

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorandského studia v biomedicině na Fyziologickém ústavu a II. Interní klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Autor: MUDr. Petr Šťovíček
Adresa: II. Interní klinika 1.LF UK
Telefon: 224962605
E-mail: psstov@lfl.cuni.cz
Obor: 05 – Fyziologie a patologická fyziologie člověka
Školitel: Prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

- ¹⁴ Kors JA, van Herpen G. Measurement error as a source of QT dispersion: a computerised analysis. *Heart* 1998 Nov;80(5):453-8.
- ¹⁵ Rautaharju PM, Warren JW, Jain U, Wolf HK, Nielsen CL: Cardiac infarction injury score: an electrocardiographic coding scheme for ischemic heart disease. *Circulation*. 1981 Aug;64(2):249-56.
- ¹⁶ Goldberger AL, Mirvis DM, 2001. *Electrocardiography*. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Vol. 1. Philadelphia, Saunders, 2001.
- ¹⁷ van Oosterom A: Solidifying the solid angle. *J Electrocardiol*. 2002;35 Suppl:181-92.
- ¹⁸ Plonsey R. Laws governing current flow in the volume conductor. In: *The Theoretical Basis of Electrocardiology*. Nelson C.V., Geselowitz D.B. Eds. Clarendon Press. Oxford. 1976, p165.
- ¹⁹ Hoekema R, Uijen G, van Oosterom A: The number of independent signals in body surface maps. *Methods Inf Med* 1999 Jun;38(2):119-24.
- ²⁰ FRANK E.: *General Theory of Heart-Vector Projection* Circ Res 1954 May 01;2(3):258-270
- ²¹ Laufberger V: [Theory of the electric cardiac space] *Cesk Fysiol* 1975;24(6):551-4.
- ²² Smeets JL, Ben-Haim SA, Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJ. New method for nonfluoroscopic endocardial mapping in humans: accuracy assessment and first clinical results. *Circulation* 1998 Jun 23;97(24):2426-32.
- ²³ Pflaumer A, Deisenhofer I, Hausleiter J, Zrenner B: Mapping and ablation of atypical flutter in congenital heart disease with a novel three-dimensional mapping system (Carto Merge). *Europace*. 2006 Feb;8(2):138-9. Epub 2006 Jan 9.
- ²⁴ Saffitz JE, Davis LM, Darrow BJ, Kanter HL, Laing JG, Beyer EC. The molecular basis of anisotropy: role of gap junctions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995 Jun;6(6):498-510.
- ²⁵ Day CP, McComb JM, Campbell RW: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990 Jun;63(6):342-4.
- ²⁶ Malik M, Acar B, Gang Y, Yap YG, Hnatkova K, Camm AJ: QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 Aug;11(8):835-43.
- ²⁷ Schmid P, Jaermann T, Boesiger P, Niederer PF, Lunkenheimer PP, Cryer CW, Anderson RH: Ventricular myocardial architecture as visualised in postmortem swine hearts using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Mar;27(3):468-72. Epub 2005 Jan 18.

LITERATURA

- ¹ Barold SS: Centennial of Einthoven's first recording of the human electrocardiogram with the string galvanometer. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002 Apr;25(4 Pt 1):399-401.
- ² Wellens HJ: Cardiac arrhythmias: the quest for a cure: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2004 Sep 15;44(6):1155-63.
- ³ Taccardi B, Punske BB, Lux RL, MacLeod RS, Ershler PR, Dustman TJ, Vyhmeister Y, . Useful lessons from body surface mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 Jul;9(7):773-86.
- ⁴ MacLeod RS, Gardner M, Miller RM, Horacek BM, 1995. Application of an electrocardiographic inverse solution to localize ischemia during coronary angioplasty. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995 Jan;6(1):2-18.
- ⁵ Oster HS, Taccardi B, Lux RL, Ershler PR, Rudy Y, . Noninvasive electrocardiographic imaging: reconstruction of epicardial potentials, electrograms, and isochrones and localization of single and multiple electrocardiac events. *Circulation* 1997 Aug 5;96(3):1012-24.
- ⁶ Fuchs TO, Kachelriess M, Kalender WA, . System performance of multislice spiral computed tomography. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2000 Sep-Oct;19(5):63-70.
- ⁷ BioPSE: Problem solving environment for modeling, simulation, image processing, and visualization for biomedical computing applications. Scientific Computing and Imaging Institute <http://software.sci.utah.edu/biopse.html>, 2002.
- ⁸ R.S. MacLeod and C.R. Johnson. Map3d: Interactive Scientific Visualization for Bioengineering Data. In *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 15th Annual International Conference*, pages 30-31, IEEE Press, 1993.
- ⁹ van Oosterom A, Oostendorp TF: On computing pericardial potentials and current densities in inverse electrocardiography. *J Electrocardiol* 1992;25 Suppl:102-6.
- ¹⁰ Mitchell LB, Duff HJ, Manyari DE, Wyse DG: A randomized clinical trial of the noninvasive and invasive approaches to drug therapy of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1987 Dec 31;317(27):1681-7.
- ¹¹ Medvegy M, Preda I, Savard P, Pinter A, Tremblay G, Nasmith JB, Palisaitis D, Nadeau RA. New body surface isopotential map evaluation method to detect minor potential losses in non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2000 Mar 14;101(10):1115-21.
- ¹² Uijen GJ, Heringa A, van Oosterom A: Data reduction of body surface potential maps by means of orthogonal expansions. *IEEE Trans Biomed Eng* 1984 Nov;31(11):706-14.
- ¹³ Simson MB. Clinical application of signal averaging. *Cardiol Clin* 1983 Feb;1(1):109-19.

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji mému školiteli prof. Otomaru Kitnarovi za odborné vedení i osobní pomoc a trpělivost v průběhu mého postgraduálního studia na 1. lékařské fakultě. Tato práce by nevznikla bez významné podpory zahraničního školitele prof. Milana Horáčka z Department of Physiology & Biophysics, Dalhousie University v Halifaxu v Kanadě, kde jsem měl vzácnou příležitost shrnout a vyhodnotit významnou část studovaných dat, a kterému tímto děkuji.

Moje poděkování patří také České kardiologické společnosti, bez jejíž podpory by se moje zahraniční stáž nemohla realizovat.

Za technickou a odbornou pomoc děkuji také dr. Stojanovi, prof. Františku Boudíkovi, dr. Zdeňku Drškovi, Lídě Geisslerové, ing. Zdeňku Angerovi, dr. Cindy Penney, Brianu Hoytovi a Paulu MacInnisovi.

Tuto práci bych nemohl dokončit bez tolerance a trpělivosti mé rodiny, které tímto děkuji za podporu v neposlední řadě.

