

LASTEN OBSTRUKTIIVISEN UNIAPNEAN VAIKUTUS SYKEVÄLIVAIHTELUUN

Anna Hakala

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen Yliopisto

Kliinisen neurofysiologian laitos

Sari-Leena Himasen tutkimusryhmä

Tammikuu 2017

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Sari-Leena Himasen tutkimusryhmä

HAKALA ANNA: OBSTRUKTIIVISEN UNIAPNEAN VAIKUTUS LASTEN
SYKEVÄLIVAIHTELUUN

Kirjallinen työ, 25 sivua.

Ohjaaja: Professori Sari-Leena Himanen

Tammikuu 2017

Avainsanat: Lasten uniapnea, sykevälivaihtelu, taajuusanalyysi, HRV-ohjelmisto, R

Tässä työssä tutkitaan obstruktiivisesta uniapneasta kärsivien lasten sykevälivaihtelua aika- ja taajuustasossa kesällä 2016 kehitetyllä analyysisovelluksella. Sovellus on kehitetty käyttäen R-ohjelmointiympäristöä, minkä ansiosta sovellus on käytettävissä ilmaiseksi osoitteessa <http://annahakala.shinyapps.io/HRVdata>. Sovellukseen tutustumista varten ohjelmaan on upotettu testidataa, jolle analyysin voi suorittaa. Tässä työssä opastetaan sovelluksen käytössä.

Kehitettyä sovellusta käytetään tässä työssä Lasten kuorsaus -tutkimuksessa saadun EKG-aineiston analyysiin. Tutkimuskohteena oli obstruktiivisesta uniapneasta kärsivät lapset sekä heidän terveet verrokkinsa. Tarkoituksena oli selvittää, aiheuttaako obstruktiivinen uniapnea muutoksia lasten sykevälivaihteluun, joka kuvaa autonomisen hermoston tonusta.

Tutkimuksessa verrattiin uniapneasta kärsivien lasten normaalin unen aikaista sykevälivaihtelun parametreja N2- ja REM-univaiheissa verrokkien vastaaviin arvoihin. Lisäksi tutkittiin, eroaako uniapneasta kärsivien lasten N2-vaiheen hypopnean aikaiset näytteet heidän normaalin N2-unen näytteistä.

Analyysien perusteella uniapneasta kärsivien lasten tunnistaminen verrokeista ei ole mahdollista normaalin unen aikana. Tämä viittaa myös siihen, ettei uniapnea ole aiheuttanut pysyvää haittaa autonomisen hermoston säätelyyn. Hypopneakohtaukset puolestaan olivat erotettavissa normaalista unijaksosta LF-tehon (3173 vs. 489, $p = 0,012$) sekä LF/HF-suhteen (1,55 vs. 0,34, $p = 0,004$) perusteella. Muiden parametrien osalta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Tulosten perusteella voidaan päätellä, ettei uniapnea aiheuta lapsille pysyvää haittaa autonomiseen hermostoon, vaan apnea- ja hypopneakohtausten estäminen normalisoi sykevälivaihtelun.

Uniapnean aikainen tunnistaminen on tärkeää, sillä oireet kuten hidastunut kasvu ja kognitiiviset häiriöt korjaantuvat unen aikaisen hengityksen normalisoinnilla.

Tutkimuksessa huomattiin myös, että lapsilla unen aikainen LF/HF-suhteen vaihtelu noudattaa samaa kaavaa kuin aikuisilla: N2-vaiheen unessa suhde on pienentynyt, kun taas REM-vaiheessa suhde on lähes sama kuin hereillä ollessa. Suuremmalla potilasjoukolla olisi myös mahdollista asettaa viitearvot lasten unen aikaiselle sykevälivaihtelulle, sekä diagnostiset kriteerit lasten uniapnealle sykevälivaihtelun perusteella. Jatkotutkimusta siis aiheesta tarvitaan.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatuvarmistuksen mukaisesti.

SISÄLLYS

1.	Johdanto	1
1.1.	Lasten uniapnea	1
1.2.	Hermosto	2
1.3.	Sykevälivaihtelu	3
1.3.1.	Aikataso	3
1.3.2.	Taajuustaso.....	4
1.4.	Valsalva-ilmiö ja kemorefleksi	6
2.	Sovellus.....	7
2.1.	Sovelluksen käyttöliittymä	7
2.1.1.	Tiedostomuodot	7
2.1.2.	Käyttäjän valinnat	8
2.2.	Ohjelmisto	10
2.3.	Tulokset.....	10
2.3.1.	Alkuperäinen data	10
2.3.2.	Intervallitakogrammi.....	11
2.3.3.	Histogrammi ja spektrianalyysi	12
2.3.4.	Datan tunnusluvut	13
3.	Tutkimusaineisto ja menetelmät	14
3.1.	Analysoitavat näytteet	14
3.2.	Tutkimuskysymykset ja -hypoteesit.....	15
3.3.	Tilastolliset menetelmät	16
4.	Tulokset.....	17
4.1.	Oireeton N2-vaihe	17
4.2.	Oireeton REM-vaihe	18
4.3.	Hypopnea N2-jaksossa	19
4.4.	Valsalva-ilmiö sykevälivaihtelussa	20
5.	Johtopäätökset.....	22
	Lähdeluettelo.....	24

1. JOHDANTO

Tässä työssä tarkastellaan unen aikaista sydämen sykevälivaihtelua (Heart Rate Variability, HRV) uniapneasta kärsivillä lapsilla sekä terveillä verrokeilla. Sykevälivaihtelu on yksinkertainen kajoamaton menetelmä sympaattisen ja parasympaattisen aktivaation suhteen arvioimiseksi. Koska sydämen syke riippuu voimakkaasti näistä kahdesta tekijästä, sykevälivaihtelu voi tulevaisuudessa olla merkittävä menetelmä autonomisen hermoston häiriöiden diagnostiikassa.

1.1. Lasten uniapnea

Obstruktiivinen uniapnea on unihäiriö, jossa ylähengitystiet tukkeutuvat unen aikana estäen normaalin hengityksen. Hengityskatkos aiheutuu useimmiten kurkun pehmytkudoksen unenaikaisesta rentoutumisesta, joka johtaa ilmäteiden osittaiseen tukkeutumiseen. Kun ilma ei virtaa normaalisti, syntyy niin sanottu hypopnea eli hengityksen väheneminen. Myös hetkittäiset hengityskatkokset eli apneat ovat mahdollisia. Kumpikin tila voi aiheuttaa hypoksemiaa, eli veren heikon happautumisen tilan. [1] [2]

Useat obstruktiivisesta uniapneasta kärsivät lapset kuorsaavat äänekkäästi. Unen aikana voi esiintyä myös selkeitä hengityskatkoksia, joihin lapsi voi reagoida kehonliikkeillä. Osalla lapsista hengitysteiden unenaikainen tukkeutuminen voi johtua suurista kita- tai nielurisoista, ja myös nielemisvaikeuksia voi esiintyä näillä lapsilla. [1]

Lasten obstruktiivisella uniapnealla on monia haittavaikutuksia, joten uniapnea tunnistaminen ja asianmukainen hoito ovat olennaisen tärkeitä. Varhaislapsuudessa uniapnea voi vaikuttaa lapsen kasvuun hidastavasti, ja lapsen verenpaine voi kohota. Kognitiiviset ongelmat sekä käyttäytymishäiriöt ovat yleisiä obstruktiivisesta uniapneasta kärsivillä lapsilla. [1]

Lasten uniapnean tutkiminen on ollut vähäistä, ja erityisesti sen aikainen tunnistaminen on toistaiseksi ollut hankalaa. Diagnosointi vaatii yön yli kestävästä unirekisteröinnin, mikä voi olla erityisesti lapsipotilaille raskasta. Sykevälivaihtelun tutkiminen ei edellytä yhtä mittavaa tutkimusjärjestelyä.

