

BAROREFLEKSIHERKKYYDEN ANALYSOINNISTA

Tom Kuusela

Sisällys

1. Johdanto	3
2. Slope method	4
3. Advanced slope method	6
4. Sequence method	8
5. Spectral methods	11
6. Complex demodulation method	15
7. ARMA analysis	17

1. Johdanto

Kardiovaskulaarisen verenpaineen säätöjärjestelmän tärkein tehtävä on ylläpitää sopivaa yleistä verenpaineen tasoa, jotta elimistön toiminta ei oleellisesti häiriinny. Riittävän korkea verenpaine takaa sen, että eri elimiin voidaan järjestää niiden toiminnan edellyttämä verivirtaus. Jos verenpaine on liian alhainen tai korkea, virtauksen säätely ei enää onnistu riittävän hyvin, tai jotkin elimet voivat jopa vahingoittua. Muuttumattomissa olosuhteissa verenpaineen vakiointi ei olisi kovin vaikea tehtävä, mutta käytännössä tilanne on varsin toisenlainen. Ihmisen noustessa pystyyn on säätöjärjestelmän nopeasti reagoitava, jotta esimerkiksi aivoille taattaisiin riittävä verivirtaus, muutoin ihminen pyörtyisi lähes välittömästi. Samoin elimistön pitää sopeutua hyvinkin erilaisiin kuormitustilanteisiin, joissa lihaksille pitää taata tarvittava määrä tuoretta hapekasta verta. Riittävän vakiona pysyvä verenpaine onkin oleellinen tekijä jokapäiväiselle hyvinvoinnille.

Verenpainesysteemiä voidaan pitää ns. suljetun silmukan säätöjärjestelmänä, joka koostuu painetta mittaavista antureista eli baroreseptoreista sekä paineen synnyttävästä pumppujärjestelmästä, eli sydäimestä ja verisuonistosta. Baroreseptorit ovat erikoistyyppisiä hermosoluja, jotka mittaavat suonen venymää, ja sitä kautta epäsuorasti vallitsevaa painetta. Baroreseptoreita on erityisesti aortan alueella mutta myös muualla suurissa suonissa. Hieman yksinkertaistaen voidaan sanoa, että kun mitatun paineen perusteella säädetään sydämen lyöntitiheyttä ja sitä kautta keskimääräistä painetta suonistossa, syntyy takaisinkytketty säätösysteemi, joka tietyn edellytyksin pystyy kompensoimaan ulkoisten tekijöiden, kuten asennon tai kuormituksen, synnyttämät muutokset. Todellisuudessa tilanne on toki paljon mutkikkaampi, sillä keskushermoston sekä sympaattinen että parasympaattinen osa säätelee monimutkaisella tavalla koko järjestelmää. Lisäksi säädön aikaskaalat ulottuvat yhden sykkeen mittaisesta viiveestä aina tuntien ja jopa päivien viiveisiin asti. Tässä esityksessä keskitytään säädön niihin osiin, joissa järjestelmän vasteet on mitattavissa muutamien kymmenien sekuntien aikajanalla.

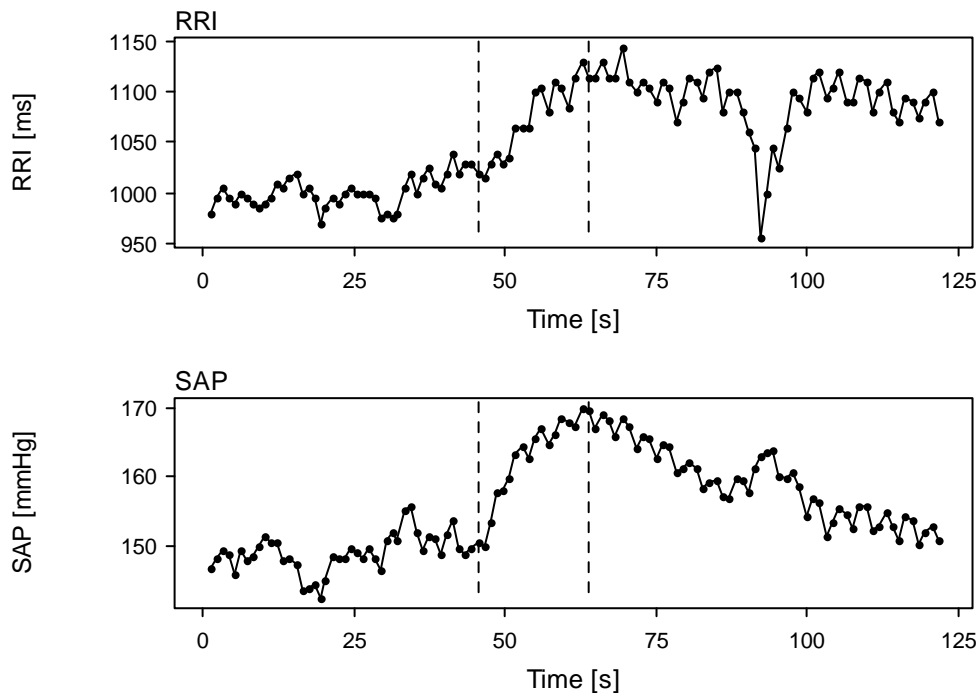
Tutkittaessa säätöjärjestelmän nopeata kykyä vastata muuttuviin olosuhteisiin on ns. baroreflexiherkkyys (BRS = baroreflex sensitivity) keskeinen suure. BRS mittaa elimistön kykyä muuttaa sydämen lyöntitiheyttä tiettyä verenpaineessa tapahtuvaa muutosta kohden: kun paine kasvaa, pitää RR-intervallin vastaavasti pidentyä, jotta paine voitaisiin pudottaa takaisin lähtöarvoonsa; sama tapahtuu myös toisin päin. BRS ilmoitetaan yleensä yksiköissä *ms/mmHg*, ja se on (yleensä) positiivinen. Mitä suurempi on BRS, sitä herkemmin systeemi vastaa paineessa esiintyviin muutoksiin. Tämän suureen takana on ajatus, että koko säätöjärjestelmän toiminnan laatu voitaisiin kuvata yhdellä luvulla, mikä ei tietenkään voi olla mahdollista, mutta käytännössä kuitenkin BRS on hyödyllinen mitta, jolla on selvää diagnostistakin merkitystä. Seuraavassa esitetään erilaisia tapoja määrittää BRS, kun elimistöstä mitataan kaksi suureta, EKG ja jatkuva verenpainesignaali.

