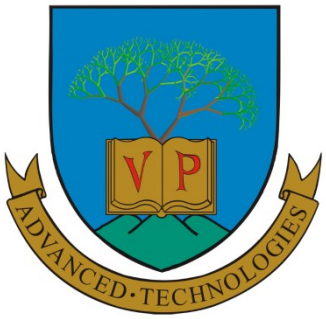
PANNON EGYETEM
Műszaki Informatikai Kar



Kóros szívizom-heterogenitás felismerhetőségének és az elektrokardiográfiai inverz megoldás pontosságának vizsgálata

DOI:10.18136/PE.2016.627

Doktori (PhD) értekezés

Szerző: Tuboly Gergely

Témavezetők: Dr. Kozmann György
Dr. Nagy Zoltán

Készült a Pannon Egyetem Informatikai Tudományok Doktori Iskolája keretében

Veszprém
2016

KÓROS SZÍVIZOM-HETEROGENITÁS FELISMERHETŐSÉGÉNEK ÉS AZ ELEKTROKARDIOGRÁFIAI INVERZ MEGOLDÁS PONTOSSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében

Írta:
Tuboly Gergely

Készült a Pannon Egyetem Informatikai Tudományok Doktori Iskolája keretében

Témavezetők: Dr. Kozmann György
Elfogadásra javaslom (igen / nem) .....
(aláírás)

Dr. Nagy Zoltán
Elfogadásra javaslom (igen / nem) .....
(aláírás)

A jelölt a doktori szigorlaton ..... %-ot ért el

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: ..... igen /nem
.....
(aláírás)

Bíráló neve: ..... igen /nem
.....
(aláírás)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján ..... %-ot ért el

Veszprém, ...
a Bíráló Bizottság elnöke

A doktori (PhD) oklevél minősítése .....

.....
az EDT elnöke

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kozmann György Professzor Úrnak, akinek áldozatos munkája, segítőkészsége és támogatása nélkül ez az értekezés nem jöhetett volna létre, és akire az elmúlt évek során mind szakmailag, mind pedig emberileg számíthattam.

Köszönöm volt kollégámnak és egyetemi témavezetőmnek, Tarjányi Zsoltnak, hogy már a graduális képzés alatt megismertette velem az EKG jelfeldolgozás alapjait, és hogy a doktori tanulmányok megkezdésére biztatott, majd munkatársként is támogatott. Részben neki, részben pedig Végső Balázsnak tulajdonítható, hogy sikerült beilleszkednem a kutatócsoportba, és hogy volt alkalmam alaposan megismerni egy számomra új zenei műfajt. Továbbá a Villamosmérnöki és Információs Rendszerek Tanszék volt és jelenlegi munkatársai közül szeretnék köszönetet mondani Dulai Tibornak és Pintér Balázsnak az elmúlt évek jó hangulatáért, illetve Dr. Vassányi Istvánnak, Dr. Juhász Zoltánnak és Starkné Dr. Werner Ágnesnek biztatásukért és támogatásukért.

A kamrai heterogenitás kimutathatóságára vonatkozó modellezéses vizsgálatok lefolytatásában, illetve a kapcsolódó közlemények megírásában nyújtott segítségükért köszönetet érdemelnek a Szlovák Tudományos Akadémia következő munkatársai: Dr. Vavrinec Szathmáry, Dr. Jana Švehlíková és Dr. Milan Tyšler.

Köszönöm Cserti Péternek, Borbás Istvánnak, Kiss Juditnak és Ugri Hunornak baráti támogatását, melyből a nehéz időkben is erőt meríthettem. Külön köszönet illeti legjobb barátomat, Milik Gábort, aki tanulmányaim során folyamatosan lelkesített, általános iskolától kezdve.

Hálás vagyok páromnak, Kassas Leilának, a határtalan szeretetért és törődésért amit kaptam tőle az elmúlt évek folyamán, és amiért elfogadta, hogy a PhD fokozat megszerzése sok lemondással jár.

Végezetül pedig szeretnék köszönetet mondani nagynénémnek, testvéreimnek és szüleimnek, akiktől mint mindig, doktori tanulmányaim során is a legtöbb bátorítást kaptam. Örökké hálás leszek Édesanyámnak és Édesapámnak, akik kezdettől fogva mindennemű támogatást megadtak, amit csak szülő adhat.

TARTALOMJEGYZÉK

ÁBRAJEGYZÉK III
TÁBLÁZATJEGYZÉK VII
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE VIII
TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ IX
ABSTRACT X
ZUSAMMENFASSUNG XI

1 BEVEZETÉS 1

1.1 A KUTATÁSI TÉMA AKTUALITÁSA ÉS JELENTŐSÉGE 1
1.2 A KUTATÁS CÉLJA 2
1.3 A DOLGOZAT FELÉPÍTÉSE 3

2 KARDIOLÓGIAI ÉS ELEKTROKARDIOGRÁFIAI ALAPOK 4

2.1 A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZER 4
2.2 A SZÍV INGERÜLETVEZETŐ RENDSZERE 5
2.3 SZÍVRITMUSZAVAROK 6
2.3.1 Pitvari aritmiák 6
2.3.2 Kamrai aritmiák 7
2.3.3 A hirtelen szívhalál 7
2.4 A KLASSZIKUS EKG FOGALMA ÉS RÖVID ÖSSZEFOGLALÓJA 9
2.5 AZ ELEKTROKARDIOGRAM ÉRTELMEZÉSE 11
2.6 A TESTFELSZÍNI POTENCIÁLTÉRKÉPEZÉS 12
2.6.1 A sok csatornás EKG rendszerek történelmi összefoglalója 13
2.6.2 A BioSemi Mark 8 eszköz 14
2.6.3 A testfelszíni potenciáltérkép fogalma 15

3 A SZÍV BIOELEKTROMOS JELENSÉGEINEK MODELLEZÉSE 18

3.1 A TÉRFOGATI VEZETŐ ÉS A BIOELEKTROMOS FORRÁSOK POTENCIÁLTERE 18
3.2 A SZIMPLA RÉTEG ÉS AZ ÁLLANDÓ NYOMATÉKÚ KETTŐSRÉTEG 19
3.3 POTENCIÁLELOSZLÁS SZÁMÍTÁSA VÉGTELEN KITERJEDÉSŰ, HOMOGÉN TÉRFOGATI VEZETŐBEN 20
3.4 POTENCIÁLELOSZLÁS SZÁMÍTÁSA VÉGES KITERJEDÉSŰ, HOMOGÉN TÉRFOGATI VEZETŐBEN 21
3.5 POTENCIÁLELOSZLÁS SZÁMÍTÁSA VÉGES KITERJEDÉSŰ, INHOMOGÉN TÉRFOGATI VEZETŐBEN 23
3.6 TESTMODELLEK 24
3.7 SZÍVMODELLEK 25
3.8 AZ ELEKTROKARDIOGRÁFIA FORWARD PROBLÉMÁJA 27
3.9 AZ ELEKTROKARDIOGRÁFIA INVERZ PROBLÉMÁJA 29

4 A KAMRAI HETEROGENITÁS KIMUTATHATÓSÁGÁNAK MODELLEZÉSES VIZSGÁLATA 31

4.1 A KAMRAI REPOLARIZÁCIÓS HETEROGENITÁS JELLEMZÉSÉNEK MÓDSZEREI 31
4.2 VÁLASZTOTT MÓDSZER A KAMRAI REPOLARIZÁCIÓS HETEROGENITÁS JELLEMZÉSÉRE 32
4.3 CÉLKITŰZÉS 35
4.4 AZ ALKALMAZOTT SZÍVMODELL 36
4.5 AZ ALKALMAZOTT TESTMODELL 37
4.6 KÍSÉRLETEK TESTFELSZÍNEN KIMUTATHATÓ, MEGNÖVEKEDETT KAMRAI REPOLARIZÁCIÓS HETEROGENITÁS SZIMULÁCIÓJÁRA 38
4.6.1 A kamrai aktiváció és repolarizáció beállításai 39
4.6.2 A patológiás szimulációk típusai 40
4.6.3 A megnövekedett repolarizációs heterogenitás kimutathatósága 41

4.7 A QRST INTEGRÁLTÉRKÉPEK ÜTÉSRŐL ÜTÉSRE TÖRTÉNŐ VÁLTOZÁSAINAK MODELLEZÉSE 43
4.7.1 A normál és patológiás APD beállítások kiindulópontja 44
4.7.2 A szívciklusonként változó NDI_{QRST} modellezése 45
4.8 AZ INTRAMURÁLIS MÓDOSÍTÁSOKNAK, A TERJEDÉSI SEBESSÉG VÁLTOZÁSAINAK ÉS A VÉLETLEN ZAJ HOZZÁADÁSÁNAK NDI_{QRST}-RE GYAKOROLT HATÁSA 47
4.8.1 Az intramurális változtatások hatása 47
4.8.2 A terjedési sebesség változásainak hatása 49
4.8.3 A véletlen zaj hozzáadásának hatása 50
4.9 ÖSSZEGZÉS 52