8. Stovicek P, Gardner MJ, Mitchell LB, Burns MA, Sterns LD, Warren JW, Horacek BM: Spatial determinants of QT-dispersion on the body surface. Eur Heart J Suppl, 22:146, Sept 2001
9. Horacek BM, Warren JW, Stovicek P, Feldman CL: Diagnostic accuracy of derived versus standard 12-lead electrocardiograms. J Electrocardiol 2000;33 Suppl:155-60.

OBSAH	
ÚVOD	2
CÍLE PRÁCE:	3
PŘEHLED METOD	3
Měření a zobrazování dat, BSPM	3
Analýza dat	5
Studované populace	6
VYBRANÉ VÝSLEDKY	6
Visuální hodnocení	6
Statistická analýza	7
Matematická analýza	11
Analýza měřicí chyby disperze intervalu QT	13
Transformace svodových systémů	16
DISKUSE	17
ZÁVĚRY	23
ABSTRACT	25
PUBLIKACE S ODKAZEM V TEXTU	27
LITERATURA	29

Elektrokardiografie již více jak 100 let plní nezastupitelnou úlohu v kardiologické diagnostice a terapeutických postupech. ^(1,2) Změny elektrického pole srdce v důsledku ischemie jsou nejčastěji diagnostikovanou patologií na EKG. Představují celou škálu projevů od hrubých a globálních změn depolarizace a repolarizace až po změny lokalizované či na úrovni mikropotenciálů. Mapováním EKG (*body surface potential mapping – BSPM*) lze neinvazivně získat úplnější a přesnější elektrické informace o ischemických i neischemických změnách než standardním EKG. ⁽³⁾ BSPM není metoda nahrazující či zdokonalující standardní klinické EKG, ale testovací laboratorní prostředí k analýze elektrického pole a také k vývoji realistického počítačového modelu lidského trupu a srdce. Jedna z vyspělých verzí takového modelu je vyvíjena v Dalhousie University (*Heart&Torso model*). ⁽⁴⁾

Vývoj modelu není jen teoretickým cvičením, ale také snahou o jeho praktické využití. Příkladem je transformace (redukce a zpětná expanze) svodových EKG systémů, která umožňuje testovat, zda redukovaný a prakticky snadno použitelný svodový systém, poskytuje relevantní diagnostické informace. Použití modelu může také vést ke vzniku nové diagnostické metody – elektrokardiografického zobrazování (*electrocardiographic imaging – ECGI*). ⁽⁵⁾ Pokrok v této oblasti se významně urychluje vývojem 3D zobrazovacích metod ⁽⁶⁾ a univerzálních

1. Stovicek P, Stojan M, Kasalický J, Vondracek V, Vojacek J, Linhart A, Anger Z: Analysis of ventricular activation in patients with chronic non-Q wave myocardial infarction: comparison with left ventricular asynergy and myocardial perfusion defects. *Physiol Res* 1993;42(2):109-17.
2. Stovicek P, Anger Z, Aschermann M, Kasalický J, Kittnar O, Valová O, Vondráček V.: Time and spatial scanning of the QRS complex by statistical departure technique of evaluation of body surface potential maps in old non-Q myocardial infarction. *Proceedings XXIInd International Congress on Electrocardiology Nijmegen, The Netherlands, 25-29 June 1995*
3. Šťovíček P., Bultas J., Stojan M.: EKG mapování depolarizace komor při reverzibilní ischemii navozené koronárním spasmem. Sborník přednášek mezinárodní konference *Cardiag'93*, Karlovy Vary, 9.-11.11.1993.
4. Boudík F, Stojan M, Anger Z, Aschermann M, Vojacek J, Stovicek P: Evaluation of body surface potential mapping changes after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Can J Cardiol* 1996 Aug;12(8):745-9.
5. Stovicek P, Drska Z, Anger Z, Kautzner J., Psenicka M, Tilser P: Singular value decomposition of body surface potential maps and vulnerability to ventricular arrhythmias. *HeartWeb*, Vol. 2, No 1 November 1996, Article No. 96110009, <http://www.heartweb.org/heartweb/1196/ep0006.htm>
6. Stovicek P, Drska Z, Anger Z, Psenicka M, Tilser P, Kautzner J.: Singular value decomposition of body surface potential maps and vulnerability to ventricular arrhythmias. Abstracts, 10th International Congress Cardiology 96. *European Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology*, Supplement 5, Vol 6, Number 1, June 1996:p88
7. Stovicek P, Gardner MJ, Mitchell LB, Burns MA, Sterns LD, Warren JW, Horacek BM: QT dispersion in 120 electrocardiographic leads in patients with structural heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002 Jan;25(1):20-31.

počítačových technologií, které má vědecká komunita k dispozici ve veřejné doméně (*public domain*) včetně otevřeného zdrojového kódu (*open-source code*).^(7,8)

CÍLE PRÁCE:

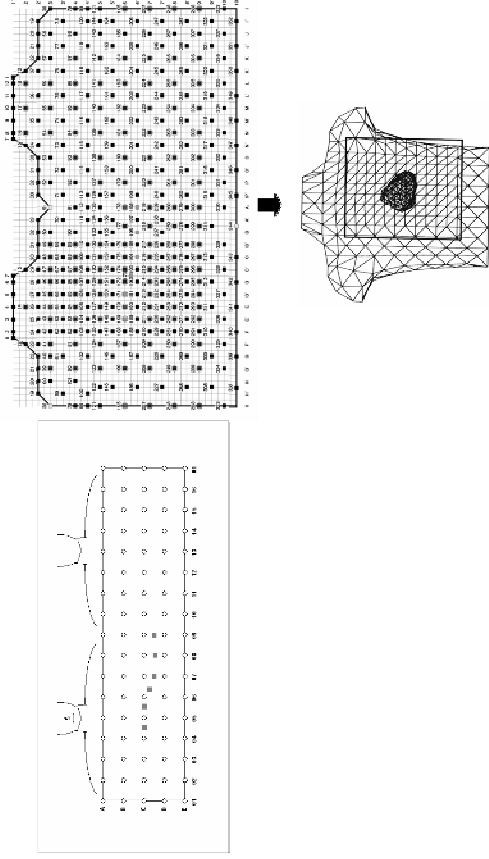
1. Ověřit diagnostickou superioritu BSPM oproti standardnímu EKG
2. Testovat netradiční diagnostická kritéria při identifikaci globálních a lokálních ischemických změn
3. Ověřit funkci open-source softwaru `map3d`⁽⁸⁾ pro prostorovou anatomickou konstrukci libovolných EKG map na povrchu standardního torso
4. Použit Heart&Torso model k testování svodových transformací