2. Slope method

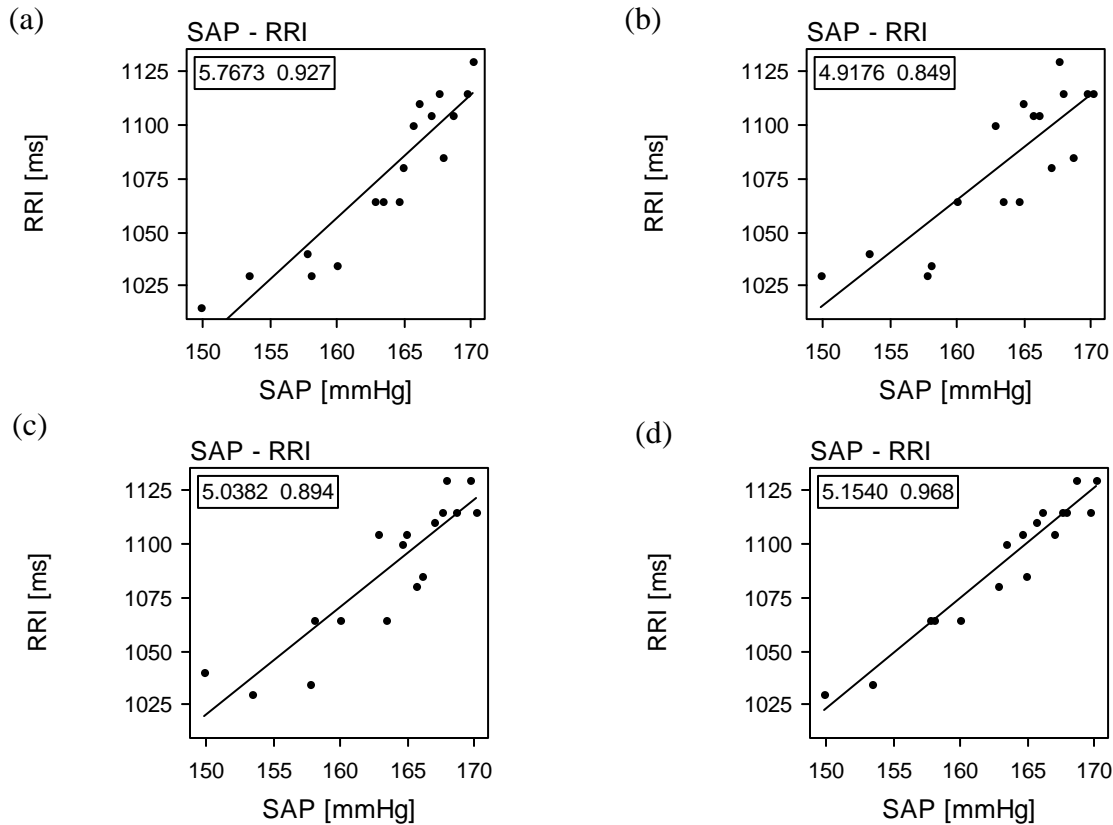
Tämä on perinteisin menetelmä määrittää BRS, jota myös käytetään rutiininomaisesti kliinisessä työssä. Menetelmän lähtökohtana on häiritä verenpainetta säätelevää järjestelmää merkittävästi, jonka jälkeen mitataan häiriön vaste. Häiriö tuotetaan muuttamalla verenpainetta nopeasti ulkoisilla tekijöillä. Tavallisimpia tällaisia tapoja on käyttää jotakin lääkeainetta, joka muuttaa järjestelmän toimintaa jollakin hallitulla tavalla. Käytetyimpiä aineita ovat fenylefriini, joka nostaa verenpainetta, ja nitroprussiini, joka laskee painetta. Käytännössä menetelmä on yksinkertainen: lääkeaine ruiskutetaan suoneen, ja samalla mitataan EKG ja verenpaine.

Kuvassa 1 on esitetty tyypillinen fenylefriinikoe. Siitä nähdään, miten systolinen paine nousee ja syke vastaavasti hidastuu eli RR-intervallit pitenevät. Analyysin kannalta ongelmallista on rajata mielenkiintoalue, sillä paineen tarkka nousukohta voi olla vaikea määrittää, samoin myös sykkeen hidastumisen tarkka ajankohta. Tarkastelualan rajaaminen vaikuttaa valitettavasti usein selvästi myös saatuun BRS-arvoon.

Yksinkertainen tapa barorefleksiherkkyyden laskemiseksi olisi mitata absoluuttiset muutokset SAP- ja RRI-signaaleissa, mutta tämän tavan hankaluutena on perustason määrittäminen. Sen sijaan BRS lasketaan esittämällä mielenkiintoalueen SAP- ja vastaa-



Kuva 1. Fenylefriinikokeessa mitatut RRI- ja SAP-aikasarjat. Paineen nousu ja sykkeen hidastuminen tapahtuu kursorien rajaamassa alueessa.



Kuva 2. Kuvan 1 signaaleista mielenkiintoalueelta otetut SAP- ja RRI-arvot xy-kuvaajaan sijoitettuna. Kuvassa (a) arvot on otettu täsmälleen vastaavilta ajanhetkiltä, kuvassa (b) RRI-signaalia on siirretty yhden sykkeen verran eteenpäin, kuvassa (c) kahden ja kuvassa (d) kolme sykkeen verran. Regressiosuoran kulmakerroin ja vastaava korrelaatiokerroin löytyvät kukin kuvan vasemmasta yläkulmasta.

vat RRI-signaalin arvot xy-kuvaajana, ja sovittamalla saatuun pistejoukkoon regressiosuora. BRS määritellään tämän suoran kulmakertoimena. Kuvassa 2(a) on esitetty tällainen pistejoukko; barorefleksiherkkyydeksi on saatu 5.8 ms/mmHg, ja korrelaatiokerroin on 0.93, eli sovitus on varsin hyvä.

Tämä menetelmä kuitenkin sisältää joukon olettamuksia. Kun xy-kuvaaja muodostetaan aina SAP:n ja RRI:n samanhetkisistä vastinpisteistä, oletetaan, että systeemissä ei ole lainkaan viivettä, tai viive on hyvin lyhyt: muutos paineessa näkyy lähes välittömästi sykkeessä. Toisaalta monet tutkimukset osoittavat, että näin ei olisi asian laita. Kuvissa 2(b), 2(c) ja 2(d) on esitetty vastaavat kuvaajat yhden, kahden ja kolmen sykkeen viiveillä, eli RRI-aikasarjasta ei ole otettu vastinpistettä, vaan siitä yhden, kahden tai kolmen pisteen päässä oleva arvo. Kuvista nähdään, että korrelaatio heikkenee viivettä kasvatettaessa, mutta kolmen sykkeen viiveellä se yllättäin kasvaa, ja on jopa parempi kuin ilman viivettä. Tässä tapauksessa kolmen sykkeen viive vastaa yli kolmea sekuntia, ja on epäselvää, voidaanko se tulkita säätöjärjestelmän sisäisenä viiveenä vai ei. Toisaalta eri potilailla voi olla suuriakin eroja vasteissa ja vasteajoissa, joten viiveen analysointi on mielekäästä. Kuten kuvasta 2 nähdään, eri viiveillä saadaan myös toisistaan jonkin verran poikkeavia BRS-arvoja.

3. Advanced slope method

Edellisessä kappaleessa kuvatulla menetelmällä voidaan tutkia, millä viivellä saadaan paras sovitus SAP- ja RRI-arvojen välillä, mutta viivettä ei voi asettaa yhden sykkeen askelta tarkemmin. Parannus tähän on mahdollista interpoloimalla molemmat aikasarjat ja näytteistämällä ne riittävän suurella taajuudella, jolloin voidaan tarkastella paljon pienempiä viiveen muutoksia. Tosin tässäkin menetelmässä on haittapuolensa, sillä interpoloinnin vaikutusta on vaikea arvioida, ovathan tarkasteltavat signaalit perusluonteeltaan tapahtumasarjoja, joiden takana ei ole mitään jatkuvaa signaalia, joka on "sattumoisin" näytteistetty sykkeen tahdissa.

