

## MASTER

### Een spectraalanalytische methode voor de bepaling van correlaties tussen hartritme- en bloeddrukvariabiliteit bij neonaten

Bartels, L.W.

*Award date:*  
1997

[Link to publication](#)

#### **Disclaimer**

This document contains a student thesis (bachelor's or master's), as authored by a student at Eindhoven University of Technology. Student theses are made available in the TU/e repository upon obtaining the required degree. The grade received is not published on the document as presented in the repository. The required complexity or quality of research of student theses may vary by program, and the required minimum study period may vary in duration.

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain

Een spectraalanalytische methode voor  
de bepaling van correlaties tussen  
hartritme- en bloeddrukvariabiliteit  
bij neonaten

*L.W. Bartels*

Januari 1997

NF/KFM 97-02 AV

Dit rapport bevat het verslag van het afstudeeronderzoek, uitgevoerd in de periode van maart 1996 tot en met januari 1997, binnen het samenwerkingsverband tussen de afdeling Klinische Fysica van het Sint Joseph Ziekenhuis te Veldhoven en de werkeenheid Klinisch Fysische Meettechnieken van de vakgroep Fysische Informatica aan de faculteit der Technische Natuurkunde van de Technische Universiteit Eindhoven.

Afstudeerbegeleider:  
drs F.H. Bastin

Afstudeerhoogleraar:  
prof. dr ir P.F.F. Wijn

## Samenvatting

De Neonatale Intensive Care Unit (NICU) van het Sint Joseph Ziekenhuis (SJZ) te Veldhoven is een gespecialiseerde afdeling waar intensieve zorg gegeven wordt aan ernstig zieke, veelal te vroeg geboren pasgeborenen. Belangrijke fysiologische signalen zoals het ElectroCardioGram (ECG) en de arteriële bloeddruk kunnen met bewakingsmonitoren geregistreerd en bewaakt worden. Om deze signalen ook achteraf te kunnen analyseren, met het oog op wetenschappelijk fysiologisch onderzoek, is een informatievoorzieningssysteem opgezet, dat de geregistreerde signalen in digitale vorm kan opslaan, waarna deze bewerkt en geanalyseerd kunnen worden.

Ter bevordering van het fysiologisch onderzoek dat binnen de NICU door artsen wordt uitgevoerd, is een methode ontwikkeld om eventuele correlaties tussen hartritmevariabiliteit en slag-op-slag bloeddrukvariabiliteit te onderzoeken. Het gaat daarbij vooral om de vragen: "Welke regelmechanismen in het lichaam spelen een rol bij het ontstaan van variaties in hartritme en bloeddruk?" en "Hoe kunnen we bepalen of en hoe variaties in hartritme en bloeddruk elkaar beïnvloeden?".

Hartritme- en systolische en diastolische bloeddrukvariabiliteit worden in het frequentiedomein onderzocht met spectraalanalytische Fouriertechnieken. Eerst worden voor beide grootheden quasi continue variabiliteitssignalen in het tijddomein geconstrueerd. Voor hartritmevariaties wordt gekeken naar variaties in intervallengtes tussen opeenvolgende hartslagen, voor de bloeddruk worden variaties in hoogte van opeenvolgende top-systolische en top-diastolische drukken, gemeten in de arterie, beschouwd. Tengevolge van het slag-op-slag-karakter van de aldus verkregen signalen, waarbij het hartritme als natuurlijke, doch niet constante, bemonsteringsfrequentie geldt, treden aliasing problemen op. Om deze te beperken is gekozen voor herbemonstering met 4 Hz, gebruikmakend van een laag-doorlaatfilter, dat frequentiecomponenten boven de 2 Hz verzwakt. Doordat in de praktijk altijd eindige recordlengtes geanalyseerd worden, treedt het fenomeen spectral leakage op. De gevolgen hiervan worden onderdrukt door het toepassen van window-tapering technieken. Na deze voorbewerkingen worden de tijddiscrete signalen naar het frequentiedomein getransformeerd.

Uit de gemiddelde auto- en kruisspectrale dichtheidsfuncties van hartritme- en bloeddrukvariabiliteit wordt de complexe lineaire overdrachtsfunctie tussen beide grootheden bepaald. De coherentiefunctie geeft daarbij de mate van betrouwbaarheid van de berekende overdrachtsfunctie weer. Betrouwbare overdrachtsfuncties worden in het algemeen gevonden in het laagfrequentie Mayergebied ( $f < 0.2$  Hz) en in het ademhalingsgebied (0.5 tot 1.5 Hz).

Het bepalen van powers in bepaalde frequentiegebieden in de variabiliteitssignalen, als maat voor parasympatische of orthosympatische zenuwactiviteit, kan zowel in het tijd- als in het frequentiedomein gebeuren. In het frequentiedomein wordt de powerschatting echter verstoord door spectral leakage. Er treedt hierdoor een overschatting van de power in het frequentiedomein met een factor 1.33 op. Voor frequentiecomponenten met een golflengte langer dan 1/5 van de Fourierperiode is powerschatting door instabiliteit in de overschattingsfactor, tengevolge van piekvervorming nabij  $f = 0$  Hz, niet goed mogelijk. Bij powerschattingen in het tijddomein treedt het spectral leakage probleem niet op, maar moet echter wel gebruik worden gemaakt van digitale filtering. Nader onderzoek is gewenst.

## Voorwoord

*"... Aere Perennius..."*

Dit verslag, dat de afsluiting vormt van mijn studie Technische Natuurkunde aan de TU in Eindhoven, is het resultaat van bijna een jaar onderzoek, uitgevoerd binnen de NICU van het Sint Joseph Ziekenhuis in Veldhoven. Het was een leerzaam en bovenal ook zeer interessant jaar. Over de werksfeer in het ziekenhuis ook niets dan goeds: de multidisciplinaire werkomgeving is me bijzonder goed bevallen. Juist de interactie met mensen van de TU en uit het ziekenhuis maakt dat je problemen van verschillende kanten leert bezien. Dit voorwoord is de geschikte plaats om een aantal personen in het bijzonder te bedanken voor de prettige samenwerking. In de eerste plaats gaat mijn dank uit naar Frank Bastin en Pieter Wijn voor hun prettige collegiale wijze van begeleiden en waardevolle op- en aanmerkingen. Het zelfde geldt voor André Koolen en Peter Andriessen voor hun bijdrage op het medische vlak, voor Klaas Kopinga voor de verschillende motiverende gesprekken op de TU en voor Noud Heuvelmans voor de technische ondersteuning. Ook een woord van dank aan Ben ten Voorde, die mij, hoewel ik hem persoonlijk nooit heb ontmoet, via e-mails vanuit de geneeskunde faculteit van de VU in Amsterdam met goede raad ter zijde heeft gestaan.

Met het schrijven van dit verslag, maak ik ook een einde aan een mooie periode in m'n leven: m'n studententijd. Met name de gezelligheid bij studievereniging "Van der Waals" heeft hierin een belangrijke rol gespeeld. Bij deze wil ik dan ook mijn collega-bestuursleden uit het 34<sup>o</sup> bestuur van "Van der Waals" bedanken voor een fantastisch bestuursjaar. Ik had het niet willen missen!

Tot slot bedank ik naast m'n vriendin Monique, voor de nodige steun en afleiding buiten het ziekenhuis en m'n ouders, die me de gelegenheid hebben gegeven om deze studie te voltooien, alle collega-afstudeerders en stagiairs die ik heb zien komen en gaan en alle anderen met wie ik het afgelopen jaar heb samengewerkt!

Wilbert Bartels,  
21 januari 1997

## **Lijst van gebruikte afkortingen**

ABP	Arterial Blood Pressure
AZS	Autonoom (=onwillekeurig) zenuwstelsel
BDV	Bloeddrukvariabiliteit
CMS	Catheter Manometer Systeem
CZS	Centraal Zenuwstelsel
ECG	Electrocardiogram
FFT	Fast Fourier Transform
HF	Hoog-frequent
IIBI	Instantaneous Inter-Beat Interval
LF	Laag-frequent
HR	Heartrate (hartslag frequentie)
HRV	Hartritmevariabiliteit
NICU	Neonatale Intensive Care Unit
PARSAM	Parallel Sampler
PhyDAS	Physics Data Acquisition System
PhyLAN	Physics Local Area Network
PINO	Physiologisch Informatievoorzieningssysteem voor Neonataal Onderzoek
PZS	Perifeer zenuwstelsel
SJZ	Sint Joseph Ziekenhuis (Veldhoven)
SZS	Somatisch (=willekeurig) zenuwstelsel
TUE	Technische Universiteit Eindhoven

## Wiskundige conventies

*Hieronder volgen enkele in dit verslag veel gebruikte grootheden met een verwijzing naar de eerste formule waarin de grootheid van toepassing is:*

$x(t)$  : continu signaal in het tijddomein (samplefunctie) (3.1)

$X(f)$  : continu Fourierspectrum (3.1)

$X(f,T)$  : continu Fourierspectrum bij eindige recordlengte  $T$  (3.2)

$f_s$  : bemonsteringsfrequentie in het tijddomein (3.3)

$f_c$  : Nyquist-frequentie (3.6)

$k, n$  : integere teller variabelen

$t_k = \frac{k}{f_s}$  : discreet tijdstip (3.3)

$x_k = x(t_k)$  : tijddiscreet signaal (3.3)

$f_n$  : discrete frequentiewaarde (3.5)

$N$  : totaal aantal samplepunten (3.3)

$T$  : totale recordlengte (in seconden) (3.2)

$H(f)$  : complexe overdrachts- of filterfunctie (3.7/5.1)

$\text{sinc}(x) = \frac{\sin(x)}{x}$  : sinc-functie (sinc-puls) (3.7)

$\{x(t)\}$  : ensemble van samplefuncties: random proces (3.10)

$\mu_x$  : gemiddelde van een random proces  $\{x(t)\}$  (3.10)

$R_{xx}$  : autocorrelatiefunctie (3.11)

$\sigma^2$  : variantie (kwadraat van standaarddeviatie) (3.15)

$S_{xx}, S_{yy}$  : twee-zijdige autospectrale dichtheidsfunctie (3.16)

---

$G_{xx}, G_{yy}$	: een-zijdige autospectrale dichtheidsfunctie	(3.17)
$G_{xy}$	: een-zijdige kruisspectrale dichtheidsfunctie	(5.3)
$P(f_n)$	: continue one-sided powerfunctie	(3.19)
$P_n$	: discreet powerspectrum	(3.20)
$A_n$	: discreet amplitudespectrum	(3.21)
$n_d$	: aantal waarden voor middeling	
$t_R$	: R-top-tijdstip	(4.1)
$C_{xy}, Q_{xy}$	: een-zijdig Coïncident en Quadratuur spectrum	(5.4)
$ H(f) $	: gain-factor	(5.5/6)
$\phi(f)$	: faseverschuiving	(5.5/6)
$\tau(f)$	: tijdsverschuiving	(5.9)
$\gamma_{xy}^2$	: coherentiefunctie voor overdracht tussen $x(t)$ en $y(t)$	(5.10)

*Hieronder volgen enige wiskundige conventies:*

$E[...]$	: verwachtingswaarde operator
$\tilde{G}_{xx}$	: schatting van $G_{xx}$ voor eindige recordlengte
$\hat{G}_{xx} \equiv \overline{\tilde{G}_{xx}}$	: over $n_d$ punten gemiddelde waarde van $\tilde{G}_{xx}$
$e_r[A] = \frac{\sigma[\hat{A}]}{A}$	: genormaliseerde random fout operator

---

# Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Voorwoord	5
Lijst van gebruikte afkortingen	7
Wiskundige conventies	8
Inhoudsopgave	11
<b>1 Inleiding</b>	<b>13</b>
<b>2 Fysiologische aspecten en data-acquisitie</b>	<b>15</b>
2.1 Hartritme en bloeddruk: complexe regulatie	15
2.1.1 Inleiding	15
2.1.2 De rol van het autonome zenuwstelsel	15
2.1.3 Hartritme- en bloeddrukvariabiliteit	16
2.2 Data-acquisitie	17
2.2.1 Variabiliteit: definitie van signalen	17
2.2.2 Meten van ECG en ABP	18
2.2.3 Betrouwbaarheid van de metingen	19
<b>3 Theorie van de spectraalanalyse</b>	<b>21</b>
3.1 Van tijddomein naar frequentiedomein	21
3.1.1 Digitale Fouriertransformatie	21
3.1.2 Nyquist-theorema en aliasing	22
3.1.3 De invloed van een eindige recordlengte: spectral leakage	22
3.2 De analyse van random signalen: het amplitudespectrum	26
3.2.1 Random processen en stationariteit	26
3.2.2 Ergodische random data	26
3.2.3 Stationaire sample records	27
3.2.4 De constructie van het amplitudespectrum	27
3.2.5 Fouten in de spectrale schattingen	29
<b>4 Signaalverwerking: variabiliteitsbepaling</b>	<b>31</b>
4.1 Hartritmevariabiliteit	31
4.1.1 Van ECG naar amplitudespectrum	31
4.1.2 De constructie van een tijddiscreet signaal	31
4.1.3 Hersampling	32
4.1.4 Tapering en verwijderen gemiddelde	33
4.1.5 Fast Fourier Transform en correcties	33
4.1.6 Middeling tot amplitudespectrum	34
4.1.7 Compromis tussen resolutie, betrouwbaarheid en stationariteit	35
4.2 Bloeddrukvariabiliteit	36
4.2.1 Van ABP-signaal naar amplitudespectrum	36
4.2.2 Constructie van <i>systogram</i> en <i>diastogram</i>	36
4.2.3 Een voorbeeld	38



---

<b>5</b>	<b>Correlatietechnieken</b>	<b>39</b>
5.1	Inleiding	39
5.2	Overdrachtsfunctie tussen HRV en BDV	39
5.2.1	Definitie	39
5.2.2	Interpretatie van gain en fase	40
5.2.3	Betrouwbaarheid en nauwkeurigheid	41
5.2.4	Opnieuw resolutie contra nauwkeurigheid	43
5.3	Implementatie: CorrelaX	43
<b>6</b>	<b>Resultaten</b>	<b>47</b>
6.1	Correlatiespectra	47
6.1.1	Spontane ademhaling	47
6.1.2	Beademing	48
6.2	Power en power-ratio-schattingen	49
6.2.1	Schattingen in het frequentiedomein	49
6.2.2	Verstoring door spectral leakage	50
<b>7</b>	<b>Conclusies, aanbevelingen en Technology Assessment</b>	<b>51</b>
7.1	Conclusies	51
7.1.1	Wat betreft de variabiliteitsbepaling	51
7.1.2	Wat betreft powerschattingen	51
7.1.3	Wat betreft de correlatietechniek	51
7.2	Aanbevelingen	52
7.2.1	Wat betreft de variabiliteitsbepaling	52
7.2.2	Wat betreft powerschattingen	52
7.3	Technology Assessment	53
Appendices:		
<b>A1</b>	<b>Spectral leakage en powerschattingen</b>	<b>55</b>
<b>A2</b>	<b>Digitale filtering in het tijddomein</b>	<b>59</b>
A2.1	Inleiding: Digitale filtering	59
A2.2	Een voorbeeld	60
A2.3	Powerschattingen in het tijddomein	62
<b>A3</b>	<b>Gaussische verdeling variabiliteitsdata</b>	<b>65</b>
	<b>Literatuur en referenties</b>	<b>67</b>

---

# 1 Inleiding

Het onderzoek dat beschreven wordt in dit verslag werd uitgevoerd binnen een samenwerkingsverband tussen de Technische Universiteit Eindhoven (TUE) en de afdeling Klinische Fysica van het Sint Joseph Ziekenhuis te Veldhoven (SJZ) en vond plaats binnen de Neonatale Intensive Care Unit (NICU) van het SJZ. Deze NICU, waarvan er in Nederland 10 zijn, is een gespecialiseerde intensive care afdeling voor ernstig zieke en vaak premature neonaten (pasgeborenen). Om de intensieve zorg en bewaking die deze kinderen nodig hebben te kunnen geven, beschikt de NICU over 14 couveuseplaatsen, voorzien van bewakingsmonitoren. Deze monitoren kunnen continu een aantal fysiologische signalen en grootheden registreren, zoals het electrocardiogram (ECG), de invasief gemeten arteriële bloeddruk (ABP), de lichaamstemperatuur, de zuurstofsaturatie van het bloed en de borstkasimpedantie (ademhalingssignaal). Uit deze signalen worden tevens verschillende fysiologische parameters bepaald, zoals hartslagfrequentie (uit het ECG) en systolische en diastolische bloeddruk (uit het ABP). De geregistreeerde gegevens dienen voor de bewaking door de verpleging en worden door de behandelende artsen mede gebruikt bij de diagnostiek en om een geschikte behandeling te bepalen.

In het verleden is de behoefte ontstaan om de gemeten gegevens achteraf te kunnen analyseren. Om in die behoefte te voorzien is in 1990 het PINO-project in het leven geroepen. Het acroniem PINO staat voor *Physiologisch Informatievoorzieningssysteem voor Neonataal Onderzoek*. Binnen dit project wordt door artsen, de afdeling Klinische Fysica van het SJZ en medewerkers/studenten van de vakgroep Fysische Informatica van de faculteit Technische Natuurkunde van de TUE onderzoek gedaan op het gebied van de fysiologie bij veelal premature neonaten, waarbij logischerwijs de artsen veelal de fysiologische kennis inbrengen en de technisch-wetenschappelijke kennis vooral door Klinische Fysica en de TUE geleverd wordt.

Dit afstudeeronderzoek richt zich voornamelijk op één onderwerp binnen het PINO-project, te weten het onderzoek naar *cardiovasculaire variabiliteit*. Het onderzoek naar cardiovasculaire variabiliteit binnen PINO houdt in dat in het frequentiedomein gekeken wordt welke variaties in welke mate voorkomen in hartritme en systolische of diastolische bloeddruk en eventueel hoe die variaties met elkaar correleren. Het meten van hartritmevariabiliteit wordt bij volwassen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, diabetische neuropathie en bij patiënten die een harttransplantatie hebben ondergaan, gebruikt om diagnoses of prognoses te stellen. In de obstetrie gebruikt men deze meetmethode om de conditie van foeten te kunnen beoordelen. Bij neonaten is nog weinig onderzoek van deze aard gedaan, terwijl het juist gewenst is om voor deze groep patiënten meer fysiologische verschijnselen te onderzoeken en meer inzicht te verkrijgen in de regelsystemen die aan die verschijnselen ten grondslag liggen. Dat een dergelijk onderzoek bij vaak ernstig zieke prematuren de nodige complicaties met zich meebrengt moge duidelijk zijn. Zo is het bijvoorbeeld niet mogelijk een gezonde standaard te definiëren voor prematuren omdat er geen gezonde referentie voor handen is. Verder is het niet eenvoudig om lange stabiele periodes voor analyse te vinden, de grote beweeglijkheid en onrust bij de prematuren is hier een beperkende factor.

Hoofddoel van mijn onderzoek is het ontwikkelen van een onderbouwde techniek om hartritmevariabiliteit en variabiliteit van systolische en/of diastolische bloeddrukwaarden met elkaar te correleren, om zodoende een indruk te krijgen van de karakteristieken van de overdrachtsfunctie tussen deze grootheden in het frequentiedomein. Voor de bloeddrukvariabiliteit worden alleen de systolische en diastolische punten meegenomen, dit om de correlaties met het hartritme, een slag-op-slag parameter, te kunnen bepalen. Dergelijk onderzoek kan in de toekomst wellicht waardevolle informatie over de onderliggende fysiologische systemen aan het licht brengen. Zowel hartritme- (HRV) als bloeddrukvariabiliteit (BDV) worden bepaald door middel van een spectraal-analytische methode die gebruik maakt van een discrete Fourier transformatie. Van belang hierbij is dat beide signalen op exact gelijke wijze worden behandeld, dit om verstoringen bij het bepalen van correlaties tot een minimum te beperken. Daartoe is de op de NICU aanwezige programmatuur om hartritme- en bloeddrukvariabiliteit te analyseren herzien en zijn de gebruikte analysemethodes onderzocht, alvorens tot het berekenen van correlaties over te gaan.

De globale opzet van dit verslag is als volgt: hoofdstuk 2 zal verder ingaan op de fysiologie van hartritme- en bloeddrukvariabiliteit en op de acquisitie van de relevante fysiologische signalen, hoofdstuk 3 beschrijft de theorie van de spectraalanalyse en hoofdstuk 4 de signaalbewerking van de slag-op-slag variabiliteitssignalen. In hoofdstuk 5 komen de correlatietechnieken aan de orde en hoofdstuk 6 behandelt enige resultaten van analyses met de ontwikkelde technieken, waarna in hoofdstuk 7 tot besluit aanbevelingen gedaan worden over verder onderzoek en conclusies aan de orde komen. De appendices A1 en A2 gaan dieper in op respectievelijk spectral leakage en digitale filtering en moeten gezien worden als een verdieping bij de hoofdstukken 6 en 7. Appendix A3 behandelt tenslotte het Gaussische karakter van de hartritme- en bloeddrukvariabiliteitsdata.

## 2 Fysiologische aspecten en data-acquisitie

*In dit hoofdstuk worden enige fysiologische aspecten van hartritme- en bloeddrukvariabiliteit beknopt besproken. Verder komt de verwerving van de relevante fysiologische signalen aan de orde: welke signalen zijn van belang en hoe worden deze gemeten.*

### 2.1 Hartritme en bloeddruk: complexe regulatie

#### 2.1.1 Inleiding

Wanneer het hartritme (in Hz of slagen per minuut) of de hoogte van systolische of diastolische bloeddruk in de tijd bekeken wordt, dan blijken deze grootheden duidelijke variaties te vertonen. In grafische weergaven van deze grootheden als functie van de tijd zijn verschillende golfpatronen zichtbaar. Deze variaties dragen de naam *cardiovasculaire variabiliteit* en worden voor een belangrijk deel veroorzaakt door vele regelmechanismen in het lichaam. Neurale sturing van lichamelijke processen speelt hierbij een belangrijke rol. Doel van het wetenschappelijk onderzoek binnen het PINO-project, is onder meer om meer inzicht te verkrijgen in die regelmechanismen die cardiovasculaire variabiliteit veroorzaken.