PŘEHLED METOD

Měření a zobrazování dat, BSPM

Elektrické potenciály jsme měřili 2 svodovými systémy – 80-svodovou pravidelnou sítí (II. Interní klinika I.LF UK) a 120-svodovou sítí zabudovanou do standardního modelu hrudníku (Dalhousie Heart&Torso model). Vlastnosti a konstrukce obou systémů jsou patrné na *obr. 1*

In summary, however clinical electrocardiography is established and indispensable in clinical practice, and most likely beyond its zenith as a research tool; computerized analysis of electrical heart field keeps opening new areas of interest and valuable insight into the clinical problems. We regard body surface potential mapping as a powerful laboratory research tool and a framework for entering further stage of electrocardiographic analysis using realistic computer electrical model of the human heart and torso. Utilizing such model together with novel 3-dimensional imaging reconstructions might bring new realistic imaging technique into the clinical practice – electrocardiographic imaging.



obr. 1 Vlevo je zobrazena pravidelná 80-svodová síť (společně se standardními hrudními svody), vpravo 120-svodová síť jako pevná součást konstrukce triangularizovaného modelu lidského trupu a srdce (resp. epikardiálního povrchu komor - Heart&Torso model). Povrch torza je složen ze 700 trojúhelníků jehož vrcholy tvoří 352 uzlů. Model umožňuje inverzní kalkulaci na povrch epikardu (°) a obsahuje měřicí body různých testovaných svodových systémů (*publikace 9*)

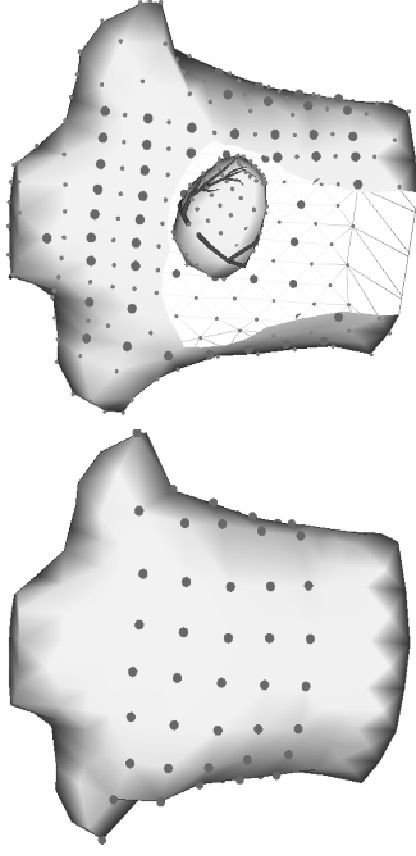
Měřicí elektronika obou systémů je detailně popsána v jednotlivých publikacích teze. Kromě 2D zobrazení BSPM, je možné data zobrazovat v prostředí open-source softwaru map3d, které umožňuje vzájemné propojení anatomické a fyziologické informace (*obr. 2*)

ABSTRACT

In this thesis, detailed investigation into the electrical field of the heart is presented in patients with various manifestations of myocardial ischemia. Methods of standard scalar electrocardiography and body surface potential mapping were used through statistical and mathematical analysis in order to compare their diagnostic performance. Body surface mapping proved to be more powerful research and diagnostic tool than standard electrocardiography and also constituted a framework for data entering the computer electrical model of the human heart and torso.

Global and local ischemic changes were the primary objectives of the individual studies of this thesis. Different patient populations were studied including post myocardial infarction population, patients with variant angina and patients referred for percutaneous coronary angioplasty, and the population of patients suffering from ventricular arrhythmias related mostly to their postinfarction status. Traditional depolarization and repolarization changes were studied together with novel diagnostic parameters such as minimal potential loss within the QRS complex, single-beat cardiac micropotentials and distribution of the QT interval on the human thorax. Critical appraisal and error performance of so called QT interval dispersion was another important objective.

k potenciálnímu praktickému využití v podobě elektrokardiografického zobrazování.



obr. 2 Anatomická interpretace obou použitých svodových sítí a propojení s Heart&Torso modelem pomocí softwaru map3d. Anatomickou informací je možné propojit s fyziologií (EKG) a lze také zobrazit požadované struktury speciálními symboly (landmarks - elektrody, koronární tepny apod.)

Analýza dat

Data jsme analyzovali následujícími metodami:

1. Visuální kvalitativní hodnocení BSPM (*pattern recognition*)
2. Statistické hodnocení BSPM – rozdílové mapování, *departure index maps*, časový a prostorový rozklad komplexu QRS – *Time and Spatial Scanning*, korelační analýza map (*publikace 1, 2, 4 a 8*)
3. Matematický rozklad map QRS na singulární hodnoty - *singular value decomposition – SVD* (*publikace 5 a 6*)
4. Analýza měřicí chyby disperze intervalu QT v různých svodových systémech – *QTd error performance* (*publikace 7*)

5. Porovnání měřených a predikovaných EKG při transformaci svodových systémů (systém EASI Hewlett Packard, *publikace 9*)

Studované populace

1. 60 zdravých lidí jako kontrolní skupina (*publikace 1 a 2*) a 60 pacientů po infarktu myokardu bez kmitu Q (non-Q-IM, *publikace 1 a 2*)
2. 8 pacientů s variantní anginou pectoris (*publikace 3*)
3. 23 pacientů po PTCA, jedné nebo dvou tepen (*publikace 4*)
4. 43 pacientů po infarktu s kmitem Q (Q-IM) a 29 pacientů, kteří přežili závažnou komorovou tachykardii či fibrilaci komor a podstoupili programovanou stimulaci komor s pozitivním nálezem (*publikace 5 a 6*)
5. 257 pacientů z „Calgary study“, (¹⁰) kteří podstoupili BSPM (*publikace 7,8*)
6. 290 zdravých lidí jako kontrolní skupina, 318 pacientů po IM, 179 pacientů s komorovými arytmiemi (*publikace 9*)

VYBRANÉ VÝSLEDKY

Visuální hodnocení

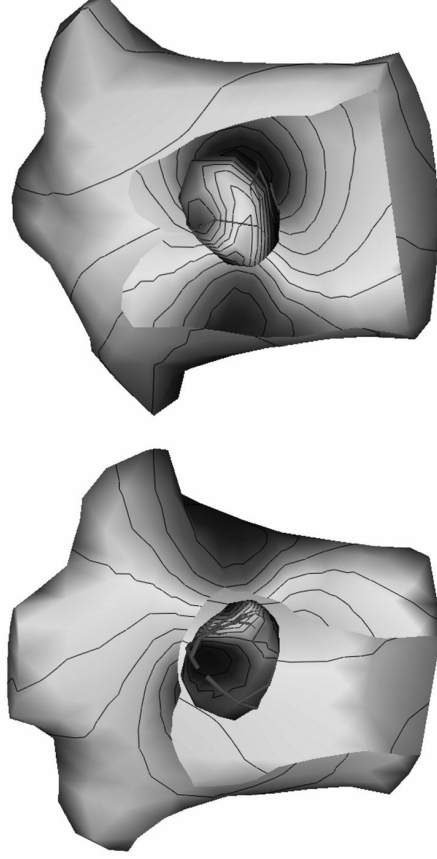
V souladu s údaji v literatuře jsme pozorovali fenomény na mapách, které nelze diagnostikovat na skalárních křivkách EKG, tj. tvary isolinií, polohu extrémních hodnot a jejich trajektorie v průběhu srdečního cyklu. Tyto nálezy jsme pouze