Kun signaalit on interpoloitu ja näytteistetty, voitaisiin muodostaa aiemmin kuvatulla tavalla xy-kuvaajia eri viiveen arvoilla, mutta optimaalisen viiveen (= paras korrelaatiokerroin regressiosuoralla) hakeminen manuaalisesti tällä tavoin olisi työlästä. Sen sijaan analyysi voidaan automatisoida siten, että lasketaan suoraan regressiosuoran kulmakerroin ja korrelaatiokerroin viiveen funktiona. Kuvassa 3 on eräs esimerkki tällaisesta laskusta. Siinä molemmat signaalit on näytteistetty 20 Hz:n taajuudella, jolloin viive voidaan asettaa 50 ms välein. Tuloksesta nähdään, että kulmakerroin eli BRS-arvo muuttuu selvästi viiveen funktiona, mutta sillä on tasanne



Kuva 3. Regressiosuoran kulmakerroin ja korrelaatiokerroin SAP:n ja RRI:n välisen viiveen funktiona fenylefriinikokeen paineennousun alueelta laskettuna. Korrelaation maksimikohta on merkitty katkoviivalla.

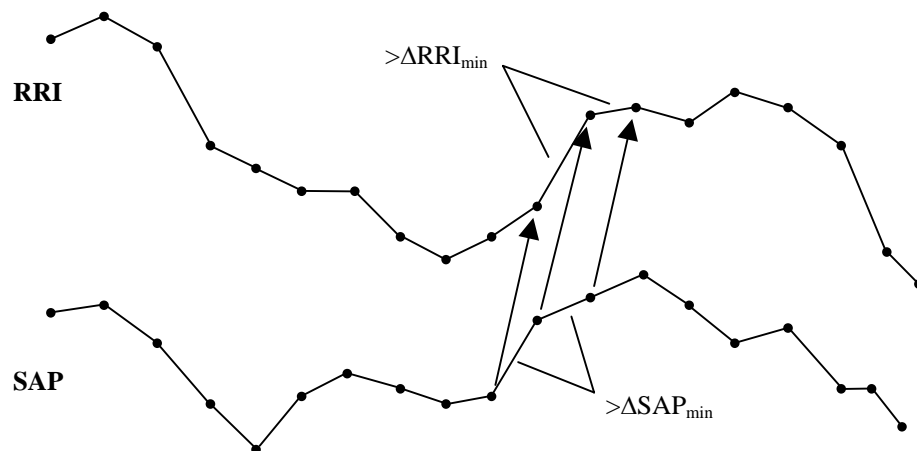
1000 ja 2000 ms välillä. Käytännössä kulmakertoimen funktionaalinen muoto voi vaihdella suuresti, mutta usein sillä on joko kuvatun kaltainen tasanne tai selkeä maksimi.

Korrelaatiokerroin on muodoltaan melko tasalatuinen, mutta sillä on kuitenkin maksimiarvonsa kohdassa 1200 ms, jota vastaava BRS-arvo on 21.8 ms/mmHg. Vaikka viivettä hieman muutettaisiin, ei BRS-arvo muutu paljon tässä tapauksessa, mutta aina näin ei välttämättä ole, vaan maksimi voi osua kulmakertoimen jyrkästi muuttuvalle osalle, jolloin tulos riippuu voimakkaasti valitusta viiveestä. Vaikka näin haettua optimiviivettä ei voikaan suoraan liittää mahdolliseen fysiologiseen viiveeseen, antaa tämä menetelmä kuitenkin mahdollisuuden määrittää viive ja sitä kautta vastaava BRS-arvo yksikäsitteisellä tavalla. On edelleenkin muistettava, että tarkastelualueen valinta vaikuttaa tässäkin laskentatavassa lopputulokseen. Menetelmää voitaisiin vielä parantaa optimoimalla myös alku- ja loppukohdan paikkaa, mutta ei ole lainkaan selvää, vastaako maksimikorrelaatio silloin myös fysiologisesti mielekkäintä tilannetta.

4. Sequence method

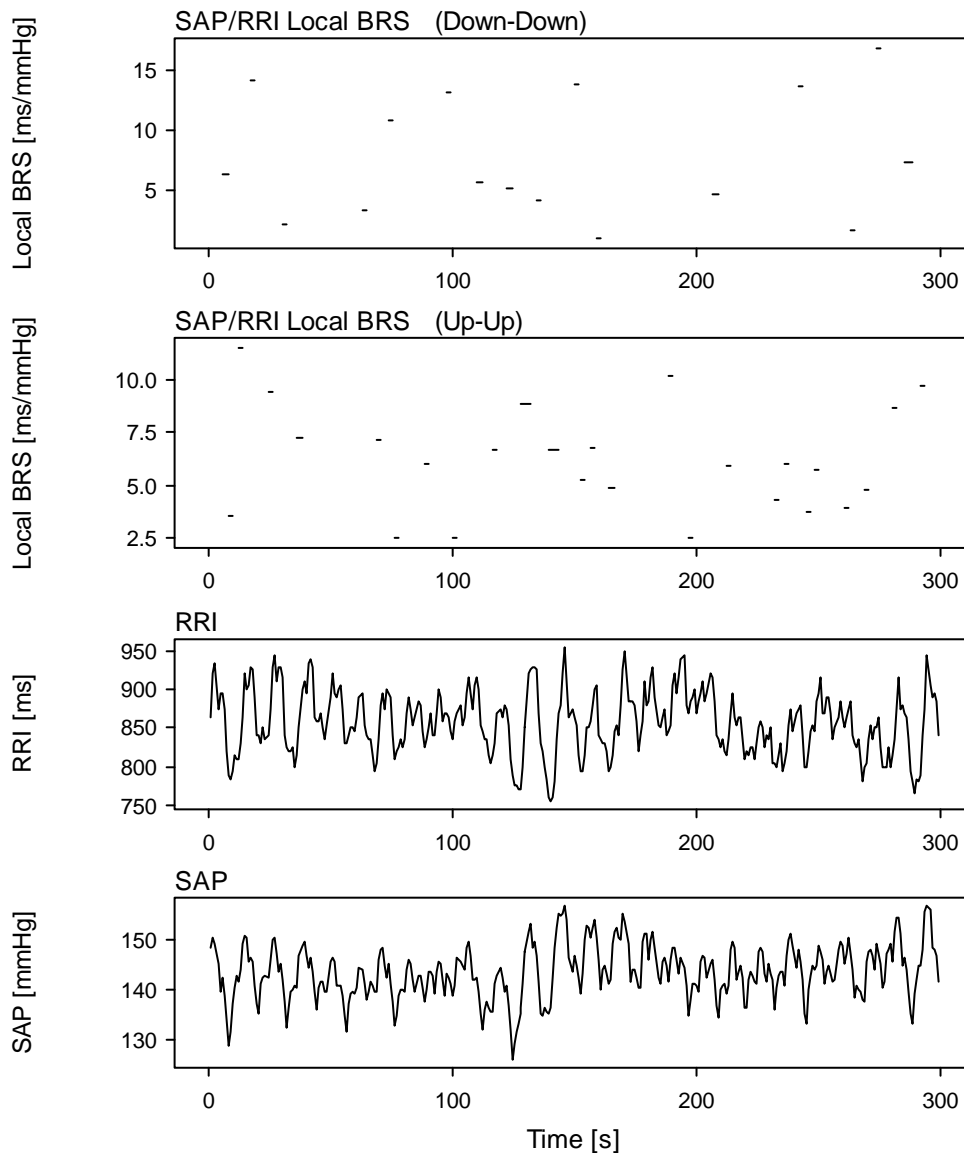
Sekvenssimenetelmässä BRS arvioidaan aivan samalla tavoin kuin slope-menetelmässä, mutta sen sijaan, että tarkasteltaisiin vain yhtä paineen nousu tai laskuvaihetta, laskenta tehdään useita kertoja pitkin SAP- ja RRI-signaalia. Tällöin paineen nousu/laskutapahtumia ei tuoteta ulkoisilla keinoilla, vaan hyödynnetään näissä signaaleissa tapahtuvaa luontaista flukтуаatiota.