1.2. Hermosto

Jo kauan on ollut tiedossa, että autonominen hermosto toimii yhtenä keskushermoston ja kehon välisenä rajapintana. Kehon toimintojen tahdosta riippumaton säätely välittyy autonomisen hermoston kautta. Autonomiseen hermostoon kuuluu kaksi osaa: sympaattinen ja parasympaattinen hermosto. Nämä kaksi toimivat käänteisesti toisiinsa nähden useimmissa fysiologisissa tiloissa. [3]

Sympaattinen ja parasympaattinen hermosto vastaavat erilaisista tehtävistä. Sympaattinen hermosto on adrenerginen, eli sen välittäjäaineena toimivat adrenaliinin kaltaiset yhdisteet, ja sen aktivaatio liittyy esimerkiksi stressireaktioihin. Parasympaattinen hermosto on kolinerginen, eli sen välittäjäaineena toimii esimerkiksi asetyylikoliini, ja sen aktivaatio on suurimmillaan levossa. [4]

Sympaattisen ja parasympaattisen hermoston toiminta eivät sulje toisiaan pois, vaan niiden toiminnan suhde määrittää niin sanotun autonomisen tonuksen. Tämä säätelee esimerkiksi sisäelinten toimintaa, ja tasapainon häiriintyminen altistaa esimerkiksi metaboliselle syndroomalle. [3] [5] Sympaattisen hermoston aktivoituminen viittaa erilaisten selviytymisstrategioiden käyttöönottoon erilaisten fyysisten ja psykologisten tekijöiden vaikutuksesta. Pitkään jatkuessaan ylimääräinen sympatikotonus on suuri riskitekijä esimerkiksi sydän- ja verisuonitautueille. [3] Onkin huomattu, että autonomisen hermoston toiminnan ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden välillä on yhteys.

Autonomisen hermoston toiminnan kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen määrittäminen voi tulevaisuudessa olla merkittävä tekijä sydän- ja verisuonitautien diagnostiikassa ja ennaltaehkäisyssä. Tähän mennessä tonuksen määrittäminen on perustunut pitkälti esimerkiksi plasmasta määritettyihin katekoliamiinipitoisuuksiin, joiden kohoamisen on todettu olevan yhteydessä esimerkiksi kohonneeseen verenpaineeseen. [6]

Tässä työssä hyödynnetään sitä, että autonominen hermosto säätelee myös sydämen sykettä. Sydämen sympaattinen aktivaatio johtaa sykkeen nousuun, kun taas parasympaattinen aktivaatio hidastaa sydämen sykettä. [4] Sydämen toiminnan tutkiminen antaakin mahdollisuuden määrittää autonomisen hermoston toimintaan liittyviä parametreja kajoamattomalla menetelmällä.

1.3. Sykevälivaihtelu

Autonomisen hermoston tonuksen määrittämisessä eräs tutkituimmista uusista menetelmistä on sydämen sykevälivaihtelun (heart rate variability, HRV) tutkiminen. Sykevälivaihtelun tarkastelu tarjoaa kvantitatiivisen tavan tutkia sympaattisen ja parasympaattisen hermoston toimintaa, sillä nämä kaksi ovat kääntäen verrannolliset keskenään. Menetelmä perustuu siihen, että sydämen syke ei ole täysin tasainen, vaan lyöntien välinen aika vaihtelee jatkuvasti keskiarvon molemmin puolin. Sykevälivaihtelu tarkoittaa tätä lyöntien välisen ajan vaihtelua. Sykevälivaihtelun tarkastelua varten tulee selvittää sydämen lyöntien väliset ajat esimerkiksi elektrokardiografiasta (EKG). [7]

Yleinen tapa määrittää lyöntien välinen aika on tunnistaa elektrokardiografista kammioiden supistumisen aktivoinnista aiheutuvat R-piikit, ja määrittää niiden aikaero. [7] Tässä työssä on käytetty kyseistä menetelmää, jonka avulla saadaan niin sanottuja RR-intervalleja. Sykevälivaihtelua tarkasteltaessa tulee huomioida mahdolliset lisälyönnit, jotka vääristävät varsinkin lyhyiden näytteiden antamia parametreja. Lisälyönnit ovat ikäryhmästä riippuen melko yleisiä, ja tulosten vertailukelpoisuuden vuoksi tulee mahdollisuuksien mukaan valita näytteet, joissa lisälyönntejä ei ole.

Sykevälivaihtelua voidaan tutkia aika- ja taajuustasossa. Aikatasossa tutkitaan usein intervallitakogrammia, eli kuvaajaa, jossa vaaka-akselilla kuvataan lyönnin järjestysnumeroa ja pystyakseli kuvaa lyöntien välistä aikaa sekunteina. Taajuustasossa tutkitaan takogrammin spektriä, eli määritetään takogrammista löytyvien eritaajuisten aaltojen intensiteetit. [7]

1.3.1. Aikataso

Takogrammi kuvaa lyöntien välistä aikaa helposti tarkasteltavassa visuaalisessa muodossa. Aikatasossa voidaan myös määrittää parametreja, jotka ovat vertailukelpoisia yksilöiden välillä. Jotta saatavat parametrit olisivat vertailukelpoisia, RR-intervallit normalisoidaan NN-intervalleiksi. NN-intervalleihin kuuluvat kaikki ne intervallit, jotka eroavat RR-intervallien keskiarvosta maksimissaan 20 %. Tyypillisesti aikatason parametrit määritetään näistä NN-intervalleista. Yleiset aikatason parametrit, joita tutkitaan myös tässä työssä, on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Sykevälivaihtelun aikatazon parametrit ja niiden viitearvot 6-8 -vuotiaille lapsille [8]. Mukailten [7]

Parametri	Yksikkö	Viitearvo	Kuvaus
NN	s	0,73	Keskimääräinen NN-intervallin kesto
SDNN	ms	54	NN-intervallien keskihajonta
SDANN	ms		5 minuutin mittaisten näytesegmenttien NN-intervallien keskiarvojen keskihajonta
RMSSD	ms	56	Peräkkäisten NN-intervallien erotuksen neliösumman keskiarvon neliöjuuri
SDNN-indeksi	ms		5 minuutin mittaisten näytesegmenttien NN-intervallien keskihajontojen keskiarvo
SDSD	ms		Peräkkäisten NN-intervallien erotuksen keskihajonta
NN50	kpl		Peräkkäisten NN-intervallien lukumäärä, joiden erotus on yli 50 ms
pNN50	%	34,4	NN50 suhteessa NN-intervallien kokonaismäärään

Yksinkertaisin aikatazon parametri on NN-intervallien keskihajonta SDNN. Matemaattisesti määriteltynä keskihajonta on varianssin neliöjuuri, ja toisaalta varianssi vastaa spektrianalyysin kokonaistehoa. Tämän perusteella voidaan todeta keskihajonnan kuvaavan kaikkien rekisteröintiin syklisyyttä aiheuttavien komponenttien summaa. 24 tunnin mittauksissa keskihajonta sisältää sekä lyhytaikaiset korkeataajuiset komponentit että kaikkein matalataajuisimmatkin komponentit, jotka eivät näy lyhyemmissä mittauksissa. [7]

On huomattava, että aikatazon parametrit riippuvat voimakkaasti näytteen pituudesta sekä koehenkilön iästä ja psykofyysisestä aktiiviteetista. Eri yksilöiden aikatazon parametreja vertaillaessa tulee huomioida näiden vaikutus. Koehenkilöiden tulee olla ikävakioiduina, ja parametrien määrittämisessä käytettävien näytteiden tulee olla saman kestoisia. [7]

1.3.2. Taajuustaso

Sykevälivaihtelun tutkiminen taajuustasossa tarkoittaa sitä, että intervallitakogrammista määritetään sen spektri. Spektri kuvaa eri taajuuksien komponenttien intensiteettiä, ja tässä työssä spektri on muodostettu autoregression avulla. Spektristä voidaan laskea valittujen taajuusalueiden teho integroimalla. [7]

Autoregressio on parametrinen menetelmä spektriestimaation tekemiseen. Intervallitakogrammin kanssa suositellaan käytettävien parametrisia menetelmiä, kun taas non-parametrisia menetelmiä hyödynnetään diskreettien aikasarjojen kanssa. [7]

Yleisesti hyväksytyn käytännön mukaisesti tässä työssä tutkitaan kahta taajuusaluetta. Matalataajuinen komponentti (LF-komponentti, Low Frequency) kuvastaa sympaattisen hermoston aktivaatiota, ja sen taajuuskaista on 0,04–0,15 Hz. Korkeataajuinen komponentti (HF-komponentti, High Frequency) puolestaan kuvaa parasympaattisen hermoston aktivaatiota, ja sen taajuuskaista on 0,15–0,4 Hz. Näiden lisäksi voidaan tutkia myös erittäin matalien taajuuksien komponenttia (VLF-komponentti, Very Low Frequency), jonka taajuuskaista on $\leq 0,04$ Hz. [7]

Sykevälivaihtelun standardointi on tehty lähinnä aikuisille potilaille. Tutkimuksen [8] mukaan lapsilla matala- ja korkeataajuisten piikkien taajuudet vastaavat aikuisten vastaavien piikkien taajuuksia. On siis perusteltua käyttää tässä tutkimuksessa samoja taajuuskaistoja kuin aikuisten potilaiden tutkimisessa.

