

**KLIINISESTÄ KUORMITUSKOKEESTA MÄÄRITETTÄVIEN
ENNUSTEMARKKEREIDEN TOISTETTAVUUS**

Saara Koivulahti

Syventävien opintojen tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen Yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/Kliininen fysiologia

Joulukuu 2018

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

KOIVULAHTI, SAARA: Kliinisestä kuormituskokeesta määritettävien ennustemarkkereiden toistettavuus

Opinnäytetutkielma, 30 sivua

Tutkielman ohjaajat: professori Tomi Laitinen, LL Tiiu Kukkasjärvi

Joulukuu 2018

Asiasanat: kliininen kuormituskoe, polkupyöraergometria, ennustemarkkeri, toistettavuus

Tausta: Kliininen kuormituskoe on kokonaisvaltainen tutkimusmenetelmä tutkittaessa kardiorespiatorista suorituskykyä, ja sitä käytetäänkin monien sydänsairauksien diagnostiikassa ja ennusteen arvioinnissa. Maksimaalisen kuormituksen aiheuttama luurankoli hasten lisääntynyt metabolia saa aikaan syketaajuus-, hengitys- ja verenpainevasteiden muutoksia. Nämä fysiologiset muutokset tuottavat kardiorespiatorista vastetta ja suorituskykyä kuvaavia parametreja. Kuormituskokeen aikana mitatusta rasisus-EKG:sta voidaan muodostaa vektorikardiografia-analyysissä sydämen sähköistä toimintaa kuvaavia parametreja. Näitä parametreja voidaan käyttää sydäntapahtumien ennustemarkkereina. Parametrien toistettavuuden tutkiminen ja luotettavuuden takaaminen parantaa niiden käyttöä ennustemarkkereina tulevissa tutkimuksissa.

Tutkimuksen tarkoitus: Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, ovatko kliinisestä kuormituskokeesta saatavat ennustemarkkereina käytettävät parametrit toistettavia kolmelta suorituskerralta.

Aineisto ja menetelmät: Tutkimusaineisto koostui 10 terveestä Kuopion yliopistollisen sairaalan Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön henkilökunnan jäsenestä. Koehenkilöt suorittivat kliinisen kuormituskokeen polkupyöraergometrialaitteistolla kolme kertaa, ja samanaikaisesti mitattiin rasisus-EKG. Kuormituskokeet suoritettiin erillisinä päivinä lokakuun 2009 ja elokuun 2010 välisenä aikana. Parametrit poimittiin kuormituskoeaineistosta ja tarvittaessa laskettiin. Vektorikardiografiset parametrit tuotettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan kehittämällä puoliautomaattisella vektorikardiografia-analyysityökalulla. Tulokset saatiin Excel- taulukkona, ja toistettavuutta analysoitiin SPSS-ohjelmalla sisäkorrelaatiokertoimella (ICC) ja Cronbach's Alpha -arvolla (α).

Tulokset: Kliinisestä kuormituskokeesta saatavien parametrien toistettavuus oli merkittävä (ICC > 0,81, α > 0,82) lukuun ottamatta leposykettä (ICC = 0,619, α = 0,609). Parametrit soveltuvat toistettavuutensa puolesta käytettäväksi populaatiotason tutkimuksessa, ja suurin osa myös kliinisessä tutkimustyössä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

KOIVULAHTI, SAARA: Reproducibility of the prediction markers from the clinical exercise test
Thesis, 30 pages

Tutors: professor Tomi Laitinen, LL Tiiu Kukkasjärvi
December 2018

Keywords: clinical exercise test, cycle ergometry, prediction marker, reproducibility

Background: The clinical exercise test is a comprehensive research method examining cardiorespiratory performance, and it is used to diagnose and make prognosis of heart diseases. Maximal stress increases the metabolism of the skeletal muscles which changes the heart rate, ventilation and blood pressure. These physiological changes produce variables which describe cardiorespiratory responses and exercise capacity. The ECG recorded during clinical exercise test can be analyzed with vectorcardiography to produce variables which describe heart's electrical activity. These variables can be used as markers which predict cardiac events. Researching the reproducibility and reliability of variables improves their use as prediction markers in future studies.

Objective: The aim of this study was to test the reproducibility of the clinical exercise test variables used as prediction markers on three cycling sessions.

Methods: The population of the study consisted of 10 healthy staff members of Kuopio University Hospital Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine. The subjects performed the clinical exercise test by cycle ergometry three times, and the ECG was also measured during the test. The tests took place on separate days between October 2009 and August 2010. The variables were collected from the exercise test data and were calculated if needed. The vectorcardiography variables were produced by the vectorcardiography analyzing method developed at Kuopio University Hospital. The results were received in Excel-table, and the reproducibility was analyzed using the SPSS with the intraclass correlation of coefficient (ICC) and Cronbach's Alpha -value (α).

Results: Reproducibility of the clinical exercise test variables was significant ($ICC > 0,81$, $\alpha > 0,82$) except the resting heart rate ($ICC = 0,619$, $\alpha = 0,609$). The variables can be used to compare groups in population studies. Most of the variables can be used in clinical application.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
2 TEOREETTINEN TAUSTA	2
2.1 Kliininen kuormituskoe	2
2.1.1 Polkupyöräergometria.....	3
2.2 Kuormituksen aikaiset fysiologiset muutokset	4
2.2.1 Sydän- ja verisuonijärjestelmä.....	4
2.2.2 Hengitys.....	5
2.3 Sydämen sähköinen toiminta.....	5
2.4 Elektrokardiografia.....	7
2.5 Vektorikardiografia	9
2.6 Kliinisen kuormituskokeen ja vektorikardiografia-analyysin parametrit	10
3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	12
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	13
4.1 Koehenkilöt	13
4.2 Tutkimuksen toteutus	13
4.3 Tutkittavien parametrien kerääminen kuormituskoeaineistosta	14
4.4 Tilastollinen käsittely	14
5 TULOKSET.....	16
6 POHDINTA	22
7 JOHTOPÄÄTÖKSET	25
Lähteet.....	26

1 JOHDANTO

Kliinisen kuormituskokeen avulla arvioidaan potilaan suorituskykyä, syketaajuus- ja verenpainevas-teita^{3,6}. Samanaikaisesti sydämen sähköistä toimintaa voidaan rekisteröidä elektrokardiografian (myöhemmin EKG) avulla. EKG:aa voidaan analysoida perinteisten menetelmien lisäksi myös vek-torikardiografian muodossa, jolloin sydämen sähköisiä tapahtumia kuvataan eri ajanhetkillä vallitse-van sydänvektorin avulla^{26,27,30}. Kliinisestä kuormituskokeesta saadaan suorituskyvystä, syketaajuus- ja verenpainevas-teiden muutoksista sekä vektorikardiografia-analyysistä useita parametreja, joita on mahdollista käyttää sydänsairauksien ennustemerkkeinä.

Parametreja voidaan käyttää itsenäisinä ennustemerkkeinä, mutta myös yhdessä ennusteen tarkkuu-den parantamiseksi^{3,5}. Aiemmissa tutkimuksissa joidenkin kliinisestä kuormituskokeesta saatavien parametrien on havaittu olevan jopa vahvempia sydäntapahtumia^{3,13} ja kuoleman vaaraa^{12,23,24} osoit-tavia ennustemerkkeita kuin perinteiset sydänsairauksien riskitekijät. Perinteisten riskitekijöiden huomioimisen on kuitenkin havaittu lisäävän kuormituskoeparametrien ja sydäntapahtumien välistä yhteyttä¹⁸.

Tämän lääketieteen syventävien opintojen opinnäytetyön tarkoituksena on tutkia kliinisestä kuormi-tuskokeesta saatavien parametrien toistettavuutta terveiden koehenkilöiden aineistossa.

2 TEOREETTINEN TAUSTA

Tässä luvussa käsitellään kliinisen kuormituskokeen ja polkupyöraergometrian yleisiä piirteitä, sydämen sähköistä toimintaa ja sitä kuvaavia menetelmiä sekä kuormituksesta aiheutuvia fysiologisia muutoksia. Lisäksi esitellään kliinisestä kuormituskokeesta saatavia parametreja ennustemerkityksineen.

2.1 Kliininen kuormituskoe

Kliininen kuormituskoe on vakioidulla menetelmällä suoritettava laboratoriotutkimus⁶, joka kuormittaa asteittain verenkierto-, hengitys- ja liikuntaelimistöä sekä energia-aineenvaihduntaa¹. Kliinisten kuormituskokeiden peruskulku on sama, mutta käytettävät kuormitusmallit voivat vaihdella⁶. Kuormituskokeiden tavoitteena on saavuttaa fysiologinen tai oireiden rajoittama maksimaalinen suoritus noin 10 minuutissa, jolloin potilaan maksimaalinen aerobinen teho on varmimmin saavutettu^{6,9}. Kliininen kuormituskoe suoritetaan yleisimmin polkupyöraergometria tai kävelymattoa käyttäen². Niiden dynaamisessa kuormitusmenetelmässä kuormitusta lisätään asteittain potilaan yksilölliselle maksimitasolle¹⁻³, jolloin isot lihasryhmät kuormittuvat nousujohteisesti nostaten syketaajuutta, verenpainetta, hapenkulutusta sekä sydämen ja keuhkojen minuuttitilavuutta^{1,2}. Näitä muutoksia seurataan tutkimuksen aikana, ja kuormituskokeen tulkinta perustuu potilaan oireiden, EKG:n, suorituskyvyn sekä syketaajuus-, verenpaine- ja hengitysvasteiden muutoksiin^{3,6,7}.

Kliinisen kuormituskokeen avulla voidaan erityisesti tutkia kardiorespiratorisen suorituskyvyn rajoittumisen astetta ja mekanismeja². Kliinistä kuormituskoea käytetään monien sydänsairauksien diagnostiikassa, potilaan ennusteen arvioinnissa ja hoitolinjan valinnassa³. Kliininen kuormituskoe on keskeinen tutkimusmenetelmä sepelvaltimotautitapauksissa^{2,4,5,7}, mutta sitä käytetään myös rytmihäiriöiden tunnistuksessa, fyysisen suorituskyvyn ja leikkausriskien arvioinnissa sekä vakuutus- ja eläkepäätöksissä^{2,3}. Vaikka kliininen kuormituskoe on kokonaisvaltainen tutkimusmenetelmä³, non-invasiivisena diagnostisena testinä sen tulokset ovat ainoastaan suuntaa antavia⁷. Kliinisen kuormituskokeen käyttöä ei kuitenkaan pidä vähentää, sillä sen hyvä saatavuus perusterveydenhuollossa ja tutkimuksen antama kokonaisvaltainen näkemys puoltavat kliinisen kuormituskokeen käyttöä ensisijaisena lisätutkimusmenetelmänä sydänsairauksien diagnostiikassa, vaikka muita sydämen tutkimusmenetelmiä on saatavilla³.