ZÁVĚRY

Identifikace globálních a lokálních ischemických změn elektrického pole srdce zahrnuje celé spektrum přístupů k analýze EKG signálu od kvalitativních a empirických visuálních hodnocení až po vyspělé matematické metody. V laboratorních podmínkách se potvrdila významná úloha BSPM, které umožňuje komplexnější a přesnější hodnocení ischemických, ale i neischemických změn depolarizace a repolarizace než křivky skalárního EKG.

Ověřili jsme diagnostickou hodnotu tradičních EKG parametrů (kmit Q, repolarizační negativní potenciály, elevace ST), ale i nových kritérií v BSPM (časový a prostorový rozklad QRS, mikropotenciály z jedné systoly, chyba měření disperze intervalu QT), které nelze ze standardního EKG odvodit. K zobrazení elektrokardiografických dat ve vztahu k anatomickým strukturám jsme použili open-source softwarové prostředí map3d, které je jedním z možných vědeckých nástrojů na cestě k vývoji elektrokardiografického zobrazování. Také jsme ověřili funkci transformační matice odvozené z jednoho z vyspělých realistických modelů srdce a hrudníku k úspěšné redukci systému svodů pro záznam EKG. Výsledky uvedené v této tezi jsou pro nás podnětem k další výzkumné činnosti na poli elektrokardiografického modelování směřujícího nejen k ověřování fundamentálních teorií elektrokardiografie, ale i

softwaru do kompaktních zařízení (hardwarové akcelerátory). Na druhou stranu je však zřejmé, že interpretace výsledků ECGI bude vždy vyžadovat dobrou znalost problematiky jak z hlediska fyziologie a patofyziologie, tak z hlediska samotné interakce personálu s takovým systémem, jak je již známo z klinické srdeční elektrofyziologie. ⁽²²⁾ Navíc přesnost metody nedosáhne jejího invazivního protějšku díky biofyzikálním faktorům. Nelze si proto představit použití takové metody v jiných rukou, než v rukou specializovaných kardiologických týmů.



obr. 11 Map3d software umožňuje integraci skalárních a anatomických dat. V tomto případě zobrazuje Dalhousie Heart&Torso model s reálnými daty BSPM a epikardiální mapou, která je produktem inverzní kalkulace na bázi metody konečných prvků (*finite-element method*). ⁽⁴⁾

monitorovali jako doklad validity použitých technologií. Originálním nálezem jsou výsledky mapování intervalu QT, kde individuální mapy vykazaly chaotický charakter, a průměrování map vedlo k uniformním nálezům bez ohledu na příslušnost k jednotlivým podskupinám nemocných po infarktu (např. podle lokalizace IM a výskytu arytmií). Významná shoda měření intervalu QT byla patrná mezi 2 nezávislými operátory provádějícími manuální odečet QT intervalů (celkem 33924 měření každým z operátorů). Naopak automatický algoritmus odečtu QT vedl k odlišným hodnotám od manuálních měření včetně map a proto považujeme tyto techniky za nekompatibilní. (*obr. 3, publikace 8*)

Sledovali jsme také distribuci kmitu Q během koronárního spasmu, kde jsme zjistili výrazné dynamické změny kompatibility s nálezy přechodných infarktových Q při záchvatech Prinzmetalovy anginy pectoris. Význam nálezů v našem souboru je v tom, že jsou patrné i při méně intenzivních epizodách ischemie s mírnou anginózní bolestí. Nálezy jsou dokladem citlivosti BSPM vůči depolarizačním ischemickým změnám (*obr. 4, publikace 3*)

Statistická analýza

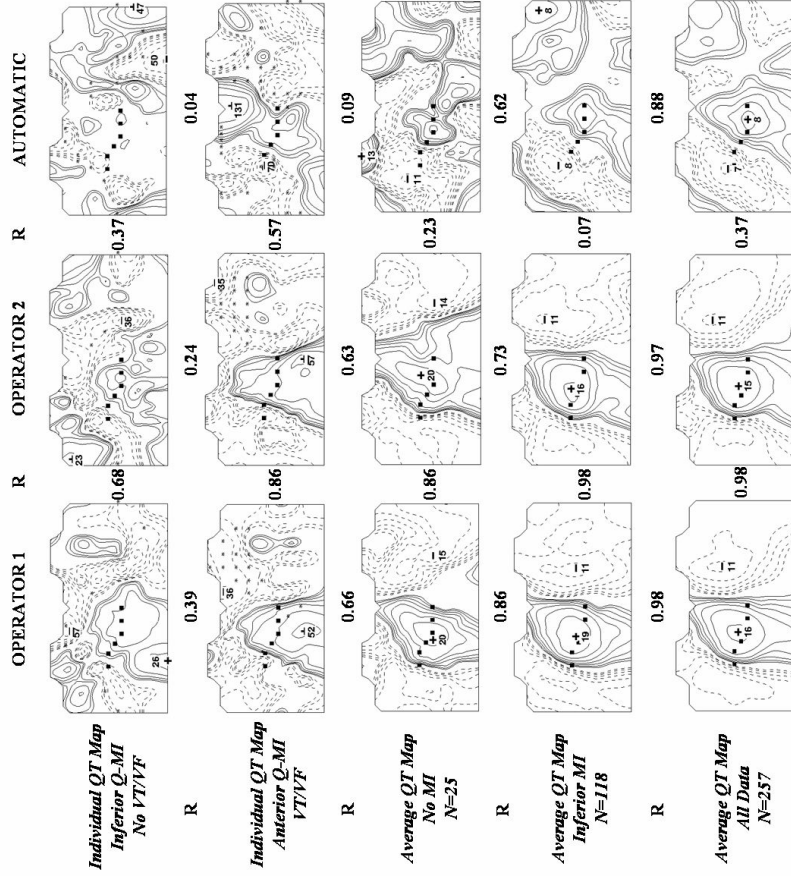
Rozdílové mapování a mapy departure indexu definovaného jako $DI=QI-QI/SD$ jsme použili k detekci malých potenciálových ztrát (*minor potential loss*) ⁽¹¹⁾ v důsledku proběhlého non-Q-IM. V rovnici DI znamená departure index, QI