5 PITVARFIBRILLÁCIÓ DETEKTÁLÁSA SZÍVRITMUS ALAPJÁN 55

5.1 A PITVARFIBRILLÁCIÓ 55
5.2 A PITVARFIBRILLÁCIÓ DETEKTÁLÁSÁNAK MÓDSZEREI 56
5.3 CÉLKITŰZÉS 58
5.4 A PITVARFIBRILLÁCIÓ-DETEKTÁLÓ SZOFTVERMODUL BEMUTATÁSA 59
5.4.1 Szűrő almodul 59
5.4.2 Szívciklus-detektáló almodul 60
5.4.3 Poincaré-ábrát meghatározó almodul 63
5.4.4 Klaszterelemző almodul 64
5.4.5 Döntési almodul 67
5.4.6 Vezérlő almodul 68
5.5 A PITVARFIBRILLÁCIÓ-DETEKTÁLÓ SZOFTVERMODUL TESZTELÉSE 69
5.5.1 A tesztelés eszközei és menete 69
5.5.2 A PhysioNet MIT-BIH pitvarfibrillációs adatbázison elért eredmények 70
5.5.3 A PhysioNet hosszú távú pitvarfibrillációs adatbázison és az MIT-BIH normál szinuszritmus adatbázison elért eredmények 70
5.5.4 Szívritmus felvételeken elért eredmények 72
5.6 ÖSSZEGZÉS 73

6 AZ ELEKTROKARDIOGRÁFIAI INVERZ MEGOLDÁS VIZSGÁLATA 75

6.1 A VÁLASZTOTT INVERZ MEGOLDÓ MÓDSZER 75
6.2 CÉLKITŰZÉS 76
6.3 AZ ALKALMAZOTT MODELLKÖRNYEZET 77
6.4 AZ INVERZ SZÁMÍTÁSOK ELVÉGZÉSE ÉS A KAPOTT EREDMÉNYEK 78
6.4.1 A származtatott egyenletrendszer, annak bonyolultsága és megoldó módszerei 78
6.4.2 Az optimális korrelációk és regularizációs együtthatók meghatározása 80
6.4.3 Rögzített regularizációs paraméterek mellett kapott eredmények 82
6.5 AZ IDŐPILLANATONKÉNT VÁLTOZÓ BECSLÉSI PONTOSSÁG MAGYARÁZATA 85
6.6 ÖSSZEFOGLALÁS 88

7 AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA 90

7.1 TÉZISEK MEGFOGALMAZÁSA 90
7.2 THESES IN ENGLISH 93
7.3 AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSA 95
7.4 PUBLIKÁCIÓK 96
7.4.1 Tézisekkel kapcsolatos publikációk 96
7.4.2 Egyéb publikációk 98
7.4.3 Független hivatkozások 98

8 IRODALOMJEGYZÉK 99

9 MELLÉKLETEK 117

ÁBRAJEGYZÉK

2-1. ábra: A vérkeringés sematikus ábrázolása [17]. 5

2-2. ábra: A szív ingerületvezető rendszere [17]. 6

2-3. ábra: Reentry pálya kialakulása. ERP jelentése: az egyes szívizomsejtek akciós potenciáljaira – lásd: 2.5. alfejezet – vonatkozó (effektív) refrakter periódus, melynek során az adott szívizomsejt nem aktiválható újra [19]. 8

2-4. ábra: A 12 elvezetéses rendszer elvezetései és elektróda kiosztása. Baloldalt a bipoláris végtagi elektródák láthatók az Einthoven-féle (I, II és III), illetve az augmented (aVR, aVL és aVF) elvezetésekkel, valamint az Einthoven-háromszöggel. „LA", „RA", „LL" és „RL" rendre a bal karra, jobb karra, bal lábra és jobb lábra (földelés) felhelyezett elektródákat jelentik. Jobboldalt az unipoláris mellkasi elvezetések (V1-V6) elektródáinak kiosztása tekinthető meg a testhez (fent) és a szívhez (lent) viszonyítva. Az „LV" és „RV" címkék a bal, illetve jobb kamrára utalnak [38]. 11

2-5. ábra: Az egészséges szív különböző részein mérhető (sejtszintű) akciós potenciálok (felső három görbe), illetve az azok eredőjeként előálló (testfelszíni) EKG jel (alsó görbe) sematikus ábrázolása a nevezetes – P, QRS és T – hullámokkal. Az „SA-csomó" (sinoatrialis csomó) a már korábban említett szinuszcsomót jelenti [16]. 12

2-6. ábra. A BioSemi Mark 8 64 elvezetéses testfelszíni potenciáltérképező rendszer mérő elektródáinak felhelyezése (elülső nézetben). A mérő elektródák közül 62 a testfelszínen, 2 pedig a bal és jobb karon helyezkedik el. Baloldalt a klasszikus megoldás látható, az egyes elektródák külön-külön felragasztásával. Jobboldalt a PE-EIKFK és az Innomed Medical Zrt. kooperációjával született száraz elektródás mérőmellény tekinthető meg. Mindkét változat esetében az amszterdami elektródakiosztás alkalmazása történik. 14

2-7. ábra: A 64 mért elvezetés EKG jeleinek egymásra rajzolása 3 másodpercre vonatkozóan a P, QRS és T hullámokkal (fent), illetve a függőleges fekete vonallal jelölt QRS csúcshoz tartozó potenciáltérkép (lent). A térkép bal felét képező 12 × 8-as mátrix a test elülső, a jobb fele pedig a test háti potenciáleloszlására vonatkozik, a Mellékletekben található 9-1. ábra anterior és posterior elektróda táblázata szerint. Ez alapján például jelen térkép (1, 1), (1, 8) és (1, 9) cellái rendre az „A1", „C4" és „C10" elvezetések (lásd: 9-1. ábra) adott időpontban mért potenciálértékeit jelenítik meg színkódoltan. 16

2-8. ábra: A 2-7. ábra potenciáltérképének megjelenítése különböző formákban (felülről lefele): szintvonalakkal, kitöltött szintvonalakkal és folytonos színátmenettel. A színskála μV értékeket jelöl. ... 17

3-1. ábra: Az elektromos monopólus (balra) és dipólus (jobbra) definíciója (fent) és az általuk generált elektromos tér (lent) [73]. 19

3-2. ábra: A szimpla réteg és az állandó nyomatékú, normális irányú kettősréteg magyarázó ábrája. 20

3-3. ábra: Magyarázó ábra a véges kiterjedésű, homogén térfogati vezető egyenleteinek értelmezéséhez [85]. 22

3-4. ábra: Véges kiterjedésű, inhomogén térfogati vezető reprezentálása külön-külön homogén résztartományokkal [85]. 23

3-5. ábra: A test mellkasi területének főbb homogén résztartományai (baloldalt), illetve azok megnevezése a hozzájuk tartozó fajlagos ellenállás értékekkel (jobboldalt). A szívizomzat és a vázizomzat esetében látható két érték a rostirányú („parallel") és rostirányra merőleges („normal") irányokra vonatkozóan eltérő ellenállásokat jelez. Ez annyit jelent, hogy az érintett szövetek anizotróp tulajdonságúak [87]. 24

3-6. ábra: A Rush, Abildskov és McFee által kidolgozott kétféle egyszerűsített torzómodell [87]. 25

3-7. ábra: A szív elektromos terének megfelelő áramdipólus tere. Az 'a' és 'b' címkékkel ellátott görbék rendre a pozitív és negatív izopotenciál vonalakat jelölik, a dipólus áramvonalait pedig a 'c'-vel jelzett görbék mutatják [100]. 26

3-8. ábra: Háromszög poligonokból felépülő numerikus szív- és testmodell [85]. 28

4-1. ábra: Segédábra az akciós potenciál (AP) heterogenitás és a QRST integrál magyarázatához. Baloldalt látható a szívizomsejt AP-re vonatkozó membránpotenciál (Φ_m) grafikonja a nyugalmi

potenciállal (Φ_r) és a görbe alatti területtel (μ). Az ábra jobb oldali része a QRS és QRST integrálokat szemlélteti. Mindkét görbe sematikus jellegű (nem valódi méréseket reprezentálnak). 33

4-2. ábra: A KL-sorfejtés során alkalmazott 12 KL-komponens (sajátvektor). Jól látható, hogy az első 3 dipoláris – vagyis egy negatív és egy pozitív lokális szélsőértéket tartalmaz – míg a többi 9 nondipoláris jellegű – vagyis több lokális szélsőértékből áll. Az egyes oszlopok felett látható „Ant" és „Post" címkék rendre a test elülső (anterior) és háti (posterior) potenciáleloszlására utalnak. 34

4-3. ábra: Példa kamrai repolarizációs heterogenitás szempontjából normál (balra), illetve kóros (jobbra) esetek NDI_{QRST} grafikonjaira (fent) és a hozzájuk tartozó egy-egy kiválasztott QRST integráltérképre (lent). 35

4-4. ábra: A szívkamramodell réteges felépítésének sematikus ábrája (középen), illetve a jobb kamrára (baloldalt) és a bal kamrára (jobboldalt) vonatkozó modell akciós potenciálok (MoAP), rétegenként. Adott AP mintázat mellett lévő több rétegcímke (például „L1;SL1;SR1") ugyanazt a mintázatot jelenti az érintett rétegek esetében. Az AP paraméterek (amplitúdó, plató időtartama, meredekség) rétegenként programozhatók. Az időtartam mértékegysége [mtu] („model time unit", azaz „modell időegység"), mely megközelítőleg 3 ms-nak felel meg. 36

4-5. ábra: A választott, tartományonként homogén torzómodell. Baloldalt a Salt Lake City CVRTI-ben kidolgozott 192 elektródás kiosztásnak megfelelő mérési pontok láthatók (frontális nézetben), melyekre vonatkozóan a testfelszíni potenciáltérképeket alkotó potenciálértékek meghatározásra kerültek. Az ábra jobb oldali része a homogén résztartományokat szemlélteti: pirossal a szívet, kékkel a tüdőket és szürkével a torzó egyéb területeit. 37