#### 2.1.2 De rol van het autonome zenuwstelsel

Het menselijk zenuwstelsel kan anatomisch worden verdeeld in het *centrale zenuwstelsel* (CZS) en het *perifere zenuwstelsel* (PZS). Het CZS wordt gevormd door de grote en kleine hersenen, de hersenstam en het ruggemerg. Het PZS bestaat uit het geheel van zenuwen, die informatie vanuit het lichaam naar het CZS en vanuit het CZS naar de rest van het lichaam versturen. Functioneel kan het gehele zenuwstelsel worden onderverdeeld in het *autonome of onwillekeurige zenuwstelsel* (AZS) en het *somatische of willekeurige zenuwstelsel* (SZS). Het SZS verzorgt met name de contacten van de mens met de buitenwereld, middels de sensoriek (de zintuigen) en de motoriek (aansturing van de spieren). Het AZS verzorgt voornamelijk de uitwisseling van energie en stoffen tussen de cellen en het externe milieu van de mens. De circulatie van bloed door het lichaam fungeert daarbij als transportmedium voor voedingsstoffen, metaboliëten, ademhalingsgassen, hormonen en warmte van en naar de verschillende organen. Het AZS kan verder nog verdeeld worden in een (ortho-)sympatisch en een parasympatisch systeem, waarvan de innerverende effecten in de regel tegengesteld zijn. Het sympatische systeem werkt in het algemeen activerend op de zogenaamde *katabole processen*: processen waarbij energie verbruikt wordt, en remmend op de *anabole processen*: processen waarbij reserves worden opgebouwd. Voor het parasympatische systeem geldt in de regel het omgekeerde. Het hartritme wordt bijvoorbeeld door sympatische innervering verhoogd (dit kost meer energie), terwijl het door parasympatische regulatie geremd wordt. Verder is het zo dat het sympatische systeem trager is dan het parasympatische. Een meer uitvoerige beschrijving van de werking van het zenuwstelsel zou hier te ver voeren, daarvoor wordt verwezen naar fysiologische literatuur, bijvoorbeeld [BER-88], het is echter wel van belang hier te constateren dat de balans tussen parasympatische en sympatische innervatie een grote rol speelt in het tot stand komen van de cardiovasculaire variabiliteit. De regulatie van de werking van hart en bloedvaten wordt de *cardiovasculaire regulatie* genoemd. Deze regulatie verzorgt de juiste doorbloeding van het lichaam, aangepast aan momentane behoeften en wordt voor een belangrijk deel gestuurd

door het autonome zenuwstelsel. Bij grote lichamelijke inspanning zal dit systeem bijvoorbeeld zorgen voor een verbeterde doorbloeding van de belaste spieren om deze van meer energie te kunnen voorzien en om afvalstoffen versneld te kunnen afvoeren. Hiertoe zal het hartminuutvolume vergroot worden en zal er een vernauwing van de arteriolen van andere organen, met uitzondering van de hersen- en coronairvaten, optreden. Het AZS draagt er ook zorg voor dat de bloeddruk binnen relatief nauwe grenzen gehandhaafd blijft. Er is voldoende druk nodig om voldoende perfusie te garanderen, terwijl een te hoge druk schade kan berokkenen aan hart en bloedvaten. De regeling van de bloeddruk door het autonome zenuwstelsel wordt de *baroreflex* genoemd. De werking van deze reflex zal nu kort worden besproken. Stel dat de bloeddruk om een of andere reden daalt. De *baroreceptoren*, cellen in de bloedvatwand die gevoelig zijn voor de rekspanning in de vaatwand, registreren deze daling van de druk en geven dit door aan het AZS (de belangrijkste baroreceptoren bevinden zich in de aortaboog en in de twee halsslagers). Dit resulteert in een verminderde parasympatische en een verhoogde sympatische activiteit. Hierdoor zullen de hartslagfrequentie en de contractiekracht van het hart toenemen, hetgeen een groter hartminuutvolume ten gevolg heeft. Verder treedt een algemene vasoconstrictie (bloedvatvernauwing) op om de toevoer van bloed naar het hart te vergroten. Door dit alles neemt zowel de bloeddruk als de hartfrequentie toe. Als de bloeddruk te hoog wordt vindt het tegengestelde proces plaats: de druk daalt en hartslagfrequentie ook.

### 2.1.3 Hartritme- en bloeddrukvariabiliteit

Het hartritme, uitgedrukt in slagen per minuut of slagen per seconde, wordt bepaald door de sinusknoop in het hart. Deze wordt beïnvloed door zowel parasympatische (vertraging) als sympatische (versnelling) innervatie. Zo wordt continu het hartritme aangepast aan de behoeften van het lichaam, hetgeen resulteert in hartritmevariabiliteit. Nauwkeurige analyse van deze variaties kan dus inzicht verschaffen in de achterliggende regelmechanismen, die aan de variaties in bepaalde frequentiegebieden ten grondslag liggen. Voor de bloeddrukvariabiliteit geldt een zelfde soort mechanisme. Ook hierin doen zich verschillende ritmen met bepaalde karakteristieke frequenties voor. Voorbeelden hiervan zijn de *Traube-Hering golven* en de *Mayer golven*. De Traube-Hering golven hebben een frequentie gelijk aan de ademhalingsfrequentie (0.5 tot 1.5 Hz) en hebben verscheidene oorzaken: verhoogde veneuze terugstroom in de inspiratie fase leidt tot een groter hartminuutvolume en daardoor tot een verhoogde bloeddruk. Tijdens de expiratie geldt het omgekeerde. Verder heeft de druk in de borstkas, die door de respiratie varieert, direct invloed op de druk in het vaatstelsel, waarop door het cardiovasculaire regulatiesysteem gereageerd wordt. Bovendien wordt dit regelsysteem direct via het zenuwstelsel door het ademhalingscentrum beïnvloed. Het hartritme kent daardoor ook variabiliteit in het Traube-Hering-gebied. Men denkt dat de Traube-Hering golven gereguleerd worden door het snelle parasympatische systeem, aangezien het sympatische systeem te traag is om variaties bij deze relatief hoge frequenties te kunnen regelen. De Mayer golven manifesteren zich in het laagfrequente gebied. Bij volwassenen ligt de frequentie rond de 0.1 Hz, bij pasgeborenen naar verwachting iets lager. Deze golven worden waarschijnlijk veroorzaakt door oscillaties in het vasomotorencentrum, dat de verwijding en vernauwing van bloedvaten regelt en zijn hiermee voornamelijk een gevolg van sympatische activiteit. De verhouding tussen hoogfrequente (HF) en laagfrequente (LF) variabiliteit, veelal aangeduid met LF/HF-power ratio, geeft een maat voor de verhouding tussen sympatische en parasympatische werking.

Bekend is dat bij prematuren het zenuwstelsel vaak nog onvoldoende ontwikkeld is. Ook de verhouding tussen sympatische en parasympatische activiteit is bij hen hoger dan voor oudere kinderen en volwassenen. Dit lijkt erop te duiden dat het sympatisch stelsel eerder ontwikkeld is dan het parasympatische. Dit alles zou in hartritme- en bloeddrukvariabiliteit terug te zien moeten zijn. De overdrachtsfunctie tussen deze beide grootheden, als functie van de frequentie, is fysiologisch zeer interessant. Zoals reeds gezegd is het uiteindelijke doel van dit onderzoek om een techniek te ontwikkelen om deze overdrachtsfunctie te bepalen. Eerst zal echter nog aandacht besteed worden aan het tot stand komen van de hartritme- en bloeddrukvariabiliteitssignalen.

## 2.2 Data-acquisitie

### 2.2.1 Variabiliteit: definitie van signalen

Hartritmevariabiliteit (HRV) wordt bepaald uit het *elektrocardiogram (ECG)*. In een ECG wordt de elektrische activiteit van het hart als functie van de tijd geregistreerd. Daartoe worden een aantal elektroden op de borstkas van de patiënt bevestigd. De plaats van de elektroden is van grote invloed op de vorm van het geregistreerde signaal. Er bestaan een aantal standaardafleidingen, waarvoor de plaats van de elektroden en hun positie ten opzichte van elkaar precies vastligt (zie bijv. [BER-88]). Bij de registratie van het ECG op de NICU, kan echter vaak niet van standaardafleidingen gebruik gemaakt worden, mede in verband met de geringe afmetingen van de patiënten. De golfvormen in het ECG zijn derhalve vaak afwijkend van de standaard ECG-vormen. In het vervolg van deze paragraaf zal blijken dat dit een verwaarloosbare invloed heeft op de bepaling van hartritmevariabiliteit. In figuur 2.1 is gestileerd een stukje ECG in een standaardafleiding weergegeven.

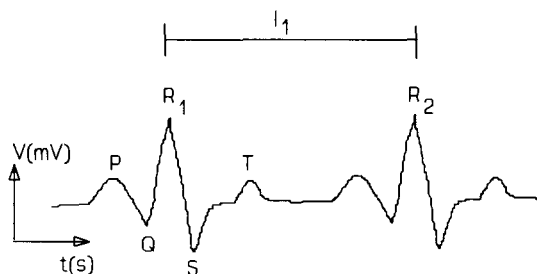


Fig. 2.1: Gestileerd ECG

Het ECG bestaat uit een opeenvolging in de tijd van zogenaamde PQRST-complexen (zie figuur 2.1). Iedere letter in zo'n complex stelt een bepaalde fase in de totale hartslagcyclus voor. De afstand tussen twee opeenvolgende complexen noemen we het hartslaginterval. Deze intervallen worden berekend als de afstanden in de tijd tussen twee opeenvolgende R-toppen. Deze hoge R-toppen worden veroorzaakt door de elektrische activiteit in het hart die de ventrikels doet samentrekken. Strikt genomen geven de veel lagere P-toppen, die de polarisatie van de atria voorstellen, het begin van de hartcyclus aan. Maar gezien het feit dat de P-toppen vaak moeilijk en soms zelfs onmogelijk in een ECG gedetecteerd kunnen worden, zeker als er geen sprake is van een standaardafleiding en gezien het feit dat eerder

onderzoek heeft aangetoond dat de PR-tijd nagenoeg constant is ([BOE-85/2]), zullen we in het vervolg de R-top als tijdstip van de hartactie beschouwen. Deze R-toppen zijn in alle op de NICU gebruikte ECG-afleidingen duidelijk waarneembaar. Het gehele PQRST-complex heeft normaalgesproken een lengte van 50-100 ms, terwijl het gemiddelde RR-interval bij neonaten tussen de 0.6 en 0.3 s ligt. Onder hartritmevariabiliteit verstaan we de variatie in de hartslagfrequentie of in het hartslaginterval in de tijd. De hartslagfrequentie is hierin gedefinieerd als het aantal hartslagen per minuut of per seconde, het hartslaginterval is de grootte van het tijdsinterval tussen twee opeenvolgende hartslagen. Op deze wijze kan uit het ECG een signaal dat hartritmevariabiliteit in het tijddomein representeert geconstrueerd worden.

Onder systolische en diastolische bloeddrukvariabiliteit verstaan we de variatie in de tijd van de hoogte van resp. systolische en diastolische bloeddruk. De arteriële bloeddruk wordt gemeten met behulp van een *catheter manometer systeem (CMS)*. Hierbij wordt een met vloeistof gevulde catheter in de slagader gebracht. De bloeddruk in de slagader wordt vervolgens door de vloeistof naar buiten het lichaam gevoerd en daar gemeten met behulp van een druktransducer omgezet in een elektrisch signaal dat gemeten kan worden. Voor een uitvoerige beschrijving van het CMS en zijn werking, wordt verwezen naar [STO-96]. De arteriële bloeddrukcurve in de tijd, behorende bij één hartslag, heeft een vorm zoals weergegeven in figuur 2.2:

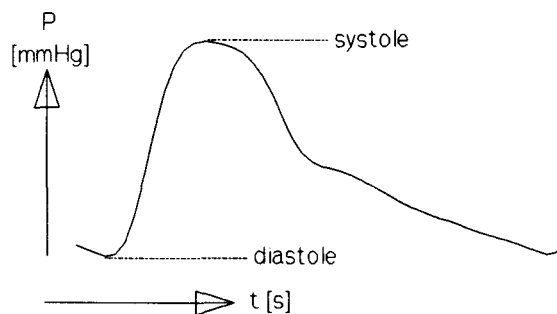


Fig. 2.2: Typische bloeddrukcurve

Door nu uit het arteriële bloeddruksignaal (ABP) de posities van de opeenvolgende systole en diastole toppen te bepalen, kan een tijdafhankelijk signaal voor resp. systolische en diastolische bloeddrukvariabiliteit geconstrueerd worden. Opgemerkt dient te worden dat de op deze wijze verkregen signalen, zowel voor hartritme- als voor bloeddrukvariabiliteit, tijddiscrete signalen zijn. In dit verband worden de parameters hartslaginterval en systolische of diastolische bloeddruk ook wel slag-op-slag parameters genoemd. In hoofdstuk 4 wordt, nadat eerst in hoofdstuk 3 de techniek van de spectraalanalyse behandeld is, beschreven hoe uit deze signalen de variabiliteit in het frequentiedomein bepaald kan worden.

### 2.2.2 Meten van ECG en ABP

De registratie van het ECG en ABP-signaal vindt plaats door de bewakingsmonitor waaraan het kind is aangesloten. Deze monitoren zijn van het type Merlin van fabrikant Hewlett-Packard. Op deze monitoren kunnen verschillende modules worden aangesloten om

fysiologische signalen te registreren en te bewaken, zo ook een ECG-module en een bloeddrukmodule. Via deze modules komen de signalen binnen in de monitor en worden deze op het scherm weergegeven. Alle monitoren hebben een analoge uitgang, die aangesloten is op een PhyDAS-systeem (voor de interne structuur van dit systeem en de exacte opbouw van de netwerkstructuur op de NICU, wordt verwezen naar [STO-96]: par. 3.2). Dit PhyDAS beschikt over een parallelle sampler (PARSAM) voor 16 ingangskanalen met elk een 12-bit analog digitaal converter. Met deze apparatuur is het mogelijk om met het PhyDAS de signalen uit de analoge uitgang van de monitor te bemonsteren. Het ECG wordt met 400 Hz binnengehaald, het bloeddruksignaal met 100 Hz. De hogere frequentie voor het ECG is nodig om de snelle componenten in het ECG te kunnen registreren. Via het zogenaamde datastation, dat evenals het PhyDAS op een Physics Local Area Net (PhyLAN) is aangesloten en tevens als client in het Novell-netwerk op de NICU is ondergebracht, kunnen de bemonsterde signalen in geschikte file-formaten op de harddisk van Novell-server worden opgeslagen. Een discussie van de verschillende datastromen en gebruikte formaten en protocollen die daarbij dienst doen voert hier te ver. Wat van belang is dat de bemonsterde data uiteindelijk terecht komt op de Novell-fileserver en dat gebruikers, aangesloten op het Novell-net, deze data op hun werkstations, met behulp van door de afdeling Klinische Fysica ontwikkelde programmatuur kunnen bekijken en bewerken.

### 2.2.3 Betrouwbaarheid van de metingen

Een belangrijke vraag bij de registratie van ECG en ABP-signalen op bovenbeschreven wijze, is of de data ook werkelijk het ECG en ABP-signaal in de tijd weergeeft. Met andere woorden: hebben bewerkingen die intern in de bewakingsmonitor zijn uitgevoerd (filteringen, schalingen etc.) of de meetmethode voor de bloeddruk met het CMS, de signalen vervormd en zo ja in welke mate? Over de exacte signaalbewerkingen in het processor gedeelte van de bewakingsmonitor is weinig bekend, vooral door de terughoudende houding die de fabrikant aanneemt als het gaat om het verstrekken van dergelijke gegevens. Wij kiezen er derhalve voor om de signalen op de analoge uitgang het ECG en ABP-signaal te beschouwen als "de" te analyseren signalen. Met andere woorden we nemen aan dat de oorspronkelijke fysiologische signalen onvervormd worden doorgegeven. Onderzoek, op de NICU door een kinderarts uitgevoerd, naar de verschillen tussen een ECG geregistreerd met een analog ECG-apparaat en een ECG gelijktijdig bemonsterd met het PhyDAS-systeem, bevestigt deze aanname: er waren geen significante verschillen zichtbaar. Opgemerkt dient te worden dat het precies achterhalen van de signaalbewerkingen in de bewakingsmonitor en de daardoor eventueel geïntroduceerde fase- of tijdsverschuivingen in de signalen, bijzonder veel complicaties met zich meebrengt.

Eerder onderzoek naar de vervorming van het ABP-signaal ten gevolge van de meting met een CMS, heeft aangetoond dat de vervormingen in het slag-op-slag-variabiliteitssignaal, in het fysiologisch interessante frequentiegebied onder de 1 Hz, verwaarloosbaar klein zijn ([STO-96]).





## 3 Theorie van de spectraalanalyse

*Dit hoofdstuk behandelt de theoretische aspecten van de spectraalanalyse, waarmee hartritme- en bloeddrukvariabiliteit in dit onderzoek in het frequentiedomein onderzocht worden. Eerst komen de digitale Fouriertransformatie en aanverwante problemen aan bod, daarna zal worden ingegaan op de constructie van variabiliteits-amplitudespectra. Ook is er aandacht voor de foutenanalyse bij de gebruikte methodieken.*

### 3.1 Van tijddomein naar frequentiedomein

#### 3.1.1 Digitale Fouriertransformatie

Bij de analyse van hartritme- en bloeddrukvariabiliteit zijn we vooral geïnteresseerd in de frequentieinhoud van deze signalen. Om de frequentie-inhoud van een tijdsafhankelijk signaal te onderzoeken, kan gebruik gemaakt worden van de Fouriertransformatie. Met  $x(t)$  een continu signaal in het tijddomein, is deze transformatie naar het frequentiedomein als volgt gedefinieerd:

$$X(f) = \mathcal{F}x(t) \equiv \int_{-\infty}^{\infty} x(t) e^{-2\pi i f t} dt \quad (3.1)$$

Voor signalen van eindige tijdsduur  $T$  gaat (3.1) over in:

$$X(f, T) = \int_0^T x(t) e^{-2\pi i f t} dt \quad (3.2)$$

Voor tijddiscrete signalen, met een recordlengte  $T$ , verkregen na bemonstering met een frequentie  $f_s$ , definiëren we:

$$t_k = \frac{k}{f_s} = k\Delta t, \quad x_k = x(t_k), \quad N = f_s T, \quad k = 0, 1, 2, 3, \dots, N-1 \quad (3.3)$$

Hierin is  $N$  het totale aantal datapunten. Een dergelijk tijddiscreet signaal vereist een discrete Fouriertransformatie. De werking van deze transformatie wordt uitvoerig en duidelijk beschreven in [BRI-88] en zal hier niet volledig herhaald worden. Waar het op neer komt is dat (3.2) in de discrete benadering over gaat in:

$$X(f_n, T) = \int_0^T x(t) e^{-2\pi i f_n t} dt \approx \sum_{k=0}^{N-1} x_k e^{-2\pi i f_n t_k \Delta t} \equiv X_n \Delta t \quad (3.4)$$

met

$$f_n \equiv n\Delta f = \frac{n}{T} = \frac{n}{N\Delta t}, \quad n = 0, 1, 2, \dots, N-1 \quad (3.5)$$

Bij het gebruik van de discrete Fouriertransformatie moet men zich wel goed realiseren dat het verkregen *Fourierspectrum*  $X(f_n)$  een complexe grootte is, die periodiek in het frequentiedomein wordt voortgezet, met periode  $N\Delta f = 1/\Delta t$ . Zie ter verduidelijking figuur 3.1. De periodieke voortzetting heeft tot gevolg dat het Fourierspectrum voor  $N/2 < n \leq N-1$  (fig. 3.1: a) in analogie met een continue Fouriertransformatie gedacht moeten in het frequentiebereik behorende bij  $-N/2 < n \leq -1$  (fig.3.1: b). Een en ander is uitgewerkt in [BRI-88] en [STO-96].

Voor reële signalen is het overigens altijd zo dat het Fourierspectrum  $X(f_n)$  een even functie is. Dit betekent dat het Fourierspectrum in dat geval als in figuur 3.1 voor  $-N/2 < n < N/2$  spiegelsymmetrisch is in  $n=0$  en voor  $0 < n < N$  symmetrisch in  $n=N/2$ .

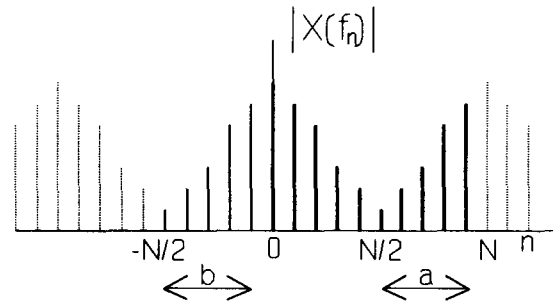


Fig. 3.1: periodieke voortzetting in  $f$ -domein

### 3.1.2 Nyquist-theorema en aliasing

Het Nyquist-theorema voor sampling in het tijddomein zegt dat een signaal, waarvan de frequentie-inhoud bandgelimiteerd is, dat wil zeggen dat er geen frequenties voorkomen buiten de bandbreedte  $[-f_c, f_c]$ , volledig bepaald kan worden uit de bemonsterde data als geldt:

$$\Delta t \leq \frac{1}{2f_c} \quad (3.6)$$

Hierin is  $\Delta t$  het sample-interval in het tijddomein. Formule (3.6) geeft de eis waaraan de samplefrequentie in het tijddomein moet voldoen om alle frequentiecomponenten in het signaal met behulp van een Fouriertransformatie correct te kunnen bepalen. Anders gezegd: bij een bepaald sample-interval  $\Delta t$  hoort een *Nyquist-frequentie* gelijk aan  $1/(2\Delta t) = f_{\text{sample}}/2$ . Componenten in het signaal met een frequentie boven de Nyquist-frequentie zullen niet correct waargenomen kunnen worden. Dit verschijnsel wordt *aliasing* genoemd. Waar het op neer komt is dat de bandbreedte van het signaal  $[-f_b, f_b]$  in dit geval groter is dan de Nyquist-bandbreedte  $[-f_c, f_c]$ , waardoor het Fourierspectrum van het signaal in het frequentiedomein overlap zal vertonen met zijn periodieke voortzetting ([BRI-88], p.79-87). Het is zaak de samplefrequentie zo te kiezen dat de volledige bandbreedte van het signaal correct geanalyseerd kan worden of die bandbreedte door middel van filtering zo aan te passen dat deze binnen de Nyquist-bandbreedte valt. Indien een sample record bemonsterd is in  $N$  datapunten, dan ligt de Nyquistfrequentie bij  $f_n = 1/(2\Delta t)$ , dus bij  $n = N/2$  (zie ook figuur 3.1 en formule (3.5)).