Hyväksyttävälle sekvenssille, jotta BRS voitaisiin laskea, on joukko ehtoja, Ensinnäkin vaaditaan, että sekä SAP- että RRI-signaalin pitää sekvenssissä nousta tai laskea (molempien siis saman suuntaan) monotonisesti vähintään kolmen sykkeen ajan. Normaali käytäntö on, että RRI-signaalissa tarkatellaan yhden sykkeen verran eteenpäin siirrettyjä arvoja, näin huomioidaan oletettu säätöviive. Lisäksi vaaditaan, että kunkin peräkkäisen SAP- ja RRI-arvon välinen muutos ylittää tietyn kynnyсарvon. Tämä ehto toimii eräänlaisena suodattimena, joka poistaa satunnaisten, kohinan kaltaisten muutoksien mukaanoton. Kynnyсарvojen suuruus vaikuttaa ratkaisevasti siihen, miten monta hyväksyttävää sekvenssiä löytyy, ja usein ne on asetettava tapauskohtaisesti. Lähtökohtana voidaan pitää SAP:n minimuutosta 0.5 mmHg ja RRI:n muutosta 1 ms. Nämä vastaavat näiden signaalien tyypillistä mittausrésoluutiota. Sekvenssimenetelmässä on syytä tarkastella erikseen nousevia ja laskevia sekvenssejä, koska niiden takana oleva fysiologinen mekanismi on mitä ilmeisimmin hieman erilainen.



Kuva 4. Sekvenssimenetelmässä SAP- ja RRI-signaaleista etsitään sellaisia sekvenssejä, joissa on vähintään kolme peräkkäistä nousevaa (tai laskevaa) arvoa. Peräkkäisten arvojen pitää muuttua enemmän kuin asetettu kynnyсарvo $\Delta\text{SAP}_{\text{min}}$ tai $\Delta\text{RRI}_{\text{min}}$. RRI-aikasarjasta pisteet otetaan yhden sykkeen verran eteenpäin. Saaduista pisteistä muodostetaan xy-kuvaaja, johon sovitetaan regressiosuora, jolloin suoran kulmakerroin antaa paikallisen BRS-arvon.

Kuvassa 4 on esitetty pieni pätkä SAP- ja RRI-aikasarjaa, josta on löytynyt yksi nouseva, ehdot täyttävä sekvenssi. Sekvenssiin kuuluvat SAP- ja RRI-arvot sijoitetaan, kuten slope-menetelmässäkin, xy-kuvaajaan, ja pistejoukkoon sovitetaan regressiosuora. Tämän suora kulmakerroin antaa sekvenssiin liittyvän BRS-arvon. Kun koko aikasarja analysoidaan tällä tavoin, tuloksena on BRS ajan funktiona, mutta ei jatkuvasti, sillä oikeita sekvenssejä löytyy vain aika ajoin, kuten nähdään kuvan 5 esimerkistä. Sekvenssimenetelmälle on tyypillistä, että BRS-arvojen hajonta on erittäin suurta. Barorefleksiherkkyyden lisäksi myös sekvenssien suhteellinen osuus kaikista datapisteistä voi olla hyödyllinen tieto, normaalisti se on 15 – 20 %.



Kuva 5. SAP- ja RRI-signaalit sekä sekvenssimenetelmällä haetut jaksot. Analyysi on tehty erikseen nousevilla (up-up) ja laskeville jaksoille (down-down). Keskimääräinen up-up BRS = 6.26 (23.5 % kaikista pisteistä) ja down-down BRS = 7.57 (15.5% kaikista pisteistä).

Sekvenssimenetelmällä saatu BRS-arvo poikkeaa selvästi esimerkiksi fenylefriinikokeella mitatusta, koska määrittystapa on varsin erilainen. Jälkimmäisessä verenpainetta manipuloidaan voimakkaasti, jolloin systeemin voidaan katsoa siirtyvän tilapäisesti aivan eri toimintapisteeseen, mutta jälkimmäisessä systeemin annetaan oskilloida vapaasti vakiona pysyvän toimintapisteen ympärillä. Toinen huomioitava seikka on tämän luontaisen flukтуаation lähde. Tarkemmat tutkimukset osoittavat selvästi, että valtaosa tästä oskilloinnista on peräisin hengityksen aiheuttamasta modulaatiosta verenpaineessa ja sykkeessä. Tästä syystä sekvenssimenetelmän tulos voi riippua hengityssyvyydestä ja taajuudesta. Jos syke on kovin hidas, RRI on selvästi > 1 sekunti, ja hengitys on tehty metronomin mukaan käyttäen 4 sekunnin tahtia, ei yhteen sekvenssiin mahdu juuri koskaan kolmea peräkkäistä nousevaa data-arvoa, jolloin BRS:n arviointi voi käydä mahdottomaksi.

Viitteitä

Bertinieri G., Di Rienzo M., Cavalazzi C. A. et al. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am. J. Physiol.* **245**: H377-H383, 1988.

Parati G., Di Rienzo M., Bertinieri G. et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* **12**: 214-222, 1988.

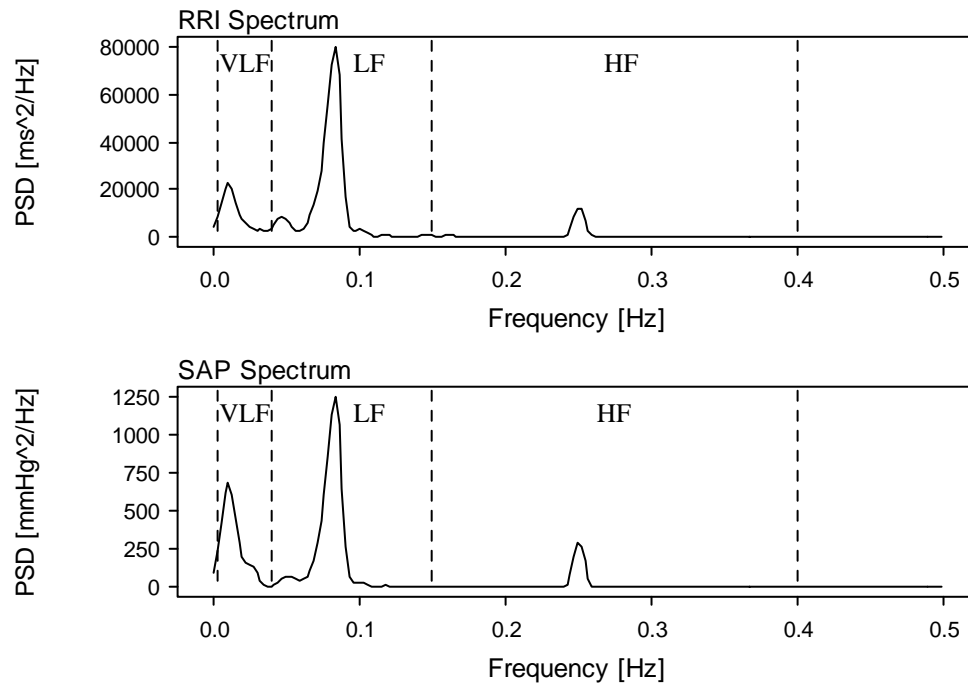
Hughson R. L., Quintin L., Annat G., Yamamoto Y., Gharib C. Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans. *Clin. Physiol.* **13**: 663-676, 1993.