Kliininen kuormituskoe sopii useimmille rintakipupotilaille³, mutta ennen tutkimuksen määräämistä on lääkärin arvioitava sydänsairauksien ennakkotodennäköisyyttä potilaan taustatietojen ja oireiston

perusteella⁸. Ennakkotodennäköisyyden arviointi tarkentuu ottamalla huomioon myös potilaan riskitekijät, kuten tupakointi ja diabetes³, rintakivun tyyppin arvioinnin lisäksi⁷. Sepelvaltimotaudin pienen ennakkotodennäköisyyden (alle 20 %) potilaille kliinistä kuormituskoetta ei pidä tehdä, sillä positiivinen löydös on todennäköisesti väärä^{3,7,8} ja johtaa usein turhiin jatkotutkimuksiin^{3,8}. Myös suuren ennakkotodennäköisyyden (yli 80 %) potilailla kliininen kuormituskoe on diagnostisessa mielessä turha³, ja ensisijainen tutkimus on sepelvaltimoiden varjoainekuvaus⁸. Tällöinkin kuormituskokeella voi olla kliinistä merkitystä hyvänä hoitolinjan ja riskin arviointimenetelmänä¹³. Kliinisen kuormituskokeen diagnostinen merkitys on parhaimmillaan ahtaavassa sepelvaltimotaudissa silloin, kun sairauden ennakkotodennäköisyys on kohtalainen (20–80 %)^{6,7}. Tällöin oikeiden positiivisten tulosten osuus kaikista tutkituista on noin 70 %⁶, ja kohtalainen ennakkotodennäköisyys saadaan kliinisellä kuormituskokeella usein erotettua joko pienen tai suuren riskin potilaiksi⁸. Kun kohtalaisen ennakkotodennäköisyyden potilailla kliinisen kuormituskokeen positiivinen tulos nostaa sairauden todennäköisyyttä, voidaan potilaalle usein diagnosoida sepelvaltimotauti³. Sepelvaltimotaudin ennakkotodennäköisyyden⁴ ja kliinisestä kuormituskokeesta saatujen tulosten⁷ perusteella voidaan sepelvaltimotaudin todennäköisyyttä arvioida ns. Bayesin teoreeman mukaan. Potilaan riskitekijäprofiili, oirekuva ja kliinisen kuormituskokeen tulokset antavat hyvät tiedot potilaan jatkohoidon suunnitte- luun³.

2.1.1 Polkupyöräergometria

Suomessa ja muualla Euroopassa kliininen kuormituskoe suoritetaan yleensä polkupyöräergometria käyttäen^{1,2,6,8}. Polkupyöräergometriassa hengitys- ja verenkiertoelimistön kuormitus on hieman pienempi kuin rullamatolla tehtävässä ergometriassa^{3,6}, jossa aktivoituvat suuremmat lihasryhmät². Polkupyöräergometriassa maksimaaliseen hapenkulutukseen pääsyä voi estää myös alaraajojen liiallinen väsyminen. Lisäksi suurilla kuormituksilla ote käsitukiin kiristyy aiheuttaen isometristä työtä. Polkupyöräergometriassa kuormitus ei ole riippuvainen kehon painosta.^{1,2} Tutkimuksessa kuorman suuruus vaikuttaa henkilön kokonaishapenkulutukseen hieman eri lailla riippuen ulkoisen työn metabolisesta hyötysuhteesta². Lisäksi suhteellinen hapenkulutus painokiloa kohti voi vaihdella henkilökohtaisesti^{1,2}.

Polkupyöräergometriassa suositellaan käytettäväksi joko rappu- tai ramppiohjelmaa¹. Molemmissa ohjelmissa voidaan kuormitus aloittaa erillisellä muutamia minutteja kestäväällä lämmittelyllä, jossa kuorma on 0 W^{1,2}. Rappuohjelmassa aloituskuorman suuruus on 25–50 W riippuen tutkittavan henkilön sukupuolen, koon, anamneesin ja oireiden perusteella arvioidusta suorituskyvystä. Kuormitusta lisätään kolmen minuutin välein aloituskuorman määrällä.^{1,2} Ramppiohjelmassa aloituskuorma on

10–20 W riippuen edellä mainitusta henkilökohtaisten ominaisuuksien perusteella arvioidusta suorituskyvystä, ja kuormaa nostetaan aloituskuorman määrällä kerran minuutissa^{1–3}. Ramppiohjelma, jossa kuormaa nostetaan tiheästi melko pienin portain, on osoittautunut tarkemmaksi ja tutkittavalle miellyttävämmäksi tavaksi suorittaa polkupyöräergometria kuin harvojen ja suurien kuormaportaiden käyttö⁶.

2.2 Kuormituksen aikaiset fysiologiset muutokset

Dynaamisessa kuormituskokeessa kuormitusta lisätään asteittain niin, että isot lihasryhmät kuormituvat nousujohteisesti. Tällöin sydämen minuuttitilavuus, syketaajuus ja verenpaine sekä hapenkulutus ja keuhkojen minuuttitilavuus kasvavat.^{1,2} Fysiologiset muutokset tapahtuvat vasteena luurankolihas- lihasten suurentuneelle tarpeelle saada veren mukana happea ja ravinteita sekä poistaa kuona-aineita kuormituksen aikana. Kuormituksen aikana luurankolihas- lihasten läpi kulkeva veren määrä voi 25–50-kertaistua noustessa neljästä millilitrasta minuutissa jopa 100–200 millilitraan minuutissa 100 grammaa lihasta kohden.³⁰

2.2.1 Sydän- ja verisuonijärjestelmä

Kuormituksen aikana sydämeen normaalisti kohdistuva parasympaattinen vaikutus väistyy, ja sympaattisen hermoston vaikutus lisääntyy. Sympaattinen hermosto lisää sydämen aktiivisuutta nostamalla sydämen syketaajuutta ja lyöntitehokkuutta, jolloin sydämen verenkiertoon pumppaaman veren määrä moninkertaistuu. Myös kuormituksen aiheuttama luurankolihas- lihasten voimakkaampi supistuminen sekä laskimoseinämien supistumistila lisäävät sydämeen palaavan ja sieltä lähtevän veren määrää.³⁰

Sydämen lisääntynyt aktiivisuus lisää sydämen hapen ja ravintoaineiden tarvetta. Vasomotorisen keskuksen kautta sympaattisten neuronien vaikutus supistaa sydämen sepelvaltimoita ja estää sydämen tarvitsemien aineiden kulkeutumisen sydämeen. Hapen ja ravintoaineiden tarve kuitenkin vaikuttaa voimakkaasti sepelvaltimoissa metaboliseen säätelyyn. Sydäimestä erittyy vasodilatoivia vasoaktiivisia aineita, erityisesti adnosiinia, jonka vaikutus kumoaa sympaattisen hermoston vasokonstriktivoivaa vaikutusta. Sepelvaltimot pysyvät kuormituksen aikana laajentuneina ja sydänlihasperfuusio lisääntyy, jotta sydämen hapen ja ravintoaineiden saanti varmistuu.³⁰

Luurankolihas- lihasten lisääntynyt metabolia laajentaa niihin verta tuovia arterioleja. Sympaattisen hermoston vaikutuksesta myös lisämunuaisydinten erittämä adrenaliini laajentaa luurankolihas- lihasten arte-

rioleja vaikuttaessaan β -adrenergisten reseptorien kautta. Muun elimistön perifeeriset arteriolit ovat vasomotorisen keskuksen ja sympaattisen hermoston vaikutuksista supistuneena, jolloin verenvirtaus luurankoliin tehostuu jopa kahdella litralla minuutissa. Sydämen lisääntynyt aktiivisuus, perifeeristen arterioliin supistuminen sekä supistuvien luurankoliin aiheuttama lisääntynyt laskimopaluu yhdessä nostavat verenpainetta. Verenpaineen nousu voi olla jopa 20–80 mmHg riippuen kuormituksen tasosta.³⁰

2.2.2 Hengitys

Kuormituksen aikana hengitystaajuus kasvaa. Samanaikaisesti hapenkulutus ja hiilidioksidin muodostus voivat kasvaa jopa 20-kertaisiksi. Verenkierrossa hapen ja hiilidioksidin osapaineet sekä veren pH-arvo pysyvät kuitenkin lähes normaalilla tasolla, joten ne eivät täysin selitä kuormituksen aikaista hengitystaajuuden kasvua, vaikka kuormituksen ja lihastyön alkaessa hengitystaajuus kasvaa välittömästi. Aivojen lähettäessä impulsseja supistuville luustoliinaksille ne lähettävät samanaikaisesti impulsseja aivorungon hengityskeskukseen. Aivorunkoon tulevat impulssit kiihdyttävät hengityskeskukseen toimintaa, jolloin metaboliatuotteiden konsentraatiot pysyvät verenkierrossa normaalilla tasolla.³⁰

Silloin tällöin hengityksen hermostollinen säätely ei riitä ylläpitämään metaboliatuotteiden normaalia konsentraatiota verenkierrossa. Aortankaaren ja karotispoukaman kemoreseptorit havaitsevat hapen, hiilidioksidin ja vetyionien konsentraatiomuutoksia veressä. Konsentraatiomuutoksen havaitessaan kemoreseptorit lähettävät impulsseja aivorungon hengityskeskukseen säädelläkseen hengitysaktiivisuutta, jotta metaboliatuotteiden konsentraatiot pysyisivät verenkierrossa mahdollisimman normaaleina.³⁰