### 3.1.3 De invloed van een eindige recordlengte: spectral leakage

Zoals eerder vermeld, is een gevolg van de discrete Fouriertransformatie van een record met lengte  $T$ , dat dit record periodiek met periode  $T$  wordt voortgezet. Indien het signaal ook periodiek is met dezelfde periode  $T$ , dan zal het periodiek voortgezette signaal exact gelijk zijn aan het oorspronkelijke. Is dit echter niet het geval, dan zullen er tengevolge van de eindige recordlengte  $T$  vervormingen in het Fourierspectrum optreden. Het effect dat deze vervormingen veroorzaakt heet *spectral leakage*. Dit verschijnsel zal nu kort worden toegelicht.

Het afkappen van het discrete signaal tot een record met lengte  $T$  komt in het tijd domein overeen met een vermenigvuldiging van het signaal met een rechthoekig venster met een breedte  $T$  en een hoogte 1 (zie figuur 3.2). In het frequentiedomein is een dergelijke vermenigvuldiging equivalent met de convolutie van het Fourier spectrum met de Fouriergetransformeerde van het venster. Een rechthoekig venster vormt een Fourierpaar met de zogenaamde SINC-puls, zoals in figuur 3.2 is weergegeven.

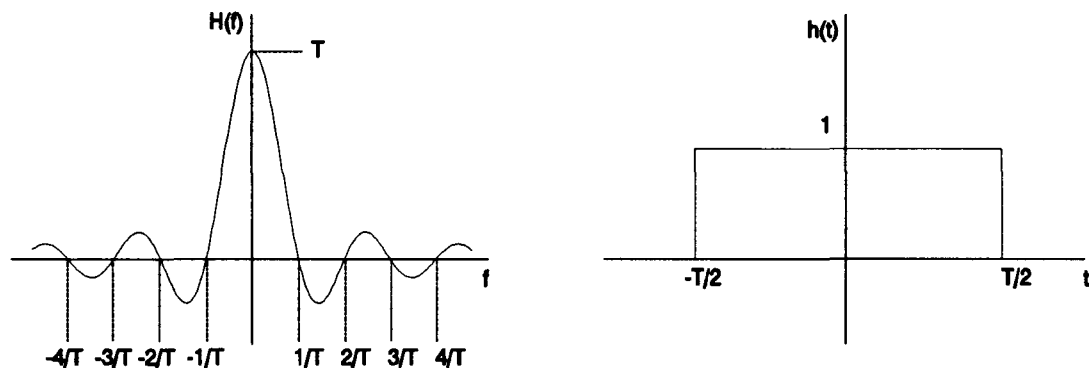


Fig. 3.2: Sinc en blokfunctie: Fourierpaar

Hierbij geldt:

$$H(f) = T \frac{\sin(\pi Tf)}{\pi Tf} \equiv T \operatorname{sinc}(\pi Tf) \quad (3.7)$$

In de praktijk is het echter gebruikelijk niet van een negatieve  $t$ -as gebruik te maken en het blokvenster bij  $t=0$  te laten beginnen.

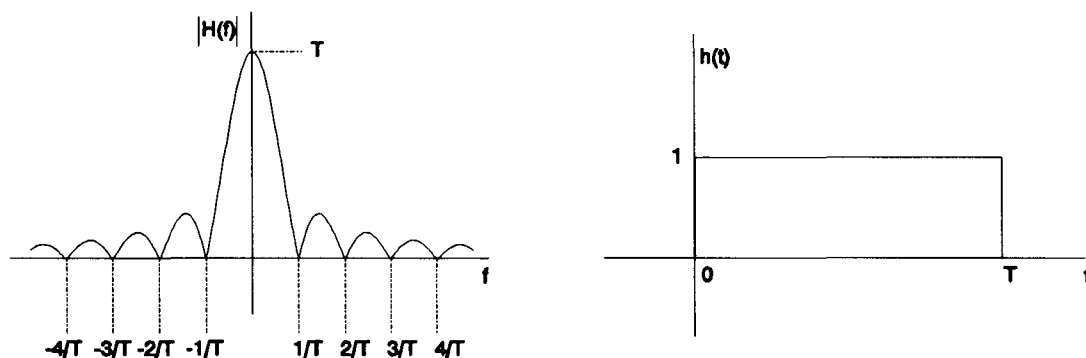


Fig. 3.3: Blok verschoven naar positieve  $t$ -as

In het frequentiedomein komt deze verschuiving overeen met een frequentie-afhankelijke faseverschuiving.

Dan geldt:

$$h(t-t_0) = e^{-2\pi i f t_0} H(f), \quad H(f) = \mathcal{F}h(t) \quad (3.8)$$

De faseverschuiving is lineair en gelijk aan nul voor  $f=0$ . Voor een venster  $h(t)$  dat op  $t=0$  begint (zie figuur 3.3) geldt voor de Fouriergetransformeerde  $H(f)$ :

$$H(f) = T \operatorname{sinc}(\pi T f) e^{-\pi i T f} \quad (3.9)$$

Indien de periode van het periodieke signaal dat met de functie  $h(t)$  vermenigvuldigd wordt gelijk is aan de breedte van het venster  $T$ , of daar een geheel aantal maal in past, dan zullen de bemonsteringspunten in het frequentiedomein (de discrete frequentiewaarden in het Fourierspectrum) bij de convolutie steeds samenvallen met de nulpunten van de functie  $H(f)$  en met het haar absolute maximum (zie [BEN-86], p. 394 en figuur 3.4a). In het voorbeeld van figuur 3.4a passen er exact 6 perioden van het signaal in de recordlengte  $T$ . De convolutie met deze functie gedraagt zich in dat geval dus als een convolutie met een deltafunctie.

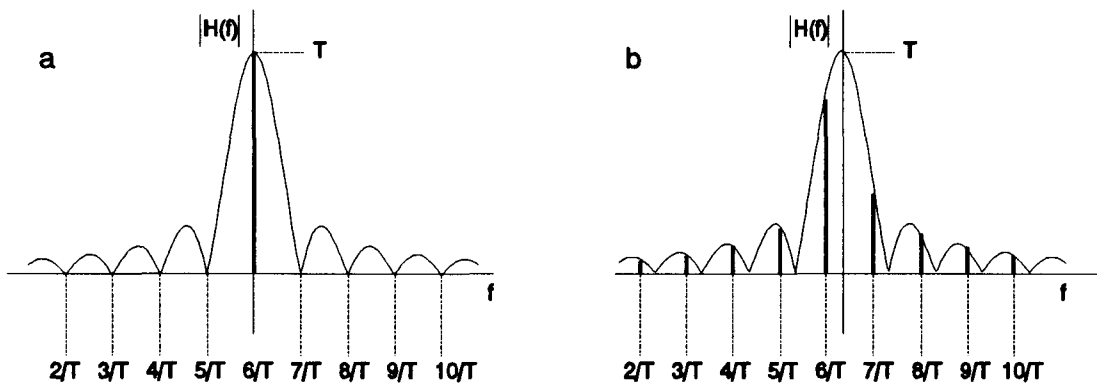


Fig. 3.4a en b: (a) geen/ (b) wel spectral leakage

Wanneer echter de vensterbreedte  $T$  niet een veelvoud is van de periode van het afgekapte signaal, dan vallen de bemonsteringspunten in het frequentiedomein niet meer samen met hoofdmaximum en nulpunten van de SINC, waardoor het effect spectral leakage optreedt: de hoogte van een piek in het Fourierspectrum lekt naar beide zijden uit in het frequentiedomein (zie figuur 3.4 (b) en eventueel ook [STO-96], p.65 en appendix A1).

Spectral leakage kan het discrete Fourierspectrum in grote mate verstoren, vandaar dat maatregelen om de lek te beperken van groot belang zijn. De geijkte methode om dit te doen is het kiezen van een niet-rechthoekig window, dat aan de randen op  $t=-T/2$  en  $t=T/2$  de waarde nul heeft. Dit betekent dat de discontinuïteiten in deze randpunten in de periodieke voortzetting in het tijd domein worden opgeheven. In het frequentiedomein komt dit weer neer op de convolutie met de Fouriergetransformeerde van het gekozen window. In dit onderzoek is gebruik gemaakt van een Parzen-venster. Dit is een driehoekig window, dat aan de randen van de dataset nul is en hoogte 1 in het midden heeft. Figuur 3.5 geeft de genormeerde

modulus van de Fouriergetransformeerde van dit venster (a) weer in vergelijking met die van de SINC-functie behorende bij een rechthoekig venster (b) (zie ook fig. 3.2 en 3.3).

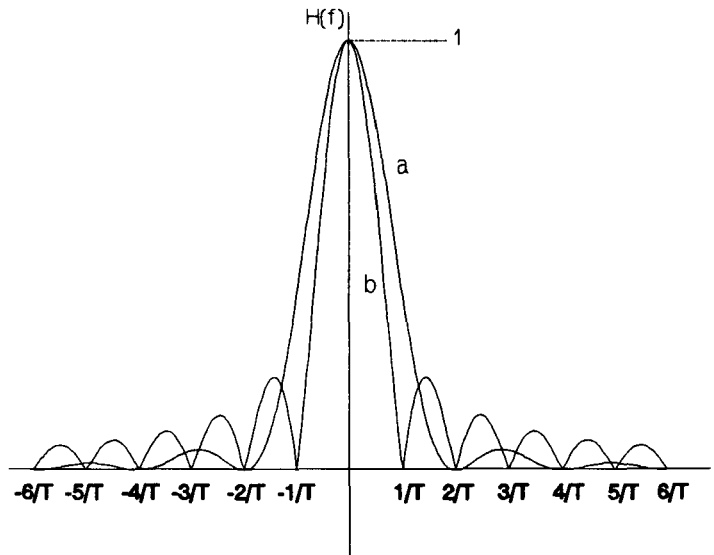


Fig. 3.5: Parzen venster (a) vs. Blokvenster (b) in  $f$ -domein

Wat direct opvalt is dat de Parzen-functie sneller afvallende zijlobben heeft, maar ook een bredere hoofdlob. Er kunnen vele andere vensters ontworpen worden, maar steeds geldt dat lagere zijlobben een bredere hoofdlob ten gevolg hebben. Met andere woorden: hoe beter de spectral leakage onderdrukt wordt (lagere zijlobben), hoe slechter de effectieve frequentieresolutie (bredere hoofdlob) na convolutie met de Fouriergetransformeerde van het venster. Het is van belang hier onderscheid te maken tussen de absolute frequentieresolutie  $\Delta f = 1/T$  en de effectieve frequentieresolutie, die bepaald wordt door de breedte (Full Width Half Maximum, FWHM) van de hoofdlob. Verder maakt figuur 3.5 duidelijk dat bij gebruik van een Parzen-venster *altijd* spectral leakage op zal treden: zelfs als de recordlengte  $T$  een veelvoud is van de periode van het signaal bevat de hoofdlob 3 samplepunten in het frequentiedomein, te weten de punten voor  $f = -1/T$ ,  $0$  en  $1/T$ . Ook de zijlobben lekken door:  $f = \pm 3/T$ ,  $\pm 5/T$  etc.

In de praktijk zal in dit onderzoek echter nooit aan bovenbeschreven periodiciteitsvoorwaarde voor de recordlengte voldaan worden, onderdrukken van spectral leakage door het gebruik van een zogenaamd *tapering window*, waarvan het beschreven Parzen-venster een voorbeeld is, is dus noodzaak.

Zoals gezegd wordt het Fourier spectrum door een tapering operatie geconvolueerd met de Fouriergetransformeerde  $H(f)$  van het gebruikte venster. Deze functie bevat altijd een constante factor gelijk aan het tijdgemiddelde van het venster in het tijddomein  $h(t)$ . Bij de convolutie wordt het Fourier spectrum met deze factor vermenigvuldigd. Hiervoor dient gecorrigeerd te worden door na transformatie het spectrum te delen door het tijdgemiddelde van  $h(t)$ . Voor een Parzen-venster bedraagt deze factor  $1/2$ . In figuur 3.5 is hier reeds voor gecorrigeerd,  $H(f)$  voor Parzen is met een factor 2 vermenigvuldigd.

## 3.2 De analyse van random signalen: het amplitudespectrum

### 3.2.1 Random processen en stationariteit

De wijze waarop met boven beschreven spectraalanalysetechnieken tijdsafhankelijke signalen geanalyseerd worden, hangt nauw samen met de statistische eigenschappen van die signalen. Daarom is het nodig vast te stellen wat voor soort signalen in dit onderzoek beschouwd worden. Ten eerste hebben we niet te maken met *deterministische data*: data die door een expliciete wiskundige relatie beschreven kan worden, maar met *random data*. Dit houdt in dat elke observatie uniek is, en niet voorspeld kan worden. Om welke signalen het precies gaat is in dit hoofdstuk nog niet relevant, dat komt later. Het random karakter van de data impliceert echter extra aandacht voor de afschatting van fouten in uit de data afgeleide grootheden.

Voor het vervolg van dit hoofdstuk zijn een aantal definities van belang. Een dataset in het tijd domein die een random fenomeen representeert heet een *sample functie*, bij eindige tijdsduur ook wel een *sample record*. Het *ensemble* van alle mogelijke sample functies is het *random proces* of *stochastisch proces*. Met andere woorden: een sample record van een random fenomeen kan beschouwd worden als een mogelijke fysische realisatie van een random proces.

Random data kan verder geclassificeerd worden in *stationaire* en *niet-stationaire* data. Beschouw voor de definitie van stationariteit het gemiddelde  $\mu_x(t_1)$  en de autocorrelatiefunctie  $R_{xx}(t_1, t_1 + \tau)$  van een random proces bestaande uit het ensemble van samplefuncties  $\{x(t)\}$ :

$$\mu_x(t_1) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N x_k(t_1) \quad (3.10)$$

$$R_{xx}(t_1, t_1 + \tau) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N x_k(t_1) x_k(t_1 + \tau) \quad (3.11)$$

Het random proces heet (zwak) stationair als  $\mu_x$  en  $R_{xx}$  niet van  $t_1$  afhangen.

### 3.2.2 Ergodische Random Data

Een belangrijke speciale klasse van random stationaire processen wordt gevormd door de zogenaamde *ergodische* random processen. Voor deze processen kunnen alle eigenschappen niet alleen verkregen worden door op bepaalde tijdstippen te middelen over alle sample functies, maar kan dit ook gebeuren door tijdgemiddelden over specifieke sample functies in het ensemble te berekenen. Dan geldt:

$$\mu_x = \mu_x(k) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x_k(t) dt \quad (3.12)$$

$$R_{xx}(\tau) = R_{xx}(\tau, k) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x_k(t) x_k(t + \tau) dt \quad (3.13)$$

In de praktijk blijkt random data geproduceerd door stationaire fysische processen vrijwel altijd ergodisch te zijn (zie [BEN-86]).

### 3.2.3 Stationaire sample records

Het hierboven beschreven concept van stationariteit en ergodiciteit gaat uit van over een ensemble gemiddelde eigenschappen van een random proces. In de praktijk hebben we echter altijd te maken met eindige record lengtes. Van een individueel record zeggen we dat het stationair is als de signaaleigenschappen berekend over korte tijdsintervallen niet significant veranderen bij berekening over verschillende intervallen. Significant betekent hier dat de variaties groter zijn dan verwacht ten gevolge van normale statistische variaties.

### 3.2.4 De constructie van het amplitudespectrum

Er zijn verschillende manieren waarop de resultaten van de in paragraaf 3.1 beschreven spectraalanalyse gepresenteerd kunnen worden. Natuurlijk kan direct het (complexe) Fourierspectrum  $X(f)$  weergegeven worden, maar gebruikelijker is om te werken met powerspectra en/of amplitudespectra. Hieronder volgen enkele definities:

Ga uit van een *ergodisch random signaal dat Gaussisch verdeeld is* (de door ons beschouwde data voldoet in benadering aan deze eis, zie hs.4 en appendix A3). Dit impliceert dat de verdeling van datapunten over een lang tijdsinterval een Gaussische waarschijnlijkheidsdichtheidsfunctie  $p(x)$  kent:

$$p(x) = (\sigma_x \sqrt{2\pi})^{-1} \cdot e^{-\frac{x-\mu_x}{2\sigma_x^2}} \quad (3.14)$$

waarin het gemiddelde  $\mu_x$  en de variantie  $\sigma_x^2$  gedefinieerd zijn als:

$$\begin{aligned} \mu_x &= \int_{-\infty}^{\infty} xp(x) dx \approx \frac{1}{T} \int_0^T x(t) dt \\ \sigma_x^2 &= \int_{-\infty}^{\infty} (x-\mu_x)^2 p(x) dx = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 p(x) dx - \mu_x^2 \approx \frac{1}{T} \int_0^T x^2(t) dt - \mu_x^2 \end{aligned} \quad (3.15)$$

De *twee-zijdige autospectrale dichtheidsfunctie*  $S_{xx}(f)$  wordt nu bepaald door ([BEN-86]):

$$S_{xx}(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} E [S_{xx}(f, T)] = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E [X^*(f, T) X(f, T)] \quad -\infty < f < \infty \quad (3.16)$$

met  $E[.]$  de verwachtingswaarde. Indien het signaal  $x(t)$  reëel is, zal de modulus van het Fourierspectrum een symmetrische functie rond  $f=0$  opleveren, dan geldt immers:  $|X(f)|^2 = X(f)X^*(f) = X^*(-f)X(-f) = |X(-f)|^2$ . In dit geval kunnen we nu gebruikmakend van de symmetrie rond  $f=0$  de *een-zijdige autospectrale dichtheidsfunctie* definiëren:

$$G_{xx}(f) = 2 \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E [ |X(f, T)|^2 ] \quad 0 \leq f < \infty \quad (3.17)$$



Vanaf nu kan volstaan worden met alleen de positieve  $f$ -as. Omdat we in de praktijk altijd te maken hebben met eindige recordlengtes gaat (3.17) in benadering over in ([BEN-86], p.284):

$$\tilde{G}_x(f) = \frac{2}{T} |X(f,T)|^2 \quad (3.18)$$

Een belangrijke, veel gebruikte grootheid in de spectraalanalyse is de *continue one-sided power* in het frequentie-interval  $[f_n - \Delta f/2, f_n + \Delta f/2]$ . Deze is gedefinieerd als:

$$P(f_n) = \int_{f_n - \frac{\Delta f}{2}}^{f_n + \frac{\Delta f}{2}} \tilde{G}_x(f) df \quad (3.19)$$

En in discrete benadering volgt dan met (3.4) en (3.5):

$$P(f_n) \approx P_n = \frac{2}{T} |X_n \Delta t|^2 \Delta f = \frac{2}{T} |X_n \frac{T}{N}|^2 \frac{1}{T} = 2 \left| \frac{X_n}{N} \right|^2 \quad n = 1, 2, \dots, \frac{N}{2} - 1$$

$$P_0 = \left| \frac{X_0}{N} \right|^2 \quad (3.20)$$

Hierbij dient opgemerkt te worden dat voor  $f_n=0$  de factor twee in verband met de volledige overlap van het positieve en negatieve frequentie-interval weggelaten moet worden.

Het is mogelijk om uit het powerspectrum (3.20) een *amplitudespectrum* te bepalen:

$$A_n = \sqrt{2P_n} = 2 \left| \frac{X_n}{N} \right| \quad n = 1, 2, \dots, \frac{N}{2} - 1$$

$$A_0 = \sqrt{2} \left| \frac{X_0}{N} \right| \quad (3.21)$$

Een dergelijk amplitudespectrum geeft de amplitudes in het signaal  $x(t)$  als functie van de frequentie weer. Voor de totale power in het signaal geldt verder nog:

$$P_{tot} = \frac{1}{T} \int_0^T |x(t)|^2 dt \approx$$

$$\frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} |x_k|^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{n=0}^{N-1} |X_n|^2 = \sum_{n=0}^{\frac{N}{2}-1} P_n = \frac{1}{2} \sum_{n=0}^{\frac{N}{2}-1} A_n^2 \quad (3.22)$$

In (3.22) is gebruik gemaakt van de discrete vorm van de stelling van Parseval ([PRE-88], p. 390) en van (3.20) en (3.21).