Parlow J., Viale J. P., Annat G., Hughson R., Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension* **25**: 1058-1068, 1995.

5. Spectral methods

RRI- ja SAP-signaalien luontaista oskillointia ja sitä kautta myös barorefleksimekanismia voidaan tutkia tarkemmin signaalien spektrien avulla. Kuvassa 6 on nähtävissä FFT-menetelmällä muodostut spektrit (tarkemmin sanoen spektraalitiheydet) kummastakin signaalista. Spektrit koostuvat kahdesta pääkomponentista: hengityksen aiheuttamasta modulaatiosta, joka tässä esimerkkitapauksessa on metronomihengityksellä asetettu 0.25 Hz:n kohtaan (vastaa 4 sekunnin periodia) ja sympaattisen hermoston paineensäätelymekanismiin liittyvä n. 10 sekunnin oskillaatio (0.1 Hz), jota usein myös kutsutaan Mayerin aalloiksi. Näiden lisäksi on mahdollista havaita 1 – 2 minuutin oskillaatiota, joka voi liittyä kehon lämmönsäätelyyn tai muihin mekanismeihin.

Spektrit jaetaan yleensä erilaisiin taajuuskaistoihin niiden vaikutusmekanismien mukaan. Nopeat, lähinnä hengitykseen liittyvät komponentit kuuluvat HF-kaistaan (0.15 – 0.4 Hz), sympaattisen säädön toiminta tapahtuu LF-kaistassa (0.04 – 0.15 Hz) ja loput hitaat muutokset VLF-kaistassa (0.003 – 0.04 Hz). Jos taltiointi on pitkä (>30 minuuttia) voidaan määritellä myös erittäin hitaat taajuuskomponentit ULF-kaistassa (<0.003 Hz). Se, onko hengityskomponentti todellisuudessa HF-kaistan alueella, riippuu luonnollisesti koeasetelmasta, sillä ilman metronomin tahdistusta hengityksen luontainen frekvenssi voi joskus olla hyvinkin alhainen, jopa selvästi LF-kaistan alueella.



Kuva 6. RRI- ja SAP-signaalien spektrit FFT-menetelmällä laskettuna 5 minuutin mittaisesta taltiinnista. Hengitykseen (0.25 Hz) ja 10 sekunnin oskillaatioon (ns. Mayerin aallot) liittyvät spektraalipiikit ovat selvästi nähtävissä.

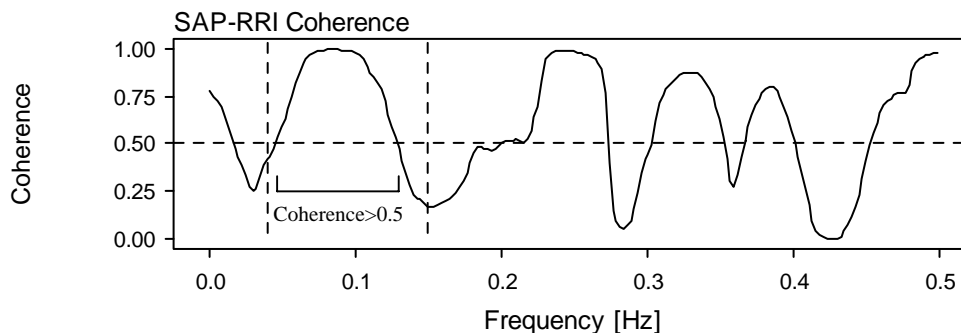
Koska spektri kuvastaa eri taajuuskomponenttien voimakkuutta signaalissa, voitaisiin käyttää jonkin spektrissä olevan piikin korkeutta sellaisenaan mittaamaan kyseistä amplitudia, mutta käytännössä tämä ei ole hyvä tapa. Piikin absoluuttinen korkeus voi vaihdella monistakin syistä, kuten käytetystä spektrin laskentamenetelmästä ja sen parametreista. On myös mahdollista, että halutusta kaistasta ei löydy yhtä piikkiä vaan monta. Parempi tapa arvioida jonkin taajuuskomponentin osuutta signaalissa on laskea spektrin integraali yli tietyn taajuuskaistan. Tämä on luonnollinen valinta, sillä integraali yli koko spektrin antaa signaalin varianssin eli hajonnan neliön; näin laskettu *spektraalitehon (power)* neliöjuuri jossakin taajuuskaistassa vastaa siis signaalin variabiliteettia hajonnan tapaan.

Spektraalinen barorefleksiherkkyys voidaan määritellä monella tavalla riippuen siitä, mikä tai mitkä taajuuskaistat otetaan integroinnissa mukaan. Yksinkertaisin tapa on käyttää LF-kaistaa:

$$BRS_{LF} = \sqrt{\frac{\text{RRI power in LF band}}{\text{SAP power in LF band}}}$$

Jos oletamme verenpaineen säätelyn tapahtuvan nimenomaan LF-kaistan oskillaatioiden kautta, määritelmä on mielekäs. Koska spektraalitehon laatu RRI:lle on ms^2 ja SAP:lle mmHg^2 , on BRS_{LF} tutuissa yksiköissä ms/mmHg .

Edellä kuvattu tarkastelutapa ei takaa sitä, että RRI- ja SAP-signaalissa tapahtuvat oskillaatiot ovat mitenkään synkronoituja tai edes keskenään korreloivia. Jos mittausjakson alussa RRI:ssä esiintyy ”oikea” oskillaatio, mutta SAP:ssa ei, ja jakson lopussa päinvastoin, tätä tilannetta on hyvin vaikea nähdä spektreistä, lähinnä spektriviivat ovat vain voimakkaasti leventyneet, jolloin edellä kuvattu BRS:n laskutapa antaa väärän kuvan todellisesta tilanteesta. Jotta voitaisiin varmistua siitä, että molemmissa signaaleissa esiintyy samoja taajuuskomponentteja, ja että myös niiden vaihesuhteet ovat oikein, eli muutos tapahtuu SAP:ssä ennen kuin RRI:ssä, on tarpeen laskea myös näiden signaalien välinen koherenssi ja vaihe-ero taajuuden funktiona.



Kuva 7. SAP:n ja RRI välinen koherenssi taajuuden funktiona.