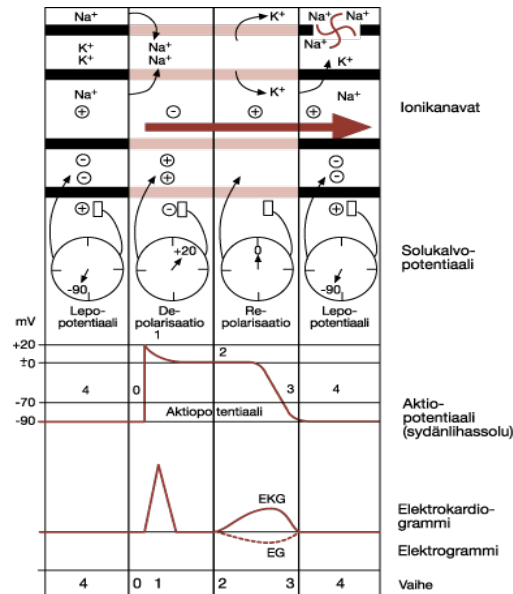
2.3 Sydämen sähköinen toiminta

Sydämen sähköinen toiminta perustuu sydämen solujen solukalvoilla ja sisällä tapahtuviin sähkökemiallisiin muutoksiin, jotka toistuvat rytmikkäästi¹³. Sydänlihassolun normaali lepopotentiaali on noin -90 mV solun sisäpuolen ollessa negatiivisesti varautunut solun ulkopuoleen nähden. Tällöin solun sisäpuolella on enemmän K^+ -ioneja ja ulkopuolella Na^+ -ioneja. Lepotilassa ionit virtaavat pienissä määrin solukalvon läpi passiivisten ulosvirtauskanavien kautta. Ulosvirtauksien aiheuttama muutos palautuu Na^+K^+ -ATPaasi-pumppuproteiinin avulla. Na^+K^+ -ATPaasi pumppaa kaksi K^+ -ionia solun sisään ja kolme Na^+ -ionia solusta ulos.^{13,26,30} Tämä synnyttää solun sisälle positiivisten varausten vajeen ja -90 mV lepopotentiaalin.³⁰

Sydänlihassolussa Na^+ -ionien spontaani lisääntynyt sisäänvirtaus solukalvon läpi saa aikaan kalvojännitteen muuttumisen vähemmän negatiiviseksi eli depolarisaation. Aktiopotentiaali syntyy, kun kalvojännite nousee ja ylittää noin -75 mV kynnystason. Positiivinen palaute saa kaikki jänniteriippuvaiset Na^+ -spesifiset kanavat aukeamaan, jolloin Na^+ -ionit pääsevät virtaamaan nopeasti soluun^{13,26,30}. Na^+ -kanavat sulkeutuvat, kun kalvojännite on noussut tasolle $+30$ mV. Repolarisaatio alkaa, kun Cl^- -ionit virtaavat soluun.^{13,26} Potentiaalinousu saa aikaan myös jänniteriippuvaisten K^+ -kanavien aukeamisen, jolloin K^+ -ionit virtaavat ulos solusta laskien kalvojännitettä³⁰. Aktiopotentiaali jää kuitenkin hetkeksi tasannevaiheeseen, sillä hitaiden Na^+ - Ca^{2+} -kanavien auettua soluun virtaa edelleen Na^+ -ioneja sekä lihassupistuksen käynnistäviä Ca^{2+} -ioneja samanaikaisesti K^+ -ionien ulosvirtauksen kanssa.^{13,26,30} Tasannevaihe kestää noin $0,2$ – $0,3$ sekuntia, jonka aikana sydänlihas supistuu³⁰. Hitaiden Na^+ - Ca^{2+} -kanavien sulkeuduttua tasannevaihe päättyy ja kalvojännite laskee K^+ -ionien ulosvirtauksen jatkuessa^{13,26,30}.

Kalvojännitteen saavutettua -50 mV tason K^+ -ionien ulosvirtaus kasvaa, jolloin repolarisaatio nopeutuu^{13,26}. K^+ -ionien ulosvirtaus aiheuttaa hyperpolarisaation, ja kalvojännite laskee lepopotentiaalia alemmalle tasolle. Sydänlihas ei kykene muodostamaan uutta aktiopotentiaalia, ennen kuin kalvojännite on palautunut -90 mV lepopotentiaaliin. Repolarisaation päätyttyä Na^+ - K^+ -ATPaasi-pumppu palauttaa solukalvon ionitasapainon siirtämällä kolme Na^+ -ionia solusta ulos ja kaksi K^+ -ionia solun sisään.³⁰

Sydämen sähköisen toimintasyklin käynnistävä heräte syntyy oikean eteisen takaseinämän yläosassa sijaitsevassa sinussolmukkeessa säädellen syketaajuutta. Sinussolmukkeen solujen depolarisaatio käynnistyy spontaanisti ja leviää nopeasti kolmea internodaalirataa pitkin oikeaan eteiseen ja hieman myöhemmin Bachmannin kimppua pitkin vasempaan eteiseen.^{13,26,30} Sinussolmukkeen säikeet kiinnittyvät suoraan eteisten lihassäikeisiin, jolloin sinussolmukkeesta syntynyt aktiopotentiaali etenee välittömästi eteisten lihassäikeisiin³⁰. Depolarisaatio etenee eteis-kammiosolmukkeeseen, jossa se viipyy normaalisti yli 100 ms. Depolarisaation viipymisen aikana eteiset supistuvat, jolloin kammiot täyttyvät verellä ennen niiden supistumista. Eteis-kammiosolmukkeesta depolarisaatio johtuu nopeasti ($1,5$ – $4,0$ m/s) Hisin kimppuun.^{13,26,30} Hisin kimppu jakautuu loppuosastaan oikeaan ja vasempaan haaraan^{13,30}. Vasemman hermohaaran päärunko jakautuu edelleen etu- ja takahaarakkeeseen, jotka haarautuvat Purkinjen säikeiksi niin kuin oikea hermohaarakin.¹³ Purkinjen säieverkon välityksellä impulssi etenee kammiodien subendokardiumiin, josta depolarisaatio leviää hitaammin ($0,3$ – $0,5$ m/s) kammiodien lihassäikeitä pitkin seinämien läpi epikardiumiin saakka.^{13,26,30}



KUVA 1. Aktiopotentiaalin kulku ja EKG-kuvaaja.

<http://www.oppiportti.fi/xmedia/ekk/01.04.png>

2.4 Elektrokardiografia

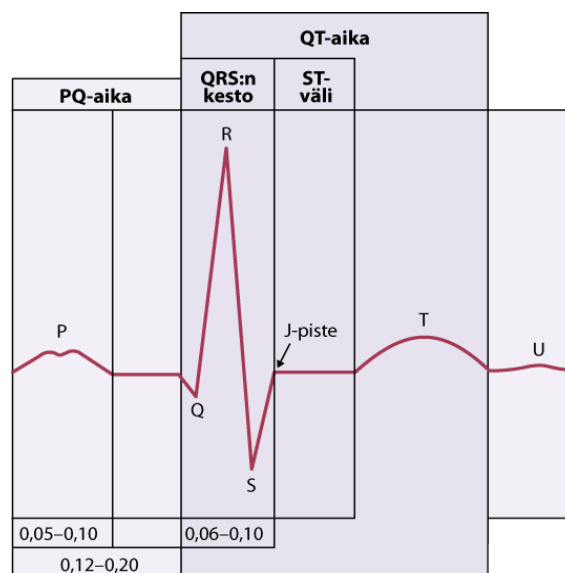
EKG:n avulla ilmennetään sydämen sähköistä toimintaa potentiaalierojen avulla. Sydänlihaksen potentiaalieroja voidaan mitata ihon pinnalle kiinnitettävien sähköä johtavien elektrodien avulla.^{26,30} EKG rekisteröidään ajan funktiona²⁹. Tällöin mittauskäyrälle piirtyy mitattavaa elektrodia kohti etenevä sähköinen muutos positiivisena ja elektrodista poispäin kulkeutuva muutos negatiivisena heilahduksena^{26,29}. Yleisesti käytetään kahtatoista kytkentää (6 rintakytkentää ja 6 raajakytkentää), jotka rekisteröivät sydämen sähköistä aktiivisuutta eri suunnilta frontaali-, horisontaali- ja sagittaalitasossa, jotka ovat kohtisuorassa toisiaan vastaan^{13,26,29}.

Normaalissa EKG:ssa P-aalto, QRS-kompleksi ja T-aalto seuraavat toisiaan säännöllisin väliajoin sinusrytmin mukaisesti^{29,30}. Eteisten depolarisaatio synnyttää ensimmäisenä EKG-käyrässä näkyvän P-aallon^{13,26,30}. P-aallon kesto kuvaa eteisten depolarisaatioon kuluva aikaa^{13,26}. Se on usein kaksiosainen, sillä vasen eteinen depolarisoituu oikeaa eteistä hieman myöhemmin. Täydellisen eteisten depolarisaation jälkeen EKG-käyrä palaa perusviivalle, ja sähköinen aktivaatio etenee eteisistä eteiskammiosolmukkeeseen. Seuraavaksi aktivoituu johtoratajärjestelmä, jonka solumassa on niin pieni, ettei syntyvä sähkövirta näy kehon pinnalta rekisteröidyssä EKG-kuvaajassa.^{13,26} Johtoratajärjestelmästä sähköinen aktivaatio etenee kohti kammioita. QRS-kompleksi syntyy kammioiden depolarisaatiosta ennen niiden supistumista, kun depolarisaatio leviää sydänlihaksen läpi endokardiumista

epikardiumiin^{13,26,30}. P-aalto ja QRS-kompleksi ovat molemmat depolarisaatioaaltoja, ja niiden välinen PQ-aika kuvaa eteisten ja kammioiden depolarisaatioiden välistä aikaa³⁰.

Kammioiden repolarisaatio synnyttää T-aallon. Eteisten repolarisaatioaalto peittyy kammioiden depolarisaatiosta syntyvän QRS-kompleksin alle, eikä siten näy EKG-kuvaajassa.³⁰ Kammioiden depolarisaatiota ja repolarisaatiota kuvaa QT-aika, joka mitataan QRS-kompleksin alusta T-aallon loppuun¹³. Joskus repolarisaatiota kuvaavan T-aallon jälkeen esiintyy vielä U-aalto, jonka syntymekanismi ei ole vielä selvillä^{13,26}.