Näytteen pituus määrittää sen, kuinka matalia taajuuksia siitä pystytään havaitsemaan. Yleisen standardin [7] mukaan näytteen keston tulee kestää vähintään 10 kertaa matalimman tarkastellun taajuuskomponentin jaksonajan verran, jotta kyseinen komponentti saadaan luotettavasti tarkasteluun. Viiden minuutin näytteistä pystytään jo tarkastelemaan VLF-komponenttia. Tässä tutkimuksessa taajuustason analyysissä selvitetään potilaiden sykevälivaihtelun LF- ja HF-tehoja, sekä näiden suhdetta LF/HF.

Unitutkimukseen liittyvä sykevälivaihtelun tarkastelu tulee suorittaa mieluiten samassa unen vaiheessa, sillä matala- ja korkeataajuisten komponenttien intensiteettien suhde riippuu unen vaiheesta. Hereillä, N1-vaiheessa ja REM-unessa komponentit ovat aikuisilla yhtä suuret, eli LF/HF -suhde on noin 1. [9] Korkeataajuisen komponentin osuus terveillä aikuispotilaille kasvaa unen vaiheissa N1-N3 huomattavasti. HF-komponentin kasvaminen pienentää LF/HF-suhdetta. [10]

Terveillä, hereillä olevilla lapsilla LF/HF -suhteen mediaaniarvo on 0,7, mutta vaihtelu on suurta (CI 95% 0,2–2,2). [8] Lasten unenaikaista sykevälivaihtelua on tutkittu hyvin vähän, mutta voidaan todennäköisesti olettaa LF/HF -suhteen olevan REM-unessa saman suuruinen hereillä oloon verrattuna, ja N2-vaiheessa tätä pienempi. Apnea- ja hypopneakohtausten aikaisesta

sykevälivaihtelusta ei ole lapsilla tehty tutkimusta, joten tämän tutkimuksen tulokset ovat erityisen mielenkiinnon kohteena.

Kohonneen LF/HF-tason oletetaan kuvaavan liiallista sympatikotonusta. Esimerkiksi sydänkohtauspotilailla unen aikainen LF/HF-suhde on kohonnut huomattavasti verrattuna terveisiin verrokkeihin. Tämän on päätelty johtuvan siitä, ettei vagus-hermo pysty enää aktivoimaan parasympatikotonusta unen aikana. Huomionarvoista on se, että LF/HF-suhde on sydänkohtauspotilailla koholla jokaisessa unen vaiheessa. [9] Mikäli uniapneasta kärsivien lasten LF/HF-suhde on koholla jatkuvasti, se on hälyttävä merkki autonomisen hermoston säätelyn pettämisestä unen aikana, mikä on patologinen ilmiö. Tämän vuoksi asiaa on syytä tutkia erityisen huolellisesti.

1.4. Valsalva-ilmiö ja kemorefleksi

Valsalva-ilmiössä hengityksen estäminen ja rintaontelon paineen kasvaminen vähentävät laskimopaluuta sydämeen, mikä pienentää myös sydämen iskutilavuutta – pumpattavaa verta ei pääse sydämen eteisiin. Aorttapaine laskee, ja sympaattinen hermosto alkaa kasvattaa sykettä pitääkseen sydämen minuuttitulavuuden vakiona. [11]

Kun hengitys vapautuu, aorttapaine laskee voimakkaasti, mikä aiheuttaa merkittävän parasympatikotonuksen. Tämä aiheuttaa puolestaan voimakkaan sykkeen laskun. [11]

Valsalva-ilmiön lisäksi myös kemorefleksi vaikuttaa sydämen syketiheYTEEN. Kun veren hiilidioksidiosapaine kasvaa, se stimuloi sympaattista hermostoa saaden aikaan sykkeen tihenemisen. Hiilidioksidiosapaineen lasku puolestaan harventaa sykettä. [12]

Kummatkin ilmiöt vaikuttavat siihen, että hengityksen heikentyessä sydämen syke kasvaa kompensatorisesti. Hengityksen vapautuessa syke laskee, koska pienempikin pumppaustiheys riittää tyydyttämään kudosten veren ja hapen tarpeen.

2. SOVELLUS

Tässä työssä kehitetään adaptiivinen Internet-sovellus, jonka avulla pystytään määrittämään EKG-datasta sykevälivaihtelun aika- ja taajuustason parametreja. Käytettäväksi ohjelmointikieleksi valittiin R [13], jonka Shiny-pakkaus [14] mahdollistaa sovelluksen julkaisemisen Internetissä. R on vapaa ohjelmistoympäristö, jonka sovelluskohteiden laajentaminen avoimen lähdekoodin funktiokirjastoilla on hyvin yksinkertaista. Valmis sovellus löytyy osoitteesta <https://annahakala.shinyapps.io/HRVdata>.

Sovellus on käytettävissä verkon kautta 25 tuntia kuukaudessa verkon kautta, mutta sen asentaminen ja käyttö omalla tietokoneella on ilmaista. Mikäli sovellus halutaan ladata tietokoneeseen, käyttäjän tulee asentaa tietokoneelleen R, joka on ladattavissa osoitteessa <http://ftp.eenet.ee/pub/cran>. Itse sovellus on saatavilla kirjoittajalta.

Tietokoneelle ladattuna sovellus avataan suorittamalla HRVdata.bat –tiedosto. Tiedosto avaa sekä komentokehotteen, että sykevälivaihtelusovelluksen uudessa selainikkunassa. Komentokehotteen tulee olla taustalla toiminnassa niin kauan kuin sovellusta käytetään.

2.1. Sovelluksen käyttöliittymä

Sovellus aukeaa selainikkunassa. Käyttäjän on mahdollista valita 5 minuutin mittainen testidata sovelluksen toimintaan tutustumista varten. Testidata on ohjelmoitu sovelluksen sisälle, ja sen käyttö ei vaadi käyttäjältä mitään toimenpiteitä. Huomionarvoista on, että mikäli testidatan valintaruutu on valittuna, se käsitellään ensisijaisena, vaikka käyttäjä syöttäisikin tiedoston. Omia tiedostoja käsiteltäessä tulee siis huolehtia, että testidata ei ole valittuna.

2.1.1. Tiedostomuodot

Sovellus tukee tällä hetkellä kahta tiedostomuotoa: Notepadilla tuotettuja .txt –tiedostoja sekä esimerkiksi Microsoft Excelillä tuotettuja .csv –tiedostoja. Kummassakin tiedostomuodossa datan desimaalierottimena tulee olla piste (.), jotta sovellus toimii oikein.

Tekstiedostona syötetty data saa olla kahden tyyppistä: Sovelluksen oletusasetuksena on, että datapisteet on erotettu toisistaan rivinvaihdolla, jolloin tiedostossa voi olla vain yksi näytepätkä. Toinen vaihtoehto on, että yksittäiset datapisteet on erotettu toisistaan välilyönneillä, jolloin rivinvaihto toimii näytepätkien erottimena. Tässä muodossa syötetty data voi siis sisältää useamman näytteen. Mikäli käyttäjä syöttää tekstidataa, käyttöliittymään ilmestyy valintaruutu ”Datan erottimena on välilyönti”, joka vaihtaa oletuserottimen (rivinvaihdon) välilyönniksi.

Datan tuominen esimerkiksi RemLogic-uniohjelmistosta on mahdollista kopioimalla valittu näyte Notepadiin. Tällöin datan desimaalierotin tulee vaihtaa pisteeksi. Tämä onnistuu helpoiten ”Korvaa kaikki” –toiminnolla, jonka avulla pilkut muunnetaan pisteiksi. On olemassa myös MATLAB-työkalu, joka luo Noxturnal-ohjelmasta valituista näytteistä suoraan tiedoston oikeilla desimaalierottimilla. Työkalu tuottaa välilyönneillä erotettuja datapisteitä, ja näytteiden erottimena toimii rivinvaihto.

.csv-tiedostojen käsittelyssä käyttäjän ei tarvitse tehdä datan muodosta valintoja, vaan sovellus osaa ladata datan itsenäisesti. Riippumatta syötetyn tiedoston muodosta, datankäsittelyssä ei ole eroja, vaan kaikki data käsitellään täsmälleen samalla tavalla.