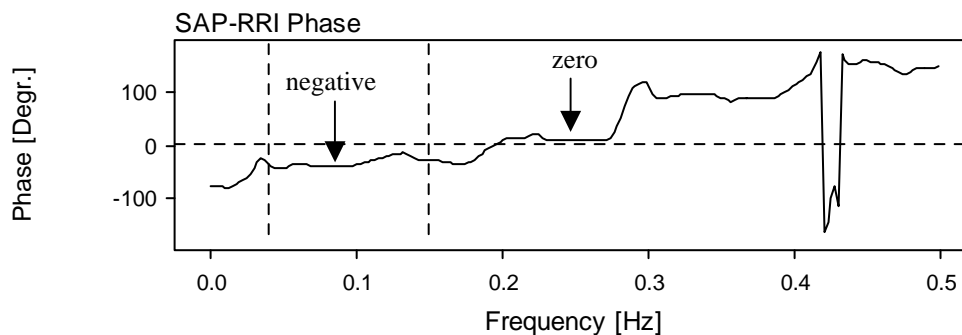
Kuvassa 7 on esitetty kuvan 6 tapauksen SAP:n ja RRI:n välinen koherenssi. Koherenssi on luonteeltaan korrelaatioosuus, joka ilmoittaa, missä määrin kaksi signaalia käyttäytyvät samankaltaisesti tietyllä taajuudella. Koherenssi saa arvoja 0 – 1 kuten korrelaatiokin, ja arvo 1 vastaa täydellistä samankaltaisuutta. Koherenssi on korkea 10 sekunnin oskillaation ympäristössä, ja samoin hengitystaajuudella. Tuloksesta voimme päätellä, että näillä taajuuksilla SAP- ja RRI- signaalit oskilloivat samalla tavalla. On huomattava, että koherenssi ei ota mitään kantaa siihen, kuinka voimakasta oskillaatio on, se vain mittaa niiden samankaltaisuutta. Koherenssin korkeat arvot 0.3 – 0.4 Hz alueella ovat sinänsä totta, mutta tarkasteltaessa signaalien spektrejä (kuva 6) havaitsemme, että tuolla taajuusalueella ei esiinny mitään merkittäviä komponentteja.

Nyt barorefleksiherkkyys voidaan määrittää hieman paremmin:

$$BRS_c = \sqrt{\frac{\text{RRI power in LFband over those frequency bands where coherence} > 0.5}{\text{SAP power in LFband over those frequency bands where coherence} > 0.5}}$$

Määrittelyn perusidea on tehdä spektraalitiheyden integrointi vain yli niiden taajuuskaistojen, joissa koherenssi on yli tietyn rajan, jona usein käytetään arvoa 0.5. Tämä takaa sen, että integrointiin ei tule mukaan sellaisia taajuuskaistoja, joissa signaalien oskillointi ei tapahdu synkronoidusti.

Koherenssin käyttöönotto ei vielä varmista sitä, että muutokset SAP:ssa tapahtuvat ennen muutoksia RRI:ssä, kuten voimme olettaa säätöjärjestelmän yleisten periaatteiden perusteella. Jos laskemme signaalien välisen vaihe-eron taajuuden funktiona, kuten on tehty kuvassa 8, pääsemme tutkimaan myös tätä aspektia. Kuvasta nähdään selvästi, että vaihe-ero on negatiivinen, eli muutokset SAP:ssa ennakoivat niitä RRI:ssä kuten pitäisikin. Sen sijaan hengitystaajuudella vaihe-ero on lähes nolla, josta voimme päätellä oskillaatioiden siellä tapahtuvan molemmissa signaaleissa samassa tahdissa. Tästä seuraa väistämättä päätelmä, että oskillaation alkusyy ei voi kulkeutua SAP-signaalin kautta



Kuva 8. SAP:n ja RRI:n välinen vaihe-ero taajuuden funktiona. Jos vaihe-ero on negatiivinen, muutos SAP:ssa tapahtuu ennen kuin se tapahtuu RRI:ssä.

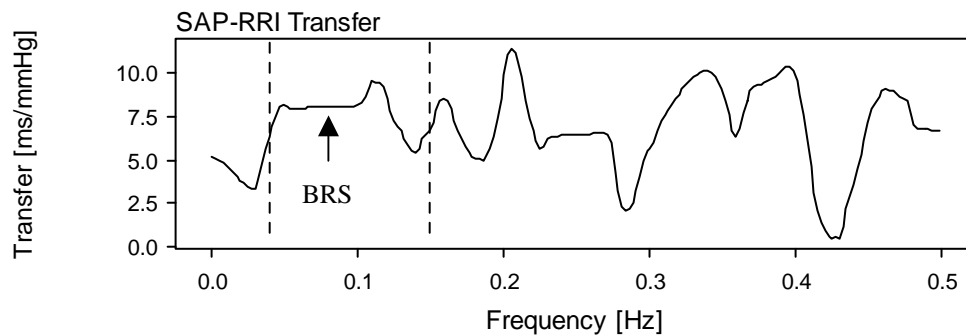
RRI-signaaliin, vaan hengitysmodulaatio mitä ilmeisimmin vaikuttaa suoraan molempiin. Tämä havainto antaa jo selviä viitteitä säätöjärjestelmän perusluonteesta. Äkilliset muutokset vaiheessa johtuvat siitä, että se on määritelty modulo 360 astetta; tällainen vaihehyppy näkyy kuvassa 8.

Nyt voimme määrittellä uuden barorefleksiherkkyysuureen:

$$BRS_{CP} = \sqrt{\frac{\text{RRI power in LF band where coherence} > 0.5 \text{ and phase} < 0}{\text{SAP power in LF band where coherence} > 0.5 \text{ and phase} < 0}}$$

Nämä parannetutkaan spektraalimenetelmät barorefleksiherkkyuden laskemiseksi eivät takaa, että SAP- ja RRI signaalien välillä on mitään kausaliteettia, sillä vaihe-erokin määrittää vain niiden keskinäiset vaihesuhteet, ei sitä, missä signaalissa muutos tapahtui ensin ja missä myöhemmin. Käytännössä tämä ei kuitenkaan ole suuri puute, sillä muiden seikkojen perusteella voimme yleensä olettaa SAP-signaalin olevan paineensäätelyn kannalta primäärimpi tekijä.

Barorefleksiherkkyys on mahdollista määrittää taajuuden funktiona myös ilman spektrejä siirtofunktion avulla. Siirtofunktio tarkastelun lähtökohtana on, että tutkittava systeemi voidaan ajatella lineaarisena systeeminä, jossa SAP-signaali on syöttönä ja RRI-signaali lähtönä. Tällöin siirtofunktio ilmoittaa systeemin *vahvistuksen (gain)* kullakin taajuudella. Toisin sanoen, jos syöttösignaalissa, tässä siis SAP, tapahtuu muutos, millä voimakkuudella se näkyy lähdössä, eli tässä RRI-signaalissa. Tämä on itse asiassa juuri sama suure kuin barorefleksiherkkyys, ja siirtofunktion laatukin on sama, ms/mmHg. Kuvassa 9 on esimerkki tyypillisestä siirtofunktiosta. Siirtofunktio sisältää runsaasti informaatiota systeemistä, mutta jotta sillä olisi kliinistä käyttöä, on siitä sopivasti uutettava oleellinen BRS-mitta. Paras tapa lienee laskea siirtofunktion keskiarvo yli niiden taajuuksien (LF-kaistan sisällä), joissa koherenssi ylittää rajan 0.5.



Kuva 9. SAP:n ja RRI:n välinen siirtofunktio taajuuden funktiona.

Viitteitä

de Boer R. W., Karemaker J.M., Strackee J. Relationship between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med. Biol. Eng. Comput.* **23**: 352-358, 1985.

de Boer R. W., Karemaker J. M., Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to beat model. *Am. J. Physiol.* **253**: H680-H689, 1987.

Robbe H. W. J., Mulder L. J. M., Ruddel H., Langewitz W. A., Veldman J. B. P., Mulder G. Assesment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* **10**: 538-543, 1987.