4-6. ábra: Az alkalmazott aktiváció kezdőpontok, illetve a módosított repolarizációjú területek. Az (a) ábra felső része mutatja a referencia (normál) konfigurációra vonatkozó pontokat 1-től 9-ig a jobb kamra („RV" – balra) és bal kamra („LV" – jobbra) esetében, melyekből a lent látható jelmagyarázat szerinti késleltetéssel indul az ingerület (modell időegységben: [mtu] ≈ 3 ms). A nagybetűs címkék a következő területekre utalnak: 'L': laterális, 'P': posterior, 'S': septális és 'A': anterior. A (b) ábra jelzi a patológiás szimulációk érdekében hozzáadott kezdőpontokat (például „enSp": endokardiális septális, „enA": endokardiális anterior stb.). A (c) ábra azokat a területeket mutatja (sötétszürke színezéssel), ahol az AP hosszok (APD-k) a normál esettel ellentétben az epikardiumtól az endokardiumig csökkennek. 39

4-7. ábra: Példák fordított APD gradienst eredményező MoAP mintázatokra, rétegenként (L1-L5). A referencia mintázatot szaggatott vonal jelzi. 40

4-8. ábra: A szimulációk NDI_{QRST} grafikonja az egyes csoportokkal. 41

4-9. ábra: A referencia (balra) és két patológiás szimuláció (jobbra és lent) QRST integráltérképe a hozzájuk tartozó NDI_{QRST} értékekkel. Mindkét kóros ciklus szívcsúcsi moduláció eredménye, rendre infarktus (64. eset), illetve extra aktivációval kombinált fordított APD gradiens (82. eset) szimulálásával. A színskála relatív értékeket jelöl. 43

4-10. ábra: A szívkamramodell az ellipszissel jelölt szívcsúcsi területtel, ahol a patológiás változtatások történtek (baloldalt), illetve az irodalomból átvett normál ('A' profil) és kóros ('B' profil) APD beállítások rétegenként (jobboldalt) [165]. Az apikális régión belül látható rétegcímkék 'p' végződése arra utal, hogy ebben a tartományban történtek a patológiás modulációk. 44

4-11. ábra: Az alkalmazott APD profilok (balra) és a rétegenkénti APD értékek átlaggal (M) és szórással (SD) való jellemzésének blokkvázlata (jobbra). A 'C' profil megfeleltethető az átlagos NDI_{QRST}-t produkáló APD konfigurációnak, az 'A' és 'B' profilok egy-egy szélsőséges esetet jelölnek, a 'D' profil pedig egy közbülső esetre vonatkozik. 45

4-12. ábra: A különféle intramurális változatok mellett kapott NDI_{QRST} értékek „box-and-whiskers" ábrája, transzmurális gradiensenként csoportosítva. Minden TG_{APD} értékhez 4 NDI_{QRST} tartozik: az adott elsődleges szimulációra és az abból származtatott 3 modulált variánsra vonatkozóan. 48

4-13. ábra: A különböző terjedési sebesség (CV) profilok mellett kapott NDI_{QRST} értékek „box-and-whiskers" ábrája, transzmurális gradiensenként. Minden TG_{APD} értékhez 4 NDI_{QRST} tartozik: az adott elsődleges szimulációra (CVREF profil) és az abból származtatott 3 modulált változatra vonatkozóan (CV1, CV2 és CV3 profilok) – lásd: 4-4. táblázat. 50

4-14. ábra: A referencia szimuláció V2-es elvezetésre vonatkozó EKG jele, különböző zajszintek mellett. Fent látható a zajmentes (balra) és a 40 dB zajjal terhelt eset, alul pedig az 50 dB zajjal terhelt változat. A dB értékek a QRST integráltérképen megjelenő zaj erősítésére utalnak. 51

4-15. ábra: A 40 (fent) és 50 dB (lent) erősítésű additív Gauss fehérzajjal terhelt QRST integráltérképek NDI_{QRST} értékeinek „box-and-whiskers" ábrája, transzmurális gradiensenként csoportosítva. Minden TG_{APD} értékhez 20 NDI_{QRST} tartozik, melyek az adott erősítésű Gauss fehérzaj különböző realizációira vonatkoznak. 52

5-1. ábra: A normál ritmus és a pitvarfibrilláció esetében történő aktiváció [169]. 55

5-2. ábra: A normál szívritmus és a pitvarfibrilláció megjelenése az EKG jelen (sematikus ábrázolás) [176]. 56

5-3. ábra: Erős 50 Hz-es hálózati zajjal és alapvonal-ingadozással terhelt nyers EKG jel (fent), illetve annak szűrt változata (lent). 60

5-4. ábra: Az *m*, *f* és *r* küszöbök, illetve az *mfr* kombinált küszöb időbeli alakulásának grafikonja a komplex elvezetésre rajzolva (fent), valamint az ugyanazon szakaszra vonatkozó EKG jel a detektált bázispontokkal (lent). Függőleges, zöld vonalak jelölik a bázispontokat, melyek a szívciklusok időbeli azonosításául szolgálnak. Az ábra alsó részén jelölve látható az első két QRS közötti (RR) távolság. 62

5-5. ábra: Egy normál (fent) és egy pitvarfibrillációs (lent) szívritmushoz tartozó Poincaré-ábra. A zárójelben lévő *d* paraméter az átló körüli diszperzió értékét mutatja. Mindkét diagram 30 pontot tartalmaz (a 31 felhasznált RR távolság alapján). 64

5-6. ábra: A Vezérlő almodul folyamatábrája (a pitvari fibrilláció detektálásának menete a kapcsolódó almodulokkal). 68

6-1. ábra: A szív- és testmodellből álló Wei-Harumi modellkörnyezet (rendre vörös és zöld színnel jelölve). 78

6-2. ábra: Az egyes megoldó módszerekre vonatkozó optimális korreláció (*r*) és regularizációs együttható (γ) görbék (rendre fent és lent). 81

6-3. ábra: Időpillanatonként rögzített regularizációs együtthatókhoz (γ) tartozó korrelációk (*r*) a Cholesky-faktorizáció (fent) és a Konjugált gradiens alkalmazásakor. 83

6-4. ábra: A legjobb megoldáshoz tartozó regularizációs együttható mellett kapott korreláció görbék megoldó módszerenként. 84

6-5. ábra: Radiális (fent) és tangenciális (lent) irányítottságú források (nyilakkal jelölve) a kamrai aktiváció kezdeti, illetve végső stádiumában. A (referencia) potenciáltérképek megjelenítése az alkalmazott modellkörnyezet epikardiális geometriájára vetítve történt. 86

6-6. ábra: A kamrai aktivációterjedés kezdeti (balra) és végső (jobbra) stádiumának szemléltetése. Fekete nyilak jelölik az elemi dipólusokat, a fehér nyilak pedig az eredő dipólus vektorokat ábrázolják. Az epikardiális aktiváció (a tangenciális irányultságú dipólussal) a jobb oldalon piros karikával kiemelve látható [218]. 87

9-1. ábra: A PE-EIKFK 64 elvezetéses BioSemi Mark 8 testfelszíni potenciáltérképező rendszerének elektróda pozíciói a felsőtest elülső (anterior) és háti (posterior) részein, az amszterdami kiosztásnak megfelelően. A 64 mérő elektródából 62 a testfelszínen, 2 pedig a bal és jobb karon található. A „CMS" és „DRL" címkéjű elektródák az úgynevezett „meghajtott jobb láb" technikára utalnak [220]. 117

9-2. ábra: A kamrai heterogenitás modellezéses vizsgálatánál alkalmazott elsődleges szimulációkhoz tartozó QRST integráltérképek (felső sor), valamint azok 40 dB (középső sor) és 50 dB (alsó sor) erősítésű Gauss fehérzajjal terhelt változatainak egy-egy példája. Zárójelben rendre az akciós potenciál hosszok transzmurális gradiense (modell időegységben), illetve az integráltérkép nondipolaritási indexe látható. 120

9-3. ábra: RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra klaszteranalízisének eredménye, 3 detektált csoporttal. Balra fent látható a Poincaré-ábra a pontok szóródásával (*d*), illetve a különböző színekkel jelölt csoportokkal. Jobbra fent található a kapcsolódó sziluett grafikon, jelezve a maximum értéket és a hozzá tartozó csoportszámot (szaggatott vonallal). Lent a Poincaré-ábrához tartozó EKG szakasz egy jellemző része látható, kamrai extraszisztoléval. 121

9-4. ábra: RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra klaszteranalízisének eredménye, 4 detektált csoporttal. Balra fent látható a Poincaré-ábra a pontok szóródásával (*d*), illetve a különböző színekkel jelölt csoportokkal. Jobbra fent található a kapcsolódó sziluett grafikon, jelezve a maximum értéket és a hozzá tartozó csoportszámot (szaggatott vonallal). Lent a Poincaré-ábrához tartozó EKG szakasz egy jellemző része látható, bigeminiával. 122

9-5. ábra: RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra klaszteranalízisének eredménye, 1 detektált csoporttal. Balra fent látható a Poincaré-ábra a pontok szóródásával (*d*), illetve a különböző színekkel jelölt csoportokkal. Jobbra fent található a kapcsolódó sziluett grafikon, jelezve a maximum értéket és a hozzá tartozó csoportszámot (szaggatott vonallal). Lent a Poincaré-ábrához tartozó EKG szakasz egy jellemző része látható, pitvari fibrillációval. 123

TÁBLÁZATJEGYZÉK

4-1. táblázat: A két szélsőséges (’A’ és ’B’), illetve az átlagos (’C’) APD profilhoz tartozó paraméterek. Az [mtu] modell időegységet (≈ 3 ms), az [amu] pedig modell amplitúdóegységet jelöl. 46