2.1.2. Käyttäjän valinnat

Kun data on latautunut sovellukseen, käyttäjä voi määrittää haluamiaan parametreja. Näistä tulosten kannalta olennaisin on datan näytteenottotaajuus F_s . Näytteenottotaajuuden oletusarvo on 500 Hz, mikä on esimerkiksi tämän työn aineistossa käytetyn EKG-datan näytteenottotaajuus. Esimerkiksi PhysioNetistä ladattavien EKG-signaalien näytteenottotaajuus on kuitenkin 200 Hz.

Käyttäjä voi myös määrittää, mitkä RR-intervallit tunnistetaan normaaleiksi, ja mitkä ovat epänormaaleita. Tämän toiminnon tarkoituksena on helpottaa eteislisälyöntien tunnistamista. Tavallisesti normaalin piikin raja-arvona käytetään 20 % hajontaa intervallien keskiarvosta, mutta iän vaikutus on merkittävä. Pienillä lapsilla vaihtelu voi olla jopa 250 % keskiarvosta, eikä sitä tulkita patologiseksi [15] Sovelluksen oletuksena on, että yli 60 % keskiarvosta poikkeavat intervallit tunnistetaan poikkeaviksi, ja käyttäjän tulee päättää, hyväksytäänkö nämä intervallit mukaan.

Käyttöliittymässä on mahdollisuus kokeilla myös aalokeanalyysiin perustuvaa häiriönpoistomekanismia. Hyvälaatuiseen dataan tämä ei tuo lisäarvoa, vaan tulokset saattavat muuttua jopa huonommiksi. Mikäli datassa kuitenkin on huomattavia häiriöitä, kyseinen menetelmä saattaa tunnistaa R-piikit paremmin kuin tavallinen piikintunnistusmenetelmä.

Mikäli käyttäjä syöttää tekstitiedoston sovellukseen, näkyviin ilmestyy valintaikkuna tarkasteltavalle pätkälle. Jos datassa on useita näytepätkiä, siirtyminen näiden välillä tapahtuu tämän valikon kautta. Oletuksena valikossa on näyte 1, ja vaihtoehtoja on yhtä monta kuin syötetyssä datassa pätkiä.

Perusvalinnat

Valitse ladattava tiedosto

Z:\My_Documents\4B_ap Selaa...

Upload complete

Käytä testidataa

Datan erottimena on valilyönti

Valitse tarkasteltava patka

1

Maaritele raja-arvo normaalille NN-piikille prosentteina RR-piikkien keskiarvosta, max 250 %

Raja [%]

60

Lisavalinnat

Näytteenottotaajuus? [Hz]

500

Kokeile häiriön poistamista

Alkuperäinen

Häiriön poisto

Häiriön poistosta on hyötyä vain tilanteessa, jossa datassa on artefaktoja

Kuva 1. Sovelluksen käyttöliittymä ja käyttäjän valintamahdollisuudet

2.2. Ohjelmisto

Sovellus ottaa vastaan EKG-dataa, ja tunnistaa siitä piikit *pracma*-pakkauksen [16] *findpeaks*-funktioilla. Käyttäjän valittavissa oleva ”häiriön poisto”-toiminto hyödyntää *wavelets*-pakkauksen [17] *modwt*- ja *imodwt*- funktiota ([inverse] maximal overlap discrete wavelet transform), jonka jälkeen tulos neliöidään piikkien korostamiseksi.

Tunnistetuista piikeistä muodostetaan intervallitakogrammi, eli RR-intervallin kesto ilmoitetaan piikin järjestysnumeron funktiona. Tästä intervallitakogrammista lasketaan spektriestimaatti autoregressiofunktion avulla. Autoregression aste määritetään automaattisesti funktion sisällä siten, että Akaiken informaatiokriteeri (AIC) täyttyy. Autoregression aste siis adaptoituu syötettyyn dataan.

2.3. Tulokset

Sovellus tuottaa datasta graafisia esityksiä, joiden perusteella käyttäjä voi silmämääräisesti arvioida datan soveltuvuutta tutkimukseen. Esimerkiksi lisälyöntien ja puuttuvien lyöntien havaitseminen on tutkimuksen luotettavuuden kannalta olennaista.

Sovelluksen käyttöliittymä on hyvin intuitiivinen ja itsensä selittävä. Tähän osioon on koottu tulosten esitykseen liittyvät ohjeistukset ja huomiot.

Kun käyttäjä on syöttänyt analysoitavan datan, tulokset tulevat näkyviin välilehtiin ”Alkuperäinen”, ”RR-välit”, ”Histogrammi”, ”Spektrianalyysi”, ”Tunnusluvut” sekä ”Kopioitava”. Kukin näistä välilehdistä sisältää informaatiota datasta.

2.3.1. Alkuperäinen data

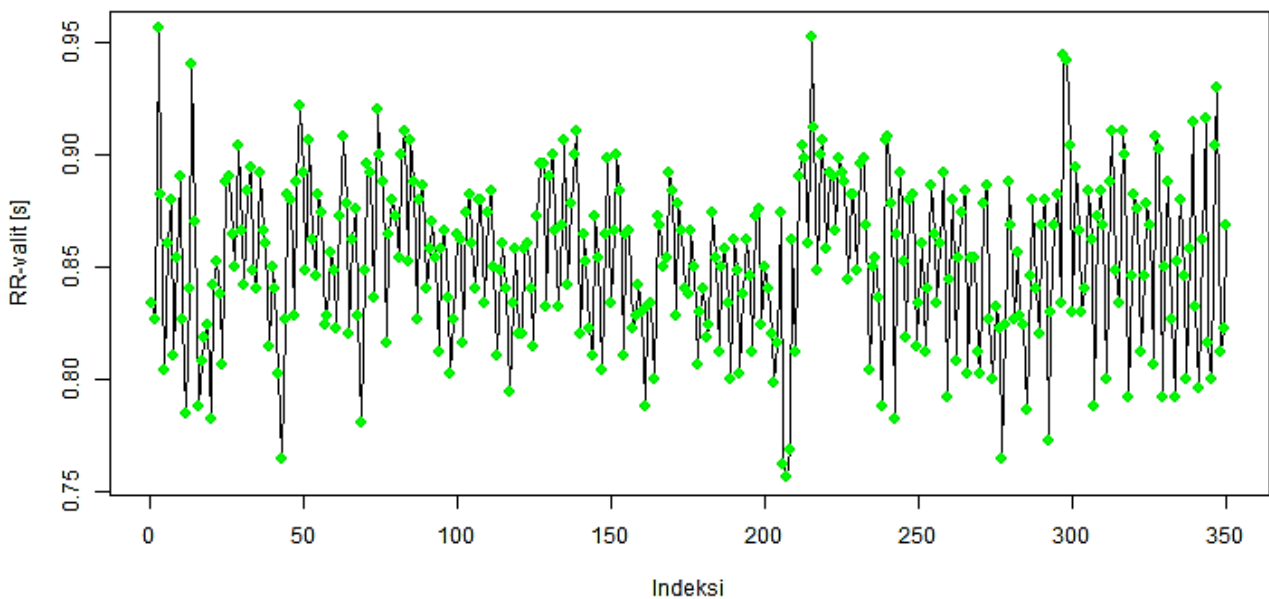
”Alkuperäinen”-välilehti piirtää käyttäjän syöttämän datan näytölle. Tunnistetut piikit on merkitty täplällä, ja täplän väri kertoo, lasketaanko piikki normaaleihin NN-väleihin. Mikäli piikkiin liittyvä intervalli eroaa intervallien keskiarvosta enemmän kuin käyttäjän syöttämä raja-arvo, piikki merkitään punaisella. Normaaleihin väleihin kuuluvat piikit merkitään sinisellä. Datan visuaalinen

tarkastelu on mahdollista tästä välilehdestä, esimerkiksi peruslinjan vaeltamisesta voi aiheutua se, ettei sovellus tunnista jokaista piikkiä.

Käyttäjä voi myös halutessaan tarkentaa analyysi-ikkunan tiettyyn aikaväliin liukukytkimellä. Laskenta suoritetaan koko datalla, mutta tämän toiminnon avulla voidaan helposti tarkastella esimerkiksi ohjelman lisäyönneiksi tunnistamia piikkejä.

2.3.2. Intervallitakogrammi

”RR-välit”-välilehti näyttää intervallitakogrammin, eli välin pituuden (sekunteina) kullekin sydämenlyönnille. Normaalit NN-välit merkitään vihreällä täplällä, ja mikäli jokin väli eroaa käyttäjän syöttämästä raja-arvosta, se merkitään punaisella täplällä. Testidatan intervallitakogrammi on esitetty Kuva 2.