Airaksinen K. E., Tahvanainen K. U. O., Kuusela T. A., Huikuri H. V., Niemelä M. J., Karjalainen P., Eckberg D. L. Cross spectral analysis asesment of baroreflex gain in patients with coronary artery disease. *Ann. Noninv. Electrocardiol.* **2**: 229-235, 1997.

Herpin D., Ragot S. Mid- and long-term reproducibility on noninvasive measurements of spontaneous arterial baroreflex sensitivity in healthy volunteers. *Am. J. Hypertens.* **10**: 790-797, 1997.

6. Complex demodulation method

Complex demodulation (CDM) –tekniikka on yleinen epälineaarinen menetelmä selvittää aikasarjan tietyn taajuuden tai taajuuskaistan amplitudi ajan funktiona. Eli, jos meillä on tutkittavana signaali

$$x(t) = A(t) \cos(\omega t + \phi(t)) + z(t),$$

tehtävänä on löytää ajasta riippuvat amplitudi A ja vaihe ϕ . Termi $z(t)$ sisältää kaikki muut oskilloivat komponentit (joiden taajuus on siis eri kuin ω) ja mahdollisen kohinan. CDM-menetelmässä alkuperäinen reaaliarvoinen signaali $x(t)$ kirjoitetaan kompleksilukumuodossa

$$x(t) = 0.5A(t) \{ \exp[i(\omega t + \phi(t))] + \exp[-i(\omega t + \phi(t))] \} + z(t).$$

Seuraavassa vaiheessa signaalin kaikkia taajuuskomponentteja siirretään $-\omega$:n verran. Tämä operaatio tehdään kertomalla signaali termillä

$$y(t) = 2 \exp(-i\omega t),$$

jolloin saadaan

$$x'(t) = A(t) \exp(i\phi(t)) + A(t) \exp[-i(2\omega t + \phi(t))] + 2z(t) \exp(-i\omega t).$$

Tuloksesta nähdään, että ensimmäisen termin taajuus on nolla ja toisen termin taajuus on kaksinkertainen verrattuna tutkittavan komponentin taajuuteen. Viimeinen termi ei sisällä taajuuksia nollan ympärillä, koska komponentti $z(t)$ ei sisältänyt alunperin taajuutta ω . Jos signaali $x'(t)$ syötetään alipäästösuodattimeen, jonka rajataajuus on nolla, saadaan lopputuloksena signaali

$$x''(t) = A(t) \exp(i\phi(t)),$$

josta voimme helposti laskea hitaasti ajan mukana muuttuvan amplitudin

$$A(t) = |x''(t)|.$$

Muuttamalla parametria ω voimme siis poimia analysoitavasta signaalista minkä tahansa komponentin amplitudin ajan funktiona. Jos alipäästösuodattimen rajataajuus ei olekaan tarkalleen nolla vaan $\Delta\omega$, CDM-menetelmä poimii signaalista niiden komponenttien amplitudin, joiden taajuus on välillä $\omega - \Delta\omega \dots \omega + \Delta\omega$. Näin on mahdollista poimia esimerkiksi LF-kaistaan kuuluvat osat signaalista.

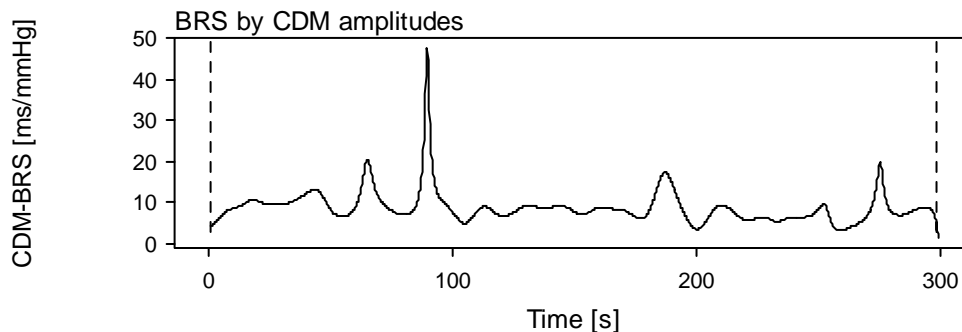
CDM-menetelmä antaa periaatteessa amplitudin jokaisella ajanhetkellä, mutta todellisuudessa sen aikaresoluutio riippuu alipäästösuodattimen ominaisuuksista. Jos haluttu taajuuskaista halutaan rajata mahdollisimman jyrkästi, pitää suodattimen kertaluvun olla korkea, mutta silloin suodatuksen laskemiseksi tarvitaan useampia datapisteitä ja aikaresoluutio heikkenee. Käytännössä RRI- ja SAP-signaaleilla aikaresoluution on noin 15 sekuntia, eli sitä nopeampia muutoksia oskillaatioiden amplitudissa ei enää voi selvästi havaita.

Kun CDM-tekniikkaa sovelletaan RRI- ja SAP-signaaleihin siten, että keskitaajuus $\omega = 0.09$ Hz ja alipäästösuodattimen rajataajuus $\Delta\omega = 0.05$ Hz, poimii menetelmä juuri LF-kaistan komponentit. Kun jaetaan näin saatu RRI-signaalin amplitudi SAP-signaalin amplitudilla, saadaan uusi metelmä BRS:n laskemiseksi. Kuvassa 10 on esitetty esimerkki tällaisen analyysin lopputuloksesta. BRS on varsin muuttumaton, mutta toisinaan se saa varsin korkeita arvoja. Tämä on menetelmälle tyypillistä, sillä jos SAP-signaalin amplitudi LF-kaistassa hetkellisesti putoaa, se yleensä aiheuttaa piikin BRS:ssä, koska SAP-amplitudi on jakajana BRS:n lausekkeessa. On muistettava, että tässä menetelmässä ei mitenkään varmistuta siitä, ovatko signaalit keskenään koherentteja tai edeltäkö muutos SAP-signaalissa muutosta RRI-signaalissa, ainoastaan verrataan kummankin signaalin matalataajuuksien komponenttien amplitudeja kunakin ajanhetkenä.

Viitteitä

Hayano J., et al. Continuous assesment of hemodynamic control by complex demodulation of cardiovascular variability. *Am. J. Physiol.* **264**: H1229 – H1238, 1993.

Kim S. Y., Euler D. E. Baroreflex sensitivity assessed by complex demodulation of cardiovascular varibility. *Hypertension* **29**: 1119 – 1125, 1997.



Kuva 10. Barorefleksiherkkyys ajan funktiona laskettuna CDM-menetelmällä kuvan 5 RRI- ja SAP-aikasarjoille.