### 3.2.5 Fouten in de spectrale schattingen

Een discreet powerspectrum, zoals in de vorige paragraaf gedefinieerd, zal tengevolge van de eindige recordlengte en zijn discrete karakter slechts een schatting opleveren van zijn continue evenknie. De betrouwbaarheid van deze schatting is vanzelfsprekend van groot belang. Een maat voor die betrouwbaarheid is de standaarddeviatie in de schatters. Deze blijkt verrassenderwijs onafhankelijk van het aantal datapunten  $N$  dat getransformeerd wordt ([PRE-88]: p. 422). Voor *Gaussische ergodische random data* (zie paragraaf 3.2) geldt dat deze standaarddeviatie gelijk is aan de grootte van de schatters zelf, dus 100% bedraagt (zie [PRE-88]: p. 422, [BEN-86]: p. 283 e.v., [WEL-67]). In dit verband spreekt men dan wel van ruis-achtige data, in tegenstelling tot signaal-achtige data ([BIN-67]). De methode om deze standaarddeviatie te verkleinen berust op een middelingsprocedure in het frequentiedomein. Deze kan worden uitgevoerd door in de spectra naast elkaar gelegen frequentiebins met elkaar te middelen, of door reeds in het tijddomein de totale dataset in  $n_d$  onafhankelijke segmenten van gelijke lengte te verdelen, deze afzonderlijk te transformeren en vervolgens per bin over alle segmenten te middelen. Hierbij worden alle segmenten eerst met een anti-leakage venster vermenigvuldigd, zoals beschreven in paragraaf 3.1.3. Dan geldt:

$$\hat{G}_{xx}(f) \equiv \overline{\tilde{G}_{xx}(f)} = \frac{2}{n_d T} \sum_{i=1}^{n_d} |X_i(f, T)|^2 \quad (3.23)$$

En voor de genormaliseerde random fout  $\epsilon_r$  geldt:

$$\epsilon_r [\hat{G}_{xx}(f)] \equiv \frac{\sigma[\hat{G}_{xx}(f)]}{G_{xx}(f)} = \frac{1}{\sqrt{n_d}} \quad (3.24)$$

Er is gekozen voor middeling over segmenten omdat daarmee nog een verdere reductie van de random fouten mogelijk is, namelijk door gebruik te maken van overlappende segmenten. Daarmee wordt immers het aantal middelingen vergroot. Het optimum voor reductie wordt bereikt als halfoverlappende segmenten toegepast worden ([WEL-67]). Weliswaar zijn dan zijn de segmenten niet meer statistisch onafhankelijk, hetgeen de reductiefactor negatief beïnvloedt, toch zorgt het toegenomen aantal segmenten voor een effectieve afname van de standaarddeviatie. De vorm van het gebruikte venster om spectral leakage te onderdrukken speelt ook een rol in de berekening van de reductiefactor. Voor het in dit onderzoek gebruikte Parzen-venster geldt (m.b.v. [WEL-67]):

$$\epsilon_r [\hat{G}_{xx}(f)] = \sqrt{\frac{9n_d - 1}{8n_d^2}} \quad (3.25)$$

Verder geldt op basis van de relatie tussen amplitude en power in formule (3.21):

$$\frac{\sigma[A_n]}{A_n} = \frac{1}{2} \cdot \frac{\sigma[P_n]}{P_n} = \frac{1}{2} \cdot \epsilon_r [\hat{G}_{xx}(f)] \quad (3.26)$$

Segmenteren verlaagt dus de fout in de spectrale schattingen, maar impliceert verder een verkleining van de frequentieresolutie (vergroting van  $\Delta f = 1/T$ ), aangezien  $T$ , de lengte per segment kleiner wordt als het aantal segmenten toeneemt. Er moet dus op basis van gefundeerde afwegingen een compromis gevonden worden tussen frequentieresolutie en nauwkeurigheid in de schattingen van spectrale grootheden als power en amplitude, waarbij de totaal beschikbare stationaire recordlengte een belangrijke rol speelt. Hieronder volgen nog enkele opmerkingen ter afsluiting van de theorie van de spectraalanalyse:

- De absolute frequentieresolutie  $\Delta f$  van de Fourierspectra en afgeleide spectrale grootheden wordt alleen bepaald door de lengte van de te transformeren records in seconden volgens:  $\Delta f = 1/T$  en is derhalve onafhankelijk van de samplefrequentie in het tijddomein. De effectieve resolutie wordt bepaald door de breedte van de hoofdlob van de Fouriergetransformeerde van het gebruikte tapering window.
- Het frequentiebereik wordt begrensd door de Nyquistfrequentie en wordt dus bepaald door de samplefrequentie volgens:  $f_c = f_{\text{sample}}/2$ .
- De standaarddeviatie in de schatters van spectrale grootheden als power en amplitude wordt bepaald door het aantal halfoverlappende segmenten waarin de totale recordlengte verdeeld wordt en door de vorm van het gekozen venster om spectral leakage te onderdrukken.
- Er zijn verschillende algoritmen om een discrete Fouriertransformatie uit te voeren. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van het *Real Fast Fourier Transform (FFT) algoritme*, dat voor  $N$  reële datapunten in de orde van  $\frac{1}{2}N^2 \log N$  bewerkingen nodig heeft, terwijl een directe implementatie van de discrete transformatie van de orde  $N^2$  bewerkingen vereist. Het FFT-algoritme is dus voor grote  $N$  beduidend sneller, vereist wel dat  $N$  gelijk is aan een macht van twee:  $N = 2^p$ . Voor een diepgaande discussie van de werking van het FFT-algoritme, wordt verwezen naar [BRI-88]: Hs. 8 of [PRE-88]: par. 12/2.

## 4 Signaalverwerking: variabiliteitsbepaling

Dit hoofdstuk beschrijft de methode waarmee hartritme- en bloeddrukvariabiliteit in het frequentiedomein, met behulp van discrete spectraalanalyse van de in hoofdstuk 2 gedefinieerde slag-op-slag signalen, bepaald worden.

### 4.1 Hartritmevariabiliteit

#### 4.1.1 Van ECG naar amplitudespectrum

In deze paragraaf zal de totale signaalverwerking van ECG tot het uiteindelijke amplitudespectrum beschreven worden. Eerst wordt in figuur 4.1 de hele HRV-analyse grafisch weergegeven, waarna in de volgende paragrafen de verschillende stappen zullen worden toegelicht. Deze wijze van variabiliteitsanalyse is in de literatuur terug te vinden in [JAF-94].

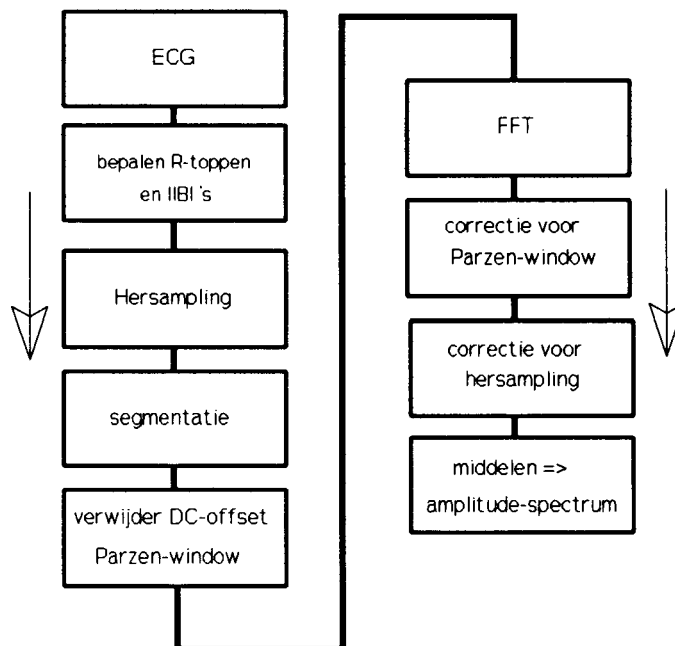


Fig. 4.1: Analyse van hartritmevariabiliteit

#### 4.1.2 De constructie van een tijddiscreet signaal

Het is mogelijk op vele verschillende manieren een tijddiscreet hartritmevariabiliteitssignaal uit het ECG te extraheren. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de hieronder beschreven, door ons toegepaste techniek de voorkeur geniet ([BER-86]). Zoals reeds in hoofdstuk 2 vermeld, wordt het HRV-signaal in het tijddomein bepaald door de reeks van intervallen tussen R-toppen in het bemonsterde ECG. Het gebruikte R-top-detectie-algoritme is beschreven in [MUN-94]. We gaan uit van de *instantane inter-beat-intervallen (IIBI)*, waarvoor geldt:

$$IIBI [n] = t_R [n+1] - t_R [n] \quad (4.1)$$

hierin is  $t_R[n]$  het tijdstip van de  $n^{\circ}$  R-top.

De keuze voor dit signaal wordt gerechtvaardigd in [BER-86]. In figuur 4.2 is weergegeven hoe uit het ECG op deze manier een *quasi-continu sample & hold*-signaal gemaakt wordt.

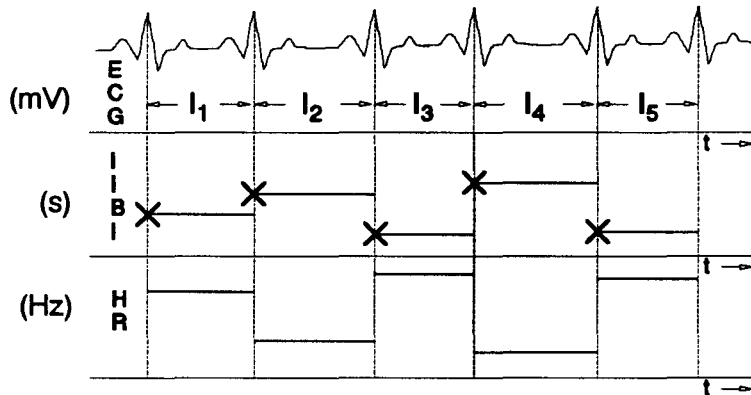


Fig. 4.2: Van ECG naar sample & hold IBI's

In deze figuur stellen de kruizen de instantane intervalreeks voor en de getrokken horizontale lijnen zijn de eerste orde sample & hold-benadering. HR staat voor instantaan hartritme, gedefinieerd als de reciproque waarde van het IBI.

### 4.1.3 Hersampling

Het sample & hold-sigitaal zal, tengevolge van de discontinuïteiten op de R-top-tijdstippen, ongewenste hoge frequentie-componenten bevatten. Om dit effect te verkleinen en tevens om een equidistante dataset te verkrijgen, wordt het continue sample & hold-sigitaal opnieuw bemonsterd door middel van een convolutie met een rechthoekig window met hoogte 1 in het tijddomein, met een hersamplefrequentie van 4 Hz (zie ook [BER-86] en [JAF-94]). Deze interpolatietechniek staat ook bekend als *"BoxCar" interpolatie*. Zie ter verduidelijking fig. 4.3.

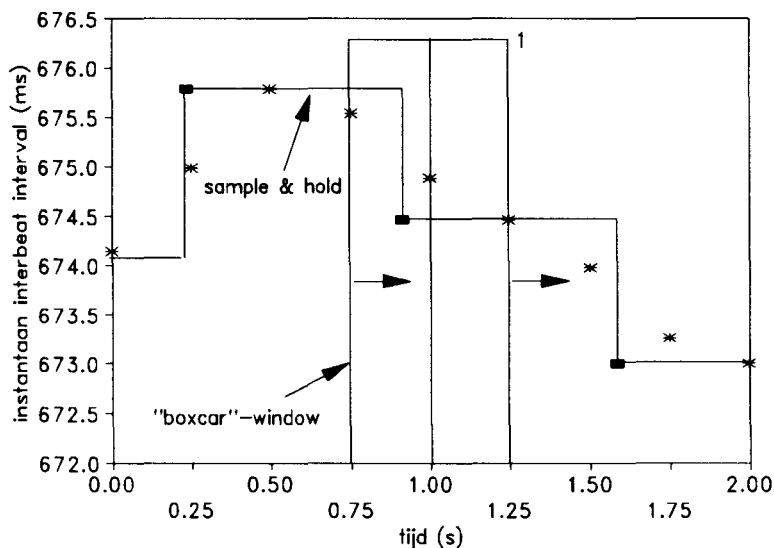


Fig. 4.3: "BoxCar" interpolatie

De hersamplefrequentie (4 Hz) is om verschillende redenen gekozen als laagste macht van 2 boven de maximale hartslagfrequentie:

- De natuurlijke Nyquistfrequentie ten gevolge van het slag-op-slag-karakter van de data ligt namelijk op de helft van het hartritme.
- Als de hersamplefrequentie een macht van twee is en de lengte van de te transformeren records ook, dan is altijd aan de voorwaarde van  $2^p$  datapunten voor het gebruik van het FFT-algoritme voldaan (zie hoofdstuk 3)<sup>1</sup>.
- De hersamplefrequentie is zo laag mogelijk gekozen om de invloed van de hoge frequentiecomponenten tengevolge van de discontinuïteiten in het sample&hold-sigitaal te beperken.

De beschreven BoxCar hersampletechniek is overgenomen uit [JAF-94]. Op deze wijze worden nieuwe, equidistante punten berekend, die het uiteindelijke variabiliteitssigitaal in het tijddomein voorstellen. De gebruikte convolutie is equivalent met een vermenigvuldiging in het frequentiedomein met de bij het gekozen window behorende Fourier-getransformeerde, in dit geval een sinc-functie (zie hoofdstuk 3, fig. 3.2), met de eerste nulpuntsdoorgang op  $f=1/(2T_o)$  met  $2T_o$  de breedte van het window. De breedte van het venster wordt gelijk gekozen aan twee maal de reciproque waarde van de hersamplefrequentie, zodat de eerste nulpuntsdoorgang van de sinc precies samenvalt met de Nyquist-frequentie behorende bij de hersamplefrequentie. Het effect van deze herbemonsteringstechniek komt overeen met een laag-doorlaatfilter. Dit filter heeft de vorm van de hoofdlob van de sinc-functie tussen  $f = 0$  Hz en  $f = 1/(2T_o) = 2$  Hz.

#### 4.1.4 Tapering en verwijderen gemiddelde

Na de herbemonstering vindt de segmentatie van het totale sample record plaats. Deze is noodzakelijk om de standaarddeviaties in de amplitudespectra te beperken (zie ook paragraaf 3.2.5). De lengte van de segmenten die uiteindelijk de sample records voor de FFT zullen zijn, wordt gelijk gekozen aan een macht van 2, met een minimum van 32 s. Deze ondergrens wordt opgelegd door beperkingen in reeds operationele programmatuur. Van belang is dat de absolute frequentieresolutie  $\Delta f$  van de te produceren amplitudespectra bepaald wordt uit de segmentlengte  $T$ , er geldt:  $\Delta f = 1/T$ . Vervolgens wordt van ieder segment het gemiddelde (DC-component = offset) afgetrokken om spectral leakage vanuit de 0 Hz-piek te voorkomen. Dit kan omdat we alleen geïnteresseerd zijn in variaties van het hartritme en niet in de gemiddelde waarde. Daarna wordt ieder segment met een Parzenvenster vermenigvuldigd om spectral leakage te beperken (zie paragraaf 3.1.3).

#### 4.1.5 Fast Fourier Transform en correcties

Na tapering en offset verwijdering zijn de segmenten klaar om met behulp van het FFT-algoritme getransformeerd te worden naar het frequentiedomein. Na transformatie moeten de verkregen Fourierspectra gecorrigeerd worden voor het gebruik van het Parzenvenster (zie paragraaf 3.1.3) en ook voor de herbemonstering (zie paragraaf 4.1.3). Deze laatste correctie

---

<sup>1</sup> Compatibiliteitsoverwegingen met betrekking tot reeds bestaande programmatuur op de NICU, waarin FFT-routines worden gebruikt, hebben er toe geleid dat ook in dit onderzoek van de FFT gebruik gemaakt wordt.

behelst een deling door de sinc-functie behorende bij het hersample-venster. De combinatie van herbemonstering en vervolgens deze correctie lijkt op het eerste gezicht zinloos te zijn echter dat is ze niet. Deze bewerking vermindert de invloed van door aliasing teruggeklapte frequentiecomponenten boven de Nyquistfrequentie, die het gevolg zijn van de discontinuïteiten in het sample & hold-variabiliteitssignaal. Deze componenten worden voor transformatie namelijk door de herbemonsteringsinterpolatie vermenigvuldigd met de waarden van de zijlobben van de sinc-vormige amplitude van het laag-doorlaat filter, terwijl de componenten die na FFT zijn teruggeklapt in het gebied tussen 0 Hz en de Nyquistfrequentie bij de correctie door de relatief hoge waarden van de hoofdlob gedeeld worden. Relatief worden de aliasing-componenten dus verzwakt en onderdrukt.

#### 4.1.6 Middeling tot amplitudespectrum

Tot slot worden de Fourierspectra van alle segmenten gemiddeld en wordt zo het gemiddelde amplitudespectrum gevormd. Een voorbeeld van een dergelijk spectrum is te zien in figuur 4.4.

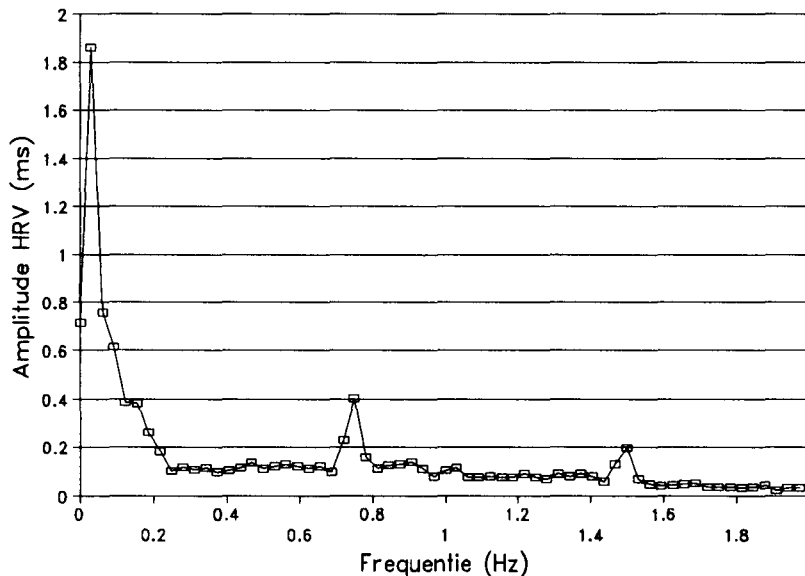


Fig. 4.4: Amplitudespectrum HRV voor beademd kind

Het betreft hier een beademd kind. Duidelijk zijn de piek rond de ademhalingsfrequentie (0.75 Hz), veroorzaakt door de Traube-Hering golven en de hoge variabiliteit in het laag-frekwente gebied, de Mayer-golven, zichtbaar. Bij spontane ademhaling zal de ademhalingspiek in het algemeen breder en minder hoog zijn, dit ten gevolge van variatie in de ademhalingsfrequentie, waar bij beademing geen sprake van is. Bij de interpretatie van de amplitudes in de eerste vijf bins is enige voorzichtigheid geboden. In figuur 4.4 gaat het daarbij om het frequentiegebied tussen  $f=0$  Hz en  $f=0.15625$  Hz. De reden hiervoor is dat het problematisch is gebleken om deze zeer laagfrequente variaties goed te kunnen analyseren. In hoofdstuk 6 (resultaten) wordt in de paragraaf over de verstoringen die optreden ten gevolge van spectral leakage (par. 6.2.2) aandacht geschonken aan dit probleem en in appendix A1 is een verdere verdieping in deze problematiek te vinden.

#### 4.1.7 Compromis tussen resolutie, betrouwbaarheid en stationariteit

Zoals reeds in hoofdstuk 3 werd beschreven, hangen frequentieresolutie en nauwkeurigheid van de amplitudes in een amplitudespectrum nauw met elkaar samen. Ook de eis van stationariteit en ergodiciteit speelt in deze een zeer belangrijke rol. Deze eis legt immers een duidelijke beperking op aan de totaal te analyseren recordlengtes. Onrust en beweeglijkheid bij de te onderzoeken kinderen vormen hierbij een cruciale beperking. In de praktijk blijkt slechts een totale aaneengesloten stationaire record lengte van hooguit enkele minuten haalbaar. Absolute ergodiciteit van de data is ook uitgesloten, aangezien variaties met een golflengte langer dan de totale recordlengte de ergodiciteit aanzienlijk kunnen verstoren. Vooral de determinatie van deze laag-frevente variabiliteit is hierdoor problematisch. Hiervoor zijn namelijk lange stationaire datasets vereist, waarin minimaal 5 golflengtes passen (zie appendix A1). Om de standaarddeviaties in de schatters voor de amplitude kleiner te maken dan 50%, zal de totaal beschikbare recordlengte verder verdeeld moeten worden in halfoverlappende segmenten (zie formules (3.23) tot (3.25)). De lengte per segment, die de uiteindelijke frequentieresolutie bepaald (zie paragraaf 4.1.4), wordt daardoor kleiner en de resolutie dus slechter. De figuren 4.5 en 4.6 bevatten een praktijkvoorbeeld. Beide figuren geven een hartritmevariabiliteits amplitudespectrum weer, gemaakt van dezelfde dataset, waarbij is ingezoomd op het ademhalingsgebied tussen 0,5 en 1,0 Hz. In de eerste figuur is geen gebruik gemaakt van segmentatie en is het hele record ineens getransformeerd.

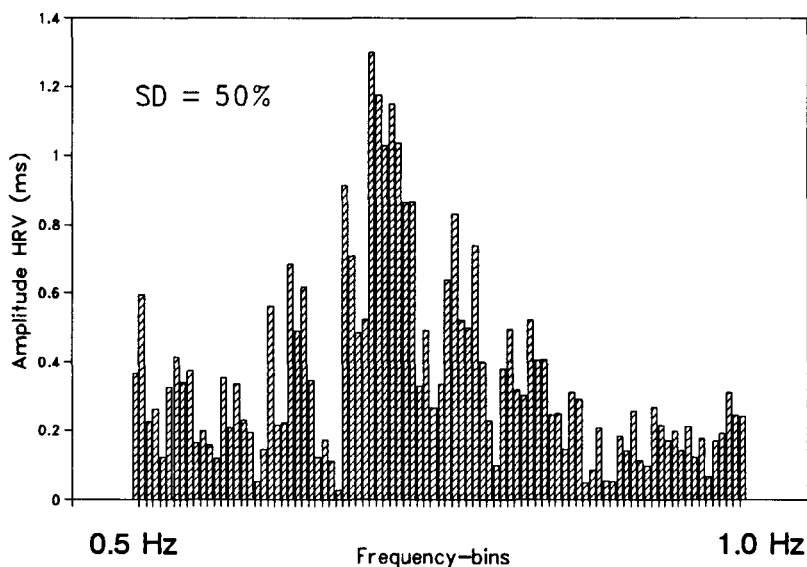


Fig. 4.5: Ademhalingsband zonder segmentatie

Dit resulteert in een relatieve standaarddeviatie in de amplitude schattingen van 50%. In figuur 4.6 is gebruik gemaakt van halfoverlappende segmentatie met 11 segmenten. De hierbij behorende relatieve standaarddeviatie bedraagt 16% (te berekenen met behulp van formule (3.25)). Verder is duidelijk te zien dat de frequentie-resolutie in dit geval met een factor 6 slechter wordt.