Kliininen kuormituskoe tehdään useimmiten sepelvaltimotaudin vuoksi, jolloin kokeen aikana ilmenevillä ST-segmentin poikkeavuuksilla on keskeinen merkitys^{1,2,29}. Poikkeavuudet arvioidaan ST-segmentin ja T-aallon liitoskohdasta 0,06–0,08 sekunnin etäisyydeltä J-pisteestä (KUVA 2). Tyypillinen iskeemisen ST-segmentin muutoksen tyyppi on vaakasuora tai alas viettävä^{1,2,29}. Suhteellisessa ST-segmentin muutoksessa on otettava huomioon R-aallon korkeus, jolloin matalan R-heilahduksen yhteydessä ST-vajoaman merkitsevyys on suurempi^{2,29}. T-aallon polariteetin kääntymiset ilmentyvät yleensä yhdessä ST-vajoaman kanssa liittyen sydänlihaskemiaan²⁶. Kuormituskokeen avulla voidaan havaita myös rasituksen aikana ilmentyviä rytmihäiriöitä^{3,26}. Tällaisia ovat esimerkiksi kammiolisälyönnit, eteisvärinä ja eteislepatus. Rasitus-EKG:stä voidaan havaita kammioiden johtoratajärjestelmän toiminnallinen haarakatkos, joka voi ilmaantua rasituksessa sykkeen tihenemisen seurauksena.²⁶



KUVA 2. Normaali EKG-kuvaaja.

<http://www.oppiporssi.fi/xmedia/kak/008.0>

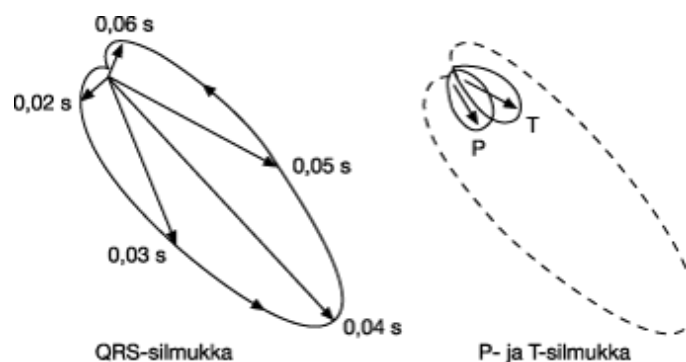
[10_kdk00143.png](#)

2.5 Vektorikardiografia

Vektorikardiografia on EKG:n erikoistunut muoto.²⁷ EKG:ssa mitattu sydämen sähköinen aktivoituminen aiheuttaa sydämeen potentiaalieron eli dipolin, joka voidaan esittää vektorina^{26,27,30}. Vektorin suunta on sydänlihassolun aktivoituneesta negatiivisesta osasta kohti sydänlihassolun aktivoitumatonta positiivista osaa^{26,30}. Depolarisaatiossa vektori asettuu sähkövirran kulkusuuntaan sydänlihassolun suuntaisesti. Repolarisaatiossa aktivaatorintama ja siten myös vektori kääntyvät päinvas- taisesti, sillä repolarisaatio tapahtuu ensin siellä, missä depolarisaatiokin.²⁶ Sydämen lepotilassa tai täydessä aktivaatiossa ei ole potentiaalieroja, jolloin vektoria ei muodostu^{26,30}.

Aktivaation edetessä muodostuvan vektorin suunta ja pituus muuttuvat²⁶. Vektorin suunta on hetkel- lisen sähkövirran aiheuttaman potentiaalilin suunta, ja vektorin pituus kuvastaa potentiaalilin jännitteen suuruutta³⁰. Sydänlihaksen aktivaatiovektori muodostuu useiden sydänlihassolujen aktivaatiovekto- reiden summana^{26,30}. Useat sydänlihassolujen aktivaatiovektorit kumoavat toisensa, ja lopullinen sydänlihaksen summavektori muodostuu noin 5 %:sta yksittäisistä vektoreista.²⁶

Kun kaikkien hetkellisten summavektoreiden päätepisteet yhdistetään viivalla, saadaan vektorisil- mukka, joka alkaa 0-pisteestä ja päättyy 0-pisteeseen²⁶. Vektorisilmukka kuvaa sydämen sähköistä toimintaa depolarisaation ja/tai repolarisaation ajalta^{28,30}. Sydämen kolmiulotteisen muodon vuoksi vektorikardiografiassa sydämen summavektorien liikkeitä esitetään vektorisilmukoiden projektioidena kolmiulotteisessa x-, y- ja z-tasossa²⁶⁻²⁸. Vektorikardiografiaa varten on kehitetty ortogonaalisia kyt- kentäjärjestelmiä, joiden avulla saadaan laskettua kolme vektorikytkentää, jotka vastaavat suorakul- maisen koordinaatiston akseleita²⁹.



KUVA 3. P-, QRS- ja T-vektorisilmukat.

<http://www.oppiportti.fi/xmedia/ekk/01.14.png>

2.6 Kliinisen kuormituskokeen ja vektorikardiografia-analyysin parametrit

Kliinisestä kuormituskokeesta saadaan sydäntapahtumien riskinarviointiin useita parametreja⁵, joista on luontevaa tehdä kokonaisarvio ennusteen tarkkuuden parantamiseksi³. Sydäntapahtumien riski on sitä suurempi, mitä useampi kuormituskokeen parametri poikkeaa normaalista, ja useamman parametrin poikkeavuus kuvastaa huonompaa ennustetta kuin yhden parametrin poikkeavuus³. Lisäksi parametrien avulla voidaan laskea pisteluku tulkinnan perustaksi⁶.

Suorituskyky on tärkein muista tekijöistä riippumaton kliinisestä kuormituskokeesta saatava yksittäinen riskiä kuvaava parametri^{7,13}. Huolellisesti tehty kliininen kuormituskoe antaa luotettavan ja toistettavan tiedon henkilön suorituskyvystä, jos kuormitus on jatkunut fysiologiselle tai oireiden rajoittamalle maksimitasolle⁶. Suorituskykyä voidaan kuvata lepoaineenvaihdunnan kerrannaisena (MET) tai saavutettuna maksimikuormana^{1–3,6,13}, joka saadaan kuormitusmallista riippumattomaksi laskeamalla neljän viimeisen minuutin keskimääräinen kuorma (Wlast4)³. Alentuneeseen suorituskykyyn liittyy kuoleman^{6,7,12} sekä sydän- ja verisuonitautien riski³. Huonon suorituskyvyn on havaittu olevan vahvempi sydäntapahtumien^{3,13} ja kuoleman vaaran osoitin¹² kuin perinteiset valtimotaudin riskitekijät, kuten tupakointi, diabetes, kuormituksen aikainen ST-vajoama tai rytmihäiriö. Suorituskykyä heikentäviä tekijöitä ovat mm. ikä, sydämen vajaatoiminta, keuhkosairaudet, tuki- ja liikuntaelinsairaudet sekä puutteellinen yhteistyökyky kuormituskokeen aikana^{3,13}.

Suorituskyvyn lisäksi tärkeimpiä käytettäviä parametreja on maksimaalinen hapenkulutus (MaxO₂). Lisäksi voidaan määrittää verenpaineen nousu (SBP-nousu) kuormituksen aikana, mikä lasketaan kuormituksen aikaisen maksimaalisen systolisen verenpaineen sekä istualtaan mitatun lepoverenpaineen erotuksena²⁰. Maksimaalisessa kuormituksessa systolinen verenpaine nousee normaalisti tasolle 160–220 mmHg sydämen minuuttitilavuuden kasvaessa^{1–3}. Tämän korkeampi nousu kuormitusvaiheessa ennustaa sydän- ja verisuonitautien riskiä^{3,7,13} ja palautumisvaiheessa sydäntapahtumien riskiä¹³. Myös vaimea verenpaineen nousu heijastaa taustalla olevaa sydäntautia², jolloin sydämen pumppaustoiminta on heikentynyt, ja sydän ei kykene nostattamaan tai ylläpitämään korkeaa verenpainetta⁶. Leposyketaajuus (HR-lepo) on sydäntautitapahtumien sekä äkillisten sydänkuolemien riskitekijä, kun sydämen lyöntitiheys levossa on yli 90 lyöntiä minuutissa¹⁷.

HR40–100 on muista kuormituskokeen parametreista riippumaton kuolemanennustemerkki henkilöillä, joilla on tai epäillä olevan sepelvaltimotauti¹⁴. HR40–100 kertoo syketaajuuden määrällisen nousun, kun laskennallisesta iän mukaisesta maksimisyketaajuudesta vähennetään syketaajuus, joka potilaalla on ollut hänen saavutettuaan 40 % maksimikuormasta. Heikko sykkeen nousu 40–100 %:n

välillä potilaan maksimaalisesta suorituskyvystä on yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin sekä enenaikaiseen kuoleman riskiin terveillä miehillä. Lisäksi muut sepelvaltimotaudin riskitekijät lisäävät HR40–100:n ja sairastumisriskin välistä yhteyttä.¹⁸ *Workload 100* (WL₁₀₀) on kuormituskokeesta saatava itsenäinen parametri, joka heijastaa kuormituskokeen varhaisten vaiheiden fysiologisia vasteita²⁰ sekä kardiorespiratorista suorituskykyä^{15,19}. WL₁₀₀ kertoo potilaan saavuttaman kuorman syketaajuuden ollessa 100 lyöntiä minuutissa^{15,19}. Matala WL₁₀₀ ennustaa sydän- ja verisuonitauteihin liittyvää kuolemanriskiä sekä terveillä¹⁹ että sepelvaltimotautia sairastavilla miehillä¹⁵.

Syketaajuuden nousua rasituksessa kuvaa *heart rate reserve* (HRR), joka määritellään laskennallisen iänmukaisen maksimaalisen syketaajuuden ($205 - 0,5 \times \text{ikä}$) sekä leposyketaajuuden erotuksena. Hoidettua pysyvää eteisvärinää sairastavilla potilailla heikentynyt HRR on yhteydessä lisääntyneeseen sydämen vajaatoiminnan riskiin²¹. Yksi käytettävistä parametreista on myös syketaajuuden lasku (HR-lasku) ensimmäisen minuutin aikana. Se voidaan laskea vähentämällä kuormituksen aikaisesta maksimaalisesta syketaajuudesta syketaajuus, joka on mitattu yhden minuutin kuluttua kuormituksen lopettamisesta. Heikko syketaajuuden lasku (< 12 lyöntiä/min) voi johtua heikentyneestä parasympaattisen hermoston aktivoitumisesta⁶. Heikentynyt syketaajuuden lasku ensimmäisen kahden minuutin aikana kuormituksen loputtua ennustaa kuoleman^{6,10,11,16} sekä sepelvaltimotaudin riskiä¹⁶.