Výstupy 3D zobrazovacích metod se v posledních letech zdokonalují a je možné je použít u individuálního pacienta ke konstrukci anatomického a detailního strukturálního rámce pro model a ECGI. Některé zobrazovací modalitty jsou již dnes schopné odhalovat strukturální detaily, které zřejmě budou nezbytné a priori pro správnou funkci a individuální parametrizaci modelu a ECGI. (^{17,27})

Integraci elektrických a anatomických dat usnadňují již dnes výkonné open-source technologie, které má vědecká komunita k dispozici, a které obsahují i některé komplikované algoritmy, jako je forward solution. (⁷) V této tezi jsme použili software map3d k prezentaci povrchových map. Software je však univerzálním prostředím pro integraci dynamických i statických skalárních a anatomických dat a tedy jedním z možných nástrojů na cestě k ECGI. (obr. 11)

Data získaná 3D zobrazovacími metodami lze importovat v podobě diskretizovaných (*tessellated*) povrchů do tohoto matematického stroje a tak individualizovat zobrazení i výpočty.

Složitost problematiky modelu, výpočtů a cesty k nim může vzbuzovat skepsi ohledně praktické použitelnosti, nicméně laboratorní podobu metody je nutno chápat jako vývojové prostředí. V případě smysluplných výsledků, tj. úspěšných inverzních kalkulací v klinickém pokusu (přepočtů povrchových EKG na cílové anatomické struktury u známých fyziologických a patologických stavů) a redukce svodového systému, si však lze představit akceleraci výpočtů např. zabudováním

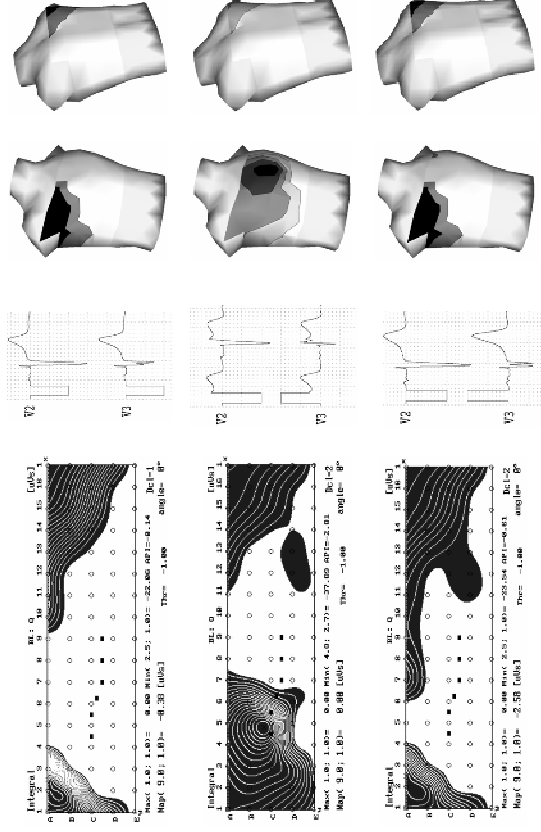


obr. 3 Kvalitativní a korelační analýza map QT intervalu demonstruje chaotický charakter individuálních map (horní 2 řady) a postupné vyhlazení a uniformitu průměrných map v rámci vyšetřovaných podskupin (ostatní). Stejně tak je patrná významná podobnost (vyjádřená vysokým korelačním koeficientem) mezi 2 nezávislejšími operátory a naopak nízká korelace s automaticky odečteným QT.

je integrál napětí ($\mu V s$) v daném integračním intervalu a SD je standardní odchylka normálních hodnot integrálu v daném svodu z kontrolního souboru. Manipulací integračním intervalem, korekcí na celkové trvání QRS (adjusted DI) a vyhodnocením počtu svodů, kde $DI \leq -2$ (*time and spatial scanning*), jsme

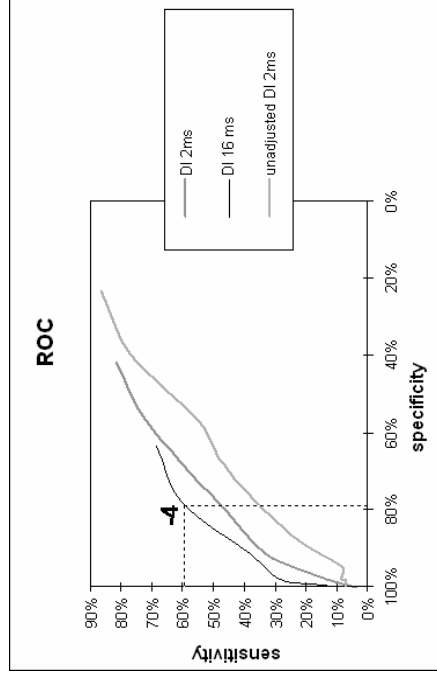
EKG i v delším časovém odstupu, jako tomu bylo ve studii restituce repolarizačních potenciálů po PTCA. Srdeční depolarizační mikropotenciály jsme identifikovali matematickým rozkladem komplexu QRS a docílili jsme obdobných výsledků jako průměrované EKG (SAECG). BSPM pomohlo identifikovat i vysvětlit závažné problémy s použitím disperze intervalu QT, která byla navržena klinickými výzkumníky jako jednoduchý indikátor disperze repolarizace a rizika maligních komorových arytmií, ⁽²⁵⁾ a od které se definitivně klinická komunita odklání. ⁽²⁶⁾

Dostatek údajů v literatuře i studie obsažené v této tezi dokladují lepší diagnostickou výkonnost BSPM ve srovnání s klinickým EKG. Přesto se BSPM v klinické diagnostice nepoužívá, protože diagnostický zisk není tak pronikavý, aby vyvážil praktická negativa metody (množství elektrod, pracnost, těžkopádnost). Metoda tak zůstává omezena na výzkumné laboratoře, kde je možné ji např. použít k parametrizaci Heart&Torso modelu a funkční model pak ve spojení s moderními 3D zobrazovacími metodami může sloužit k vývoji nové zobrazovací metody – EKG zobrazování (ECGI). ⁽⁷⁾ Cesta k takové metodě však není jednoduchá. Jeden z praktických a důležitých kroků na této cestě může být transformace a redukce svodového systému. Takovou transformaci rovněž nelze provést bez fungujícího modelu, který je v této tezi reprezentován modelem standardního torza. ⁽⁴⁾



A B C
obr. 4 Dynamické a reverzibilní změny v distribuci kmitu Q v průběhu epizody spasmu koronární tepny s elevací ST v překordiu. Při ischemii (2. řada map a EKG ve svodech V2,3) se oblast kmitu Q rozšířil až do oblasti standardních hrudních svodů, jak je patrné z 2D map (panel A) i 3D distribuce na povrchu torza (panel C).