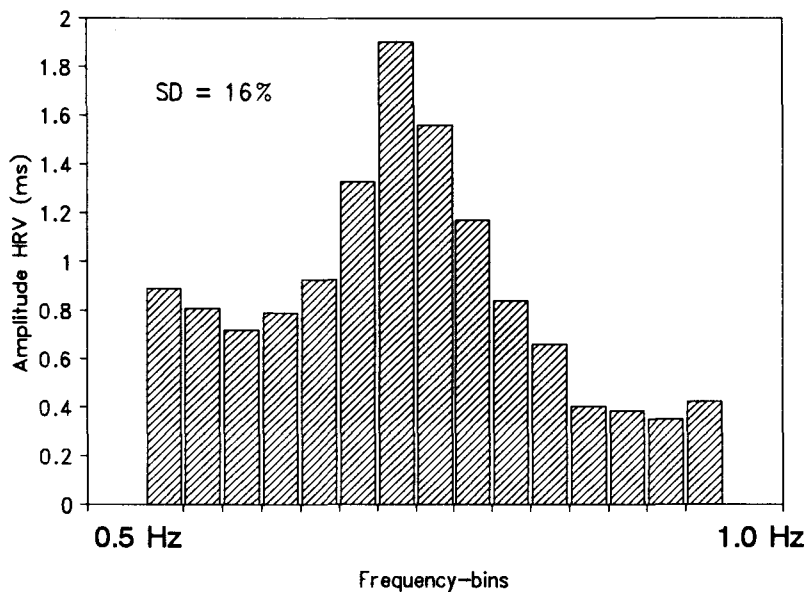


Fig. 4.6: Ademhalingsband met 11 halfoverlappende segmenten

Gezien de lengte van de doorgaans beschikbare stationaire datasets (in de orde van minuten) is in overleg met de neonatologen op de NICU van het SJZ besloten om een voorkeursinstelling te definiëren. Deze gaat uit van een totale recordlengte die gelijk is aan zes maal de lengte van een segment, bij een segmentlengte van 32s. Dan zijn er 11 halfoverlappende segmenten en bedraagt de relatieve standaarddeviatie in de amplitudes 16% (met behulp van (3.25) en (3.26)).

## 4.2 Bloeddrukvariabiliteit

### 4.2.1 Van ABP-signaal naar amplitudespectrum

De analyse van bloeddrukvariabiliteit is in grote mate congruent met die van HRV. Het enige wezenlijke verschil zit meteen aan het begin van de analyse: de oorsprong van het te analyseren tijddiscrete signaal. Verder levert deze analyse twee spectra op: een systolisch en een diastolisch spectrum. In figuur 4.7 (volgende pagina) zijn schematisch de verschillende stappen in de bloeddrukvariabiliteitsanalyse weergegeven (vgl. met figuur 4.1). De grote mate van congruentie is noodzakelijk om er zeker van te zijn dat de variabiliteitsanalysetechnieken tot aan de Fouriertransformatie geen extra faseverschuivingen in de hartritmevariabiliteitsdata ten opzichte van die van de bloeddruk kan introduceren. De verschillende aspecten van de variabiliteitsanalyse zullen hier vanzelfsprekend niet opnieuw besproken worden. Daarvoor wordt verwezen naar de voorgaande paragrafen. De constructie van de tijddiscrete bloeddrukvariabiliteitssignalen behoeft wel enige verdere uitleg.

### 4.2.2 Constructie van *systogram* en *diastogram*

De constructie van het quasi continue sample & hold signaal dat hoort bij de slag-op-slag systolische en diastolische variabiliteit in het tijd domein geschiedt zoals afgebeeld in figuur 4.8. De rondjes geven de top-systole waarden aan en de vierkantjes de top-diastole waarden.

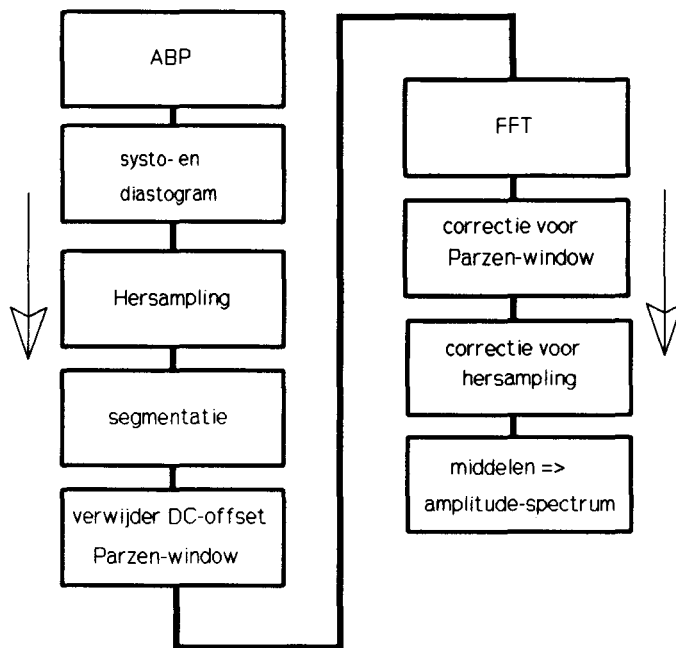


Fig. 4.7: Analyse van bloeddrukvariabiliteit

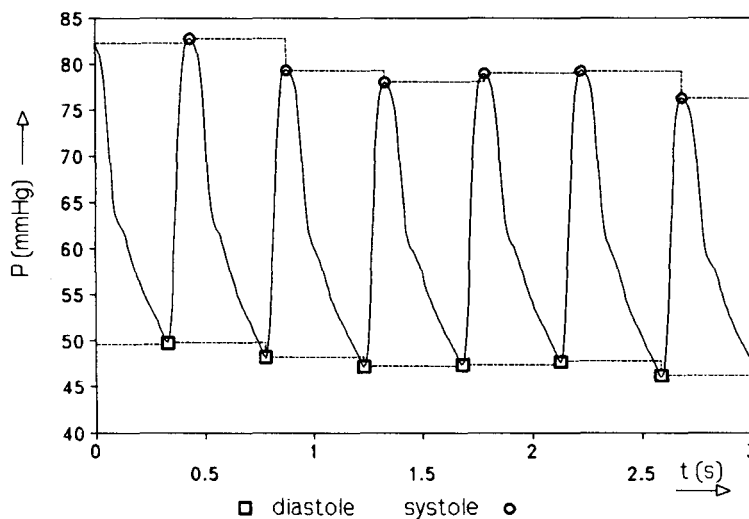


Fig. 4.8: Constructie van systogram en diastogram

Vergelijk figuur 4.8 met figuur 4.2. Een wezenlijk verschil met de constructie van het tijddiscrete hartritmevariabiliteitssignaal (IIBI's), is dat de bloeddrukvariabiliteitssignalen slag-op-slag gemaakt worden door naar de systolische en diastolische toppen te kijken, terwijl het HRV-signaal van nature al een slag-op-slag karakter heeft. De tijddiscrete systole en diastole reeksen in figuur 4.8 heten resp. *systogram* en *diastogram*. De quasi continue eerste orde sample & hold benadering van het tijddiscrete signaal is in stippellijnen weergegeven. Het is dit signaal dat met behulp van de boxcar-convolutie opnieuw bemonsterd wordt, opnieuw met een hersamplefrequentie van 4 Hz. De verdere analyse is gelijk aan die beschreven in paragraaf 4.1.

#### 4.2.3 Een voorbeeld

In figuur 4.9 is een variabiliteitsbepaling voor systolische en diastolische bloeddruk te zien. Hiervoor is gebruik gemaakt van de arteriële bloeddruk behorende bij het ECG dat het HRV-spectrum in figuur 4.4 opleverde. Ook hier zijn ademhaling en laag-frequente regulaties duidelijk zichtbaar. De beschouwingen betreffende de betrouwbaarheid en frequentieresolutie uit paragraaf 4.1.7, zijn ook hier van toepassing. De opgaande flanken bij 2 Hz (Nyquistfrequentie) zijn het gevolg van numerieke instabiliteit bij deling door de sinc-functie, die zijn eerste nulpunt heeft bij  $f = 2$  Hz, als correctie voor de herbemonstering (zie paragraaf 4.1.5 en [STO-96]).

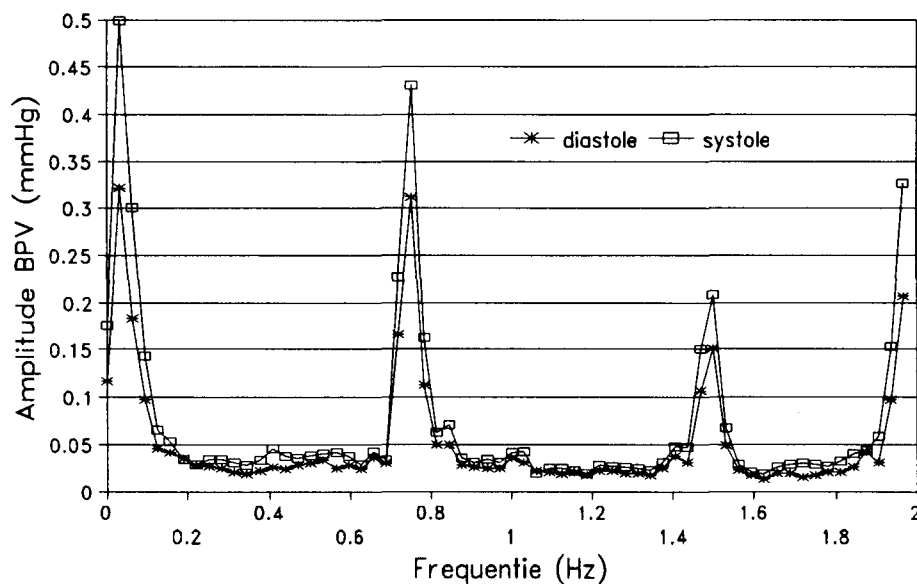


Fig. 4.9: Voorbeeld amplitudespectra bloeddruk

## 5 Correlatietechnieken

*De technieken die gebruikt worden om de correlaties tussen hartritme- en bloeddrukvariabiliteit (HRV en BDV) te bepalen, zullen nu besproken worden. De nadruk ligt daarbij op de bepaling van de frequentieafhankelijke overdrachtsfunctie tussen de beide grootheden en in het bijzonder ook op de nauwkeurigheid waarmee dat gebeurt.*

### 5.1 Inleiding

Nu de gebruikte technieken om hartritme- en bloeddrukvariabiliteit te onderzoeken behandeld zijn, komt het bepalen van correlaties tussen beide aan bod. Vanuit fysiologisch oogpunt beschouwd, staat daarbij de vraag centraal: welke invloed hebben variaties in hartritme en variaties in bloeddruk op elkaar? En ook: welke factoren spelen hierbij een rol? Wat is bijvoorbeeld de invloed van de ademhaling of een bepaalde medicatie?

Er zijn diverse technieken om correlaties tussen twee tijdsafhankelijke signalen te onderzoeken, zowel in het tijd- als het frequentiedomein. Fysiologisch gezien gaat de interesse uit naar het bepalen van de frequentieafhankelijke regulaties in cardiovasculaire variabiliteit, vaak met het uiteindelijke doel om een model voor de werkende regelmechanismen op te stellen. Bij volwassenen is al veel van dit soort onderzoek gedaan (zie bijvoorbeeld [VOO-92] of [BOE-85/2]). Over fysiologische regulatiesystemen bij prematuren is echter nog ontzettend weinig bekend. Interessant is bijvoorbeeld te onderzoeken of en hoe bepaalde regulaties veranderen met de ontwikkeling van de patiëntjes. Met al deze vragen in het achterhoofd hebben we er voor gekozen om ons voornamelijk te richten op het bepalen van de lineaire frequentieafhankelijke overdrachtsfunctie tussen HRV en BDV, waarbij HRV en BDV bepaald worden op de in de hoofdstukken 3 en 4 beschreven wijze.

### 5.2 Overdrachtsfunctie tussen HRV en BDV

#### 5.2.1 Definitie

De lineaire overdrachtsfunctie  $H(f)$  tussen HRV en BDV is als volgt gedefinieerd:

$$Y(f) = H(f) \cdot X(f) \quad (5.1)$$

Met  $Y(f)$  en  $X(f)$  de Fourierspectra van respectievelijk hartritme- en bloeddrukvariabiliteit (zie paragraaf 3.1.1). Bewezen kan worden dat geldt ([BEN-86]):

$$\begin{aligned} G_{yy}(f) &= |H(f)|^2 G_{xx}(f) \\ G_{xy}(f) &= H(f) G_{xx}(f) \end{aligned} \quad (5.2)$$

Hierin zijn  $G_{xx}$  en  $G_{yy}$  de een-zijdige autospectrale dichtheidsfuncties van respectievelijk bloeddruk- en hartritmevariabiliteit, zoals gedefinieerd in formule (3.17).

$G_{xy}(f)$  is in analogie met vergelijking (3.17) gedefinieerd is als de *een-zijdige kruisspectrale dichtheidsfunctie*:

$$G_{xy}(f) = 2 \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} E [X^*(f,T)Y(f,T)] \quad 0 \leq f < \infty \quad (5.3)$$

In het geval van een Fouriertransformatie van eindige lengte  $T$ , gaat (5.3) in analogie met (3.17/18) en (3.23), na middeling over  $n_d$  segmenten zoals beschreven in de hoofdstukken 3 en 4, over in:

$$\hat{G}_{xy}(f) = \frac{2}{n_d T} \sum_{i=1}^{n_d} X_i^*(f,T)Y_i(f,T) \equiv \hat{C}_{xy}(f) - i \hat{Q}_{xy}(f) \quad (5.4)$$

Waarin  $C(f)$  de *coïncidente* en  $Q(f)$  de *quadratuur spectrale dichtheidsfunctie*. Het is nu mogelijk om uit de autospectrale dichtheidsfuncties van HRV en BPV  $G_{xx}$  en  $G_{yy}$  en de kruisspectrale dichtheidsfunctie  $G_{xy}$  de overdrachtsfunctie  $H(f)$  te bepalen. Voor de geschatte complexe overdrachtsfunctie geldt namelijk met deze definities:

$$\hat{H}(f) = \frac{\hat{G}_{xy}(f)}{\hat{G}_{xx}(f)} = |\hat{H}(f)| \cdot e^{-i\hat{\phi}(f)} \quad (5.5)$$

met:

$$|H(f)| = \text{gain}(f) \quad , \quad \phi(f) = \text{fase}(f) \quad (5.6)$$

En voor het discrete geval kan geschreven worden ( $G_{xx}$  is reëel):

$$|\hat{H}(f_n)| = \sqrt{\frac{\hat{C}_{xy}^2(f_n) + \hat{Q}_{xy}^2(f_n)}{\hat{G}_{xx}(f_n)^2}} \quad (5.7)$$

$$\hat{\phi}(f_n) = \arctan [\hat{Q}_{xy}(f_n) / \hat{C}_{xy}(f_n)] \quad (5.8)$$

Het bepalen van de overdrachtsfunctie komt er in het kort dus op neer dat van HRV en BDV de auto- en kruisspectrale dichtheidsfuncties per segment worden bepaald uit de Fourierpectra, waarna deze functies gemiddeld worden over alle segmenten en de overdrachtsfunctie berekend kan worden met formule (5.5).

### 5.2.2 Interpretatie van gain en fase

De interpretatie van de overdrachtsfunctie kan in de praktijk voor gebruikers, veelal artsen, problemen opleveren. Eenvoudig gezegd geeft de gain (in s/mmHg) aan hoezeer een variatie in de bloeddruk bij een bepaalde frequentie versterkt wordt in een variatie van het hartritme. De fase ( $-180^\circ$  tot  $180^\circ$ ) is een maat voor de tijdsvertraging die tussen het optreden van de bloeddrukverandering en de hartritmeverandering optreedt. De fase is echter wel periodiek

met periode  $360^\circ$  (dus slechts op  $n \times 360^\circ$  na bepaald!). Faseverschuiving  $\phi$  (in graden) en tijdsvertraging  $\tau$  (in seconden) zijn aan elkaar gekoppeld volgens formule (5.9):

$$\tau(f) = \frac{1}{360} \cdot \frac{\phi(f)}{f} \quad (5.9)$$

### 5.2.3 Betrouwbaarheid en nauwkeurigheid

Het is mogelijk de mate van lineaire correlatie tussen twee stationaire signalen uit te drukken in de zogenaamde *coherentiefunctie*  $\gamma_{xy}^2$ . Deze coherentiefunctie is gedefinieerd als:

$$\hat{\gamma}_{xy}^2 \equiv \frac{|\hat{G}_{xy}(f)|^2}{\hat{G}_{xx}(f)\hat{G}_{yy}(f)}, \quad 0 \leq \hat{\gamma}_{xy}^2 \leq 1 \quad (5.10)$$

Formule (5.10) geeft aan in hoeverre de overdracht tussen de twee grootheden  $x$  en  $y$  juist beschreven wordt met de gevonden overdrachtsfunctie  $H(f)$ . Voor het ideale geval dat er sprake is van een lineair systeem met constante parameters, zal de coherentiefunctie de waarde 1 hebben. Voor volledig ongerelateerde data zal de coherentiefunctie nul bedragen. Indien de coherentiefunctie groter is dan nul, maar kleiner dan 1, dan is er sprake van minstens één van de volgende drie fysische situaties:

- Er is externe ruis aanwezig in de metingen
- Het systeem dat  $x(t)$  en  $y(t)$  relateert is niet lineair
- $y(t)$  is een responsie die niet alleen afhankelijk is van  $x(t)$ , maar ook nog van andere input-parameters.

Evenals bij de schatters voor het power- en amplitudespectrum (hoofdstuk 3), is het wenselijk een uitspraak te kunnen doen over de betrouwbaarheid van de uit (5.7/8) gevonden overdrachtsfunctie. Met andere woorden: wat is de nauwkeurigheid van de gevonden schatters voor gain en fase (zie (5.5/6)), uitgaande van een geïdealiseerde lineaire overdracht, zoals beschreven in (5.1). De standaarddeviaties in gain en fase blijken voor Gaussisch verdeelde ergodische random data (zie paragraaf 3.2 en appendix 3) uitgedrukt te kunnen worden in de grootte van de coherentiefunctie en het aantal segmenten  $n_d$  waarover de spectrale dichtheidsfuncties zijn gemiddeld (zie (3.23/24/25) en (5.4)). We definiëren hier het *effectief aantal middelingen*  $n_e$  uitgaande van  $n_d$  halfoverlappende segmenten, vermenigvuldigd met een Parzen-venster (zie (3.24/25)), als volgt:

$$n_e \equiv \frac{8n_d^2}{9n_d - 1} \quad (5.11)$$

De *genormaliseerde random fouten* (voor een definitie zie (3.24)) in de schatters van gain en coherentie kunnen nu uitgedrukt worden in  $n_e$  en  $\gamma_{xy}^2$  (m.b.v. [BEN-86]):

$$e_r [|\hat{H}(f_n)|] = \frac{[1 - \gamma_{xy}^2(f_n)]^{\frac{1}{2}}}{|\gamma_{xy}(f_n)|\sqrt{2n_e}} \quad (5.12)$$

$$e_r [\hat{\gamma}_{xy}^2(f_n)] = \sqrt{2} \frac{[1 - \gamma_{xy}^2(f_n)]}{|\gamma_{xy}(f_n)|\sqrt{n_e}} \quad (5.13)$$

terwijl voor de *standaarddeviatie*  $\sigma$  (in radialen) in de fase geldt:

$$\sigma [\hat{\phi}(f_n)] \approx \frac{[1 - \gamma_{xy}^2(f_n)]^{\frac{1}{2}}}{|\gamma_{xy}(f_n)|\sqrt{2n_e}} \quad (5.14)$$

Wat opvalt in de formules (5.12) en (5.14), is dat aan de rechterkant dezelfde uitdrukking staat. De interpretatie is echter verschillend: voor de gain geeft deze uitdrukking de dimensieloze genormaliseerde random fout weer, dus de *relatieve* standaarddeviatie, terwijl voor de fase de *absolute* standaarddeviatie in radialen berekend wordt!

In figuur 5.1 is te zien hoe de relatieve standaarddeviatie in de gain (genormaliseerde random fout) afhangt van het aantal segmenten  $n_e$  en de waarde van de coherentiefunctie  $\gamma_{xy}^2$  volgens (5.12). Duidelijk is zichtbaar dat de fout aanvankelijk snel afneemt met het aantal segmenten.

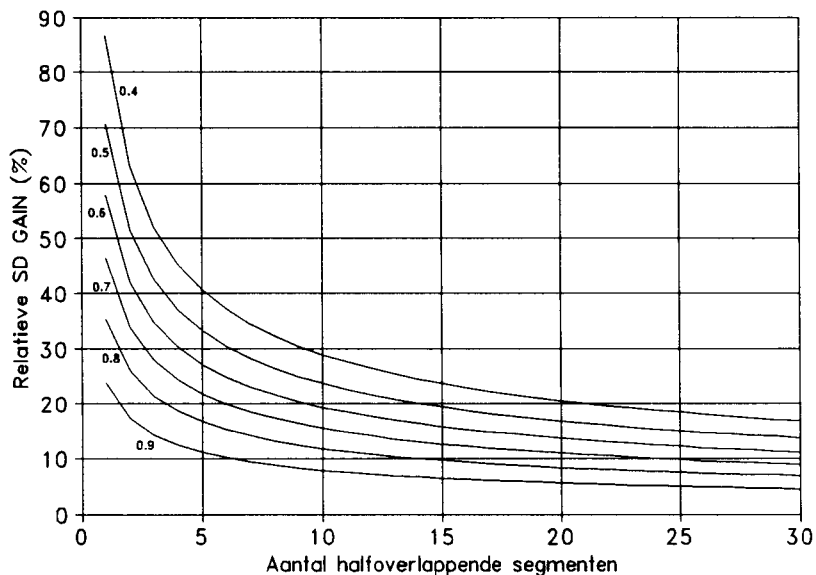


Fig. 5.1: Relatieve standaarddeviatie in de gain met de waarde van de coherentiefunctie (de coherentie)  $\gamma_{xy}^2 = 0.4 \dots 0.9$  als parameter.

Figuur 5.2 geeft de absolute standaarddeviatie (omgerekend naar graden) van de fase, opnieuw met de coherentie als parameter (formule (5.14)).