Kliiniseen kuormituskokeeseen kuuluu oleellisesti myös EKG-rekisteröinti, jota voidaan analysoida myös vektorikardiografian muodossa, jolloin siitä voidaan määrittää parametreja². QRS-T-kulma määritellään QRS-kompleksin ja T-aallon vektorilooppien summavektoreiden välisenä kulmana ja se kuvastaa depolarisaation ja repolarisaation sähkövirtojen yhdenmukaisuutta²². Spatiaalinen QRS-T-kulma on itsenäinen sydän- ja verisuonitautien²⁵ sekä sydänperäisten kuolemien ennustemerkki, ja vahvempi riskitekijä kuin klassiset sydän- ja verisuonitautien tai EKG:n riski-indikaattorit^{23,24}. Leveä spatiaalinen QRS-T-kulma sydämen haarakatkoksessa voidaan liittää myös suurentuneeseen sepelvaltimotautiriskiin²⁵. QRS-kesto kuvaa kammioden depolarisaatiotapahtumaan kulunutta aikaa²⁶, ja pidentyneen QRS-keston on havaittu olevan itsenäisesti yhteydessä kammioden mekaaniseen dys-synkroniaan²². QRS-frontaalikulma on QRS-loopin sekä x-akselin välinen kulma frontaalitasossa²². 2D loopin pituus, leveys ja pinta-alan suhde 3D pinta-alaan kuvaavat QRS-kompleksin vektorisilmukkaa kaksiulotteisessa tasossa.

3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, ovatko kliinisestä kuormituskokeesta saatavat parametrit toistettavia kolmelta suorituskerralta. Hypoteesina oli, että kyseisten parametrien toistettavuus on hyvä.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Koehenkilöt

Koehenkilöiden joukko koostui 10 terveestä Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön henkilökunnan jäsenestä, joiden ikä vaihteli välillä 24–59 vuotta. Koehenkilöistä kuusi oli miehiä ja neljä naisia. Koehenkilöt suorittivat polkupyöraergometrialaitteistolla kliinisen kuormituskokeen kolme kertaa. Suorituskerrat toteutettiin erillisinä päivinä lokakuun 2009 ja elokuun 2010 välisenä aikana.

4.2 Tutkimuksen toteutus

Tutkimus suoritettiin vakioidulla menetelmällä polkupyöraergometrikuormituksen avulla. Tutkimuksen kuormituslaitteistona toimi GE Case tai Cardiosoft ja polkupyöraergometrinen Ergoline ergoselect 200, jonka painoraja tukilevyn kanssa on 200 kg. Lisäksi laitteistoon kuuluivat pulssioksimetri Masimo Radical RDS3. Verenpainemittaukset tehtiin auskultatorisesti käyttäen kalibroituja aneroidimittaria ja stetoskooppia. Oheismittausvälineinä käytettiin stetoskooppia, verenpainemittaria, mikrospiometriä (Micro I Diagnostic Spirometer), subjektiivisen kuormittuneisuuden Borg-taulukkoa skaalalla 6–20 ja oireiden voimakkuustaulukkoa skaalalla 0–10.

Tutkimukseen koehenkilö varustautui asianmukaisella vaatetuksella, ja polkupyörän satula ja ohjaustanko säädettiin koehenkilölle sopivalle korkeudelle. Esivalmistelussa koehenkilölle kiinnitettiin elektrodit Mason-Likar -kytkentöjen mukaisesti, ja koehenkilön vyötärölle asetettiin elektrodivyö. Esivalmistelun aikana koehenkilöiltä mitattiin sekä verenpaine että EKG levossa. Pulssioksimetrian turi kiinnitettiin koehenkilön otsalle.

Kuormituskoe suoritettiin käyttäen ramppiohjelmaa, jossa aloituskuorma oli 20 W, ja kuormaa lisättiin 20 W kerran minuutissa. Testin alussa koehenkilö pyöräili polkemistiheydellä 70–75/min. Koehenkilön suorituskyvyn alentuessa, noin 100 W kohdalla, polkemistiheyttä nostettiin tasolle 75–80/min. Kokeen lopussa polkemistiheyttä nostettiin suuremmalle tasolle kuin 80/min. Tätä tasoa koehenkilö pyrki ylläpitämään, kunnes ei uupumukseltaan jaksanut enää polkea. Suuremmilla polkemistiheyksillä polkemisvastus oli pienempi, mikä vähensi jalkojen lihasvoiman todennäköisyyttä rajoittavana tekijänä tarkasteltaessa maksimaalista kardiorespiratorista suorituskykyä kuvaavaa kuormitustasoa.

Kuormituksen aikana verenpaine mitattiin joka toinen minuutti. Koehenkilöltä tiedusteltiin rasituksen voimakkuutta Borgin asteikolla (6–20) ja mahdollisia oireita sekä niiden voimakkuutta oireasteikolla (0–10). Valtimoveren happikylläisyysastetta (SpO_2) mitattiin otsa-anturiin tulevan signaalin kautta. Lisäksi kuormituksen aikana seurattiin EKG-monitoria sekä koehenkilön yleistä vointia. Verenpaine, subjektiivinen kuormittuneisuus, oireet sekä SpO_2 kirjattiin kuormituslaitteelle.

Koska tutkimusaineisto koostui terveistä koehenkilöistä, eivät oireet rajoittaneet kuormituskokeen suorittamista, ja kuormituskoe lopetettiin, kun maksimaalinen rasitus oli saavutettu. Kuormituskokeen loppuun koehenkilö jatkoi kevyttä polkemista noin minuutin ajan. Tämän jälkeen koehenkilöltä mitattiin verenpaine istualtaan kolmen minuutin kohdalla, ja mittaus toistettiin makuulla viiden minuutin kohdalla. Koehenkilöltä mitattiin myös valtimoveren kaasuosapaineet rannevaltimosta. Tutkimuksen loputtua suorituskyky arvioitiin Kuormituskoe.exe-ohjelmalla, johon syötettiin koehenkilön perustiedot, kuormannosto, kuormituksen kesto ja verenpaineet.

4.3 Tutkittavien parametrien kerääminen kuormituskoeaineistosta

Kliinisestä kuormituskokeesta saatu data palautettiin kuormitustietokannasta käsiteltäviksi tuloksiksi MATLAB -ohjelmalla. Ohjelman avulla tutkittavat parametrit joko poimittiin kuormituskoeaineistosta suoraan tai laskettiin. Maksimaalinen hapenkulutus ($MaxO_2$) laskettiin kaavalla $2,0 \times ((6,12 \times W_{max}) / \text{paino (kg)}) + 3,5$, jossa W_{max} on teho viimeistä edellisellä portaalla sekä kuorman lisäyksen osa, joka vastaa toteutunutta portaan kestoa. Tulokset saatiin Excel-tilukkona.

Vektorikardiografia-analyysin parametrit tuotettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan kehittämällä puoliautomaattisella vektorikardiografia-analyysityökalulla, jolloin analyysi tehtiin 12 kytkenäisen EKG:n kuvaajasta Kors matrix 11 -ohjelman avulla. R-aaltopiikit havaittiin V_5 -kytkennästä Kubios HRV -ohjelmistolla ja havainnot tarkastettiin silmämääräisesti. Keskimääräiset sykesegmentit (P-QRS-T) tuotettiin x-, y- ja z-johtimille käyttäen valittuja segmenttejä ja mediaanisyykkeet laskettiin. Asiantuntija hyväksyi P-, QRS- ja T-aaltojen alkamis- ja loppumisajat. Tulokset saatiin Excel-tilukkona.

4.4 Tilastollinen käsittely

Tilastollinen käsittely tehtiin IBM SPSS Statistics 22.0 -tilastonkäsittelyohjelmalla sekä Microsoft Excel -tilukkolaskentaohjelmalla. SPSS:llä toistettavuutta analysoitiin Intraclass correlation coefficients (ICC) sisäkorrelaatiolla 95 % luottamusvälillä sekä Cronbach's Alpha -arvolla. Mittauskerto-

jen välisten erojen tilastollista merkitsevyyttä mitattiin toistomittausten ANOVA-menetelmällä. Excelillä laskettiin muuttujien CV%⁴⁰ ja Bland-Altmanin yhtenevyysrajat³⁵.

5 TULOKSET

Taulukossa 1. on esitetty koehenkilöt ja heidän sukupuoleen sidotut kliiniset ominaispiirteensä. Naisia oli vähemmän kuin miehiä. Miesten ja naisten keski-ikä oli sama. Miesten keskimääräinen pituus, paino ja BMI olivat suuremmat kuin naisten. Naisten leposyketaajuus oli keskimäärin hieman korkeampi kuin miesten, mutta naisten systolinen ja diastolinen verenpaine olivat miesten verenpainetta matalammalla tasolla. Vektorikardiografia-analyysin parametrien tulokset on laskettu vain yhdeksältä koehenkilöltä, sillä yksi nainen jouduttiin jättämään pois teknisistä syistä. Vektorikardiografian tutkimuksessa koehenkilöistä kuusi oli miehiä ja kolme naisia.

TAULUKKO 1. Koehenkilöt

	Miehet	Naiset
n	6	4
ikä (v)	39 (13) 24–59	41 (13) 30–57
pituus (cm)	178 (6) 172–189	163 (5) 159–170
paino (kg)	80,8 (10,6) 70–98	62,5 (5,0) 56–68
BMI (kg/m ²)	25,5 (3,5) 22,6–32	23,4 (1,4) 21,9–25,3
leposyketaajuus (lyöntiä/min)	61 (15) 42–80	66 (11) 50–75
systolinen verenpaine (mmHg)	138 (7) 126–144	125 (5) 120–130
diastolinen verenpaine (mmHg)	79 (3) 74–82	65 (6) 60–72

Arvot ovat esitettyinä muodossa keskiarvo (keskihajonta) vaihteluväli. Leposyketaajuuden ja verenpaineiden arvot on laskettu ensimmäiseltä mittauskerralta. Verenpaineen tuloksista puuttuu sekä yksi miesten että yksi naisten arvo.

