein PK ja Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*. 2012 16(1): 47-66.
- [10] Tobaldini E, ym. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Frontiers in Physiology*. 2013; 4: 294.
- [11] Iwasaki A, ym. Screening of sleep apnea based on heart rate variability and long short-term memory. *Sleep and Breathing*. 2021; 1-9.
- [12] Nakayama C, ym. Obstructive sleep apnea screening by heart rate variability-based apnea/normal respiration discriminant model. *Physiological Measurement*. 2019; 40(12).
- [13] Tortora GJ ja Derrickson BH. *Principles of Anatomy and Physiology*, 15. painos. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. 2017.
- [14] Mirvis DM ja Goldberger AL. Electrocardiography. Teoksessa: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL ja Tomaselli GF (toim.) *Braunwald's Heart disease*, 11. painos. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2018; 117-153.

- [15] Kligfield P, ym. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part I: The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the american heart association electrocardiography and arrhythmias committee, council on clinical cardiology; the american college of cardiology foundation; and the heart rhythm society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49(10): 1109-1127.
- [16] Nerbonne JM ja Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiological Reviews*. 2005; 85(4): 1205-1253.
- [17] Laske TG, Shrivastav M ja Iaizzo PA. The cardiac conduction system. Teoksessa: Iaizzo PA. (toim.) *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*, 3. painos. Springer, Cham. 2015; 215-233.
- [18] Romero I. Ambulatory electrocardiology. *Cardiology in Review*. 2013; 21(5): 239-248.
- [19] AlMahamdy M ja Riley HB. Performance study of different denoising methods for ECG signals. *Procedia Computer Science*. 2014; 37: 325-332.
- [20] Manikandan MS ja Soman KP. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2012; 7(2): 118-128.
- [21] Pan J ja Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1985; 32(3): 230-236.
- [22] Tun HM, Naing ZM, Moe WK ja Latt MM. Analysis of heart rate variability based on quantitative approach. *MOJ Proteomics Bioinform*. 2018; 7(2): 131-141.
- [23] Li K, Rüdiger H ja Ziemssen T. Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10: 545.
- [24] Munoz ML, ym. Validity of (ultra-)short recordings for heart rate variability measurements. *PloS one*. 2015; 10(9).
- [25] Berry RB, ym. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. *American Academy of Sleep Medicine*. 2017; 1-89.
- [26] Hayano J, ym. Screening for obstructive sleep apnea by cyclic variation of heart rate. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011; 4(1): 64-72.
- [27] Nastalek P, ym. Heart rate variability in the diagnostics and CPAP treatment of obstructive sleep apnea. Teoksessa: Pokorski M. (toim.) *Advances in Biomedicine*, 1.painos. Springer, Cham. 2019; 25-33.
- [28] Efazati N, Rahimi B, Mirdamadi M, Edalatifard M ja Tavoosi A. Changes in heart rate variability (HRV) in patients with severe and moderate obstructive sleep apnea before and after acute CPAP therapy during nocturnal polysomnography. *Sleep Science*. 2020; 13(2): 97-102.