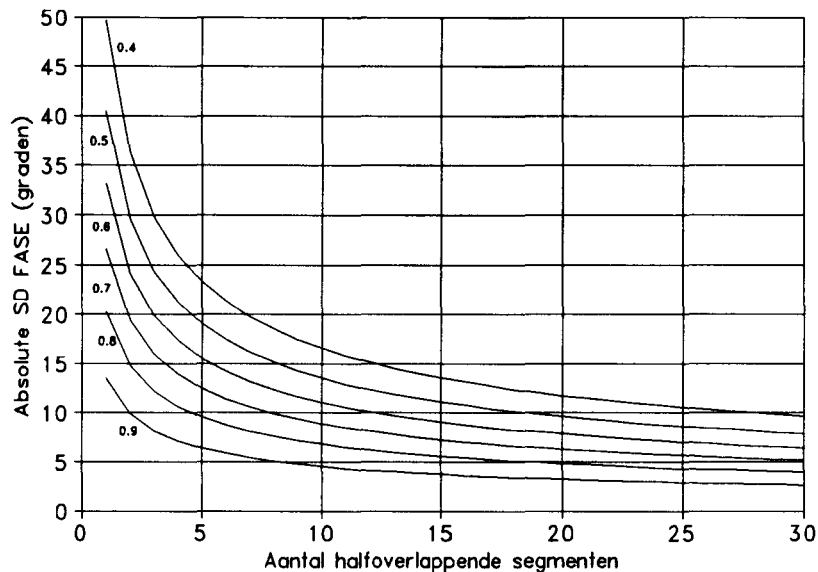


Fig. 5.2: Absolute standaarddeviatie in de fase met de waarde van de coherentiefunctie (de coherentie)  $\gamma_{xy}^2 = 0.4 \dots 0.9$  als parameter

#### 5.2.4 Opnieuw resolutie contra nauwkeurigheid

Zoals in de vorige paragraaf gebleken is, hebben we ook bij het bepalen van de overdrachtsfunctie tussen hartritme- en bloeddrukvariabiliteit te maken met het zoeken naar een geschikt compromis tussen frequentieresolutie ( $\Delta f = 1/T$ ) en nauwkeurigheid in de schattingen van gain en fase. Als gebruik gemaakt wordt van de in paragraaf 4.1.7 gedefinieerde optimale standaardinstellingen wat betreft totale recordlengte en Fourierperiode, dan geldt:

- $T_{\text{totaal}} = 192s$
- $T_{\text{Fourier}} = 32s$
- 11 halfoverlappende segmenten
- relatieve SD (amplitude) = 16%
- relatieve SD (gain) < 7,5% bij coherentie > 0.9
- absolute SD (fase) < 4,3° bij coherentie > 0.9

### 5.3 Implementatie: CorrelaX

Op de NICU was reeds programmatuur aanwezig om hartritmevariabiliteit en bloeddrukvariabiliteit in het frequentiedomein te onderzoeken. Het gaat hier om de pakketten "HRV" en "Mayer". Met als uitgangspunt het implementeren van de in dit hoofdstuk beschreven correlatietechnieken, zijn beide pakketten uitgebreid gereviseerd en waar nodig aangepast om een consequente en zo veel mogelijk identieke signaalbewerking in beide



analyses te waarborgen. De structuur van de software zal hier niet behandeld worden, daarvoor wordt verwezen naar [BAR-96]. De in dit hoofdstuk beschreven techniek om de overdrachtsfunctie tussen HRV en BDV te bepalen, is geïmplementeerd in een programmapakket *Correlax* genaamd. Dit pakket maakt gebruik van deelprogramma's uit de "HRV" en "Mayer" programmatuur en integreert de resultaten om zo de overdrachtsfunctie tussen HRV en BDV te berekenen. Het pakket is voorzien van een gebruikersvriendelijke gebruikersinterface. Als invoer moet daarin worden opgegeven: de datum en aanvangstijd van de gewenste analyse, de totale duur en de segmentlengte (Fourierperiode) en het nummer van de couveuse waaraan gemeten is. Verder moet de ondergrens voor de coherentie (discriminator) opgegeven worden. Alleen bij die punten in de spectra, waarvoor de coherentie boven deze discriminatiedrempel ligt, worden de waarden van gain, fase en coherentie en de bijbehorende standaarddeviaties uitgevoerd. *Correlax* maakt per analyse vele files aan, waarvan de betekenis en inhoud hier niet besproken zal worden (zie wel [BAR-96]). Voor de reguliere gebruiker (arts/neonatoloog) zijn twee uitvoerfiles vooral van belang: *QUATTRO.S&R* en *QUATTRO.D&R*, die resp. de correlatiedata voor HRV en systolische BDV en voor HRV en diastolische BDV bevatten. Deze files kunnen direct ter visualisatie in *Quattro Pro 4.0* binnengehaald worden met het "import-comma-delimited"-commando. In figuur 5.3 is ter illustratie het correlatiespectrum van een simulatie weergegeven. Het betreft hier een zuiver hypothetische simulatie, waarbij zowel de hartritmevariabiliteit als de systolische bloeddrukvariabiliteit als een sinusvormig signaal met een frequentie van 0.5 Hz beschouwd worden, waarbij de bloeddrukverandering 1/4 golflengte voorloopt op de hartritmeverandering. HRV heeft een amplitude van 6 s en BDV een amplitude van 3 mmHg. Verder is een kleine hoeveelheid random ruis toegevoegd om de berekeningen numeriek stabiel te houden.

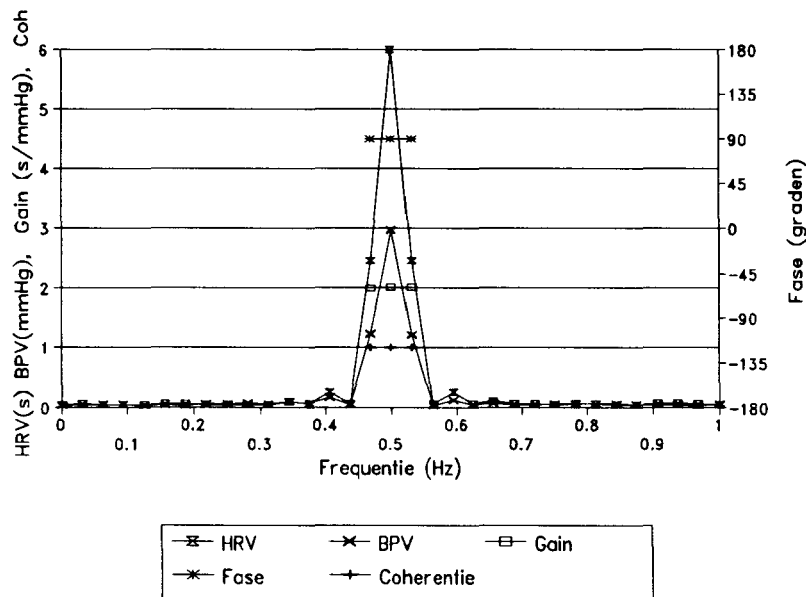


Fig. 5.3: Voorbeeld *QUATTRO.S&R*-uitvoer: simulatie sinussen

In figuur 5.3 zijn de amplitudespectra van HRV en BDV te zien plus de correlatieresultaten voor die punten waar de coherentie groter is dan 0.9. De resultaten zijn zoals verwacht: een gain van 2 s/mmHg bij 0.5 Hz, een coherentie die vrijwel 1 bedraagt rond deze piek en een fase draaiing van  $90^\circ$ . In CorrelaX wordt uitgegaan van de conventie dat een positieve fase inhoudt dat bloeddrukveranderingen voorlopen op hartritmeveranderingen: output volgt de input. Dat komt overeen met het weergegeven van  $-1$  maal de waarde van  $\phi(f_c)$  zoals berekend met behulp van (5.8). Het effect van spectral leakage is duidelijk zichtbaar in de amplitudespectra van figuur 5.3. De hoofdlob bij het gebruikte Parzenvenster bevat 3 datapunten in het frequentiedomein, zoals reeds in paragraaf 3.1.3 werd besproken, waardoor de piek bij 0.5 Hz 3 punten breed is. De zijlobben hebben echter door het gebruik van het Parzenvenster geringe afmetingen, doch zijn wel zichtbaar. In figuur 5.4 is opnieuw het amplitudespectrum van de gesimuleerde bloeddrukvariabiliteit te zien (amplitude = 3 mmHg,  $f = 0.5$  Hz), nu echter berekend zonder gebruik te maken van een Parzenvenster.

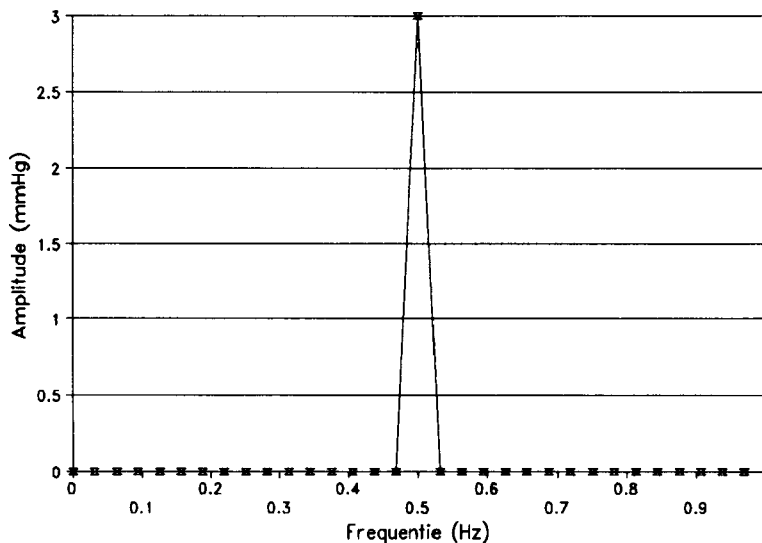


Fig. 5.4: amplitudespectrum voor sinussignaal zonder spectral leakage

Aangezien de Fourierperiode van 32s een veelvoud is van de periode van het signaal (periode = 2s) en de hoofdlob van de sinc-functie die hoort bij het nu gebruikte rechthoekige venster slechts 1 punt breed is, zal er in dit geval geen spectral leakage optreden, waardoor de frequentieresolutie exact gelijk is aan  $1/T=1/32$  Hz. In de praktijk zal correctie voor spectral leakage in HRV en BDV data altijd noodzakelijk zijn. Hierdoor zal er altijd piekverbreeding optreden. Bij het bepalen van frequentiegebieden waarbinnen de coherentie voldoende hoog is moet met deze verlaging van de effectieve frequentieresolutie rekening gehouden worden.



## 6 Resultaten

In dit hoofdstuk komen enkele resultaten van analyses met de in hoofdstuk 5 beschreven correlatietechniek aan de orde. Verder zal er aandacht geschonken worden aan de extractie van fysiologisch interessante parameters als power en power-ratios uit gemeten data en de rol die de spectraalanalyse hierin kan spelen.

### 6.1 Correlatiespectra

#### 6.1.1 Spontane ademhaling

Hieronder volgen de correlatieresultaten van de analyse van 192 s ECG en ABP-sigitaal van een spontaan en regulair ademend kind. Er is hier gebruik gemaakt van 11 halfoverlappende segmenten van 32 s.

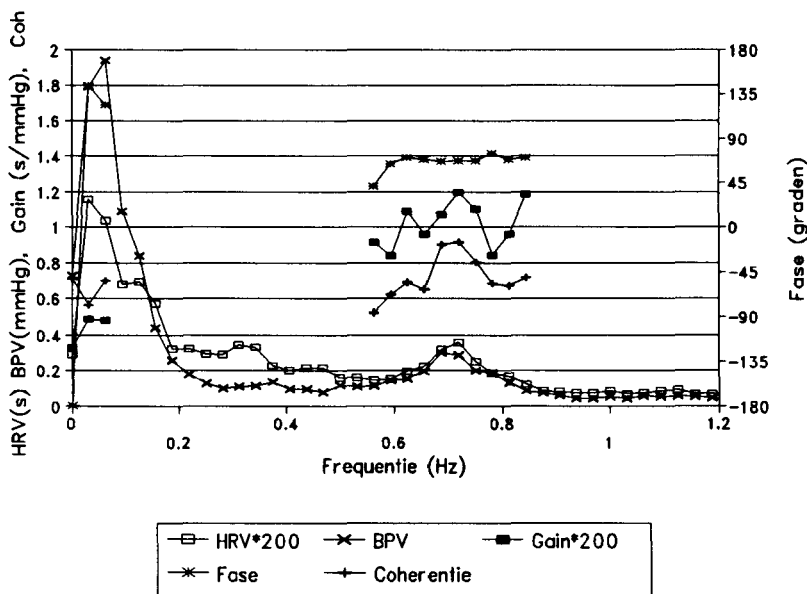


Fig. 6.1: Voorbeeld correlatiespectrum spontaan ademend kind

In figuur 6.1 zijn de amplitudespectra van hartritme- en bloeddrukvariabiliteit te zien (met een relatieve standaarddeviatie van 16%) en tevens de gain, fase en coherentie van de berekende lineaire overdrachtsfunctie voor alle punten waar de coherentie hoger is dan 0.5. Opvallend is dat alleen meetpunten in twee frequentiegebieden aan deze voorwaarde voldoen. Het gaat hier om de laagfrequente variabiliteit onder de 0.1 Hz: de Mayer-golven en de variabiliteit rond de ademhalingsfrequentie (hier rond de 0.72 Hz): de Traube-Hering golven. Deze analyse geeft een goede schatting voor de overdrachtsfunctie in deze frequentiegebieden. Zo geldt voor de overdracht in de ademhalingspiek bijvoorbeeld (let op de schaling van de waarden van HRV en gain in de figuur!):

$$f \in [0.70, 0.73] \text{ Hz} \Rightarrow \text{gain} = (6.0 \pm 0.4) \text{ ms/mmHg} \text{ en } \text{fase} = (67 \pm 4)^\circ$$

In het laagfrequente gebied van de Mayergolven ligt de coherentie behoorlijk lager, hetgeen voor een belangrijk deel te wijten is aan langzame variaties in hartritme en bloeddruk met een golflengte langer dan de FFT-periode van 32s. Deze kunnen niet correct geanalyseerd worden. Hier komt de beperking van de totale recordlengte en daarmee verbonden de lengte van de FFT-periodes tot uiting. Voor het laagfrequente gebied geldt:

$$\begin{aligned}
 f \in [0.0, 15.6] \text{ mHz} &\Rightarrow \text{gain} = (1.6 \pm 0.2) \text{ ms/mmHg, fase} = (-180 \pm 8)^\circ \\
 f \in [15.6, 46.9] \text{ mHz} &\Rightarrow \text{gain} = (2.4 \pm 0.5) \text{ ms/mmHg, fase} = (144 \pm 11)^\circ \\
 f \in [46.9, 78.1] \text{ mHz} &\Rightarrow \text{gain} = (2.4 \pm 0.4) \text{ ms/mmHg, fase} = (124 \pm 9)^\circ
 \end{aligned}$$

Dat de amplitudes in de frequentiebin bij  $f = 0 \text{ Hz}$  niet de waarde nul hebben en significant boven het ruisniveau liggen, ondanks het feit dat van de datasets voor FFT het gemiddelde is afgetrokken, is toe te schrijven aan spectral leakage vanuit de hoge pieken in de twee volgende bins. Deze spectral leakage vervormingen zullen later van grote invloed blijken op de betrouwbaarheid van de schattingen van de totale power in een frequentiegebied (zie paragraaf 6.2.2 en appendix A1).

### 6.1.2 Beademing

Als patiënten niet in staat zijn zelf te ademen, wordt er op de NICU gebruik gemaakt van beademingsapparatuur. De ademhaling wordt in dat geval door het apparaat geregeld bij een instelbare frequentie. Dit heeft, zoals in hoofdstuk 4 reeds ter sprake kwam, invloed op hartritme- en bloeddrukvariabiliteit. Interessant is om ook te onderzoeken wat beademing betekent voor de overdracht tussen HRV en BDV. In figuur 6.2 zijn de resultaten van een beademd kind weergegeven voor systolische bloeddruk en hartritme.

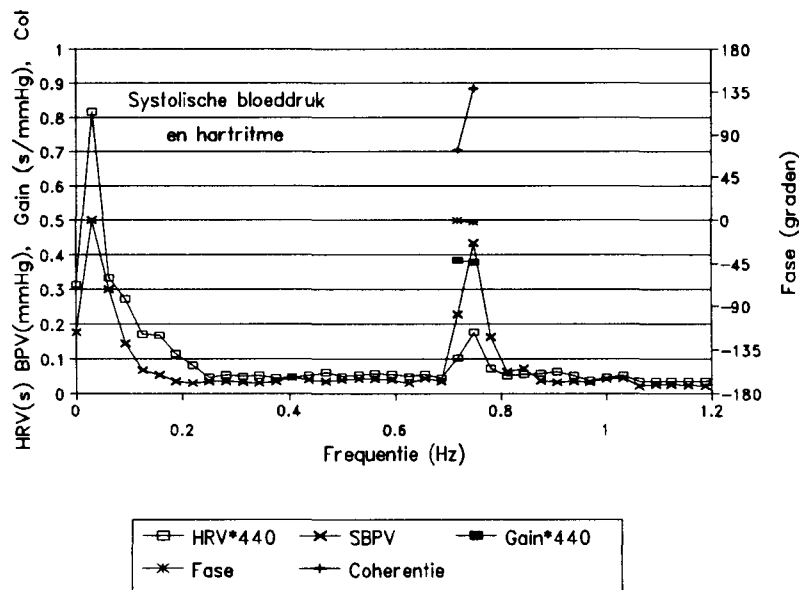


Fig. 6.2: Correlatiespectra beademd kind (systolisch)

De volgende figuur geeft de bijbehorende diastolische spectra:

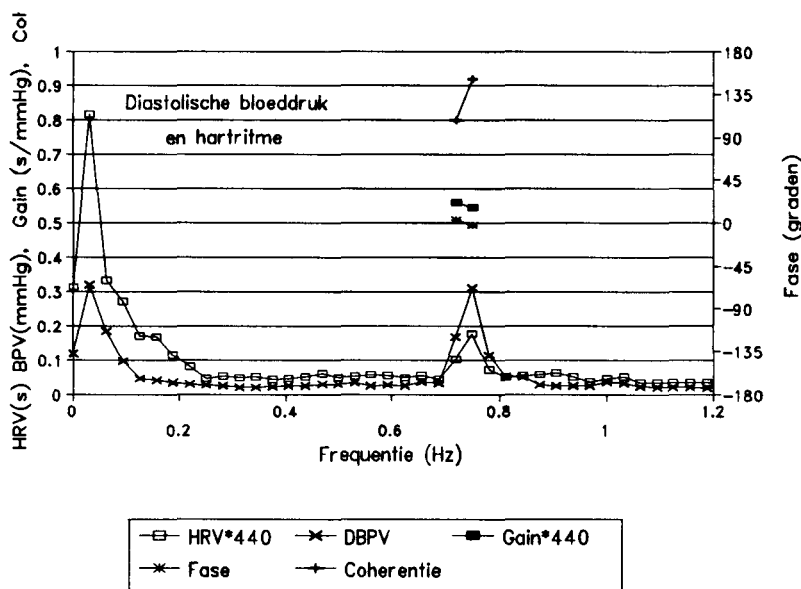


Fig. 6.3: Correlatiespectra beademd kind (diastolisch)

Wat opvalt aan de figuren 6.2 en 6.3 in vergelijking met 6.1, is dat de respiratieband in het geval van beademing aanzienlijk smaller is dan bij spontane ademhaling, hetgeen veroorzaakt wordt door het feit dat bij beademing de ademhalingsfrequentie niet varieert in de tijd, waar dat bij spontaan ademen wel het geval is. Als het systolisch amplitudespectrum met het diastolische wordt vergeleken, dan blijkt de variabiliteit in de diastolen een kleinere amplitude te hebben, zowel in het Traube–Hering als in het Mayer–frequentiegebied. Verder valt op dat de variabiliteit tengevolge van de beademing zich duidelijker boven de ruis aftekent in de bloeddruk dan in het hartritme. In het laagfrequente Mayer–gebied worden geen correlaties gevonden met een coherentie hoger dan 0.7. In vergelijking met de amplitudespectra van een spontaan ademend kind (figuur 6.1) blijken in dit geval ook de amplitudes in dit gebied grofweg een factor drie lager te liggen. Om tot een verklaring voor dergelijke verschillen te komen zullen door de onderzoekers vele factoren waaronder ook medicatie in de beschouwing meegenomen moeten worden.

## 6.2 Power en Power-ratio-schattingen

### 6.2.1 Schattingen in het frequentiedomein

In aansluiting op de vorige paragraaf zal nu gekeken worden naar de analyse van power en power-ratio's. Reeds in hoofdstuk 2 werd vermeld dat de verhouding in de powers van laagfrequente en hoogfrequente variabiliteit een maat is voor de balans tussen sympatische en parasympatische zenuwactiviteit. Het is mogelijk deze zogenaamde LF/HF-ratio's te bepalen uit de amplitudespectra zoals die in de vorige paragrafen gepresenteerd zijn. Daarbij wordt gebruik gemaakt van formule (3.22): de totale power in een bepaald frequentie-interval

dat bestaat uit  $N_f$  frequentiebins, kan berekend worden als de helft van de som van de kwadraten van alle amplitudes in die  $N_f$  frequentiebins. Op deze manier kan eenvoudig de totale power in het HRV of BDV signaal bepaald worden, door  $N_f$  gelijk te kiezen aan het totale aantal frequentiebins, of de power in bijvoorbeeld het ademhalingsgebied door alleen die bins mee te nemen die in dit gebied liggen. Ook de fysiologisch zeer interessante LF/HF-power-ratio kan op deze manier geschat worden.