Taulukoissa 2 ja 3 on esitetty kliinisestä kuormituskokeesta saadut tarkasteltavat parametrit, niiden toistettavuuden analysointiin käytetyt menetelmät ja saadut tulokset.

TAULUKKO 2. Kliinisen kuormituskokeen parametrit

	Keskiarvo	Keskihajonta	ICC	ICC:n p-arvo	Cronbach's Alpha	CV%	ANOVA (p-arvo)
HR-lepo (lyöntiä/min)	63	13	0,619	0,043	0,609	11,0	0,204
MaxO ₂ (ml/kg/min)	47	6	0,961	< 0,001	0,958	4,0	0,723
Wlast4 (W)	232	55	0,981	< 0,001	0,980	4,8	0,694
WL ₁₀₀ (W)	61	48	0,904	< 0,001	0,908	20,9	0,547
HR40–100 (lyöntiä/min)	62	17	0,935	< 0,001	0,931	9,1	0,857
HR-lasku (lyöntiä/min)	24	7	0,837	0,001	0,826	14,8	0,537
HRR (lyöntiä/min)	121	16	0,869	< 0,001	0,865	5,7	0,201
SBP-nousu (mmHg)	73	18	0,919	< 0,001	0,909	12,9	0,887

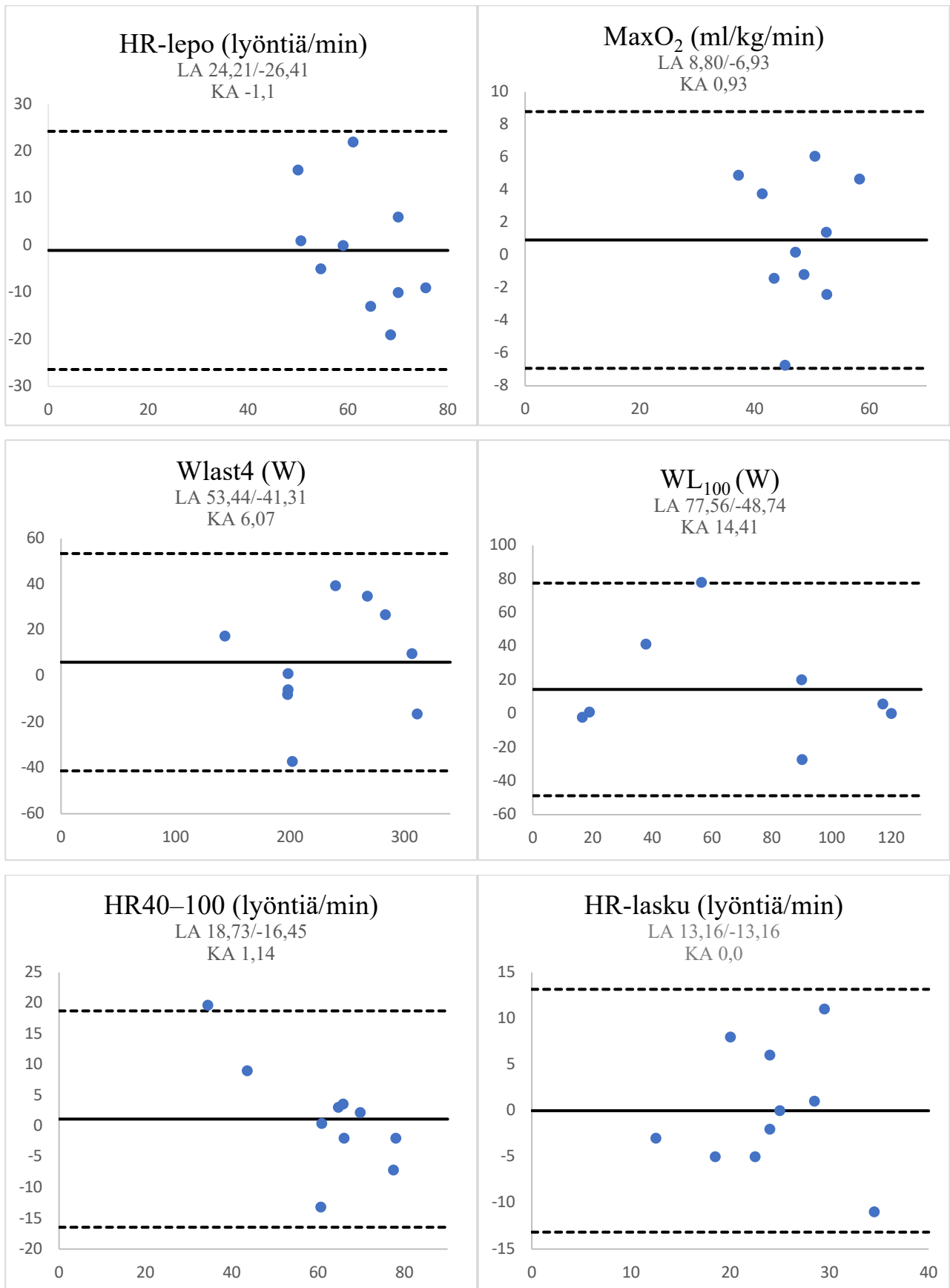
Parametrit kolmelta mittauskerralta sekä toistettavuuden analysointiin käytetyt menetelmät. Keskiarvo ja keskihajonta on laskettu ensimmäiseltä mittauskerralta. CV% on laskettu henkilökohtaisten CV%:en keskiarvona. HR-lepo = leposyke, MaxO₂ = maksimaalinen hapenkulutus, Wlast4 = neljän viimeisen minuutin keskimääräinen kuorma, WL₁₀₀ = kuorma syketaajuuden ollessa 100 lyöntiä/min, HR40–100 = syketaajuuden nousu välillä 40–100 % maksimikuormasta, HR-lasku = syketaajuuden lasku ensimmäisen minuutin aikana, HRR = sykereservi, SBP-nousu = systolisen verenpaineen nousu.

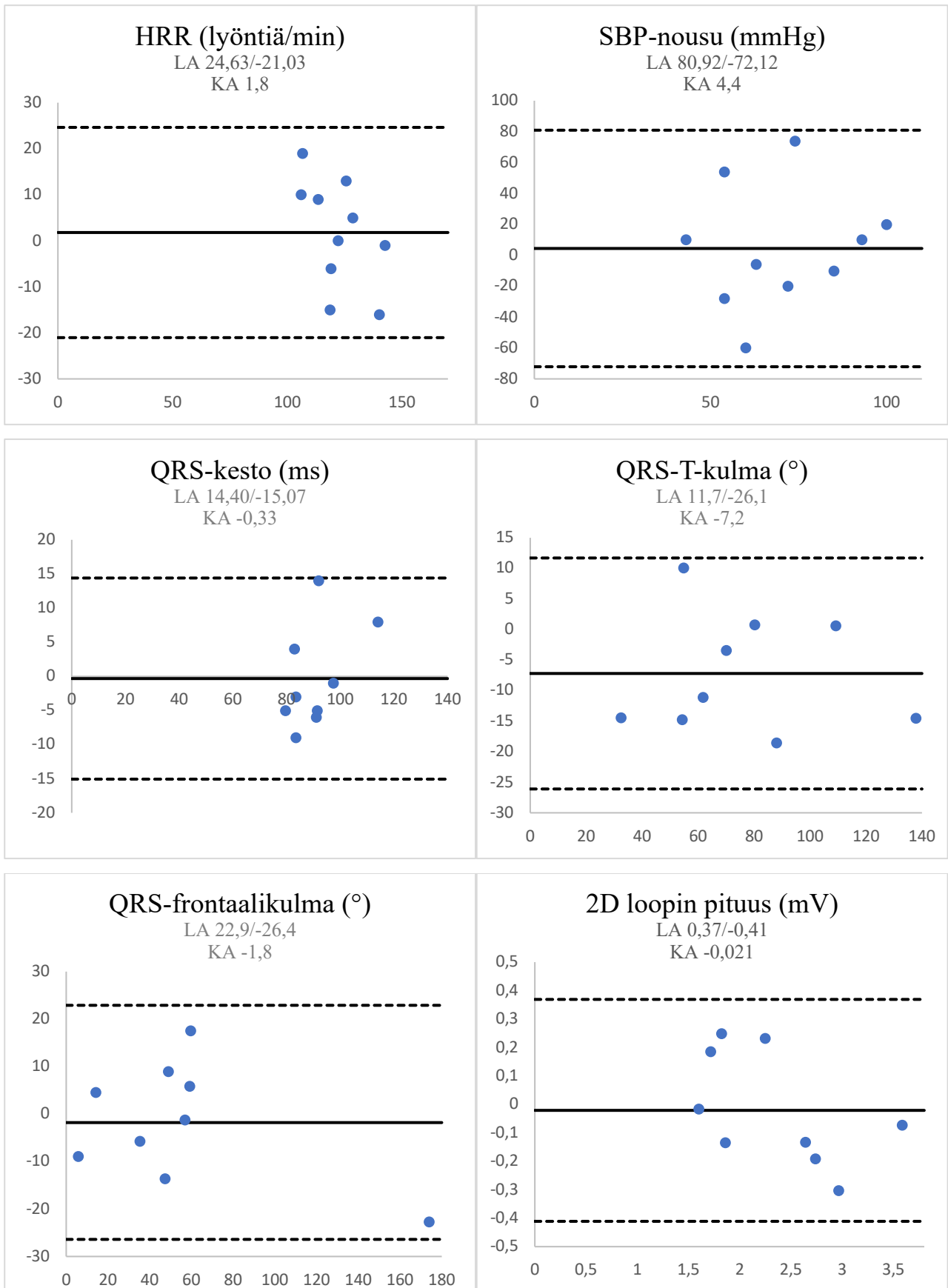
TAULUKKO 3. Vektorikardiografia-analyysin parametrit