Muuta normaalin välin raja-arvoa vasemmalta

Valintasi on **60 %**, jonka perusteella löytyy:

- Normaaliksi määriteltäviä välejä **350** kpl, jotka on merkitty vihreällä
- Epanormaaliksi määriteltäviä välejä **0** kpl, jotka on merkitty punaisella.

Kuva 2. Intervallitakogrammi, jonka kaikki välit on luokiteltu normaaliksi. Mikäli jokin väleistä eroaisi keskiarvosta yli käyttäjän syöttämän rajan, kyseinen väli olisi merkitty punaiseksi.

Raja-arvon oletuksena on 60 %. Käyttäjän kannattaa tarkastella huolellisesti punaisella merkittyjä välejä, sillä on mahdollista, että ne kuvaavat lisälyönnejä tai puuttuvia lyönnejä. Tarkastelua helpottaa punaisella merkityt piikit alkuperäisen datan esityksessä, jonka avulla käyttäjä voi tarkastella visuaalisesti, mistä välin poikkeama johtuu.

Uniapneasta kärsivien potilaiden sykevälivaihtelua tutkittaessa on otettava huomioon, että apnea/hypopneajaksojen aikana sydämen syke muuttuu. On siis oltava hyvin kriittinen datapätkien hylkäyksen suhteen, sillä muutokset, jotka vaikuttavat esimerkiksi puuttuvilta lyönneiltä, voivat olla seurausta hengityskatkoksen indusoimasta Valsalva-efektistä tai kemorefleksistä. (ks. Kappale 1.4).

2.3.3. Histogrammi ja spektrianalyysi

”Histogrammi”-välilehti antaa histogrammin RR-intervalleista sekä NN-intervalleista. Mikäli yhtäkään väliä ei ole tunnistettu epänormaaliksi, histogrammit ovat luonnollisesti samat. Käyttäjä pystyy vaikuttamaan histogrammien välien tiheyteen yläreunan valikosta.

”Spektrianalyysi”-välilehti antaa kuvaajan taajuusanalyysistä. Kuvaaja tehdään autoregressiolla alalla vallitsevan käytännön mukaisesti. Kuvaajassa on merkitty LF (0,04–0,15 Hz) ja HF (0,15–0,4 Hz) -alueet eri väreillä, ja kuvan yläreunassa on datan tunnisteenä syötetyn tiedoston nimi. Huomionarvoista on, että spektri tehdään kaikista RR-intervalleista. Vaikka osa intervalleista olisi merkitty poikkeavaksi, myös ne otetaan spektrianalyysiin mukaan.

Poikkeavien näytteiden spektrianalyysistä on vaihtelevia käytäntöjä kirjallisuudessa. Yksinkertaisin tapa olisi jättää huomioimatta selkeät häiriöväliä spektrianalyysissä, mutta tämä ratkaisu on matemaattisesti kestävä. Mikäli näytteitä poistetaan, taajuusanalyysi häiriintyy, ja tulosten luotettavuus kärsii.

Toinen vaihtoehto epänormaalien piikkien kanssa toimimiseksi on korvata ne. Jotkin ohjelmistot (esimerkiksi Cubios) tunnistavat lisälyönnit ja puuttuvat lyönnit, ja korvaavat kyseiset häiriöpätkät keinotekoisilla keskiarvoistetuilla lyönneillä. Tämä kuitenkin vääristää mittausdataa, ja saatavat tulokset eivät kuvaa todellisuutta varsinkaan unen aikaisissa mittauksissa.

Tässä työssä kehitetty sovellus ei reagoi spektrianalyysissä datan laatuun. Käyttäjän tulee tarkastella dataa visuaalisesti, ja mikäli datassa on selkeitä artefaktoja esimerkiksi lisälyönnin tai puuttuvan lyönnin vuoksi, näyte tulee hylätä. Näin saatavat tulokset kuvaavat todellisuutta mahdollisimman hyvin.

Spektrikuvaajan voi tallentaa png-kuvana syöttämällä tallennuskansion absoluuttisen polun syöttökenttään ja painamalla ”Tallenna”-ikonia. Kuvan nimeksi tulee syötetyn tiedoston nimi, jonka lisäpäätteenä on ”_spektri_tallennuspäivämäärä”. Mikäli suurta datamäärää halutaan tarkastella systemaattisesti, koodiin voi helposti sisällyttää funktion, joka tallentaa jokaisen kuvaajan automaattisesti tiettyyn kansioon.

2.3.4. Datan tunnusluvut

”Tunnusluvut”-välilehdeltä löytyvät yleisesti hyväksytyn käytännön mukaisesti kootut aika- ja taajuustason parametrit. Mikäli kaikki piikit tuottavat normaaleja intervaleja, NN-intervallien keskiarvoa ja keskihajontaa ei ilmoiteta erikseen, koska ne ovat samat kuin vastaavat RR-parametrit. Välilehdeltä löytyy myös ympyräkaavio LF- ja HF-tehon suhteesta.

”Kopioitava”-välilehdeltä löytyvät tärkeimmät aika- ja taajuustason tunnusluvut. Ohjelma kopioi kyseisen rivin suoraan leikepöydälle, joten rivin saa liitettyä esimerkiksi Microsoft Exceliin yksinkertaisesti. Myös tässä suuren datamäärän käsittelyä voidaan helpottaa lisäämällä koodiin ylimääräinen tallennusfunktio syntyvälle datalle.

3. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Työn tutkimusaineisto on osa suurempaa aineistoa, joka on kerätty kouluikäisten suomalaisten lasten kuorsauksen tutkimiseksi. Pirkanmaan sairaanhoitopiirin ja Tampereen kaupungin eettinen toimikunta on hyväksynyt kyseisen tutkimuksen. Tässä työssä tarkastellaan matemaattisesti dataa, joka on tuotettu osana kyseistä tutkimusta.

Työn tutkimusaineistona käytetään Lasten kuorsaus –tutkimuksessa kerättyä polysomnografiadataa. Aineistoon kuuluu 10 obstruktiivisesta uniapneasta kärsivän lapsen ja 10 terveen sukupuoli- ja puberteettivakioidun verrokin unen aikainen polysomnografiarekisteröinti. Tässä tutkimuksessa mielenkiinnon kohteena on potilailta rekisteröity unenaikainen EKG, jota käytetään sykevälivaihtelun tutkimiseen.

3.1. Analysoitavat näytteet

Tutkimukseen valittiin yleisesti hyväksytyyn käytännön mukaisesti 5 minuutin näytepätkiä EKG-dataa aika- ja taajuustason parametrien määrittämiseksi. Mukaan otetaan kaikki selkeät apnea/hypopneajaksot, joissa ei ole potilaan liikkumisesta tai heräämisestä aiheutunutta artefaktia. Nämä näytteet sijoittuvat kaikilla potilailla N2 ja REM-univaiheisiin, minkä vuoksi sekä uniapneasta kärsiviltä lapsilta että verrokeilta valitaan häiriöttömät näytteet unen vaiheista N2 ja REM.

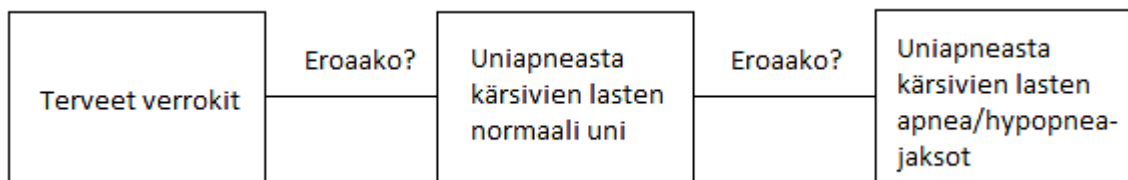
Tutkittavat näytteet valittiin visuaalisen analyysin perusteella. Kaikilta potilailta valittiin kaksi viiden minuutin näytettä sekä N2- että REM-vaiheesta siten, ettei näytteessä ollut hengityshäiriöitä (apnea, hypopnea, virtausrajoittuneisuus), hetkellisiä heräämisiä tai liikettä. Näistä määritettiin RR-intervallitakogrammit, ja tutkittiin saatu HRV-data visuaalisesti lisälyöntien ja puuttuvien lyöntien havaitsemiseksi. Mikäli näitä ei havaittu, ajallisesti aikaisempi näyte hyväksyttiin analysoitavaan aineistoon. Jos aikaisemmassa datassa kuitenkin oli selkeitä lisälyöntejä/puuttuvia lyöntejä, tarkasteluun valittiin myöhempi näyte.