analýzou ROC (*receiver operator characteristic*) došli k závěru, že optimálním integračním intervalem je 16ms a alespoň 2 sousední svody, kde $DI \leq -2$ (*obr. 5, publikace 2*). Takové změny potenciálu nelze detekovat běžným odečtem na křivkách v komplexu QRS na skalárním EKG. Kombinací lokalizace na mapách a integrálů 16-ms segmentů QRS jsme definovali diagnostická kritéria (6 parametrů, *obr. 6*), kterými bylo možno detekovat potenciálový úbytek u



obr. 5 ROC analýza integračního intervalu a Σ DI (v textu) pro detekci malých potenciálových úbytků (minor potential loss) komplexu QRS u stavů po non-Q-IM. Optimální interval je 16ms a Σ DI ≤ -4 (tj. 2 sousední svody s DI ≤ -2).

stavů po non-Q-IM v našem souboru se senzitivitou až 70% a specificitou 80% (diskriminační analýza).

U nemocných, kteří podstoupili PTCA jedné koronární tepny, (u jednoho nemocného 2 tepen) jsme hodnotili pokles absolutní hodnoty integrálu negativních repolarizačních potenciálů v průběhu sledování po dobu 6 měsíců s následnou rekonarografií. Významně vyšší hodnoty rozdílu (jako výraz restituce negativit směrem k normě) jsme zaznamenali u lidí bez recidiv anginy pectoris oproti pacientů s recidivami. (obr. 7). Podrobné výsledky studie jsou v publikaci 4.

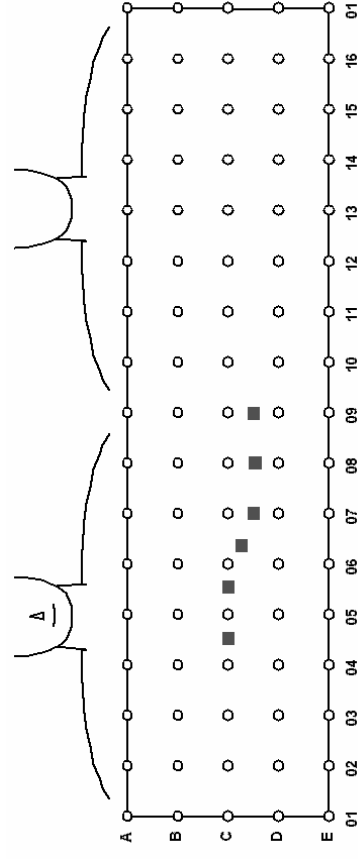
v podobě tzv. elektroanatomického endokardiálního mapování, (CARTO™, EnSite™) v nejmodernější podobě pak v integraci s 3D zobrazovacími metodami jako je MDCT nebo MRI (CARTO Merge™). (22,23)

Úplná elektrická informace respektuje vedle biofyzikálních faktorů souvisejících s objemovým vodičem (vektorové principy, rušení elektrických sil – cancellation) i aspekty fyziologické a patofyziologické. Ty souvisí s ultrastrukturou myokardu jako anisotropie a elektrotonus, které vychází z nerovnoměrnosti buněčných elektrických spojů (gap junctions tvořené connexiny), (24) a které jsou narušovány ischemickými procesy (přechodně poruchou iontových procesů, trvale pak jizvením). Změny anisotropie významně ovlivňují trajektorie maxim a minim potenciálů na BSPM včetně iniciálních fází depolarizace a kmitu Q. Notoricky známé a prostudované účinky ischemie na akční potenciál buňky jsou zodpovědné za celou škálu elektrických projevů jako jsou kmity Q, elevace a deprese ST, změny vlny T, intervalu QT a srdeční mikropotenciály. Všechny tyto procesy jsme sledovali a vyhodnotili v jednotlivých studiích této teze včetně projevů, které nejsou na skalárním EKG patrné, a přesto jsou důsledkem stejných patofyziologických procesů. Takto jsme na mapách identifikovali úbytek potenciálu po infarktu myokardu, který nezpůsobí infarktové Q časovým a prostorovým rozkladem komplexu QRS a statistickou analýzou BSPM. Kompletní rámec svodové sítě BSPM umožnil reprodukovatelnost opětovného umístění elektrod a analýzu průběžných změn

porovnáním invazivně in vivo získaných elektrofyziologických dat s povrchovým EKG. ⁽²⁾

Od počátků EKG probíhaly paralelní pokusy o jeho fyzikální a matematickou interpretaci, jejichž současnou podobou je konstrukce realistického počítačového modelu srdce a hrudníku (trupu). ^(4,5) Klíčem k správné funkci modelu je řešení inverzní a dopředné úlohy (*inverse and forward solution*), které jsou jakýmsi „svatým grálem“ vědecké interpretace EKG. ^(9,17) Znamenají transformaci neinvazivních dat do predikovaných elektrogramů na povrchu epikardu, eventuelně uvnitř myokardiálních struktur a také zpět na povrch hrudníku.

Podmínkou dostatečně podrobné a kompletní elektrické informace nutné k vývoji takových rekonstrukcí je použití co nejuplněnější svodové sítě schopné konzervovat klíčové vlastnosti a nepravidelnosti zdroje a elektrického pole, které je do značné míry ovlivněno tzv. objemovým vodičem. ⁽¹⁸⁾ Ve fyzice, kartografii a technologických oborech se pro takové účely nejlépe osvědčují techniky mapování, tj. vzorkování pole více či méně pravidelnou sítí čidel (elektrod) různého počtu, v elektrokardiografii od několika desítek do stovek elektrod. Některé analytické práce ukázaly, že nezbytným minimum k věrné rekonstrukci BSPM u člověka je takových elektrod potřeba cca 60. ⁽¹⁹⁾ Empirické svodové sítě naproti tomu často i cíleně směřovaly k potlačení některých vlastností pole, jako např. excentricita uložení srdce ve vektorkardiografii. ^(20,21) V klinické kardiologii se mapování dnes rutinně využívá v invazivní elektrofyziologii



název	integrační interval	vyhodnocovaná oblast
par 1	0-16 ms	A2-A12, B2-B10, C2-C8
par 2	16-32 ms	D1-D5, E1-E5
par 3	16-32 ms	A5-A7, B5-B7, C4-C6
par 4	32-48 ms	C13-C16, D13-D16, E13-E16
par 5	48-64 ms	C9-C14, E9-E14
par 6	48-64 ms	D2-D5, E2-E5

obr. 6 Kombinovaná kriteria časového a prostorového rozkladu komplexu QRS použitá pro konstrukci diskriminační funkce, kterou jsme aplikovali na diagnostiku stavu po non-Q-IM v našem souboru.