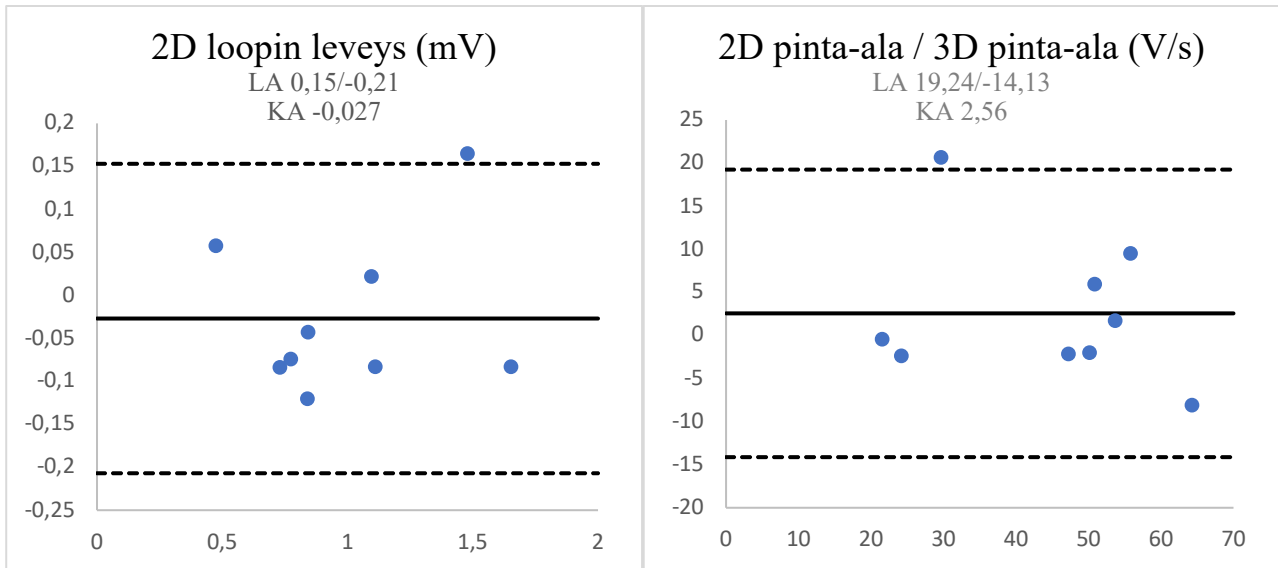
	Keskiarvo	Keskihajonta	ICC	ICC:n p-arvo	Cronbach's Alpha	CV%	ANOVA (p-arvo)
QRS-kesto (ms)	92	9	0,937	< 0,001	0,931	5,0	0,833
QRS-T-kulma (°)	80,2	32,5	0,816	0,002	0,819	17,8	0,163
QRS-frontaalikulma (°)	62,3	48,5	0,992	< 0,001	0,991	11,3	0,681
2D loopin pituus (mV)	2,4	0,7	0,983	< 0,001	0,981	6,0	0,807
2D loopin leveys (mV)	1,0	0,4	0,990	< 0,001	0,991	7,4	0,088
2D pinta-ala / 3D pinta-ala (V/s)	43	18	0,950	< 0,001	0,945	9,96	0,289

Vektorikardiografia-analyysistä saadut parametrit kolmelta mittauskerralta sekä toistettavuuden analysointiin käytetyt menetelmät. Keskiarvo ja keskihajonta on laskettu ensimmäiseltä mittauskerralta. CV% on laskettu henkilökohtaisten CV%:en keskiarvona. QRS-kesto = QRS-kompleksin kesto, QRS-T-kulma = QRS-kompleksin vektoriloopin ja T-aallon vektoriloopin välinen kulma, QRS-frontaalikulma = QRS-kompleksin vektoriloopin ja x-akselin välinen kulma frontaalitasossa. 2D loopin pituus, leveys ja pinta-alan suhde 3D pinta-alaan kuvaavat QRS-kompleksin vektorisilmukkaa kaksisuolotteisessa tasossa.

Kuvaajasta 1 näkyy kahden ensimmäisen mittauskerran Bland-Altmanin yhtenevuysrajat.







KUVAAJA 1. Bland-Altmanin yhtenevyysrajat kahdelta ensimmäiseltä mittauskerralta. LA = yhtenevyysrajat, KA = keskiarvo. Koordinaatistojen y-akselilla on kahden ensimmäisen mittauskerran tulosten erotus ja x-akselilla niiden keskiarvo.

6 POHDINTA

Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että näiden kliinisestä kuormituskokeesta saatavien parametrien toistettavuutta voidaan pitää merkittävänä lukuun ottamatta leposykettä. Parametrien toistettavuus on riittävää vähintäänkin populaatiotasolla, mutta useimmilla myös kliinisessä tutkimustyössä.

Varianssianalyysi (ANOVA) osoitti, ettei tulosten välillä ole järjestelmällistä poikkeavuutta p-arvojen jäädessä kauas tilastollisesta merkitsevyydestä ($p < 0,05$) (TAULUKKO 2 ja 3). Tämän perusteella koehenkilöt eivät ole oppineet suorittamaan kliinistä kuormituskoeetta paremmin mittauskertojen toistuessa, jolloin tuloksissa olisi voinut näkyä selkeä eroavaisuus mittauskertojen välillä. QRS-T-kulman matalampi tulos (0,163) muihin verrattuna johtunee yhden koehenkilön kolmannen käyntikerran muuttuneesta EKG:sta, jossa T-aalto oli kääntynyt. Jättämällä tämän koehenkilön QRS-T-kulman arvot huomiotta p-arvon tulos nousi 0,270:een.

Sisäkorrelaation (ICC) arvojen toistettavuutta voidaan pitää lähes täydellisenä, kun $ICC > 0,91$, merkittävänä $ICC = 0,81-0,90$, kohtalaisena $ICC = 0,71-0,80$, kelvollisena $ICC = 0,51-0,70$ ja huonona $ICC < 0,51$ ³¹. Tulosten perusteella ainoastaan leposykkeen toistettavuutta voitiin pitää kelvollisena, kun kaikkien muiden parametrien toistettavuus oli joko merkittävä tai lähes täydellinen (TAULUKKO 2 ja 3). Leposykkeen heikompi toistettavuus saattaa liittyä koehenkilöiden stressitason vaihteluun mittauspäivinä sekä leposykkeen mittaustilanteeseen, jota ei oltu vakioitu. Sisäkorrelaatiokerrointen arvot olivat leposykettä lukuun ottamatta tilastollisesti erittäin merkitseviä ($p < 0,01$), ja leposykkeen sisäkorrelaatiokerroimen arvo oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,05$) (TAULUKKO 2 ja 3). Kaikilla parametreilla havaittiin mittauskertojen välillä merkitsevää lineaarista riippuvuutta, sillä korrelaatiokerroimien arvot $ICC > 0,6$ ja $p < 0,05$ ⁴¹ (TAULUKKO 2 ja 3).

Cronbach's Alpha -kerroin kuvastaa parametrien keskinäistä yhdenmukaisuutta³⁹. Cronbach's Alpha -arvoja pidetään soveltuvina kliiniseen tutkimukseen, kun ne ylittävät 0,9 ja ryhmien väliseen populaatiotason tutkimukseen, kun ne ovat välillä 0,7–0,8³². Tulosten perusteella leposyke ei ole toistettavuutensa puolesta täysin soveltuva tutkimustyöhön, jossa arvioidaan merkitsevää muutosta tilanteiden välillä. HR-laskun, HRR:n ja QRS-T-kulman toistettavuus on riittävää populaatiotason tutkimukseen, ja loput kymmenen parametria soveltuvat toistettavuutensa puolesta myös kliinisen tutkimukseen (TAULUKKO 2 ja 3).

Bland-Altmanin pisteet kuvastavat kahden ensimmäisen kerran mittaustulosten erotusta niiden keskiarvoon nähden. Mittausparin tulosten tulisi olla 95 % todennäköisyydellä korkeintaan yhtenevyys-

rajojen eli hieman alle kahden keskihajonnan etäisyydellä kaikkien erotusten keskiarvosta³⁵. Lukuun ottamatta WL_{100:n}, HR40–100:n, 2D loopin leveyden sekä 2D ja 3D looppien pinta-alojen suhdetta, oli muilla parametreilla kaikki pisteet yhtenevyysrajojen sisällä (Kuvaaja 1). Tulosten CV%:t olivat välillä 4,0–20,9.

Tulokset puoltavat aiempia toistettavuustutkimuksia niin terveiden kuin potilasryhmien aineistoissa. Maksimaalisen hapenkulutuksen (MaxO₂) toistettavuuden on havaittu olevan samankaltainen niin terveiden (ICC = 0,98, CV% = 3,3)⁴⁴ kuin sydän- ja hengityselinsairauksia sairastavien (ICC = 0,94, CV% = 9,0)³⁸ koehenkilöiden suorittamassa toistettavuustutkimuksessa. Ensimmäisen minuutin syketajuuden laskun (HR-lasku) toistettavuus oli hieman parempi rullamatolla suoritettussa tutkimuksessa sekä terveillä koehenkilöillä (ICC = 0,915, CV% = 12,05)³³ että katkokävelyä sairastavilla miehillä (ICC = 0,915, CV% = 13,2)³⁶. Suorituskyvyn toistettavuus oli hieman huonompi (ICC = 0,87), kun sitä tarkasteltiin saavutettuna maksimikuormana akuuttia sepelvaltimotautia sairastavilla⁴³, kun tässä tutkimuksessa suorituskykyä tarkasteltiin kuormitusmallista riippumattomana maksimikuormana keskimääräisesti neljältä viimeiseltä minuutilta (Wlast4). Systolisen verenpaineen muutosten (SBP-nousu) toistettavuus oli heikompi aiemmassa tutkimuksessa (ICC > 0,74)⁴². Sydän- ja hengityselinsairauksia sairastavien tutkimuksessa leposykkeen toistettavuudesta saatiin parempia tuloksia (ICC = 0,83, CV% = 10)³⁸. HRR:n, WL_{100:n} ja vektorikardiografia-analyysin parametrien toistettavuutta ei ole aiemmin tarkasteltu.