Kaikilta uniapneapotilailta valittiin tarkasteluun myös selkeät apnea/hypopneajaksot. Näiden näytteiden pituus oli myös viisi minuuttia, jotta taajuusparametrit ovat vertailukelpoisia normaalien näytteiden kanssa.

Tässä työssä keskitytään hypopneajaksoihin, sillä niiden esiintyvyys potilasjoukossa oli riittävän suuri. Yhdeksältä kymmenestä apneapotilaasta pystyttiin löytämään viiden minuutin häiriötön hypopneajakso, kun taas häiriöttömiä obstruktiivisen apnean jaksoja löytyi vain kolmelta apneapotilaalta. Analyysiä ei suoritettu näin pienellä apneakohtausaineistolla.

3.2. Tutkimuskysymykset ja -hypoteesit

Valituista näytteistä määritetään kehitetyn sovelluksen avulla aika- ja taajuustason parametrit. Tarkoituksena on tutkia, löytyykö uniapneasta kärsivien lasten ja terveiden verrokkien parametrien väliltä tilastollisesti merkittäviä eroja normaalin N2- ja REM-unen aikana. Lisäksi tutkitaan, onko uniapneasta kärsivän lapsen hypopneakohtauksen ja vastaavan univaiheen normaalin näytteen välillä tilastollisesti merkittäviä eroja potilasryhmässä.



Kuva 3. Tutkimuskysymyksen havainnekuva

Hypoteesi 1: Uniapneasta kärsivät lapset on mahdollista erottaa terveistä verrokeista oireettoman unen N2-vaiheen sykevälivaihteluanalyysin avulla.

Hypoteesi 2: Uniapneasta kärsivät lapset on mahdollista erottaa terveistä verrokeista oireettoman unen REM-vaiheen sykevälivaihteluanalyysin avulla.

Hypoteesi 3: Uniapneasta kärsivien lasten N2-vaiheen aikaiset hypopneakohtaukset on mahdollista erottaa normaalista N2-vaiheen unesta sykevälivaihteluanalyysin avulla.

3.3. Tilastolliset menetelmät

Koska parametrien ei voida olettaa olevan normaalijakautuneita, tulee käyttää parametrittomia tilastollisia menetelmiä. Uniapneasta kärsivien normaalin hengityksen aikaisten näytteiden vertaaminen verrokkien vastaaviin näytteisiin tehdään Mann-Whitneyn U-testillä. Uniapneasta kärsivien lasten hypopneajaksojen vertaaminen saman potilaan vastaavan univaiheen normaaliin hengitysjaksoon tehdään Wilcoxon signed rank -testillä. Kaikkien analyysien merkitsevyystasoksi valittiin 0,05. Analyysit suoritettiin hyödyntäen SPSS-analyysityökalua.

4. TULOKSET

Lapset on jaoteltu potilaisiin ja verrokkeihin obstruktiivinen apnea-hypopnea –indeksin (OAH) avulla. OAH laskettiin obstruktiivisten apnea- ja hypopneajaksojen määränä tuntia kohden AASM 2012 –sääntöjen mukaan. Uniapneasta kärsivien lasten OAH vaihteli välillä 1,0–9,2, kun taas verrokeilla vastaava indeksi vaihteli välillä 0,0–0,5 (p-arvo <0,001). Tarkasteluissa tulee ottaa huomioon, että potilaiden OAHIn perusteella suurimmalla osalla oli vain lievä uniapnea. Vain yhdellä lapsella OAH oli yli 5/h. Aineiston tarkempi kuvaus on esitetty julkaisussa [2].

4.1. Oireeton N2-vaihe

Vertailtavana oli kymmenen verrokin sekä kymmenen uniapneapotilaan N2-univaiheen aikainen normaalihengityksen jakso. Mann-Whitneyn U-testin tulokset kaikkien parametrien osalta on esitetty Taulukko 1 **Virhe. Viitteen lähde ei löytynyt..**

Taulukko 2. Apneapotilaiden oireettoman N2-vaiheen vertailu verrokkien N2-vaiheen parametreihin

Suure	Apneapotilaat	Verrokkit	p-arvo
NN [s]	0,86	0,87	0,971
SDNN [ms]	64	61	0,986
RMSSD [ms]	76	68	1,000
SDSD [ms]	76	68	0,956
pNN50 [%]	41	42	0,971
LF-teho	489	441	0,393
HF-teho	2036	1495	0,631
LFHF	0,34	0,32	0,971
Kokoteho	5587	4166	0,971

Näytteiden välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa, joten uniapneasta kärsivien potilaiden tunnistaminen ei ole mahdollista oireettoman N2-vaiheen sykevälivaihteluanalyysin perusteella.

N2-vaiheessa NN-välit ovat kummallakin ryhmällä aiemmin esitettyjä viitearvoja suurempia, eli syke on normaalia matalampi. Samaten SDNN, RMSSD ja pNN50 ovat viitearvoja suurempia, mikä viittaa parasympatikotonukseen. Suurin ero viitearvoihin nähden on kuitenkin LF/HF -suhteessa, viitearvojen ollessa 0,7 ja tässä tutkimuksessa 0,34. Tämä havainto tukee teoriaa, jonka mukaan LF/HF -suhde pienenee NREM-unen aikana.

4.2. Oireeton REM-vaihe

Vertailtavana oli kymmenen verrokin sekä yhdeksän apneapotilaan REM-näyte. Yhden potilaan REM-näytettä ei ole, sillä koko yön ajalta ei löytynyt häiriötöntä viiden minuutin REM-jaksoa. Mann-Whitneyn U-testin tulokset kaikkien parametrien osalta on esitetty Taulukko 3.

Taulukko 3. Apneapotilaiden oireettoman REM-vaiheen vertailu verrokkien REM-vaiheen parametreihin

Suure	Apneapotilaat	Verrokkit	p-arvo
NN [s]	0,80	0,85	0,356
SDNN [ms]	52	71	0,079
RMSSD [ms]	47	64	0,133
SDSD [ms]	47	64	0,133
pNN50 [%]	22	33	0,211
LF-teho	432	857	0,079
HF-teho	795	1162	0,243
LFHF	0,87	0,82	1,000
Kokoteho	3159	5410	0,079

Näytteiden välillä ei ole tilastollisesti merkittävää eroa, joten uniapneasta kärsivien potilaiden tunnistaminen ei ole mahdollista oireettoman REM-vaiheen perusteella.

Myös REM-unessa potilaiden syke oli viitearvoja matalampi, mutta muut arvot olivat lähempänä viitearvoja kuin N2-vaiheessa. Huomionarvoista on se, että REM-unessa LF/HF-suhde on huomattavasti korkeampi kuin N2-unessa, jopa viitearvoa suurempi. Siitä huolimatta arvo on matalampi kuin terveillä aikuisilla.

4.3. Hypopnea N2-jaksossa

Vertailtavana oli yhdeksän apneapotilaan hypopneajakso N2-vaiheessa, sekä samojen potilaiden näyte normaalin hengityksen aikaisesta N2-vaiheesta. Näytteet analysoitiin Wilcoxonin signed rank -testillä, ja testin tulokset on esitetty Taulukko 4

Taulukko 4. Apneapotilaiden hypopneakohtauksen aikaisen N2-vaiheen vertailu omiin normaalin N2-vaiheen parametreihin