4-2. táblázat: Elsődleges szimulációk főbb paramétereinek összefoglalása. Az APD értékek és profil jelölések, valamint az NDI_{QRST} értékek összhangban vannak a 4-11. ábra görbéivel. 47

4-3. táblázat: A három intramurális változat APD különbsége az elsődleges szimulációhoz képest, rétegenként. 48

4-4. táblázat: Az eredeti CV profil (CVREF) és a három módosított változat beállításai rétegenként (CV_{L1p}-CV_{L5p}). Az [mdu/mtu] mértékegység jelentése: modell távolságegység/modell időegység. 49

5-1. táblázat: Az algoritmus hatékonysága a PhysioNet MIT-BIH pitvarfibrillációs adatbázis regisztrátumain. Az utolsó sor az összesített esetszámokra, illetve az átlagos hatékonysági mutatókra vonatkozik. A Felvétel száma a PhysioNet azonosítóra utal. 70

5-2. táblázat: Az algoritmus hatékonysága a hosszú távú pitvarfibrillációs adatbázis és az MIT-BIH normál szinuszritmus adatbázis regisztrátumain. Az utolsó sor az összesített esetszámokat, az azokból számolt *PPV* és *NPV* értékeket, valamint az átlagos szenzitivitást és specificitást mutatja. A Felvétel száma a PhysioNet azonosítóra utal. 71

5-3. táblázat: Az algoritmus hatékonysága a Cardiosport TP3 szívritmus monitorozó mellpánt felvételein. Az utolsó sor az összesített esetszámokat, az azokból számolt *PPV* és *NPV* értékeket, valamint az átlagos szenzitivitást és specificitást mutatja. 73

6-1. táblázat: Az A mátrix kondíciószámainak alakulása a regularizációs együttható függvényében. 79

6-2. táblázat: Átlagos iteráció szám és futásidő megoldó módszerenként. Az alkalmazott számítógép-konfiguráció: Dell Studio XPS 8100 (Intel Core i7-870 processzor, 16 GB 1333 MHz DDR3 memória).85

9-1. táblázat: A kamrai heterogenitás modellezéses vizsgálatánál alkalmazott elsődleges szimulációk és a belőlük származtatott intramurális modulációk jellemző paraméterei. A rövidítések jelentése: NDI_{QRST}: a testfelszíni QRST integráltérképhez tartozó nondipolaritási index, TG_{APD}: transzmurális gradiens, APD_{Lip}: akciós potenciál időtartam a szívcsúcs *i*. rétegében (az endokardiumtól az epikardiumig), [mtu]: modell időegység (≈ 3 ms). 118

9-2. táblázat: A kamrai heterogenitás modellezéses vizsgálatánál alkalmazott elsődleges szimulációk és a belőlük származtatott CV modulált változatok („_CV1”-„_CV3”) jellemző paraméterei. A rövidítések jelentése: CV: terjedési sebesség, NDI_{QRST}: a testfelszíni QRST integráltérképhez tartozó nondipolaritási index, TG_{APD}: transzmurális gradiens, CV_{Lip}: terjedési sebesség a szívcsúcs *i*. rétegében (az endokardiumtól az epikardiumig), [mdu/mtu]: modell távolságegység/modell időegység. 119

9-3. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a Cholesky-faktorizáció módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható. 124

9-4. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a konjugált gradiens módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható. 125

9-5. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a minimum reziduál módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható. 126

9-6. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a kvázi-minimál reziduál módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható. 127

9-7. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága az LSQR módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható. 128

9-8. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a szimmetrikus LQ módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható. 129

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMI	akut myocardialis infarktus
AP	akciós potenciál
APD	akciós potenciál időtartam
BEM	peremelem módszer (Boundary Element Method)
CV	aktiváció terjedési/vezetési sebessége (Conduction Velocity)
EKG	elektrokardiogram/elektrokardiográf/elektrokardiográfia
ERP	effektív refrakter periódus
FEM	végeselem módszer (Finite Element Method)
LBBB	bal Tawara-szár blokk (Left Bundle Branch Block)
MIT-BIH	Massachusetts Institute of Technology-Beth Israel Hospital
MKG	magnetokardiográfia
MoAP	modell akciós potenciál
NDI	nondipolaritási index
NPV	negatív predikciós érték (Negative Prediction Value)
PE-EIKFK	Pannon Egyetem, Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központ
PF	pitvarfibrilláció (pitvari fibrilláció)
PPV	pozitív predikciós érték (Positive Prediction Value)
QRS	a kamrai aktiváció időtartama/kamrai aktivációs hullám
QRST	a kamrai depolarizáció elejétől a kamrai repolarizáció végéig tartó időtartam
RBBB	jobb Tawara-szár blokk (Right Bundle Branch Block)
RR távolság	egymást követő kamrai aktivációk között eltelt idő
SAI QRST	QRST integrálok magnitúdóösszege
Se	szenzitivitás
Sp	specificitás
TG	transzmurális gradiens
TPT	testfelszíni potenciáltérkép/potenciáltérképezés
VKG	vektorkardiográfia
WCT	Wilson-féle központi terminál (Wilson's Central Terminal)

TARTALMI ÖSSZEFOGLALÓ

Hazánk és a világ más fejlett országainak halálozási statisztikáiban kiemelkedő helyet foglalnak el a kardiovaszkuláris megbetegedések, ennélfogva az ebbe a kategóriába tartozó rendellenességek korai diagnosztikája kritikus fontossággal bír. Jelen dolgozat három, látszólag különálló, valójában mégis összefüggő témakört ölel fel, melyek kapcsolódási pontját a szív elektromos tevékenységének noninvazív vizsgálata képezi, különös tekintettel a kóros kamrai heterogenitás (a hirtelen szívhalál szükséges feltétele), illetve a pitvarfibrilláció (a stroke rizikófaktora) detektálhatóságára.

Az első témakör a megnövekedett kamrai akciós potenciál (AP) különbözőség (heterogenitás) testfelszíni potenciáltérképezéssel való kimutathatóságának modellezéses vizsgálatát foglalja magában. A kísérletek lefolytatása egy AP karakterisztika szempontjából programozható numerikus szívkamramodellből és egy tartományonként homogén numerikus testmodellből álló környezetben történt. A vizsgálatok során a kamrai szívizom kóros AP heterogenitását minden egyes szívciklusban a számított testfelszíni QRST integráltérképek „simaságára” utaló úgynevezett nondipolaritási index (NDI_{QRST}) jellemezte. (A QRST integráltérképek és a kamrai szívizom AP heterogenitása közötti kapcsolat elméletileg bizonyított.) A szívkamramodellel számos heterogenitás-konfiguráció szimulációja valósult meg, melyekből a kapcsolódó testfelszíni QRST integráltérképek a testmodellel meghatározásra, majd NDI_{QRST} értékeik alapján kiértékelésre kerültek. A modellezés során ezt követte az aktiváció terjedési sebesség heterogenitására, valamint a szuperponált véletlen (mérési) zajra vonatkozó érzékenységvizsgálat. A modellkísérleteket orvosilag validált beteganyagon végzett klinikai mérések támasztják alá.

A disszertáció második fő pontját egy EKG-feldolgozó szoftvermodul bemutatása jelenti, melynek központi eleme egy saját fejlesztésű, alacsony zajérzékenységű pitvari fibrilláció detektáló algoritmus. A módszer szívritmus értékek (RR távolságok) Poincaré-ábráinak analízisén alapul a pontsokaság szóródásának és klaszterszámának figyelembevételével. A szoftvermodul implementálása MATLAB és Java nyelven is megtörtént, a tesztelés pedig annotált referencia EKG jelek (PhysioNet) és ellenőrzött orvosi környezetben végzett saját szívritmus felvételek feldolgozásával valósult meg. Az eredmények alapján a kidolgozott új eljárás felülmúlja a jelenlegi módszereket, különösen specificitás tekintetében.

Sorrendben a dolgozat utolsó témája az elektrokardiográfiai inverz megoldás (vagyis a testfelszíni potenciálmérések alapján történő szívfelszíni forráseloszlás-becslés) várható pontosságának, illetve a pontosságot befolyásoló tényezők vizsgálata. Az úgynevezett alulhatározott („ill-posed”) feladat megoldása a nulladrendű Tikhonov-regularizáció módszerével történt a regularizációs együttható és az egyenletrendszer-megoldó algoritmus különböző megválasztásaival, jól ellenőrzött modellkörnyezetben. Megadásra került az optimális megoldó algoritmus és regularizációs együttható, illetve az esetenkénti szignifikáns hatékonyságbeli különbségek lehetséges elektrofiziológiai magyarázata.

ABSTRACT

Identification of the Pathological Myocardial Heterogeneity and Investigation of the Electrocardiographic Inverse Solution Accuracy

In Hungary and other developed countries across the world, cardiovascular diseases occupy a prominent place in the mortality statistics, therefore the early diagnostics of abnormalities belonging to this category is critically important. The dissertation contains three seemingly different but in fact related topics. The common reference point is the investigation of the bioelectric activity of the heart in a noninvasive way with special regard to the detection of pathological ventricular heterogeneity (necessary prerequisite of sudden cardiac death) and atrial fibrillation (major risk factor of stroke).