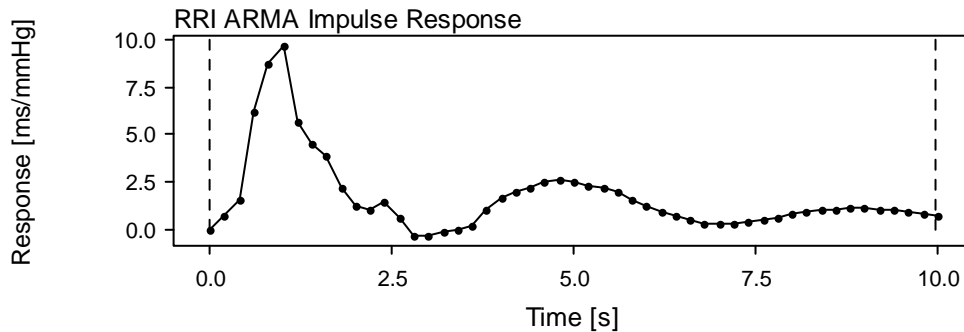
7. ARMA analysis

Jos halutaan analysoida barorefleksimekanismia edellisiä menetelmiä tarkemmin, on ainoa mahdollisuus silloin pyrkiä mallintamaan verenpaineen säätöjärjestelmää. Koska aito fysiologinen malli on väistämättä hyvin mutkikas, on tarpeen tehdä yksinkertaistuksia. Luonnollisin lähtökohta tällöin on lineaarinen malli ja erityisesti ns. ARMA (autoregressive moving average) lähestymistapa. Seuraavassa esitetään tällainen malli, joka koostuu kahdesta syöttösignaalista, SAP- ja RSP(hengitys)-aikasarjoista sekä yhdestä lähtösuureesta eli RRI-aikasarjasta. Tällöin voidaan kirjoittaa yleisessä muodossa

$$RRI_k = \sum_{i=1}^L a_i RRI_{k-i} + \sum_{i=M_0}^M b_i SAP_{k-i} + \sum_{i=N_0}^N c_i RSP_{k-i} + e(k).$$

Yhtäsuuruusmerkin oikealla puolella oleva ensimmäinen termi on AR-osa mallia ja kaksi seuraavaa termiä sen MA-osat. Mallin perusidea on, että uusi RR-intervalli riippuu lineaarisesti aikaisemmista RR-intervalleista ja aikaisemmista SAP:n ja RSP:n arvoista. Viimeinen termi sisältää signaaliin liittyvän korreloimattoman kohinan osuuden. ARMA-analyysin keskeinen tehtävä on sovittaa yllä kuvattu malli tutkittavaan aineistoon. Jos kertaluvut L , M , ja N ja viiveet M_0 ja N_0 on kiinnitetty, tehtävä on helppo esimerkiksi pienimmän neliösumman menetelmällä, jolloin saadaan parhaat arvot kertoimille a_i , b_i ja c_i , mutta yleensä kertalukuja ja viiveitä ei tunneta etukäteen. Optimaalisten kertalukujen hakemiseen on esitetty useita erilaisia strategioita, mutta niiden yksityiskohtiin ei tässä paneuduta, voidaan vain todeta, että se on yleensä vaikea tehtävä. Eräs mahdollisuus on yksinkertaisesti kiinnittää viiveet ja kertaluvut, ja käyttää samaa perusmallia kaikkiin analyyseihin. Tällöin on kuitenkin vaara, että malli on liian yksinkertainen tutkivan signaalin selittämiseen, jolloin sen oleelliset piirteet jäävät tavoittamatta. Toisaalta, jos malli on liian korkea astetta, se pyrkii virheellisesti selittämään signaalissa olevaa kohinaa. Yleinen perusperiaate on hakea sellainen mahdollisimman yksinkertainen malli, joka selittäisi parhaimmin kuvattavan signaalin, jolloin termi $e(k)$ sisältäisi vain valkoista kohinaa. On huomattava, että jos todellinen systeemi onkin esimerkiksi epälineaarinen, ei paraskaan ARMA-malli voi toimia enää oikein sen kuvaamisessa.

Kun mallin kertaluvut, viiveet ja kertoimet on löydetty, sitä voidaan käyttää myös barorefleksiherkkyyden arvioimiseen. Periaatteessa mallin kerroin b_1 vastaa RRI:n ja edellisen SAP:n arvon välistä yhteyttä, eli yksinkertaista BRS-estimaattia. Käytännössä kuitenkin mallin kertoimet voivat vaihdella suurestikin, vaikka itse signaalit eivät paljon vaihtelisikaan. Siksi parempi tapa laskea BRS tästä mallista on tutkia sen impulssivastetta, joka on huomattavasti konservatiivisempi suure, eli se ei muodoltaan muutu kovin herkästi signaalin pienien yksityiskohtien muuttuessa. Kun impulssivastetta lasketaan, asetetaan SAP-signaaliin yhden sykkeen mittainen painepulssi, jonka jälkeen ARMA-mallin mukaisesti lasketaan sen synnyttämä vaste RRI-signaalissa. Tällainen impulssivasteen tutkiminen vastaa itse asiassa simuloitua fenylefriinikoetta. Kuvassa 11 on eräs esimerkki impulssivasteesta. Siitä nähdään selvästi, miten RRI alkaa heti painepulssin jälkeen nousta, saavuttaa maksimiarvonsa noin sekunnin viiveen jälkeen, ja



Kuva 11. ARMA-analyysin kautta laskettu impulssivaste, kun lähtösignaalina on RRI ja syöttösignaaleina SAP ja hengitystilavuus. Barorefleksiestimaattina käytetään impulssivasteen pian herätteen jälkeen saamaa maksimiarvoa, joka tässä tapauksessa on noin 9.5 ms/mmHg.

putoaa sitten varsin nopeasti. Barorefleksiherkkyydeksi määritellään impulssivasteella sen pian herätteen jälkeen saama maksimiarvo. Toinen tapa laskea barorefleksiherkkyys ARMA-mallista on määrittää *askel*herätteen vaste, joka on itse asiassa impulssivasteen aikaintegraali eli kyseisen käyrän ja nollatason väliin jäävän alueen pinta-ala. Koska usein impulssivaste pysyy positiivisena varsin kauan herätteen jälkeen, kuten on nähtävissä myös kuvassa 11, kasvaa ko. integraali ajan funktiona monotonisesti, jolloin on vaikeaa arvioida, mikä askelvasteen taso asetetaan barorefleksiherkkyyden mittariksi.

ARMA-menetelmä on periaatteessa ehkä parhain tapa barorefleksiherkkyyden määrittämiselle, koska se ottaa huomioon ajalliset viiveet ja kausaliteetin, mutta toisaalta se voi olla hyvinkin herkkä mallin kertalukujen ja viiveiden valinnoille. Lisäksi mallin toimivuus edellyttää sitä, että systeemi kulkee toimintavaruudessa mahdollisimman laajalla alueella, jotta sovitettu lineaarinen malli kuvastaisi systeemin todellista luonnetta, ei vain pientä osaa siitä. Tätä voidaan parantaa esimerkiksi käyttämällä sellaista kontrolloitua hengitystä, jossa hengitystaajuuden spektri on mahdollisimman leveä, eli hengitysrytmi noudattaa valkoisen kohinan kaltaista jakaumaa. Käytännössä jaksoltaan laajasti vaihtelevalla mutta kontrolloidulla tavalla hengittäminen on hankalaa, mikä jo itsessään saattaa muuttaa tutkittavaa systeemiä oleellisesti. On myös mahdollista käyttää potilaan spontaanin hengityksen luonnollista vaihtelua, mutta sen ongelmana voi olla koehenkilöiden suuri keskinäinen vaihtelevuus.

Viitteitä

O’Leary D. D., Lin D. C., Hughson R. L. Determination of baroreflex gain using autoregressive moving-average analysis during spontaneous breathing. *Clin. Physiol.* **19**: 369 – 377, 1999.

Patton D. J., Triedman J. K., Perrot M. H., Vidian A. A., Saul J. P. Baroreflex gain: characterization using autoregressive moving average analysis. *Am. J. Physiol.* **270**: H1240 – H1249, 1996.