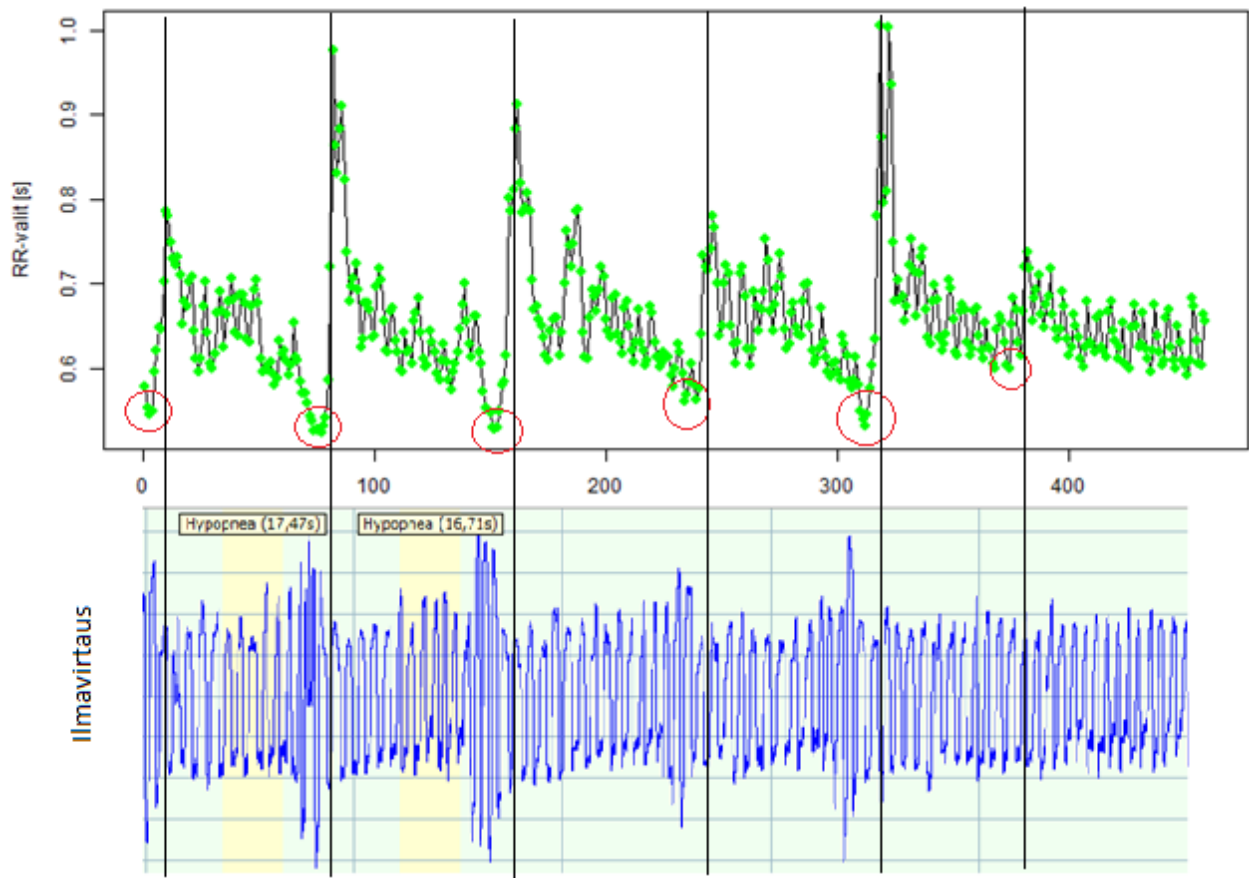
Suure	Apneajakso	Verrokkijakso	p-arvo
NN [s]	0,82	0,86	0,301
SDNN [ms]	125	64	0,055
RMSSD [ms]	98	76	0,359
SDSD [ms]	98	76	0,359
pNN50 [%]	38	41	0,496
LF-teho	3173	489	0,012
HF-teho	2464	2036	0,496
LFHF	1,55	0,34	0,004
Kokoteho	19263	5587	0,055

Taulukosta nähdään, että varsinkin LF-tehon suuruudessa sekä LF- ja HF-tehojen suhteessa on tilastollisesti merkitsevä ero hypopneajakson ja verrokkijakson aikana. On myös mahdollista, että isommalla aineistolla kokotehon ja keskihajonnan merkitsevyys korostuisi, vaikka tässä tutkimuksessa ero ei ollutkaan merkitsevä. Muiden parametrien osalta tilastollisesti merkittävää eroa ei havaittu.

LF/HF -suhteen suureneminen on merkittävää myös viitearvoihin nähden. Normaalin N2-unen aikana suhde laskee merkittävästi alle viitearvon, mutta hypopneajakson aikana suhde on yli kaksinkertainen viitearvoon nähden.

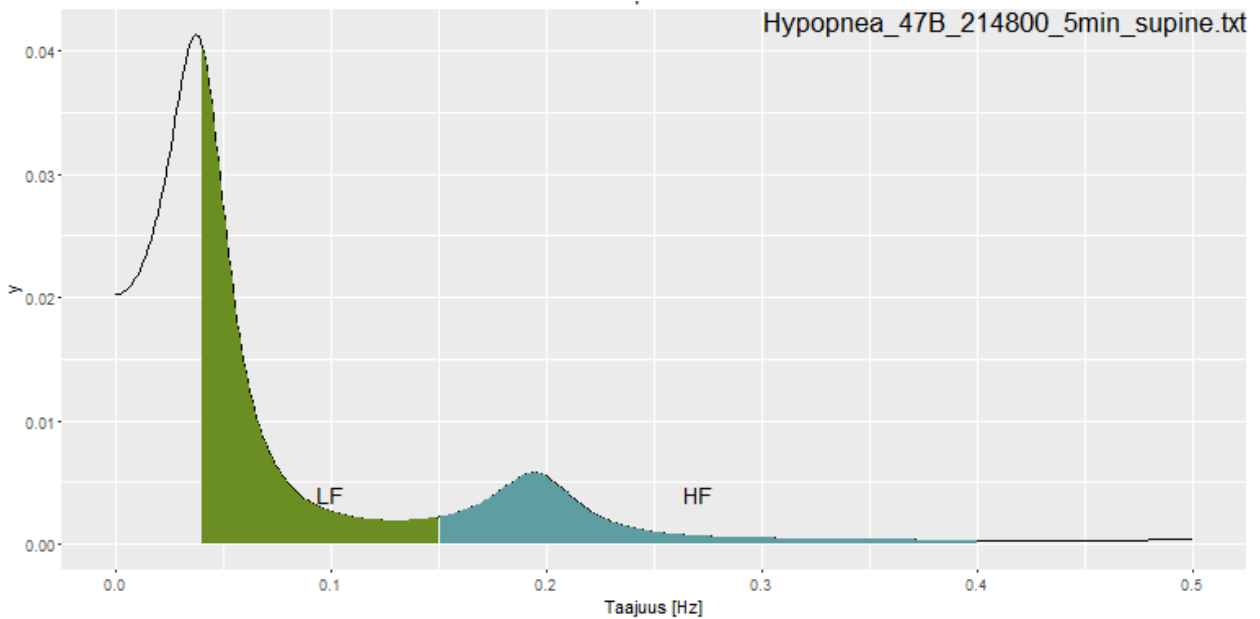
4.4. Valsalva-ilmiö sykevälivaihtelussa

Tutkittaessa tarkemmin hengityskäyrää ja sykevälivaihtelukäyrää, huomataan että sykevälivaihtelun muutokset tapahtuvat samanaikaisesti hengitysmuutosten kanssa. Sykkeen nopeutuminen eli RR-välin lyheneminen liittyy voimakkaasti heikkoon hengitykseen. Hengityksen voimistuessa syke laskee voimakkaasti, eli RR-väli kasvaa. Tämä ilmiö on esitetty Kuvassa 6.



Kuva 4. Sykevälivaihtelu (yllä) ja hengityksen ilmavirtaus (alla). Punaisella merkittynä lyhimät RR-välit. Mustat pystyviivat yhdistävät RR-välin kasvamisen hengityskäyrään.

Sykevälivaihtelun taajuusanalyysi etsii erilaisia taajuuskomponentteja yllä esitetystä sykevälivaihtelukuvaajasta (vihreät pisteet). RR-välin lyhentymät toistuvat melko tasaisesti, ja esimerkikuvassa niiden taajuus on 6 kpl / 5 min, eli taajuuskomponentti on noin 0,02 Hz. Tätä voidaan verrata samasta näytteestä tehtyyn taajuusanalyysiin, joka on esitetty Kuvassa 7.



Kuva 5. Taajuusanalyysi aiemmin esitetystä sykevälivaihtelunäytteestä.

Kuten kuvasta voidaan nähdä, intensiteetiltään on voimakkain taajuuskomponentti, jonka taajuus on noin 0,03 Hz, eli hyvin lähellä käsin laskettua taajuutta 0,02 Hz. Ilmiö toistuu myös muilla hypopneasta kärsivillä potilailla. Voimakkaimman intensiteetin taajuus vaihtelee yksilöittäin noin välillä 0,015-0,05 Hz.

Kuvattu sykkeen vaihtelu hengityksen moduloimana muistuttaa hyvin paljon Valsalva-ilmiötä, jossa hengityskatkon ja rintaontelon paineen kasvun seurauksena syke tihenee voimakkaasti. Kun hengitys aukeaa ja rintaontelon paine laskee, syke laskee nopeasti ja voimakkaasti. Myös veren hiilidioksidipaineen kasvusta syntyvä kemorefleksi voi aiheuttaa kyseisen ilmiön.