The first topic covers a modeling study related to the detectability of increased ventricular action potential (AP) heterogeneity based on body surface potential mapping. The experiments were performed in a model environment consisting of a numerical cardiac ventricular model (with programmable AP characteristics) and a piecewise homogeneous numerical torso model. The increased AP heterogeneity of the ventricular heart muscle was characterized by the so-called nondipolarity index (NDI_{QRST}) referring to the "smoothness" of the body surface QRST integral map beat-to-beat. (The relationship between the QRST integral maps and the AP heterogeneity of the ventricular heart muscle has a sound theoretical basis.) Several simulations of heterogeneity configurations were performed by the cardiac ventricular model, and the corresponding body surface QRST integral maps were determined by the torso model. After that the related NDI_{QRST} values were calculated and evaluated. These steps were followed by the sensitivity analysis in terms of activation propagation velocity heterogeneity and superimposed random (measurement) noise. The model experiments were based on clinical measurements of medically validated patient samples.

The second part of the thesis presents an ECG processing software module whose main element is a self-developed, low noise sensitivity atrial fibrillation detection algorithm. The method is based on the analysis of Poincaré plots consisting of RR intervals, considering the dispersion of points and the number of clusters. The software module was implemented in both MATLAB and Java languages, and was tested on annotated reference ECG signals (PhysioNet) and also on self-made heart rate records measured in medical environment. According to the results, the developed algorithm outperforms the current methods, especially in terms of specificity.

The last subject of the dissertation is the study of the influencing factors and the expected accuracy related to the electrocardiographic inverse solution (i.e. the heart surface source distribution estimate based on body surface potential measurements). The so-called ill-posed problem was solved by the zero-order Tikhonov regularization, with different regularization parameter and equation system solver setups, in a clear modeling environment. The optimal solver and regularization parameter were determined, and the possible electrophysiological interpretation of the occasionally significant differences in efficiency was given.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Detektierbarkeit der Herzmuskel-Heterogenität und die Untersuchung der Exaktheit der elektrokardiographischen inversen Lösung

Kardiovaskuläre Erkrankungen haben einen beachtlichen Platz innerhalb der Statistik von Todesursachen in unserer Heimat und weltweit. Demzufolge ist die Diagnostik der Krankheiten, die zu dieser Kategorie gehören von kritischer Bedeutung. Die vorliegende Doktorarbeit umfasst drei Themen die zum ersten Blick verschieden sind, aber eigentlich hängen sie miteinander zusammen. Der Verbindungspunkt zwischen diesen Themen bildet die nichtinvasive Untersuchung der elektrischen Tätigkeiten des Herzen, im besonderen Hinblick auf die Detektierbarkeit der pathologischen Heterogenität des Herzkammers (die wichtige Voraussetzung des plötzlichen Herztods) und des Vorhofflimmerns (der Risikofaktor des Schlaganfalls).

Das erste Thema beinhaltet die Modellierung und Untersuchung über die Demonstrierbarkeit der angewachsenen Aktionspotenzial-Unterschiede (AP-Unterschiede) des Herzkammers (Heterogenität) mit Hilfe der kardialen Potentialkartierung der Körperoberfläche. Die Durchführung der Untersuchungen fand im Rahmen einer Umgebung statt, die von der AP-Charakteristik Standpunkt aus betrachtet aus einem programmierbaren numerischen Herzkammer-Modell und einem in jeden Bereich homogenen Körpermodell besteht. Die pathologische AP Heterogenität des ventrikulären Herzmuskels wurde von dem sogenannten Nicht-Dipolaritätsindex (NDI_{QRST}) im Lauf der Untersuchungen charakterisiert, der auf „die Glattheit“ der gerechneten körperoberflächlichen QRST Integralkartierung hindeutet. (Der Zusammenhang zwischen den Integralkarten und der AP Heterogenität des ventrikulären Herzmuskels ist theoretisch bewiesen.) Mit dem Herzkammermodell wurden viele Simulationen der Heterogenitäts-Konfiguration verwirklicht, wodurch die damit verbundenen körperoberflächlichen QRST Integralkarten mit dem Körpermodell bestimmt und aufgrund ihrer NDI_{QRST} Werte ausgewertet wurden. Im Lauf der Modellierung wurde es von der Sensitivitätsuntersuchung gefolgt, die sich auf die Heterogenität der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Aktivierung bezieht. Außerdem wurde eine Sensitivitätsuntersuchung über die superponierten zufälligen Geräusche ebenfalls durchgeführt. Die Modelluntersuchungen sind von ärztlich validierten Messungen unterstützt.

Den zweiten Teil der Doktorarbeit bildet die Demonstration der EKG-Verarbeitungssoftware deren Hauptelement ist ein selbst entwickelter Algorithmus mit geringen Geräuschempfindlichkeit, der Vorhofflimmern entdecken kann. Das Verfahren beruht auf der Analyse der Poincaré Abbildungen von Herzrhythmuswerten in Betracht auf die Dispersion der Punkte und des Clusternummers. Die Software wurde in MATLAB und Java Programmiersprachen auch implementiert und es wurde mit annotierten EKG Signalen getestet. Außerdem die Herzrhythmusaufnahmen wurden in medizinischer Umgebung durchgeführt. Dieses neue Verfahren überbietet die jetzigen Methoden besonders im Sinn der Spezifizität.

Das letzte Thema der Doktorarbeit ist die Untersuchung der Exaktheit und andere einwirkende Faktoren in Bezug auf die elektrokardiographische inverse Lösung (d.h. die Einschätzung der herzoberflächlichen Quellenverteilung anhand der körperoberflächlichen Potentialuntersuchung). Das sogenannte unterbestimmte Problem wurde mit der Methode der Null-Ordnung Tikhonov-Regularisierung gelöst. Es wurde mit Hilfe der Regularisierungskoeffizient und mit dem Gleichungssystem lösenden Algorithmus in kontrollierter Modellierungsumgebung verwirklicht. Neben der optimalen lösenden Algorithmus und die Regularisierungskoeffizient wurde auch die mögliche elektrophysiologische Erklärung über die signifikanten Effektivitätsunterschiede bestimmt.

1 BEVEZETÉS

Ebben a bevezető fejezetben először arról szeretnék képet adni, hogy miért választottam a kardiológiai bioelektromos folyamatok vizsgálatának kihívásokban gazdag témakörét, a terület gyakorlati jelentőségére és aktualitására helyezve a hangsúlyt. Ezt követően ismertetem a kitűzött célokat, majd pedig vázolom a disszertáció felépítését.

1.1 A kutatási téma aktualitása és jelentősége

Napjainkban a különféle szív- és érrendszeri problémák jelentik a legfőbb halálozási okot Magyarországon, illetve a világ legtöbb fejlett országában [1], [2]. Az ilyesfajta rendellenességek között kiemelt jelentőséggel bír az úgynevezett hirtelen szívhalál, melynek következtében évente több százezer ember hal meg az Amerikai Egyesült Államokban. Ezzel az általában tragikus kimenetelű eseménnyel kapcsolatban az egyik legfőbb probléma, hogy a mai napig nem létezik olyan módszer, mely a hirtelen szívhalál rizikóját egyénenként hatékonyan előre jelezni tudná [3], [4]. A szívműködés leállásának kiváltó oka nagyon gyakran a veszélyes kamrai fibrilláció. Szakirodalmi alátámasztással azt mondhatjuk, hogy az ezen aritmia táptalaját képező kóros mértékű kamrai repolarizációs heterogenitás – nem celluláris, hanem mezoszkopikus szinten (azaz a szívizomzat kisebb „lokális” szintjén) – nagyfelbontású testfelszíni EKG mérésekből kimutatható [5]. A szignifikáns repolarizációs inhomogenitás hátterében álló, szíven belüli bioelektromos folyamatok alaposabb vizsgálata feltehetőleg hozzájárulna egy hatékonyabb hirtelen szívhalál rizikóelemző módszer kidolgozásához.

Patológiás szívizom-heterogenitás a pitvari területeken is jelentkezhet, megteremtve többek között a pitvari fibrilláció kialakulásának lehetőségét. Ez a fajta aritmia kamrai megfelelőjével ellentétben általában nem jelent közvetlen életveszélyt, jelentősége azonban messze nem lebecsülendő. Azon túl ugyanis, hogy hozzájárulhat a veszélyesebb szívritmuszavarok kialakulásához, a stroke bekövetkezési esélyét statisztikai adatok szerint hozzávetőlegesen 30%-kal megnöveli, különösen az idősebb korosztályok körében. Ezt az összefüggést már az 1980-as éveket megelőzően kimutatták a Framingham-tanulmány alapján [6]. Később a tudomány arra a következtetésre jutott, hogy a pitvari fibrillációhoz köthető ischaemiás stroke közel kétszer akkora valószínűséggel végzetes kimenetelű, mint a pitvarfibrilláció nélküli változat [7]. A szóban forgó pitvari aritmia és a stroke kapcsolatát azóta újabb tanulmányok is megerősítették [8], [9]. Mivel a pitvari fibrilláció sok esetben tünetmentes a beteg számára, szükség van olyan hatékony – EKG-alapú – detektáló módszerek kifejlesztésére, melyek például okostelefonos alkalmazások részeként a társadalom minél szélesebb rétegeihez eljuthatnak [10].

A szív bioelektromos tulajdonságairól – ebből következően a szívizom repolarizációs heterogenitásáról is – a testfelszíni EKG felvételekhez képest sokkal több információt szolgáltatnak a szívfelszíni (epikardiális) potenciáleloszlások, jobb térbeli felbontásuk miatt. Ezek meghatározásának alapvetően két módja van: közvetlen mérés szívfelszíni elektródák segítségével, illetve testfelszíni potenciáltérképekből való

kiszámítás – utóbbi az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldását jelenti. Mivel az előbbi eljárás invazív volta miatt humán diagnosztikában nem praktikus, célszerű az utóbbi módszerhez folyamodni. Ezzel azonban egy bonyolult matematikai feladathoz jutunk, melynek megoldása már az 1980-as években kutatás tárgyát képezte [11]. Ugyanakkor a problémakörrel foglalkozó új közlemények a téma aktualitását igazolják [12], [13].