### 6.2.2 Verstoring door spectral leakage

Een probleem dat een rol gaat spelen bij het bepalen van de absolute power in een bepaald frequentie-interval uit een amplitudespectrum is de vervorming van de spectra door spectral leakage. In paragraaf 3.1.3 werd reeds aangegeven dat het gevolg van het afkappen van een record is dat frequentiecomponenten in het Fourierspectrum doorleken naar naastgelegen frequentiebins. Deze spectrale lek geeft derhalve aanleiding tot een toevoeging van power aan het signaal als op de in de vorige paragraaf beschreven methode de power bepaald wordt. Naast de powerschatting in het frequentiedomein, kan de power in een record van lengte  $T$  ook in het tijddomein bepaald worden (zie (3.22) en (3.15)):

$$P_{tot} [x(t)]_0^T \approx \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} |x_k|^2 = \sigma_x^2 + \mu_x^2 \quad (6.1)$$

met  $x_k$  als gedefinieerd in formule (3.3). Als in het tijddomein de totale power bepaald wordt, is er geen sprake van spectral leakage. Voor een signaal met gemiddelde  $\mu_x = 0$  (wij verwijderen het gemiddelde!, zie hoofdstuk 4) geldt dat de totale power in het signaal gelijk is aan de standaarddeviatie in het kwadraat. De invloed van spectral leakage op de in het frequentiedomein bepaalde powers wordt uitvoerig beschreven in appendix A1. Samenvattend geldt dat er een overschatting van de powers in het frequentiedomein optreedt met een overschattingsfactor 1.33, maar dat deze factor instabiel is en aanzienlijk varieert voor frequenties lager dan  $f = 5/T_{Fourier}$  (zie figuur A1.2 in appendix A1). De overschattingsfactor van 1.33 wordt veroorzaakt door de piekverbreding tengevolge van het gebruikte Parzenvenster en de zijlobben (zie figuur 3.4 en appendix A1). Met name de verbreding van de hoofdlob speelt een grote rol. De instabiliteit onder  $f = 5/T_{Fourier}$  treedt doordat er vervorming optreedt van een piek in het amplitudespectrum als deze minder dan 5 frequentiebins van  $f = 0$  Hz af ligt. Dit alles bemoeilijkt het bepalen van LF/HF-ratio's in aanwezigheid van laagfrequente variabiliteit in de eerste vijf frequentiebins. Mogelijke oplossingen voor deze problemen zouden kunnen zijn: het reeds in het tijddomein wegfilteren van deze variabiliteit of het bepalen van powers in het tijddomein (formule 6.1), wederom gebruikmakend van digitale filters om differentiatie naar verschillende frequentiegebieden mogelijk te maken. Nader onderzoek hiernaar is gewenst (zie ook appendix A2).

Voor het bepalen van de overdrachtsfunctie in het frequentiegebied onder  $f = 5/T_{Fourier}$  is instabiliteit in de overschattingsfactor niet van belang aangezien dan zowel in HRV als in BDV naar dezelfde frequenties, dus met dezelfde overschatting gekeken wordt. Dit zal de waarden van gain en fase niet beïnvloeden. Simulaties met sinusvormige variabiliteit in dit frequentiegebied zijn in overeenstemming gebleken met deze stelling.

# 7 Conclusies, aanbevelingen en Technology Assessment

*Dit laatste hoofdstuk behandelt de conclusies die uit het onderzoek getrokken kunnen worden, bevat enige aanbevelingen voor verder onderzoek en besteedt aandacht aan de waarde van dit onderzoek voor de maatschappij (Technology Assessment).*

## 7.1 Conclusies

### 7.1.1 Wat betreft de variabiliteitsbepaling

Het is gebleken dat de spectraalanalytische methode geschikt is om bloeddruk- en hartritmevariabiliteit te onderzoeken en in de internationale literatuur veelvuldig toegepast en beschreven wordt, zij het dat aan betrouwbaarheid en de invloed van spectral leakage in de literatuur nauwelijks aandacht wordt geschonken. Ook is er geen eenduidige mening over de juiste wijze om het hartritme- en bloeddrukvariabiliteitssignaal in het tijddomein te definiëren. De in dit onderzoek gebruikte methode daartoe kwam in diverse artikelen als meest ideale naar voren ([BER-86], [JAF-94]). De spectraalanalytische methode in het algemeen vereist echter wel dat een compromis gesloten moet worden tussen frequentieresolutie en betrouwbaarheid van de amplitudespectra. Een cruciale rol in deze wordt gespeeld door de totaal beschikbare stationaire en ergodische recordlengte in verhouding tot de Fourierperiode. Bij een bepaalde vaste totale recordlengte, die bij benadering ergodische en Gaussisch verdeelde random data bevat, wordt de standaarddeviatie in de amplitudes bepaald door het aantal halfoverlappende segmenten waarin het gehele record wordt opgedeeld. De frequentieresolutie neemt echter af als het aantal segmenten toeneemt, doordat de lengte per segment dan daalt. De ontwikkelde analyseprogrammatuur laat de gebruiker vrij om voor de Fourierperiode periode een keuze te maken uit 32, 64, 128 of 192 seconden, bij een totale recordlengte die een veelvoud van 32 seconden bedraagt. In de praktijk zal het echter altijd een probleem zijn om ergodische stationaire data te vinden.

### 7.1.2 Wat betreft powerschattingen

Het schatten van powers in variabiliteitssignalen kan zowel in tijd- als frequentiedomein geschieden. Wanneer dit echter in het frequentiedomein gebeurt uit amplitude of powerspectra, dan zal de power in het algemeen overschat worden met een factor  $\approx 1.33$ , tengevolge van spectral leakage. Voor frequentiecomponenten in het zeer laagfrequente gebied tussen  $f = 0$  Hz en  $f = 5/T_{\text{Fourier}}$  geldt dat deze overschattingfactor sterk varieert als functie van de frequentie (zie ook appendix A1). Dit betekent dat componenten in het variabiliteitssignaal met een golflengte langer dan 1/5 van de Fourierperiode, bij powerschattingen voor problemen zorgen.

### 7.1.3 Wat betreft de correlatietechniek

Het is mogelijk gebleken om de lineaire overdrachtsfunctie tussen hartritme- en bloeddrukvariabiliteit met bekende nauwkeurigheid te bepalen. De nauwkeurigheid waarmee de complexe overdrachtsfunctie, die bestaat uit een gain en fasedraaiing, kan worden bepaald, wordt aangegeven door de coherentiefunctie. Deze correlatiecoëfficiënt, die een waarde van 0 to 1 aan kan nemen, is 1 als de overdrachtsfunctie 100% betrouwbaar is en 0 als er totaal



geen sprake is van lineaire correlatie. De standaarddeviaties in gain en fase kunnen uit de coherentie en het aantal halfoverlappende segmenten worden berekend, zodat ook hier het compromis tussen stationaire recordlengte en Fourierperiode een rol speelt. Verder dient hier opgemerkt te worden dat in werkelijkheid de overdracht tussen HRV en BDV verre van lineair zal zijn. De spectraalanalytische correlatietechnieken pretenderen dan ook niet de volledige overdracht te kunnen bepalen, maar zijn wel in staat om in die gebieden waar een linearisatie van de overdrachtsfunctie geoorloofd is, deze met acceptabele nauwkeurigheid uit de gemeten data te extraheren.

## 7.2 Aanbevelingen

### 7.2.1 Wat betreft de variabiliteitsbepaling

Gebleken is dat het algoritme dat sinds jaren gebruikt wordt om de R-toppen in het met 400 Hz bemonsterde ECG- te vinden, niet robuust genoeg is. In bepaalde gevallen gaat het algoritme om onverklaarbare redenen de mist in. Nader onderzoek naar de redenen hiervoor of, wellicht beter nog, de ontwikkeling van een nieuw R-top-detectie algoritme is gewenst.

Het probleem dat er geen stationaire records gemeten kunnen worden met een lengte die voldoende groot is om ook met grote nauwkeurigheid zeer laagfrequente variabiliteit te bepalen, kan wellicht opgelost worden door gebruik te maken van digitale filtering. Door het wegfilteren van hoogfrequente artefacten, bijvoorbeeld door het misinterpreteren van een R-top in het ECG, of door bewegingsartefacten zouden langere records geconstrueerd kunnen worden met daarin alleen de laagfrequente variaties, waaruit deze variabiliteit met acceptabele nauwkeurigheid en frequentieresolutie kan worden bepaald. Appendix A2 geeft een aanzet tot het toepassen van digitale filtering. Ook hier is nader onderzoek gewenst.

### 7.2.2 Wat betreft powerschattingen

Gezien de problemen, veroorzaakt door spectral leakage, die optreden bij het schatten van powers in het frequentiedomein (zie paragraaf 6.2.2 en appendix A1), is het verstandig om de powers in het tijddomein te bepalen. Het gebruik van digitale filters om toch bepaalde frequentiegebieden afzonderlijk te kunnen bestuderen is dan onontkoombaar. Appendix A2 illustreert aan de hand van een voorbeeld hoe een dergelijke techniek geïmplementeerd kan worden, maar is slechts een eerste aanzet. Verdere verdieping in dit onderwerp is noodzakelijk. Totdat een gedegen powerschattingmethode in het tijddomein voorhanden is, zal men zich toch, zij het met enige terughoudendheid, van een powerschatting in het frequentiedomein moeten bedienen. Het is raadzaam daarbij dan voor relatief lange Fourierperiodes te kiezen (langer dan 32 s) om op die manier de interessante laagfrequente variabiliteit voorbij de eerste vijf frequentiebins te krijgen. Deze eerste vijf bins moeten dan niet in de powerberekening meegenomen worden. Bij een Fourierperiode van 64 s ligt de 5 golflengtesgrens bijvoorbeeld op  $f = 0.078125$  Hz. Mayervariaties bij ongeveer 0.1 Hz kunnen dan goed geanalyseerd worden. Een maat voor de betrouwbaarheid van op deze wijze verkregen powerschattingen is de standaarddeviatie.

$$\sigma_{P_{tot}} = \sqrt{\sum_n (A_n \sigma_{A_n})^2} \quad (7.1)$$

### 7.3 Technology Assessment

Het maatschappelijk belang en praktische inzetbaarheid van toegepast onderzoek zoals in dit verslag beschreven wordt, laat zich, mede gezien de klinische omgeving waarbinnen de toepassing plaats vindt, vrij eenvoudig beschrijven. Het verwerven van een groter inzicht in de diverse fysiologische regelmechanismen in het menselijk lichaam, met name in het geval van prematuren, kan van groot belang zijn voor het uiteindelijk verbeteren van de klinische behandelingsmogelijkheden van verschillende ziektebeelden. Verder kan een hartritme- en bloeddrukvariabiliteitsanalyse hulp bieden bij de diagnostiek van afwijkingen. Veranderingen van variabiliteit of afwezigheid van variabiliteit in bepaalde frequentiegebieden zijn aanwijzingen voor veranderde of verminderde zenuwactiviteit. Een fenomeen als hersendood kan bijvoorbeeld in variabiliteitsanalyses vastgesteld worden ([JAF-94]). Ook de invloed van bepaalde medicatie op hartritme- en bloeddrukvariabiliteit kan worden onderzocht. In dit licht bezien is ook de overdrachtsfunctie tussen hartritme- en bloeddrukvariabiliteit het onderzoeken waard. Of het fysiologisch onderzoek naar hartritme- en bloeddrukvariabiliteit binnen het PINO-project, uitgevoerd door de kinderartsen/neonatologen, ook direct klinisch relevante resultaten zal opleveren, moet de toekomst uitwijzen. Het in dit rapport beschreven onderzoek en de daaruit voortgevloede programmatuur lijkt vooralsnog een bruikbaar hulpmiddel om dit te bewerkstelligen.

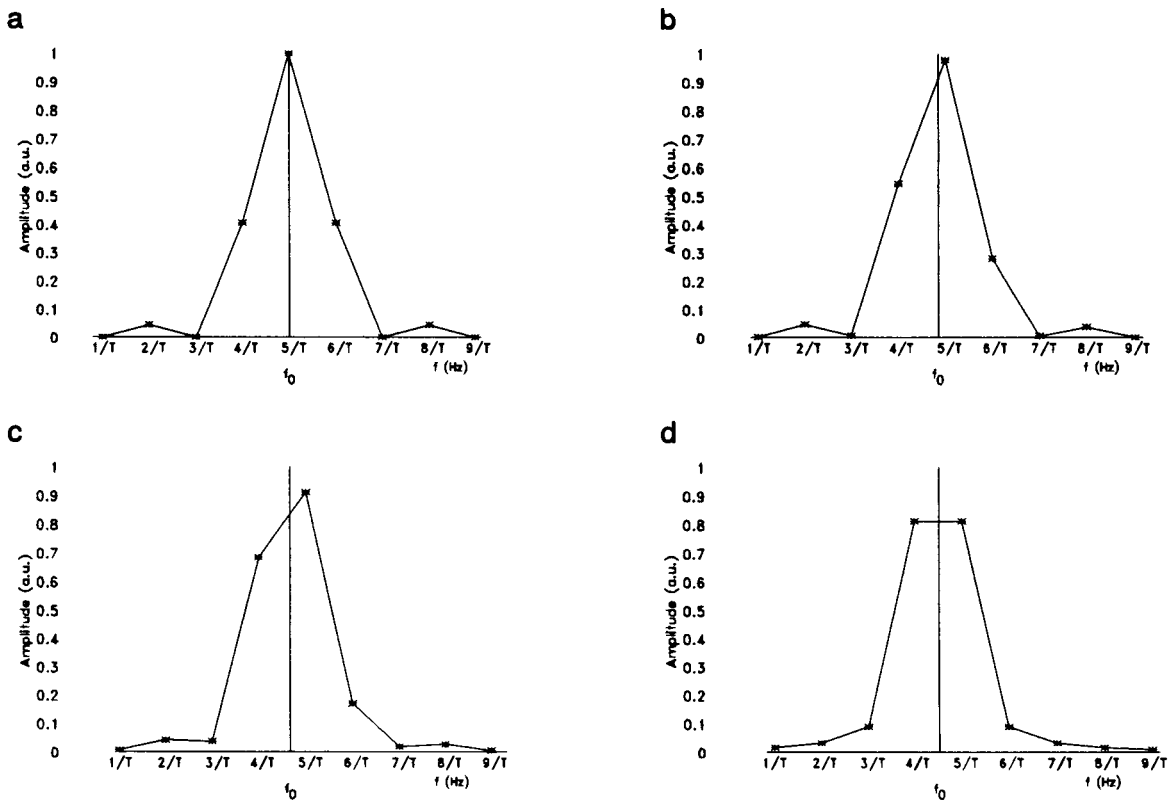
★ ★ ★



# A1 Spectral leakage en powerschattingen

*Deze appendix gaat dieper in op de problemen van spectral leakage tengevolge van het toepassen van eindige recordlengtes en de invloed die dit heeft op de schattingen van power en power-ratio's.*

Gezien het feit dat de frequentieinhoud van de te analyseren signalen dusdanig is dat er, mede gezien de randvoorwaarden van stationariteit, geen record van voldoende lengte gevonden kan worden waarvoor geldt dat alle golflijnen in het signaal precies één of meerdere malen in het record passen, zal er altijd spectral leakage optreden. Om deze lek te beperken wordt er gebruik gemaakt van een driehoekig Parzenvenster (zie paragraaf 3.2.3). In hoofdstuk 6 is reeds vermeld dat de spectrale lek de schattingen van power uit het amplitudespectrum verstoort. Onderstaande figuren illustreren dit fenomeen. Er is steeds sprake van een frequentiecomponent bij  $f = f_0$  Hz, met een amplitude gelijk aan 1, waarbij  $f_0$  steeds anders gesitueerd is ten opzichte van de bemonsteringspunten in het frequentiedomein. De kruisjes geven een deel van het bemonsterde spectrum, beïnvloed door spectral leakage, weer.



*Fig. A1.1 a) t/m d): invloed van spectral leakage in verschillende situaties:  
a)  $f_0 = 5/T$ , b)  $f_0 = 29/(6T)$ , c)  $f_0 = 14/(3T)$ , d)  $f_0 = 9/(2T)$*

In de figuren A1.1 a t/m d is duidelijk zichtbaar dat de vorm van het geschatte spectrum verandert als functie van de positie van een bepaalde frequentiecomponent ten opzichte van de samplepunten in het frequentiedomein. Bij de interpretatie van de spectra moet hier terdege rekening mee gehouden worden. De power, geïntegreerd over de gehele piek (formule 3.22), is wel constant. Uit simulaties bleek dat de aldus berekende power consequent een factor ongeveer gelijk aan 1.33 groter is dan de werkelijke power in het signaal, bepaald in het tijddomein. In bovenstaande gesimuleerde voorbeelden, waar de totale power in het signaal gelijk is aan  $1/2$ , geeft de powerschatting in het frequentiedomein voor alle vier de voorbeelden een power gelijk aan  $1.33/2 = 0.68$ . Tengevolge van spectral leakage zal de totale power in het signaal in het frequentiedomein dus met een factor van ongeveer 1.33 overschat worden. Deze overschatting wordt met name veroorzaakt door de verbreding van de hoofdpiek in het spectrum tengevolge van het gebruik van het Parzenvenster (zie ook de figuren 3.4/5) en paragraaf 3.1.3).

In sommige gevallen echter blijkt de overschattingsfactor een waarde te hebben die significant afwijkend is van 1.33. Onderzoek met behulp van simulaties van signalen met daarin slechts 1 sinus-component heeft aangetoond dat deze extra verstoring veroorzaakt wordt door vervorming in het laagfrequente gebied, waarvoor geldt dat er minder dan vijf golflengtes van het signaal in de Fourierperiode passen. Figuur A1.2 illustreert dit fenomeen. In het gebied waar geldt dat de periode van het signaal groter is dan vijf maal de Fourierperiode, treden instabiliteiten in de overschatting van de power in het frequentiedomein ten opzichte van die in het tijddomein op. Dit effect wordt naar alle waarschijnlijkheid veroorzaakt door de vervorming van de door spectral leakage verbrede piek nabij 0 Hz. Een deel van deze piek valt soms weg links van 0 Hz of wordt vervormd weergegeven. Als de piek voldoende vrijligt van de 0 Hz, dat wil zeggen dat de significant hoge zijlobben niet meer links van 0 Hz terecht komen, dan wordt de situatie stabiel en wordt de overschattingsfactor van bij benadering 1.33 gevonden.

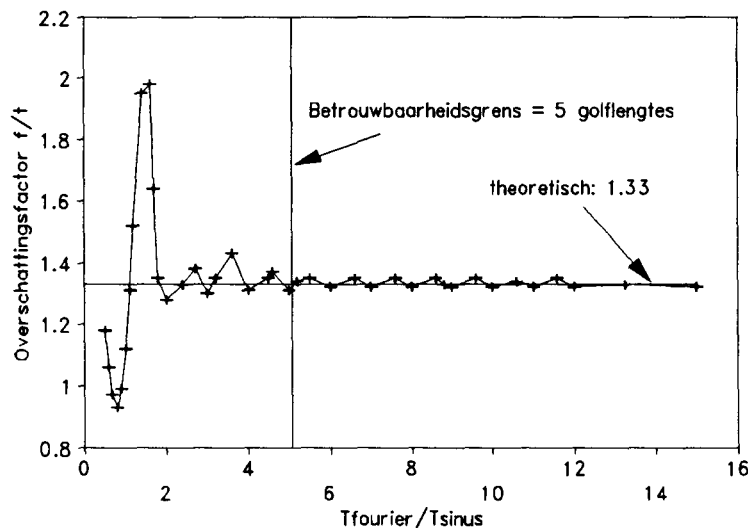


Fig. A1.2: Afwijking power bepaald in  $f$ -domein

Figuur A1.2 maakt duidelijk dat het bepalen van absolute powers in het signaal uit de eerste vijf frequentiebins niet betrouwbaar is. Ook het bepalen van de LF/HF-ratio is om deze reden niet goed mogelijk als het LF-gebied de eerste vijf bins bevat. Een oplossing voor dit probleem is het filteren van het tijddiscrete signaal alvorens tot Fourieranalyse over te gaan. Frequentiecomponenten onder  $f = 5/T_{\text{Fourier}}$  moeten dan worden weggefilterd. De absolute ligging van deze grens kan beïnvloed worden door de lengte van de Fourierperiode te variëren, dit alles vanzelfsprekend wel weer in samenhang met veranderingen in frequentieresolutie en betrouwbaarheid van de amplitudespectra (zie paragraaf 3.2.5).

Bij het schatten van power-ratio's speelt de spectral leakage verder nog een rol bij het afbakenen van de grenzen van LF en HF gebieden. De grenzen moeten zo gekozen worden dat er binnen beide gebieden zo min mogelijk invloed is van spectral leakage vanuit frequentiebins net buiten de beschouwde gebieden.

Concluderend kan gesteld worden dat het fenomeen spectral leakage de bepaling van powers in het frequentiedomein aanzienlijk verstoort:

- De absolute waarde van de power wordt met een factor ongeveer gelijk aan 1.33 overschat,
- Er treden instabiliteiten op in de overschattingsfactor voor componenten met een frequentie kleiner dan  $f = 5/T_{\text{Fourier}}$

Nauwkeurigere schattingen van powers en power-ratio's kunnen beter in het tijddomein geschieden (zie formule (3.22)), waarbij digitale filtering noodzakelijk is als de power in een specifiek frequentiegebied bepaald moet worden. Nader onderzoek in deze, met name naar het soort filter en de geschikte frequentie-grenzen, is gewenst.



## A2 Digitale filtering in het tijddomein

Deze appendix behoort bij hoofdstuk 7 en geeft een aanzet tot verder onderzoek. Er wordt gekeken naar digitale filtering in het tijddomein om zo analyses van specifieke frequentiegebieden mogelijk te maken zonder verstoring door spectral leakage.

### A2.1 Inleiding: Digitale filtering

Over digitale filtering zijn hele boekenkasten vol geschreven. Het ontwerpen van digitale filters met hele specifieke amplitude- en fasekarakteristieken in het frequentiedomein is een vak apart ([ANT-93], [BLA-88], [END-87]). Deze appendix pretendeert niet een uitvoerige behandeling te zijn van het concept digitale filtering, maar moet gezien worden als een aanzet tot het inslaan van een nieuw onderzoekspad.

Grofweg kunnen digitale filters worden onderverdeeld in twee groepen: *Recursieve Filters (RF)* en *Niet-Recursieve Filters (NRF)*. Uitgaande van een signaal  $x(t)$  dat na filtering overgaat in  $y(t)$  geldt voor een recursief filter:

$$y(t_n) = \sum_{i=0}^N a_i x(t_n - i\Delta t) - \sum_{i=1}^N b_i y(t_n - i\Delta t) \quad (\text{A2.1})$$

ofwel:

$$y_n = \sum_{i=0}^N a_i x_{n-i} - \sum_{i=1}^N b_i y_{n-i} \quad (\text{A2.2})$$

Voor een niet-recursief filter geldt dat alle  $b_i$ 's gelijk zijn aan nul.