Statistiky jsme také hodnotili rozdílly či shodu nebo podobnost mezi individuálními i průměrnými mapami korelační analýzou. (*obr. 3, publikace 8*)

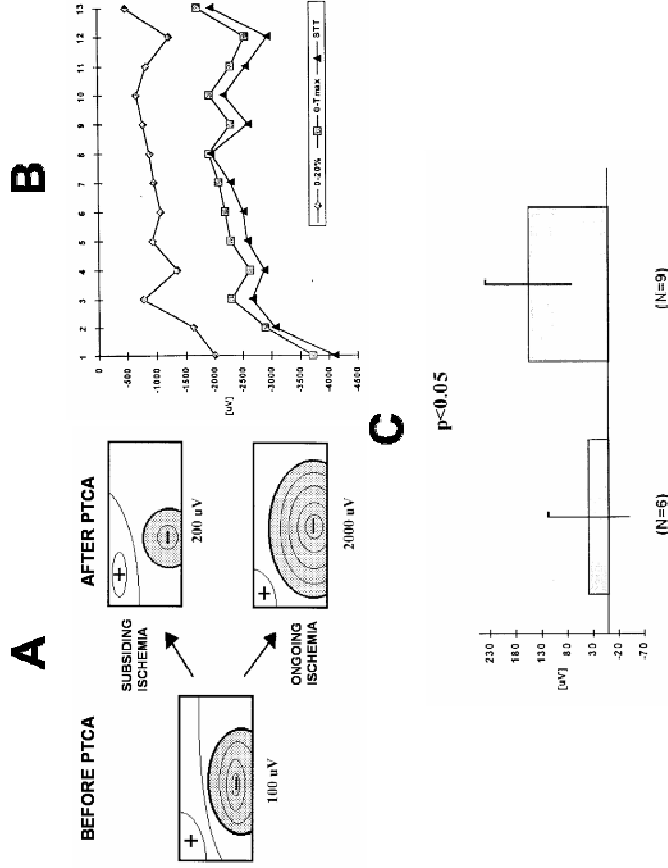
Matematická analýza

Elektrokardiografický signál jsme podrobili analýze na přítomnost mikropotenciálů (v hodnotách jednotek až desítek μV) tzv. rozkladem na singulární hodnoty (*singular value decomposition – SVD*) z jediné systoly. ⁽¹²⁾ Studovali jsme takto pacienty se spontánními závažnými komorovými arytmiemi

Transformace mezi těmito 2 systémy ukázala dobrou shodu měřených a odvozených elektrokardiogramů resp. diagnostických známek ischemických změn kodifikovaných pomocí skóre CIIS. (¹⁵) Plochy pod křivkou ROC se pro měřené a odvozené EKG téměř nelišily (0.9004 vs 0.8905 pro non-Q IM, 0.9546 vs 0.9531 pro Q-IM, 0.9919 vs 0.9906 pro IM komplikovaný komorovými tachykardiemi). Omezeným počtem 3 bipolárních svodů EASI bylo takto možné věrohodně reprodukovat 12-svodové EKG pro běžné klinické účely bez ztráty důležitých indikátorů proběhlého IM. (*publikace 9*)

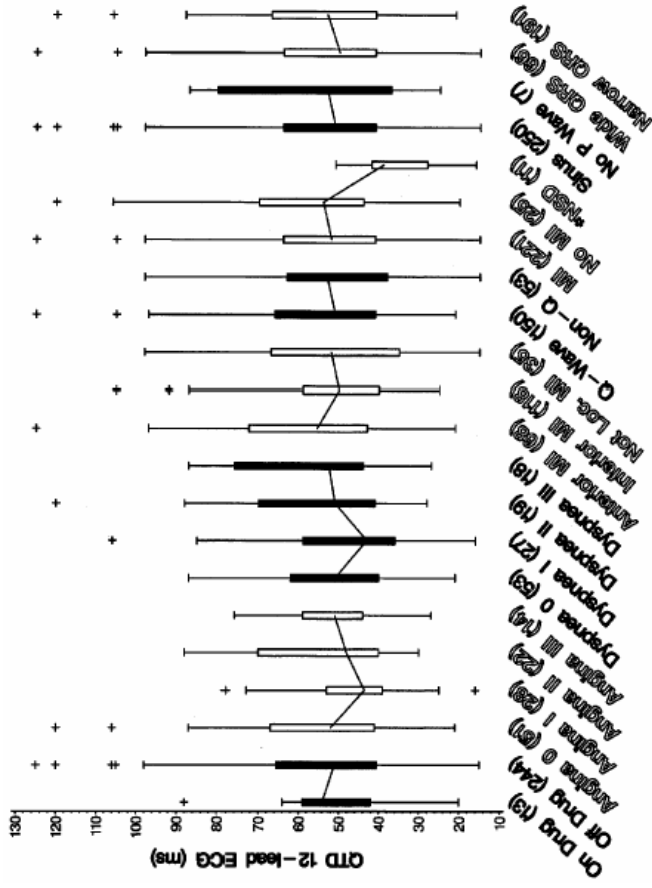
DISKUSE

Detailní studium a identifikace ischemických změn elektrického pole srdce má velký význam klinický i teoretický. I když se zdá, že klinický způsob vyhodnocení skalárního EKG v podobě stovek více či méně používaných diagnostických kritérií je již završen, a že jejich další vývoj nebude přinášet změny v doporučených klinických postupech, nové technologie mohou otevřít dosud nedosažitelné způsoby zobrazení a analýzy elektrické informace. Elektrokardiografická diagnóza byla totiž doposud produktem spíše deduktivní konstrukce průkopníků EKG či laboratorního experimentu a později empirického vyhodnocování velkých i menších srovnávacích studií. (¹⁶) Pouze diagnostika arytmií se zdokonalila do dnešní podoby systematickým



obr. 7 Restituce repolarizačních potenciálů v průběhu 6 měsíců po PTCA (série 13 vyšetření BSPM). Panel A graficky představuje hypotézu vývoje repolarizačních map, v panelu B je patrný vývoj různých ukazatelů repolarizačních potenciálů po dobu sledování u individuálního subjektu studie, v panelu C porovnání rozdílů mezi počáteční a konečnou hodnotou v podskupinách podle výskytu recidivy anginy pectoris.

reprodukovatelnými v elektrofyziologické laboratoři a kontrolní soubory zdravých lidí a pacientů po IM. (*publikace 5 a 6*) Produktem rozkladu byla křivka RMS (root mean square) depolarizačních signálů podobná výsledku analýzy pozdních potenciálů získaných tzv. průměrovaným EKG (*signal-averaged ECG* – *SAECG*, *obr. 8*) (¹³). Také diagnostická hodnota těchto pozdních potenciálů z jedné systoly byla srovnatelná se SAECC, jak je patrné v *tab. 1*.