Huomionarvoista on, että tutkimusaineistossa esiintyvät hypopneakohtauksista aiheutuvat matalataajuiset piikit eivät useinkaan osu LF-alueelle, vaan maksimi on LF-alueen alapuolella. Tämä herättää kysymyksen LF/HF-suhteen optimaalisuudesta hypopneajakson ensisijaisena tunnistena. Jatkotutkimusta vaaditaan erittäin matalien taajuuksien (VLF, Very Low Frequency) tehon käytöstä hypopneatunnistena.

5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tässä työssä todettiin, että N2-vaiheessa esiintyvät hypopneajaksot erottuvat selkeästi normaalista N2-unesta. Erityisesti matalan taajuuskomponentin (0,04–0,15 Hz) tehossa ja matalan ja korkean taajuuskomponentin tehojen suhteessa näkyy eroja hypopneakohtauksen ja normaalin univaiheen välillä. Hypopneakohtauksen aikana LF/HF-suhde oli keskimäärin 1,55, kun normaalin unen aikana vastaava arvo oli 0,34 ($p = 0,004$).

Normaalin unen aikana ei pystytty havaitsemaan eroa terveiden ja uniapneasta kärsivien lasten välillä N2- tai REM-univaiheessa. Hypopneajaksot eivät siis aiheuta normaaliin uneen merkittävää muutosta, vaan hypopneoiden haitallisuuden voi olettaa perustuvan juuri hypopneakohtauksiin ja niiden kykyyn heikentää unta. Tämä on suuri ero verrattuna esimerkiksi sydänkohtauspotilaisiin, joilla LF/HF-suhde on koholla koko unen ajan. Hypopneoiden korjaaminen voi siis poistaa kaikki merkit liiallisesta sympatikotonuksesta, eikä lasten autonomisen hermoston säätelyyn ole syntynyt pysyvää vahinkoa.

Apneakohtauksista ei ollut riittävästi dataa, jotta analyysi olisi voitu suorittaa apnean tunnistamistarkoituksessa. Tämä aihealue vaatii selkeästi lisätutkimusta. Tämän tutkimuksen perusteella voidaan kuitenkin todeta apneapotilaiden normaalin unen olevan yhtä laadukasta kuin verrokeilla. Uniapnean vaikutukset sykevälivaihteluun pystytään siis kumoamaan estämällä apneakohtaukset.

Jatkotutkimuskohteena suositellaan lisäksi VLF-alueen tehon tutkimista mahdollisena hypopneatunnisteena, sillä lapsilta kerätyssä aineistossa sympatikotonusta indikoiva matalien taajuuksien maksimi ei useinkaan osunut LF-alueelle. Todennäköistä on, että piikki johtuu hypopnean aiheuttamasta Valsalva-ilmiöstä ja/tai kemorefleksistä, mutta ilmiön fysiologinen tausta on myös mielenkiintoinen tulevaisuuden tutkimuskohde. Myös vastaavan tutkimuksen suorittaminen suuremmalla aineistolla lisäisi tulosten painoarvoa.

Tämä työ antaa myös karkeita viitearvoja lasten unenaikaisille sykevälivaihteluparametreille. Ohjelmistojen erot tekevät suoran vertailun vaikeaksi, mutta jo nyt pystytään sanomaan, että REM-

unessa LF/HF-suhde on myös lapsilla korkeampi kuin N2-unessa. REM-unen LF/HF-suhde on lähellä hereillä olevan lapsen suhdetta. Aikuisilla vastaava vaihtelu on tunnettu jo pitempään.

Tämän työn suurin heikkous on pieni aineisto. Suuremmalla tutkimusaineistolla olisi mahdollista määrittää sykevälivaihtelun alustavat diagnostiset kriteerit hypopneakohtauksille käytetyllä menetelmällä.

Sydämen sykevälivaihtelu on tämän tutkimuksen perusteella mahdollinen työkalu hypopneajaksojen tunnistamisessa lapsipotilailla. Yksi mahdollisuus olisi kehittää sovellus, jonka avulla pystytään tunnistamaan hypopneakohtaukset sykevälivaihtelun avulla. Sovellus voisi ikkunoida EKG:stä juoksevasti viiden minuutin ikkunoita, joiden sykevälivaihteluparametrit määritetään. Parametrit antaisivat tietoa unen laadusta, ja mahdollisista hypopneajaksoista.

Vaikka tämä tutkimus on tuottanut tietoa obstruktiivisesta uniapneasta kärsivien lasten sykevälivaihtelusta, lisätutkimusta tarvitaan edelleen. Sykevälivaihtelu on selkeästi lupaava tutkimuskohde uniapnean aiheuttamien fysiologisten vasteiden tutkimisessa.

LÄHDELUETTELO

- [1] D. Gozal, "Obstructive Sleep Apnea in Children: Implications for the Developing Central Nervous System," *Seminars in Pediatric Neurology*, osa/vuosik. 2, nro 15, pp. 100-106, 2008.
- [2] M. Jussila, O. Saarenpää-Heikkilä, E. Huupponen, A.-M. Lapinlampi, J. Penttala ja S.-L. Himanen, "Sleep apnea reduces the amount of computational deep sleep in the right frontopolar area in school aged children," *Clinical Neurophysiology*, nro 127, pp. 2167-2174, 2016.
- [3] N. Montano, A. Porta, C. Cogliati, G. Constantino, E. Tobaldini, K. Casali ja F. Iellamo, "Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link between heart and behaviour," *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33, pp. 71-80, 2009.
- [4] M. Bear, B. Connors ja M. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the Brain*, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [5] G. Grassi, F. Quarti-Treviso, G. Seravalle ja R. Dell'Oro, "Cardiovascular risk and adrenergic overdrive in the metabolic syndrome," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, osa/vuosik. 17, nro 6, pp. 473-481, 2007.
- [6] D. Goldstein, "Plasma Catecholamines and Essential Hypertension: An Analytical Review," *Hypertension*, osa/vuosik. 5, nro 1, 1983.
- [7] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, "Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use," *European Heart Journal*, osa/vuosik. 17, pp. 354-381, 1996.
- [8] S. Seppälä, T. Laitinen, M. P. Tarvainen, T. Tompuri, A. Veijalainen, K. Savonen ja T. Lakka, "Normal values for heart rate variability parameters in children 6-8 years of age: the PANIC Study," *Clinical Physiology and Functional Imaging*, osa/vuosik. 34, pp. 290-296, 2013.
- [9] E. Vanoli, P. Adamson, G. Pinna, R. Lazzara ja W. Orr, "Heart Rate Variability During Specific Sleep Stages," *Circulation*, nro 91, pp. 1918-1922, 1995.
- [10] L. Toscani, P. F. Gangemi, R. Silipo, P. Raghianti, E. Sirabella, M. Morelli, L. Bagnoli, R. Vergassola ja G. Zaccara, "Human heart rate variability and sleep stages," *Italian Journal of Neurological Sciences*, osa/vuosik. 17, pp. 437-439, 1996.
- [11] J. Mistovich, "Why the Valsalva Maneuver breaks SVT and causes syncope," EMS1, 22 4 2008. [Online]. Available: <https://www.ems1.com/ems-products/cpr-resuscitation/articles/397955-Why-the-Valsalva-Maneuver-breaks-SVT-and-causes-syncope/>. [Haettu 16 12 2016].
- [12] K. Narkiewicz, C. Pesek, P. van de Borne, M. Kato ja V. Somers, "Enhanced Sympathetic and Ventilatory Responses to Central Chemoreflex Activation in Heart Failure," *Circulation*, nro 100, pp. 252-267, 1999.

- [13] R Core Team, "R: A Language and Environment for Statistical computing," R Foundation for Statistical computing, 2016. [Online]. Available: <https://www.R-project.org/>. [Haettu 3 8 2016].
- [14] W. Chang, J. Cheng, J. Allaire, Y. Xie ja J. McPherson, "shiny: Web Application Framework for R, R package version 0.13.2," 2016. [Online]. Available: <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>. [Haettu 3 8 2016].
- [15] A. Tikkakoski, Interviewee, *evl*. [Haastattelu]. 28 6 2016.
- [16] H. W. Borchers, "pracma: Practical Numerical Math Functions, R package version 1.9.3," 2016. [Online]. Available: <https://CRAN.R-project.org/package=pracma>. [Haettu 8 8 2016].
- [17] E. Aldrich, "wavelets: A package of functions for computing wavelet filter, wavelet transforms and multiresolution analyses, R package version 0.3-0," 2013. [Online]. Available: <https://CRAN.R-project.org/package=wavelets>. [Haettu 8 8 2016].
- [18] H. Wickham, "ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis," Springer Verlag New York, 2009. [Online]. Available: <http://ggplot2.org>. [Haettu 8 8 2016].