Bij het ontwerpen en analyseren van filters wordt vaak gebruik gemaakt van de *z-transformatie*:

$$F(z) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} f_n z^{-n} \quad (\text{A2.3})$$

Met behulp van deze transformatie kan de *overdrachtsfunctie*  $H(z)$  van een digitaal filter geschreven worden als:

$$H(z) \equiv \frac{Y(z)}{X(z)} = \frac{\sum_{i=0}^N a_i z^{N-i}}{z^N + \sum_{i=1}^N b_i z^{N-i}} = \frac{H_0 \prod_{i=1}^N (z - z_i)}{\prod_{i=1}^N (z - p_i)^{m_i}} \quad (\text{A2.4})$$



Hierin zijn  $z_i$  de nulpunten en  $p_i$  de polen van het filter, waarbij  $m_i$  de multipliciteit van pool  $i$  aangeeft en  $N$  de orde van het filter. De ligging van de polen en nulpunten in het  $z$ -vlak bepaalt de amplitude en fasekarakteristiek van het filter in het frequentiedomein. In dit onderzoek is gebruik gemaakt van het computerprogramma *The Digital Filter Analyzer* van D. Blandford [BLA-88] om uitgaande van een gedefinieerd ideaal filter een optimale fit bepaald bij een bepaalde opgegeven filterorde. Uit de uitvoer van het programma kunnen eenvoudig de coëfficiënten  $a_i$  en  $b_i$  uit formule (A2.1) bepaald worden, waarna het filter, bijvoorbeeld een Pascal-programma, geïmplementeerd kan worden. Voorlopig is alleen gekeken naar niet-recursieve filters (alleen nulpunten en geen polen in het  $z$ -vlak, alle  $b$ 's zijn nul). Dit type filter kan eenvoudig met een lineaire fasekarakteristiek ontworpen worden. Dat is veel moeilijker voor een recursief filter, dat echter een bepaalde ideale amplitudekarakteristiek bij een lagere orde beter kan benaderen.

## A2.2 Een voorbeeld

Onderstaande figuur geeft de amplitudekarakteristiek van een 20<sup>o</sup> orde niet-recursief laagdoorlaatfilter:

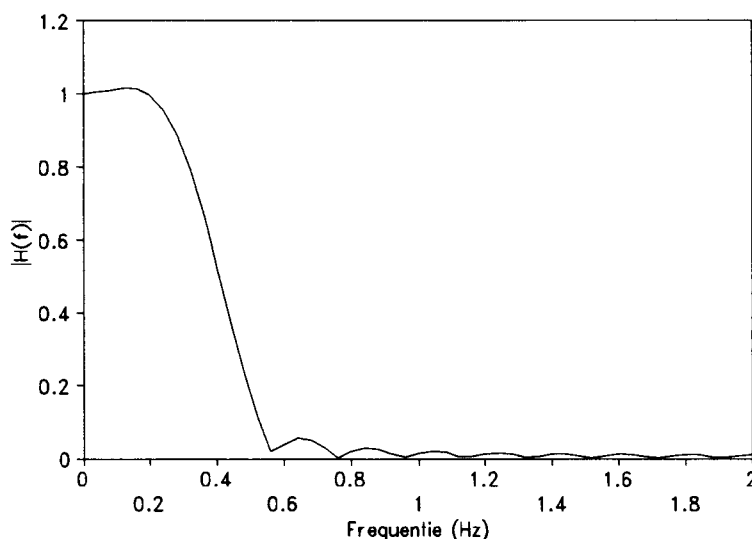
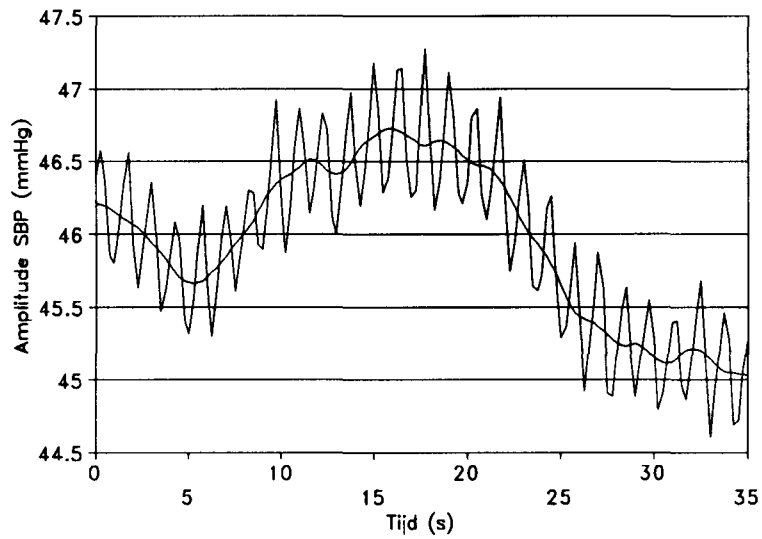
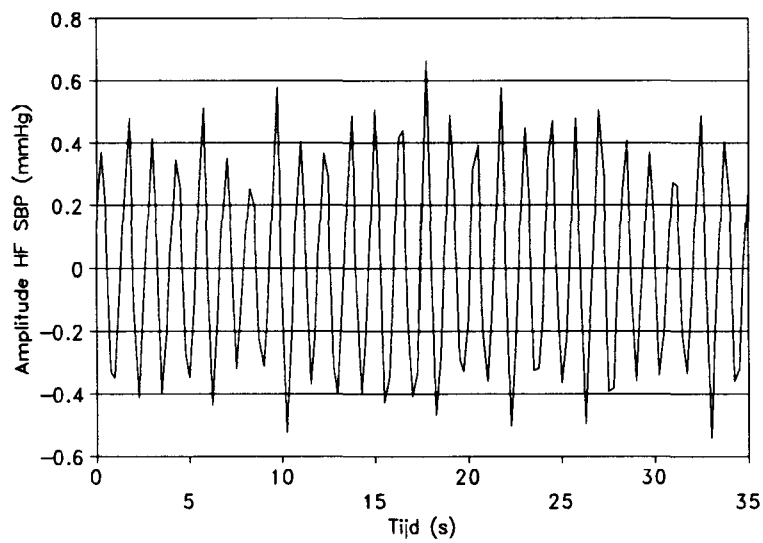


Fig. A2.1: Amplitudekarakteristiek 20 punts NR-filter

Met behulp van het filter in figuur A2.1 is een met 4 Hz hersampled systolisch slag-op-slag bloeddrukvariabiliteitssignaal, van een kind dat beademd werd met 0.75 Hz, gefilterd. In figuur A2.2 is hiervan het resultaat te zien. U ziet het oorspronkelijke signaal met daardoorheen het gefilterde. Duidelijk is zichtbaar dat de hoge frequentiecomponenten, deze zijn voornamelijk veroorzaakt door de ademhaling, in het gefilterde signaal ontbreken. Wanneer beide signalen van elkaar afgetrokken worden, blijven juist alleen deze componenten over, zoals in figuur A2.3 te zien is. Het volledige amplitudespectrum van deze bloeddrukregistratie is te vinden in hoofdstuk 6, figuur 6.3.



*Fig. A2.2: Gefilterd en origineel bloeddruksignaal*



*Fig. A2.3: Verschil gefilterd en origineel signaal*

Op zowel het laagfrequente (LF) signaal in figuur A2.2, als op het hoogfrequente (HF) signaal in A2.3 kan nu een berekening van de power in het tijddomein (formule (3.22)) worden uitgevoerd, zonder nadelige invloed van spectral leakage (zie appendix 1). De kunst is hier alleen om een zo ideaal mogelijk filter te ontwikkelen, dat in tegenstelling tot het hier gebruikte filter, een nauwkeurig bepaalde afkapfrequentie en lage zijlobben in de stop band heeft. Aangezien voor het schatten van powers de fase-informatie in de signalen niet van belang is, kan hiervoor waarschijnlijk beter gebruik worden gemaakt van een recursief filter, maar zoals reeds gezegd zal nader onderzoek dat moeten uitwijzen.

### A2.3 Powerschattingen in het tijddomein

Ter illustratie van de voordelen van een schatting van powers in het tijddomein boven een schatting in het frequentiedomein, is een simulatie uitgevoerd. Er is uitgegaan van een geconstrueerd variabiliteitssignaal dat twee gesuperponeerde frequentiecomponenten (sinussen) bevat. Een component met amplitude 3 en frequentie  $f_0 = 0.05 \text{ Hz}$  en een component met amplitude 5 en frequentie  $f_1 = 0.75 \text{ Hz}$ . Figuur A2.4 geeft het amplitudespectrum van deze simulatie weer:

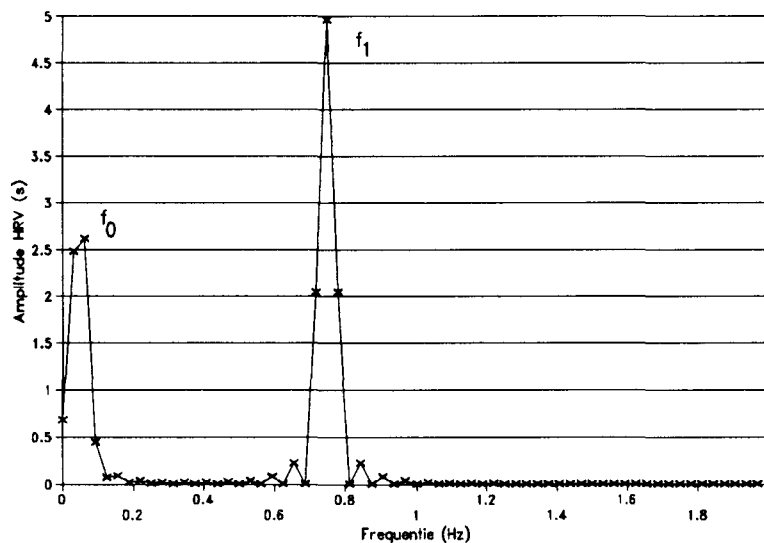


Fig. A2.4: Amplitudespectrum simulatie 2 sinussen

Duidelijk is in figuur A2.4 te zien dat beide pieken vervormd zijn door spectral leakage (zie ook appendix 1). We leggen de grens tussen HF en LF gebied op  $f = 0.3 \text{ Hz}$ . Zowel in het tijddomein, door filtering met behulp van het filter uit figuur A2.1, als in het frequentiedomein, uit het spectrum in figuur A2.3, zijn de powers in het HF en LF gebied bepaald. De resultaten zijn in tabel TA2.1 weergegeven.

	LF Power ( $f < 0.3$ Hz)	HF Power ( $f > 0.3$ Hz)	LF/HF Ratio
Theoretische waarde	4.5	12.5	0.36
Bepaling in f-domein	6.8	16.5	0.41
Bepaling in t-domein	4.5	12.7	0.36

*Tabel TA2.1: powerschattingen in tijd- en frequentiedomein en hun theoretische waarde*

Wat direct opvalt, is dat hier de powerschatting in het tijddomein, gebruikmakend van digitale filtering, zowel voor de absolute powers als voor de power-ratio's resultaten geeft die dichter bij de theoretische verwachtingen liggen. De afwijkingen in het frequentiedomein worden veroorzaakt door vervormingen tengevolge van spectral leakage (zie appendix 1). Voor powerschattingen gaat in dit geval de voorkeur dus uit naar bepaling in het tijddomein. Om echte hartritme- en bloeddrukvariabiliteitssignalen op deze manier te kunnen analyseren, zullen, zoals reeds in de voorgaande paragraaf werd opgemerkt, betere digitale filters nodig zijn.



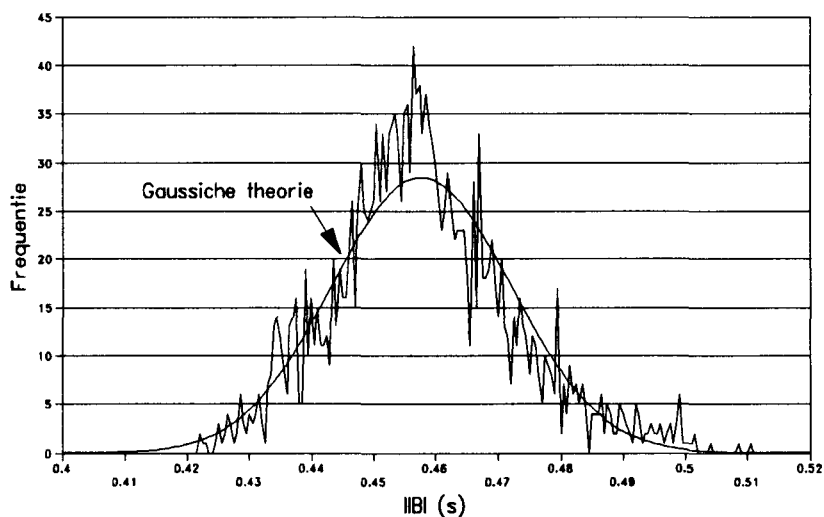
## A3 Gaussische verdeling variabiliteitsdata

In deze appendix vindt U ter illustratie van de Gaussische frequentieverdeling van de in dit onderzoek geanalyseerde hartritme- en bloeddrukvariabiliteitsdata een drietal frequentieverdelingen met daarbij de bijbehorende theoretische Gaussische curven.

Onderstaande figuur A3.1 geeft de frequentieverdeling van 512 seconden hartritmevariabiliteits signaal van een spontaan ademend kind, vlak na hersampling:

Frequentieverdeling IBI's  
512 s herbemonsterde HRV data

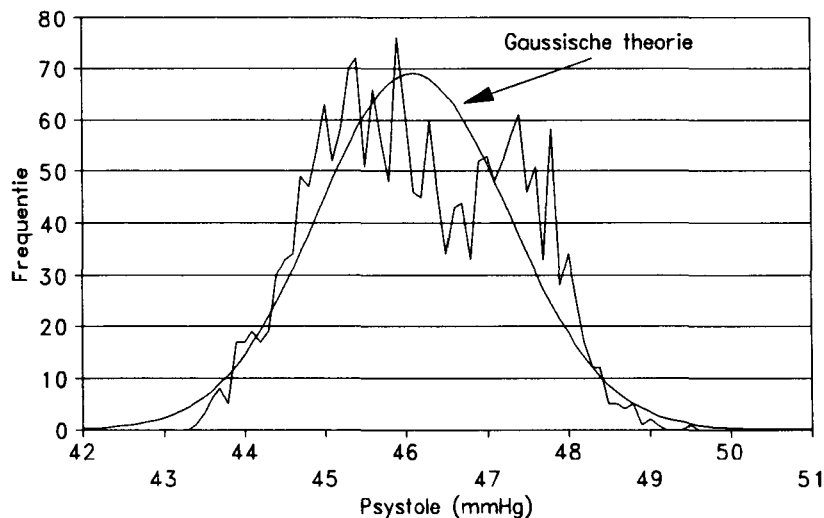
Fig. A3.1



In figuur A3.2 is de bijbehorende verdeling voor het systolisch bloeddrukvariabiliteits signaal te zien:

Frequentie-verdeling Systolen  
512 s herbemonsterde BDV data

Fig. A3.2



Figuur A3.3 geeft het bijbehorende diastolische variabiliteitssignaal met Gaussische fit weer:

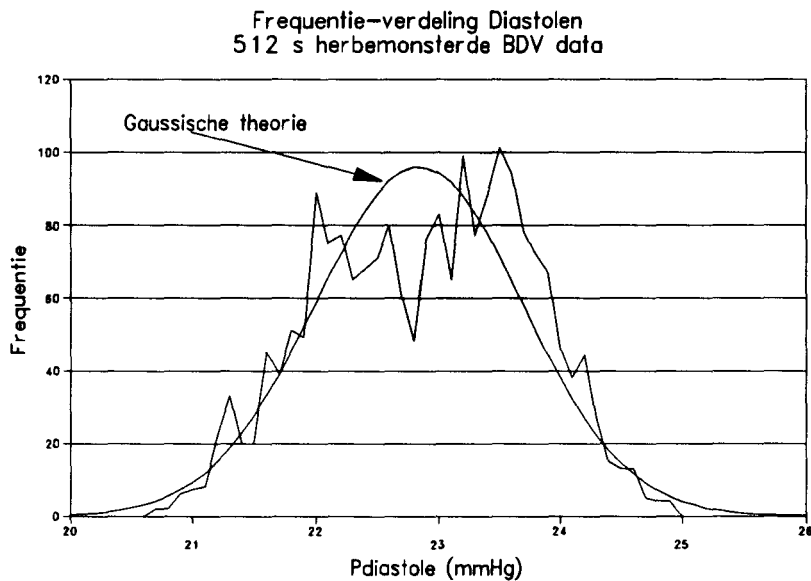


Fig. A3.3: frequentieverdeling diastolische BDV

Alle drie de verdelingen benaderen de Gaussische verdeling. Afwijkingen van deze verdeling worden veroorzaakt door het feit dat de data niet volledig ergodisch is. De aanwezigheid van variabiliteit significant groter dan die tengevolge van statistische ruis bij bepaalde frequenties (Mayergolven en Traube-Hering-golven) verstoort de ergodiciteit. In dit verband kunnen we hier met [BIN-67] spreken van ergodische Gaussisch verdeelde *ruisachtige random data* met daarop gesuperponeerd bepaalde *signaalachtige* componenten.

Wij beschouwen de tijddiscrete signalen in dit onderzoek als bij benadering ergodische Gaussisch verdeelde random data. Hierin volgen wij onder andere [VOO-92]. Dat dit niet geheel correct is blijkt ondermeer uit de figuren A3.1/2/3, maar de benadering is wel acceptabel.

---

## Literatuur en referenties

- [ANT-93] Antoniou, A., *Digital Filters, Analysis, Design and Applications*. Second edition. McGraw-Hill International Editions, Singapore, 1993.
- [BAR-96] Bartels, L.W., *HRV en Mayer gereviseerd, van golfdata tot amplitudespectrum*. Tussentijds verslag afstudeeronderzoek TUE. Afdeling klinische fysica St. Joseph Ziekenhuis Veldhoven, augustus 1996.
- [BEN-86] Bendat, J.S. & Piersol, A.G., *Random data, analysis and measurement procedures*. John Wiley & Sons, New York, 1986.
- [BER-86] Berger, R.D. et al., *An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability*. Artikel in: IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. BME-33, No.9, September 1986.
- [BER-94] Bernards en Bouwman, *Fysiologie van de mens*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Zaventem, 1994.
- [BIN-67] Bingham, C., *Modern Techniques of Power Spectrum Estimation*. Artikel in: IEEE Transactions on audio and electroacoustics, vol. Au-15, no.2, juni 1967. Te vinden in [CHI-78].
- [BLA-88] Blandford, D.K., *The Digital Filter Analyzer*. Addison-Wesley Publishing Company, 1988.
- [BOE-83] Boer, R.W. de et al., *Beat-to-beat variability of heart interval and blood pressure*. Artikel in: Automedica, Vol. 4, pp. 217-222, 1983.
- [BOE-84] Boer, R.W. de et al., *Comparing spectra of a series of point events particularly for heart rate variability data*. Artikel in: IEEE Transactions on Biomedical engineering, vol. BME-31, No.4, April 1984.
- [BOE-85/1] Boer, R.W. de et al., *Spectrum of a series of point events, generated by the integral pulse frequency modulation model*. Artikel in: Medical & Biological Engineering & Computing, 1985, 23, pp. 138-142.
- [BOE-85/2] Boer, R.W. de, *Beat-to-beat blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in man: physiological relationships, analysis techniques and a simple model*. Proefschrift Universiteit van Amsterdam, 1985.
- [BRI-74] Brigham, E.O., *The Fast Fourier Transform*. Prentice Hall, 1974.



- [BRI-88] Brigham, E.O., *The Fast Fourier Transform and its applications*. Prentice Hall, 1988.
- [CHI-78] Childers, D.G., *Modern Spectrum Analysis*. IEEE Press, New York, 1978.
- [DUN-94] Duntemann, J., *Programmeren in Borland Pascal*. Academic Service, Schoonhoven, 1994.
- [END-87] Enden, A.W.M. van den & Verhoeckx, N.A.M., *Digitale Signaalbewerking*. Delta Press BV, Amerongen, 1987.
- [HUL-95] Hulten P. van, *Ontwikkeling van een schakelpaneel voor een data-acquisitiesysteem*. Stageverslag Hogeschool Eindhoven, 1995.
- [JAF-94] Jaffe, R.S. et al. *Constructing a heart-rate variability analysis system*. Artikel in: Journal of Clinical Monitoring, 1994, Vol.10 p.45-58.
- [JEN-68] Jenkins, G.M. & Watts, D.G., *Spectral analysis and its applications*. Holden-Day, San Fransisco, 1968.
- [MAL-95] Malik, M., *Heart Rate Variability*. Futura Publ. Company, 1995.
- [MLL-95] Malliani, A. et al., *Power spectral analysis of heart rate variability and baroreflex gain*. Artikel in: Clinical Science 1995, vol. 89, p.555-556.
- [MUN-94] Munck, P. de, *Cardiovasculaire variabiliteit bij pasgeborenen*. Afstudeerverslag Technische Universiteit Eindhoven, 1994 NF/KFM 94-02.
- [PAR-67] Parzen, E., *Time series analysis papers*. Holden-Day, San Fransisco, 1967.
- [PRE-88] Press, W.H. et al. *Numerical Recipes, The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, 1988.
- [ROM-87] Rompelman, O. *Hartritmevariabiliteit, meting, verwerking, interpretatie*. Proefschrift Technische Universiteit Delft, 1987.
- [STO-96] Stoorvogel, H.P., *Meting van arteriële bloeddrukvariabiliteit bij pasgeborenen*. Afstudeerverslag Technische Universiteit Eindhoven, 1996 NF/KFM 96-01 AV.
- [VOO-92] Voorde, B. ten, *Modeling the Baroreflex, a systems analysis approach*. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, 1992.
-

- [WEL-67] Welch, P.D., *The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms*. Artikel in IEEE Transactions on audio and electroacoustics, vol. Au-15, no. 2, juni 1967. Te vinden in [CHI-78].
- [ZEE-91] Zee, P. van der, *De Turbo Pascal 6.0 programmeergids*. Addison-Wesley Publ. Comp., 1991.