Tästä tutkimuksesta saadut tulokset ovat hyviä, kun otetaan huomioon aineiston koko ja terveet koehenkilöt. Pienessä aineistossa ei pystytä erottelemaan tekijöitä, jotka voivat olla syynä parametrin parempaan toistettavuuteen. Mahdollisia tekijöitä ovat esimerkiksi ikä, sukupuoli ja BMI³⁴. Terveiden koehenkilöiden aineistossa sairauksien mahdollinen vaikutus tuloksiin voitiin jättää huomiotta. Aiemmissä tutkimuksissa sairauksien vaikutus on kuitenkin osoittautunut vähäiseksi toistettavuuden ollessa yhtä hyvää niin terveillä kuin potilasryhmissä. Tutkimuksessa ei myöskään pystytty analysoida tiettyjä sairauksiin liittyviä parametreja. Kuormituskokeet suoritettiin erillisinä päivinä, jolloin suorituksen aiheuttama rasitus ei vaikuttanut seuraavien kuormituskokeiden suorittamiseen ja niistä saatiin tuloksiin.

Toistettavuus liittyy mittauksen satunnaisvirheen suuruuteen ja kuvastaa sitä, kuinka paljon mittauskertojen tulokset vaihtelevat niiden odotusarvosta. Kun mittaukset suoritetaan samoissa olosuhteissa, tulosten vaihtelevuus on satunnaista. Toistettavuus on sitä parempi, mitä lähempänä eri mittauskertojen tulokset ovat toisiaan, jolloin keskimääräinen satunnaisvirhe on mahdollisimman pieni.⁴⁰ Tulosten toistettavuuden tutkiminen on yleisin ja yksinkertaisin tapa mitata mittauslaitteen vakautta.

Toistettavuustutkimuksessa pyritään korrelaatio- ja variaatiokertoimien avulla osoittamaan, että tutkittava laite ja siitä saadut tulokset ovat vertailukelpoisia ja luotettavia.⁴⁵ Toistettavuus kuvastaa laitteen kykyä tuottaa ei-sattumanvaraisia tuloksia, ja samansuuntaiset tulokset ilmentävät tutkimuksen luotettavuutta³⁷. Tästä syystä toistettavuuden määrittäminen mittauslaitteille olisi välttämätöntä, kun niitä käytetään fyysisen suorituskyvyn mittaamisessa kliinisessä käytössä ja tutkimustyössä⁴³. Siltikään vastaavia toistettavuustutkimuksia polkupyöräergometrialaitteistoilla ei ole paljoa tehty, vaikka sitä on käytetty sydänsairauksien tutkimusmenetelmänä jo useita vuosia.

7 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän tutkimuksen tulosten perusteella kliinisestä kuormituskokeesta saadut parametrit olivat toistettavia kolmelta suorituskerralta lokakuun 2009 ja elokuun 2010 väliseltä ajalta. Polkupyöräergometrialla suoritettu kliininen kuormituskoe on luotettava tutkimus, ja siitä saadut parametrit soveltuvat toistettavuutensa puolesta käytettäviksi sydänsairauksien ennustemerkkeinä.

Lähteet

1. Siltanen P (toim.). *Kliininen rasituskoe: Suomen Kardiologisen Seuran ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistyksen työryhmän suositus*. Suomen Lääkärilehti 1994, 49(3):151–194.
2. Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V, Vanninen E (toim.). *Kliinisen fysiologian perusteet*. Helsinki: Duodecim 2012.
3. Laukkanen J, Nieminen T, Savonen K, Kervinen K, Poutanen T, Raatikainen P. *Kliinisen rasituskokeen käyttö sydänsairauksissa: Suomen Kardiologisen Seuran työryhmän suositus*. Suomen Lääkärilehti 2016, 71(9):633–640.
4. Jauhiainen K, Helin J, Länsimies E, Vanninen E. *Kliininen kuormituskoe sepelvaltimotaudin diagnostiikassa*. Suomen Lääkärilehti 2001, 56(49-50):5095–5099.
5. Leino J. *The prognostic power of the clinical exercise test*. Väitöskirja. University of Tampere, 2011.
6. Vuori I, Taimela S, Kujala U (toim.). *Liikuntalääketiede*. Helsinki: Duodecim 2013.
7. Kettunen R, Laukkanen J. *Rasituskoe sepelvaltimotaudin diagnostiikassa ja ennusteen arvioinnissa*. Suomen Lääkärilehti 2011, 66(8):627–633.
8. Kervinen K, Niemelä M, Valkama J. *Sepelvaltimotaudin diagnostiset ja hoitoa ohjaavat tutkimukset*. Suomen Lääkärilehti 2012, 67(22):1729-1734.
9. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. *Exercise testing in clinical medicine*. Lancet 2000, 356(9241):1592–1597.
10. Dhoble A, Lahr BD, Kopecky SL. *Cardiopulmonary fitness and heart rate recovery as predictors of mortality in a referral population*. Journal of the American Heart Association 2014, 3(2)e000559.
11. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. *Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG*. JAMA 2000, 284(11):1392–1398.

12. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing*. The New England Journal of Medicine 2002, 346:793–801.
13. Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, Raatikainen P, Saraste A (toim.). *Kardiologia*. Helsinki: Duodecim, 2016.
14. Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R. *Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease*. European Heart journal 2008, 29(15):1896–1902.
15. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R. *Workload at the heart rate of 100beats/min and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease*. Heart 2008, 94(4):e14.
16. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. *Importance of the first two minutes of the heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men*. The American Journal of Cardiology 2004, 93(4):445–449.
17. Ahepr AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. *Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men*. British Heart Journal 1993, 70(1):49–55.
18. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Halonen PM, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R. *Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men*. European Heart Journal 2006, 27:582-588.
19. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa TH, Salonen T, Rauramaa R. *Effectiveness of workload at the heart rate of 100 beats/min in predicting cardiovascular mortality in men aged 42, 48, 54, or 60 years at baseline*. The American Journal of Cardiology 2007, 100:563–568.
20. Savonen K. *Heart Rate Response to Exercise in the Prediction of Mortality and Myocardial Infarction: A Prospective Population Study in Men*. Väitöskirja. University of Kuopio 2008.

21. De Schryver N, Scavée C, Marchandise S, Pasquet A, de Meester C, le Polain de Waroux JB. *Predictive value of the heart rate reserve in patients with permanent atrial fibrillation treated according to strict rate-control strategy*. EP Europace 2014, 16(8):1125–1130.
22. Sillanmäki S, Lipponen JA, Tarvainen MP, Laitinen T, Hedman M, Hedman A, Kivelä A, Hämäläinen H, Laitinen T. *Relationships between electrical and mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and healthy controls*. Journal of Nuclear Cardiology 2018, doi: 10.1007/s.12350-018-1240-0.
23. Kors JA, Kardys I, van der Meer IM, van Herpen G, Hofman A, van der Kuip DA, et al. *Spatial QRS-T angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population*. Journal of Electrocardiology 2003, 36:113–114.
24. Kardys I, Kors JA, van der Meer IM, Hofman A, van der Kuip DA, Witteman JC. *Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population*. European Heart Journal 2003, 24(14):1357–1364.
25. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prines RJ, Whitsel EA, Tereshchenko L, Soliman EZ. *A wide QRS/T angle in bundle branch blocks is associated with increased risk for coronary heart disease and all-cause mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Journal of Electrocardiology 2015, 48:672–677.
26. Heikkilä J, Mäkijärvi M (toim.). *EKG*. Helsinki: Duodecim 2003.
27. Man S, Maan AC, Schaliq MJ, Swenne CA. *Vectorcardiographic diagnostic & prognostic information derived from the 12-lead electrocardiogram: Historical review and clinical perspective*. Journal of Electrocardiology 2015, 48(4):463–475.
28. Burch GE. *The history of vectorcardiography*. Medical History Supplies 1985, (5):103–131.
29. Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V, Vanninen E (toim.). *Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede*. Helsinki: Duodecim 2003.
30. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th edition. Saunders Elsevier 2011.
31. Selkänaho K. *Deriving coefficients of internal consistency of measurements: ICC and kappa*. Väitöskirja. University of Jyväskylä, 1983.

32. Bland JM, Altman DG. *Statistics notes: Cronbach's alpha*. British medical Journal 1997, 314:572.
33. Tulumen E, Khalilayeva I, Aytemir K, Ergun Baris Kaya Fe, Sinan Deveci O, Aksoy H, Kocabas U, Okutucu S, Tokgozoglu L, Kabakci G, Ozkutlu H, Oto A. *The reproducibility of heart rate recovery after treadmill exercise test*. Annals of Noninvasive Electrocardiology 2011, 16(4):365–372.
34. Guazzi M. *Reproducibility of cardiopulmonary exercise test variables: getting into additional strength of the test*. European Journal of Preventive Cardiology 2014, 21(4):442–444.
35. Giavarina D. *Understanding Bland Altman analysis*. Biochemia Medica 2015, 5(2):141–151.
36. Fecchio RY, Chehuen M, Pecanha T, Cucato GG, Costa LAR, Leicht AS, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Forjaz CLM. *Reproducibility of heart rate recovery in patients with intermittent claudication*. Clinical Physiology and Functional Imaging 2018, 38(4):603–609.
37. Kankkunen P, Vehviläinen-Julkunen K. *Tutkimus hoitotieteessä*. Helsinki: SanomaPro 2013.
38. Barron A, Dhutia N, Mayet J, Hughes AD, Francis DP, Wensel R. *Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease*. European Journal of Preventive Cardiology 2014, 21(4):445–453.
39. Erätuuli M, Leino J, Yli-Luoma P. *Kvantitatiiviset analyysimenetelmät ihmistieteissä*. Helsinki: Kirjayhtymä 1994.
40. Läärä E, Lammi S. *Tilastotieteen perusteet lääketiedettä ja lähialoja varten*. Kuopio: Kuopion yliopisto 1989.
41. Heikkilä T. *Tilastollinen tutkimus*. 5. painos. Helsinki: Edita 2004.
42. Fecchio RY, Chehuen M, Brito LC, Peçanha T, Queiroz ACC, de Moraes Forjaz CL. *Reproducibility (reliability and agreement) of post-exercise hypotension*. International Journal of Sports Medicine 2017, 38(13):1029–1034.
43. Hellmark M, Bäck M. *Test-retest reliability and responsiveness to change of clinical tests of physical fitness in patients with acute coronary syndrome included in the SWEDEHEART register*. European Journal of Cardiovascular Nursing 2018, 17(6):486–495.

44. Saengsuwan J, Nef T, Hunt KJ. *Comparison of peak cardiopulmonary performance parameters on a robotics-assisted tilt table, a cycle and a treadmill*. PLOS One 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0122767.
45. Salkind N. *Encyclopedia of research design*. Thousand Oaks, California: Sage 2010.