1.2 A kutatás célja

Az előzőekben a kardiológiai bioelektromos folyamatok vizsgálatához köthető három elkülöníthető, de valójában mégis kapcsolódó téma jelentőségét és aktualitását mutattam be. Ennek megfelelően célkitűzésem is háromfelé tagolható.

Szakirodalmi alátámasztással elmondható, hogy a veszélyes aritmiák legfőbb rizikófaktorát képező kóros mértékű kamrai repolarizációs heterogenitás jellemzésére szolgál többek között a testfelszíni QRST integráltérképek nondipolaritási indexe (NDI_{QRST}). Ezen térképek – a hagyományos EKG mérőműszereknél jóval magasabb térbeli (és időbeli) felbontású – úgynevezett testfelszíni potenciáltérképező rendszerek méréseiből határozhatók meg [14]. Kutatásom első fő témája egy modellezéses kísérlet, melynek során az NDI_{QRST} érzékenységét vizsgáltam a szívkamra különböző régióinak bizonyos rendellenességeire vonatkozóan. Ezzel kapcsolatban célom egyrészt az volt, hogy megmutassam, mely kóros elváltozások produkálnak magas NDI_{QRST} értéket, illetve a detektálhatóság szempontjából mekkora szerepet játszik a patológiás részek kamrán belüli elhelyezkedése. Ezt követően (a témában publikált humán mérések adataival összhangban) azt vizsgáltam, hogy miként értelmezhető a szívütésenkénti szignifikáns NDI_{QRST} változás kóros esetben, valamint mennyire érzékeny a nondipolaritás az aktiváció terjedési sebességének változásaira, illetve a véletlen (mérési) zajra.

Munkám második témaköre a pitvari fibrilláció detektálásához kapcsolódik. Egy olyan algoritmus kidolgozását és implementálását tűztem ki célul, mely képes a pitvarfibrilláció hatékony detektálására, egyszerű telemedicinális mérőeszközök gyengébb minőségű regisztrátumai alapján is. Ezt a feladatot kizárólag a könnyen mérhető szívritmus ingadozására támaszkodva kívántam megoldani. Ehhez RR távolság értékekből kirajzolt Poincaré-ábrákat vizsgáltam, tekintettel a pontsokaság diszperziójára, illetve klasztereinek számára. Egy olyan módszer kifejlesztésére törekedtem, mely hatékonyság és egyszerűség terén felülmúlja a kiindulási alapot: Park és társai munkáját [15].

Mint ahogy azt már az előző alfejezetben is említettem, az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldásával a testfelszíni mérésekhez képest jóval több információ nyerhető a szív bioelektromos tulajdonságairól, praktikus módon. Mivel a szakirodalomban nem található olyan tanulmány, mely – a Tikhonov-regularizációra vonatkozóan – az alkalmazott numerikus egyenletrendszer-megoldó eljárások megoldásra gyakorolt hatását taglalná, ezen űr betöltésére irányuló kísérlet jelentette kutatásom harmadik sarkalatos pontját. Ehhez kapcsolódóan további célként merült fel

az optimális regularizációs együttható meghatározása is, melyről szintén nem találhatók egyértelmű irodalmi adatok.

1.3 A dolgozat felépítése

Ahogyan az előbbiekből látható, munkám során alapvetően a szív bioelektromos jelenségeinek tanulmányozására, bizonyos kóros esetek detektálására fókuszáltam. Ennélfogva a következő fő fejezetben először a kardiovaszkuláris rendszerrel, illetve a szív anatómiájával és fiziológiájával kapcsolatos fontosabb tudnivalókat foglalom össze. Szót ejtek továbbá bizonyos kóros esetekről, a különféle szívritmuszavarokra helyezvén a hangsúlyt. A fejezetet az elektrokardiográfia elvének és történetének bemutatásával, illetve az idő- és térbeli EKG jelek értelmezésével zárom.

Mivel munkám jelentős hányadát modellkísérletek teszik ki, a kardiológiai és elektrokardiográfiai alapismeretek bemutatását követően a harmadik fejezet során elsőként a szív bioelektromos jelenségeinek modellezéséhez kapcsolódó matematikai és fizikai eszköztárat mutatom be. Ezután a test- és szívmodellek főbb típusairól ejtek szót, végül eljutok az elektrokardiográfiai forward és inverz problémák megfogalmazásáig.

A negyedik fő fejezetben kutatásom első témakörét tárgyalom, vagyis a kamrai szívizom-heterogenitás kimutathatóságának modellezéses vizsgálatát. A repolarizációs inhomogenitás szakirodalomban fellelhető mértékeinek bemutatását követően a vizsgálatok során alkalmazott modellkörnyezet leírása kerül sorra. Ezután részletezem modellezéses vizsgálataimat, végül pedig ismertetem eredményeimet.

A pitvari fibrilláció szívritmus alapján történő detektálása képezi dolgozatom ötödik fejezetének tárgyát. Miután áttekintem a pitvari fibrillációval kapcsolatos alapismereteket, illetve az irodalomban fellelhető detektáló eljárásokat, az általam fejlesztett szoftvermodul felépítésére, működésére, majd tesztelésére térek rá. A vizsgálatok során kapott hatékonysági mutatók közlésével fejeződik be a pitvarfibrilláció-detektálás témaköre.

A hatodik fejezet az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldásával foglalkozik. Ebben az esetben az alkalmazott megoldó módszer tárgyalása jelenti a kiindulópontot. Ezt követően bemutatásra kerül a vizsgálataim keretrendszeréül szolgáló – szív- és testmodellből álló – modellkörnyezet, a felhasznált numerikus egyenletrendszer-megoldó eljárásokkal. A vizsgálatok taglalását követően a fejezet zárásaként megadom az optimális megoldást produkáló konfigurációt.

A hetedik és egyben utolsó érdemi fejezet az új tudományos eredményeimet foglalja össze. Ennek során először megfogalmazom téziseimet a megjelent publikációimmal alátámasztva, majd pedig levonom következtetéseimet, illetve vázolom az alkalmazhatósági területeket és a jövőbeli terveket.

2 KARDIOLÓGIAI ÉS ELEKTROKARDIOGRÁFIAI ALAPOK

A szív bioelektromos jelenségeihez kapcsolódó vizsgálataim tárgyalása előtt, úgy vélem, megérdemel egy fejezetet a kardiológiai és elektrokardiográfiai alapok ismeretterjesztő jellegű összefoglalása. Ennélfogva a következőkben röviden bemutatom a szív- és érrendszert, majd rátérek a szív elektromos működésére, annak rendellenességeire, végül pedig az elektromos tevékenység mérésének technológiájára, az elektrokardiográfiára.

2.1 A szív- és érrendszer

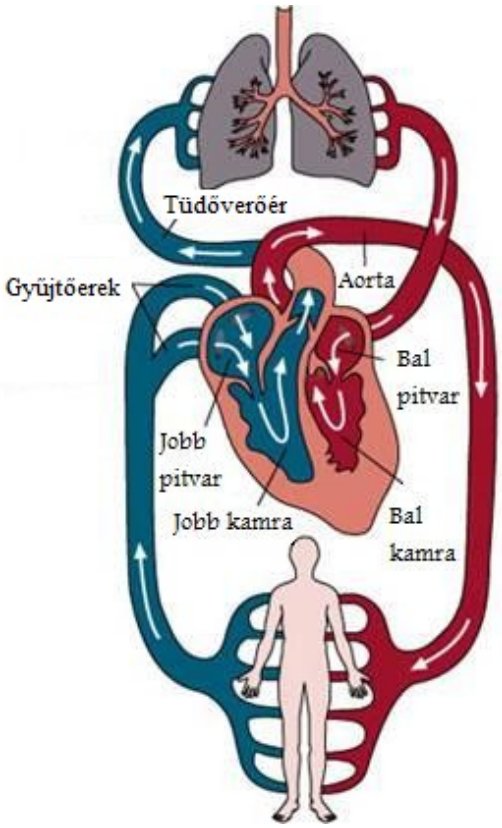
Az emberi szervezet egyik létfontosságú része a keringési szervrendszerhez tartozó szív- és érrendszer vagy más néven kardiovaszkuláris rendszer.

A szív (latinul „cor”, görögül „kardía”) keringési szervrendszerünk központi szerve. Feladata az egészséges működéshez elengedhetetlen oxigén és tápanyagok eljuttatása a test sejtjeihez, illetve azoktól a szén-dioxid és a különféle bomlástermékek elszállítása, a vér állandó körforgásának biztosításával. Az egyik legfontosabb szervnek tekinthető, mivel leállása másodperceken belül eszméletvesztést, perceken belül pedig halált idézhet elő. Különlegességét bizonyítja, hogy speciális izomszövetekből, úgynevezett szívizomszövetekből épül fel. Míg a vázizomzat harántcsíkolt szöveteire a rövid távú nagy erőkifejtés jellemző, illetve a belső szervek simaizomszövetei hosszan tartó kis összehúzódásokra képesek, a szívizomszövet a két előnyös tulajdonságot egyesíti: nagy erővel húzódik össze, és egész életen át tartó, folyamatos munkát végez [16].

A 2-1. ábra jól mutatja a szív főbb részeit: felül a pitvarok (atrium), alul a kamrák (ventriculus) helyezkednek el. Az úgynevezett nagy vérkör a bal kamrából indul: izmos falának összehúzódásával a benne tárolt oxigénben dús vér a fő ütőérbe (aorta) áramlik, ahonnét nagy nyomással kisebb ütőerek (artériák), majd hajszálerek (kapillárisok) útján jut el a test szöveteihez, sejtjeihez. A sejtek anyagcseréje után a széndioxidban gazdag vér kis nyomással egyre nagyobb gyűjtőerekbe kerül, melyek a fővénába torkollanak. Végül pedig a jobb pitvarban lezárul a nagy vérkör.