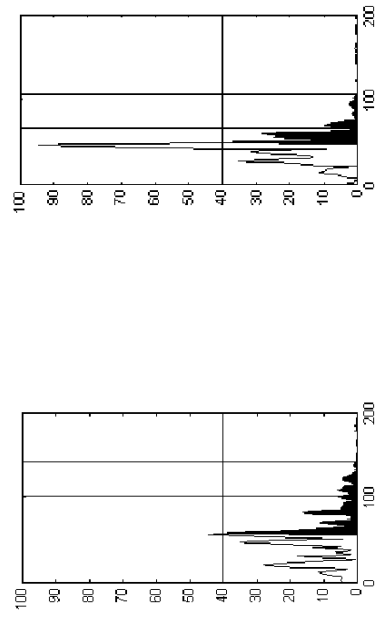


obr. 10 Hodnoty QTd z 12-svodového EKG (box-whisker plot) v různých podskupinách pacientů s ischemickými poruchami srdce včetně léčby antiarytmiky. Hodnoty se nelišily s výjimkou podskupiny s komorovými arytmiemi bez strukturálního onemocnění, kde byla QTd významně menší. NSD = no structural disease, ostatní zkratky v textu publikace 7)

kteřý se významně liší u pacientů s ischemickým poškozením srdce od zdravých lidí.

Transformace svodových systémů

Matematické řešení 3D interpolace ve 120-svodové síti Dalhousie Heart&Torso modelu bylo podkladem transformační matice pro konstrukci EKG křivek svodového systému EASI (Hewlett Packard) a 12-svodového EKG.



obr. 8 Křivky RMS srdeční depolarizace s analýzou mikropotenciálů (černě) na konci komplexu QRS jako produkt SVD (v textu) z jedné systoly u pacienta s indukovatelnou komorovou tachykardií (vlevo) a u zdravého člověka (vpravo). Křivky se podobají SAECG a mají také podobnou diagnostickou hodnotu.

Skupina	Senzitivita (%)	Specificita (%)	+ PPV (%)
VT vs CONTROL	79	80	80
VT vs CON+MI	79	66	66
VT vs MI	72	74	74

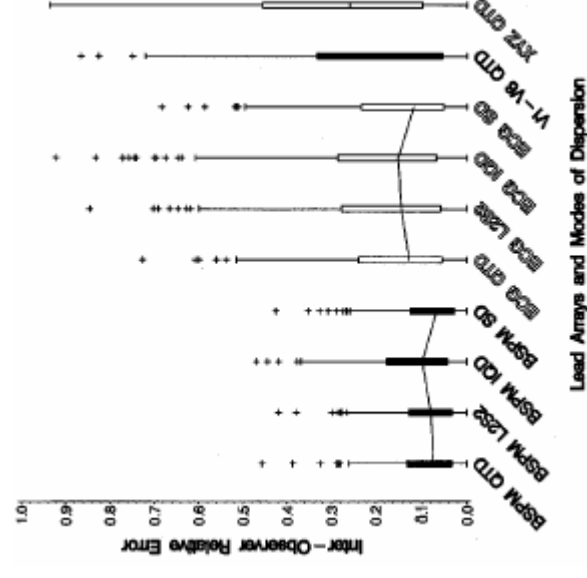
tab. 1 Diagnostická hodnota mikropotenciálů z jedné systoly detekovaných matematickou metodou SVD (v textu, detaily publikace 5 a 6). VT – pacienti s komorovou tachykardií, CONTROL/CON – zdraví, MI – pacienti po IM.

Analýza měřicí chyby disperze intervalu QT

Studovali jsme disperzi intervalu QT (QTD) z hlediska měřicí chyby a hodnot v různých subpopulacích pacientů (soubor celkem 257 osob) převážně s ischemickým strukturálním postižením srdce (stavy po IM, komorové arytmie a další, obr. 10). Analyzovali jsme relativní měřicí chybu jak mezi dvěma nezávislými operátory, kteří odečítali intervaly QT, (inter-observer relative error)

tak měřicí chybu proti „skutečné“ referenční hodnotě, (¹⁴) a to v různých EKG svodových systémech včetně BSPM. (publikace 7) Samotný interval QT byl velmi přesně měřitelný s malou měřicí chybou (medián 0.87%). Zjistili jsme však významné rozdíly jak v hodnotě QTD tak v chybě měření mezi svodovými systémy, kde výsledky z omezených svodových sítí (12-svodové EKG, prekordiální svody V1-V6 a ortogonální svody XYZ) vykazovaly chyby měření v hodnotách až 30%. (obr. 9) Hodnoty QTD se nelišily významně mezi klinicky definovanými podskupinami s výjimkou pacientů s komorovými arytmiemi bez strukturálního postižení srdce. (obr. 10)

Chyba měření intervalu QT byla rovněž významně závislá na amplitudě vlny T, kde rozptyl hodnot nízkých vln byl významně větší (P=0.000001). S ohledem na významnou měřicí chybu jsme předpověděli, že výsledky všech studií, které udávaly rozdíly velikosti QTD mezi klinickými skupinami menší než 50ms jako diagnostický, jsou neplatné, protože tento rozdíl je pod hranicí rozlišení metody. Skutečný původ QTD, která představuje na povrchu hrudníku reálný fenomén, (QTD ve svodech BSPM byla v naší studii 90±18ms) nelze z této studie odvodit. Analýzou průměrných map intervalu QT jsme zjistili, že jde velmi pravděpodobně o geometricky uniformní jev, který je po odfiltrování chyby



obr. 9 Relativní chyba měření QTD mezi 2 nezávislými operátory se významně zvyšuje (P=0.0001) s limitací systému svodů a nezávisí na různých definicích QTD. QTD = disperze QT definovaná jako rozdíl mezi nejdelším a nejkratším intervalem QT, ECG = 12 svodové EKG, V1-V6 = prekordiální (standardní hrudní) svody, XYZ = ortogonální svody podle Franka, L2S2 = rozdíl mezi 2. nejdelším a 2. nejkratším intervalem QT, IQD = rozdíl mezi nejdelším a nejkratším kvartilem intervalu QT. BSPM jako jediný systém svodů má relativní měřicí chybu QTD pod 10%.

měření (průměrováním BSPM, obr. 3) do značné míry nezávislý na typu postižení srdce. Lze také určit příčiny chyby měření QTD, kterými jsou: 1) diskutabilní definice tohoto indexu, kde se promítají zásadní problémy s odečítáním konce vlny T, (ten se významně liší mezi různými algoritmy, viz obr. 3) 2) odlišná schopnost svodových systémů postihnout skutečný rozptyl intervalů QT na povrchu těla a 3) významný vliv charakteru repolarizační vlny,