A jobb pitvar összehúzódásakor az áramló vér megnyitja az úgynevezett vitorlás billentyűket, így szabad utat nyer a jobb kamrába, a kis vérkör kiindulópontjába. Innét a vér a tüdőverőérbe jut, mely kisebb erekké, majd a tüdővel közvetlen kapcsolatban levő kapillárisokká ágazik. A tüdő léghólyagocskáinak felszínén megtörténik a gázcsere, és az immár oxigénben gazdag vér gyűjtőereken keresztül a bal pitvarba kerül, ahonnét a megnyíló vitorlás billentyűk a bal kamrába engedik.

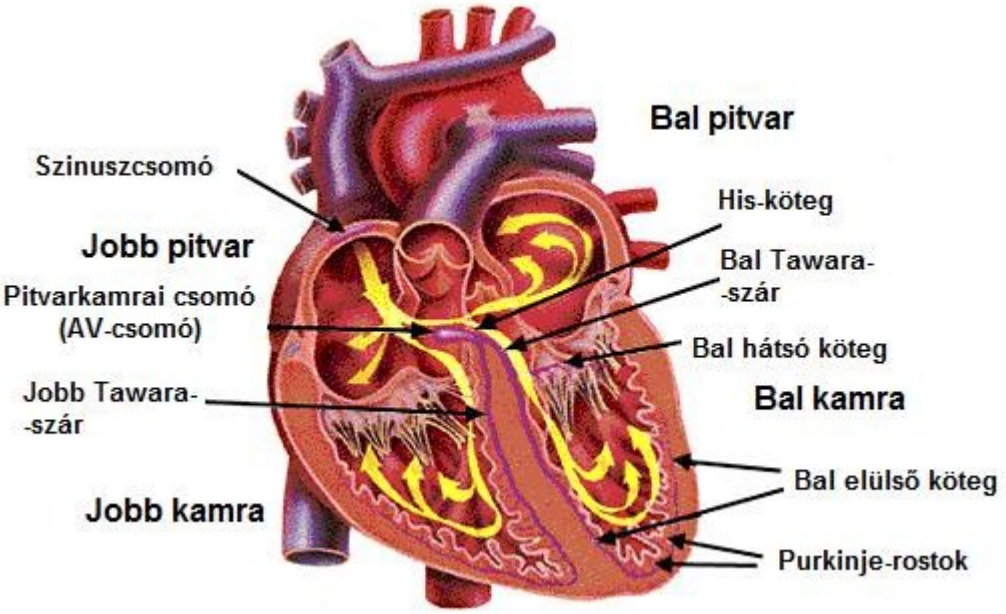
Lényegében tehát a nagy vérkör a test oxigén- és tápanyagellátásáért, a vele sorosan kapcsolt kis vérkör pedig a vér oxigéntartalmának felfrissítéséért felelős. Maga a szív izomzata az úgynevezett koszorúereken (coronaria) keresztül kap vért [16].



2-1. ábra: A vérkeringés sematikus ábrázolása [17].

2.2 A szív ingerületvezető rendszere

A szív elsődleges ingerületkeltő központja a szinuszcsomó, mely önmagától, külső behatás nélkül képes az ingerület inicializálására. Normális működése esetén nyugalmi állapotban percenként 60-100 szívciklust kezdeményez. Hatására a körülötte lévő ingerelhető szívizomsejtek aktiválódnak (depolarizáció), és az ingerületet továbbadják a szomszédos, szintén ingerelhető sejteknek (hullámszerű ingerületterjedés). A folyamat olyan gyorsan megy végbe, hogy a jobb és bal pitvar szinte egyszerre húzódik össze. Annak érdekében, hogy a vérnek legyen elég ideje a pitvarokból a kamrákba áramlani, egy bizonyos ponton túl rövid ideig nem terjed ingerület a kamrai területek felé. Ez a pont az úgynevezett pitvarkamrai csomó, mely a szív másodlagos öningerlő központja. Az említett rövid szünet után depolarizálódik a His-köteg, majd a bal és jobb Tawara-szárakon halad tovább az ingerület a Purkinje-rostok irányába. A Purkinje-rostok aktiválják a munkaizomzatot, mely a kamrák összehúzódását váltja ki. A szívizom elernyedése során a sejtek visszaállnak alapállapotba (repolarizáció) megteremtve az újbóli ingerelhetőség lehetőségét. A depolarizáció kezdetétől majdhogynem a repolarizáció végéig a sejt nem képes újra aktiválódni, ezt az időszakot refrakter fázisnak nevezzük [16]. A szív ingerületvezető rendszerét a 2-2. ábra szemlélteti.



2-2. ábra: A szív ingerületvezető rendszere [17].

2.3 Szívritmuszavarok

Az előbbiekben leírtak a szív egészséges működésére vonatkoznak. Előfordulhat azonban, hogy a keringés központja valamely szempontból nem funkcionál megfelelően. Ennek oka lehet például érelmeszesedés következtében kialakult szűkület a koszorúerekben, mely vérellátási zavarokat (ischaemiát) – adott esetben szövetelhalást (infarktus) – eredményezhet, a szív ingerületvezetésének sérülését vonva maga után.

A szívritmussal kapcsolatos problémák esetében szívritmuszavarról (aritmia) beszélünk. Mivel kutatásom során leginkább az ezen kategóriába tartozó kóros jelenségekre helyeztem a hangsúlyt, a továbbiakban az ilyen jellegű rendellenességeket foglalom össze. Eredetüktől függően az aritmiák két csoportra oszthatók: léteznek pitvari és kamrai változatok [17].

2.3.1 Pitvari aritmiák

A pitvari vagy supraventricularis (kamrák felett eredő) aritmiák a szinuszcsomó rendellenes működéséből vagy az ingerület más pitvari részről történő keletkezéséből adódnak. Előbbit tekintve beszélhetünk sinus bradycardiáról (60 ütés/perc alatti szívritmus), illetve sinus tachycardiáról (100 ütés/perc feletti pulzus); melyek során az aktiváció a normális úton halad, de a fiziológiástól (egészségestől) eltérő gyakorisággal képződik. Utóbbi csoportba sorolhatók azon aritmia típusok, melyek esetében nem a szinuszcsomóból, hanem a pitvar más területeiről indul el az ingerület (ectopiás ingerképzés). Ide tartoznak például a következők: pitvari extra ütés (extraszisztolé), pitvari tachycardia, pitvarlebegés és pitvarfibrilláció [18].

Pitvari extra ütésről akkor beszélünk, amikor egy-egy szívciklus nem az átlagos szívritmusnak megfelelő ütemben érkezik, hanem annál korábban. A pitvari tachycardia során a szokottnál gyakrabban képződik pitvari eredetű aktiváció, ezáltal a szívritmus

meghaladja a normál élettani körülmények által indokolt mértéket. Létezik hosszabb, illetve rövidebb távú változata. A pitvarlebegés annyit jelent, hogy nagyon gyorsan és ütemszerűen követik egymást a pitvar generálta ingerületek, ezáltal – a refrakter fázis miatt – csak egy részük jut el a kamrákba. A ritmusosság miatt mindig ugyanannyi ingerület terjed át a kamrai izomzatra ugyanazon ütemben, így a kamrai összehúzódás is ritmusos. Pitvarfibrilláció (részletesebben lásd: 5.1. alfejezet) előfordulásakor a pitvari ingerületek teljesen véletlenszerűen keletkeznek, így a kamrába is rendszertelenül érkeznek, ennek eredményeképp az összehúzódások szabálytalan ütemben történnek [18].

A pitvari aritmiák általában nem idéznek elő életveszélyes állapotot, ugyanis attól, hogy a pitvari ingerület keletkezése és terjedése nem tökéletes, még áramolhat elégséges mennyiségű vér a kamrákba. Így, mivel a rendellenes pitvari ingerület nem zárja ki a normális kamrai aktivációt, a szív pumpafunkciója jellemzően nem sérül kritikus mértékben [17].

2.3.2 Kamrai aritmiák

Az aritmiák ezen kategóriája a kamrai ectopiás ingerületkeltéssel kapcsolatos, főbb típusai a következők: kamrai extraszisztolé, kamrai tachycardia és kamrafibrilláció.

A kamrai extraszisztolék – a pitvarihoz hasonlóan – viszonylag alacsony számú, normálisnál hamarabb jelentkező szívütések, melyek a kamrai aritmiák legártalmatlanabb változatát jelentik. Ritkán egészséges embereknél is előfordulnak, kórosnak csak gyakori (percenként többszöri) bekövetkezésük minősül. Sokkal súlyosabb a kamrai tachycardia, ekkor ugyanis a kamrai területen kialakuló ingerületek nagyon gyorsan követik egymást, így a szív teljesítménye jelentősen lecsökken. Legfőbb veszélye azonban abban rejlik, hogy ha a folyamat hosszabb ideig fennáll, kamrafibrillációvá fajulhat el. A kamrafibrilláció az egyik leggyakoribb oka a hirtelen szívhalálnak. Ebben az esetben a kamra különböző részei eltérő időben aktiválódnak, így a teljes izomzat egyszeri összehúzódása helyett az egyes izomcsoportok külön-külön ingerlődnek, melynek következtében a pumpamechanizmus megszűnik. Ebből adódóan a keringési rendszer leáll, a test vérellátás nélkül marad, és a másodpercek alatt történő eszméletvesztést sikeres újraélesztés híján perceken belül halál követi [17], [18].

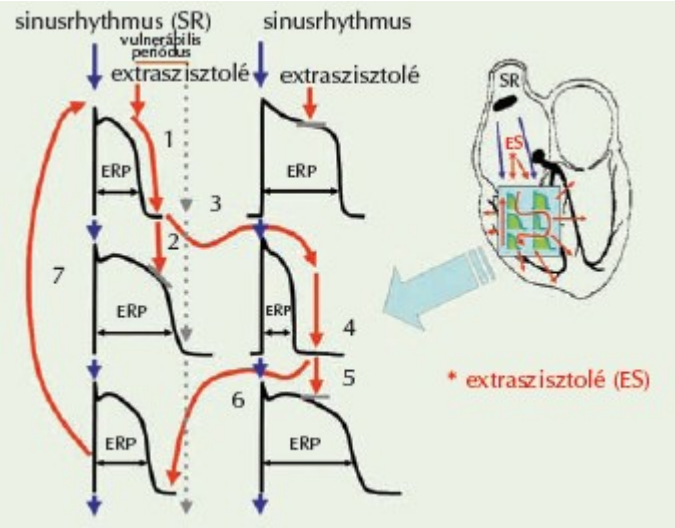
2.3.3 A hirtelen szívhalál

Hirtelen szívhalálnak nevezzük azokat a szív rendellenes működésével kapcsolatos tragikus eseteket, amikor a tünetek kezdetétől az életvesztés bekövetkezéséig legfeljebb egy óra telik el. Hátterében leggyakrabban a már említett kamrafibrilláció áll, melynek pontos eredete az esetek többségében nem ismert, pusztán feltételezéseken alapszik. Előfordulhat azonban egyéb szerencsétlen események (például trauma, erős mellkasi ütés, ionháztartás-zavarok stb.) hatására is [3]. Mivel kutatásaim során többek között a kamrafibrillációval kapcsolatos hirtelen szívhalál előfeltételeinek modellezésével foglalkoztam, a továbbiakban ezen változat mechanizmusát mutatom be.

Számos kísérlet igazolta, hogy a kamrai fibrilláció kialakulásának szükséges, de nem elégséges feltétele a kamrai repolarizáció kóros mértékű inhomogenitása. Ez annyit

jelent, hogy a kamrai szívizomsejtek aktivált helyzetükből nem összehangoltan térnek vissza nyugalmi állapotukba, hanem a szív egyes részei előbb, míg más területei később válnak ismét ingerelhetővé. A megnövekedett repolarizációs heterogenitás csak nagyon ritkán eredményez kamrafibrillációt, viszont ha a veszélyes aritmia bekövetkezik, a repolarizációs különbség kimutatható [3].

Ahhoz, hogy az esemény valóban megtörténjen, egy rossz időben – amit vulnerábilis periódusként említ a szakirodalom – érkező extraszisztolé szükséges. A korai szívütés hatására ugyanis előfordulhat, hogy az ingerület a rövid repolarizációs részek mentén visszaterjed kiindulópontjába (reentry pálya). Így a szívritmus jelentős felgyorsulása kamrai tachycardiát eredményezhet, mely fibrillációvá és hirtelen szívhalállá fajulhat el [19]. E folyamatot mutatja be a 2-3. ábra.



2-3. ábra: Reentry pálya kialakulása. ERP jelentése: az egyes szívizomsejtek akciós potenciáljaira – lásd: 2.5. alfejezet – vonatkozó (effektív) refrakter periódus, melynek során az adott szívizomsejt nem aktiválható újra [19].

A fenti ábra egy normál szinusz ingerület és egy extraszisztolé két ágának terjedését mutatja be. Tekintsük először a bal oldalon történő ingerületvezetést. Látható, hogy a kék nyíllal jelölt normális ingerület végighaladása utáni refrakter periódusba tartozó repolarizációs szakaszok – vagyis azok az intervallumok, melyek alatt az adott szívizomrész nem aktiválható újra – jelentős különbséget mutatnak. Felülről lefelé haladva az extraszisztolés ingerület első alkalommal továbbjut (1), másodjára viszont blokkolódik (2) a hosszabb repolarizáció miatt. A továbbterjedés azonban megtörténik oldalirányba is, így az ingerület átkerül a jobb oldali ágra (3), majd onnan vissza (6). A bal oldali rész utolsó ERP szakasza nem állít gátat a visszatérő ingerületnek (mivel ahhoz túl korán befejeződik), így az zavartalanul terjedhet tovább, szerencsétlen esetben a kezdőpozíció felé, létrehozva a reentry pályát.

A jobb oldali ágat szemlélve a szinusz ingerületet követően szintén eltérő repolarizációs időket láthatunk. A felső ERP szakaszba érkező extra ingerület nem jut át a repolarizációs idő nagysága miatt, viszont az azt követő kis perióduson a balról érkező ingerület könnyen áthalad (4). Ezt követően két irányba terjed: lefelé, ahonnan képtelen

továbblépni (5), illetve az előbbi bekezdésben említettek szerint visszatér a bal oldali ágba (6) [19].

2.4 A klasszikus EKG fogalma és rövid összefoglalója

Maga az EKG szó a bioelektronika szakirodalmában többféle értelemben is használatos. Az elektrokardiográfia röviden a szív bioelektromos működésének időben történő értelmezését és leírását jelenti testfelszínen elhelyezett elektródák mérései alapján. Noninvazív eljárás, mely annyit jelent, hogy a testet semmilyen károsodás nem éri a mérés során, ezáltal fájdalommentes a páciens számára. A mérőműszert – mely mind a mai napig az egyik legnépszerűbb eszköz az orvosi diagnosztikában – elektrokardiográfnak, kimenetét pedig elektrokardiogramnak vagy EKG jelnek nevezzük [20].

Bár a témával korábban már mások is foglalkoztak (például 1878: John Burdon Sanderson [21], 1887: Augustus Waller [22]), az első EKG mérőeszköz megalkotása Willem Einthoven holland orvos nevéhez fűződik. Einthoven a Clement Ader által 1897-ben feltalált galvanométert továbbfejlesztette (húros galvanométer), és 1901-ben létrehozta a mai EKG rendszerek alapjául szolgáló első elektrokardiográfot. A mai szemmel kezdetleges berendezés csaknem 300 kg-ot nyomott, és a páciensnek mindkét kezét, illetve bal lábát elektrolit oldattal teli tartályokba kellett mártania. Ugyanakkor a találmány a maga korában forradalmi újításnak számított: a húros galvanométer több ezerszer pontosabb volt elődeinél, továbbá bonyolult matematikai számítások nélkül értelmezhető jelet produkált [23], [24], [25], [26]. Einthoven 1912-ben egy megközelítőleg egyenlő oldalú háromszög formájában (Einthoven-féle háromszög, [27]) definiálta az I, II, III elvezetéseket (Einthoven-féle elvezetések) a (2.1) egyenletrendszernek megfelelően.

$$\begin{aligned} \mathrm{I} &= \varphi_{\mathrm{LA}} - \varphi_{\mathrm{RA}} \\ \mathrm{II} &= \varphi_{\mathrm{LL}} - \varphi_{\mathrm{RA}} \\ \mathrm{III} &= \varphi_{\mathrm{LL}} - \varphi_{\mathrm{LA}} \end{aligned} \tag{2.1}$$

ahol φ_{LA} a bal karon, φ_{RA} a jobb karon, φ_{LL} pedig a bal lábon mért potenciálérték [V] az adott időpillanatban.

A végtagi elvezetéseket bipolárisnak nevezzük, mivel két testfelszíni pont közötti potenciálkülönbséget mérnek. Bármely két elvezetés ismeretében kiszámítható a harmadik a II = I + III összefüggés segítségével.

1934-ben Frank Wilson meghatározta az Einthoven-féle háromszög alapján számított kombinált elvezetést, melyre Wilson-féle központi terminálként (WCT) hivatkozik a szakirodalom. A WCT adott időpillanatbeli értéke a (2.2) egyenlet által definiált [28].

$$\varphi_{\mathrm{WCT}} = \frac{\varphi_{\mathrm{LA}} + \varphi_{\mathrm{RA}} + \varphi_{\mathrm{LL}}}{3} \tag{2.2}$$

A WCT gyakorlatilag a végtagi potenciálok átlagát jelenti, melyhez bármely testfelszíni pont viszonyítható. Ily módon megszületett az unipoláris elvezetés fogalma, mely mindössze annyit jelent, hogy nem két testfelszínen mért potenciált viszonyít egymáshoz, hanem egy testfelszíni pont és egy (végtelen távoli pontot közelítő) referencia pont különbségét méri. 1938-ban az Amerikai Szív Szövetség és a Brit Kardiológiai Társaság együttesen megtervezte a hat mellkasi unipoláris elvezetést (V1-V6), melyek meghatározása a (2.3) egyenlet által adott [29].

$$\mathrm{V}i = \varphi_{\mathrm{V}i} - \varphi_{\mathrm{WCT}} \tag{2.3}$$

ahol φ_{Vi} az i. mellkasi elektróda potenciálját jelenti (i = 1, 2, ..., 6) az adott pillanatban.

Emanuel Goldberger 1942-ben bevezette a három felerősített (augmented) elvezetést (aVR, aVL, aVF), melyek az einthoveniekből származtathatók. Az elnevezés egyes jelkomponensek felerősítésére utal, mely tovább növelte a megszerezhető diagnosztikai információt. A felerősített elvezetések a (2.4) egyenletek alapján határozhatók meg [30].

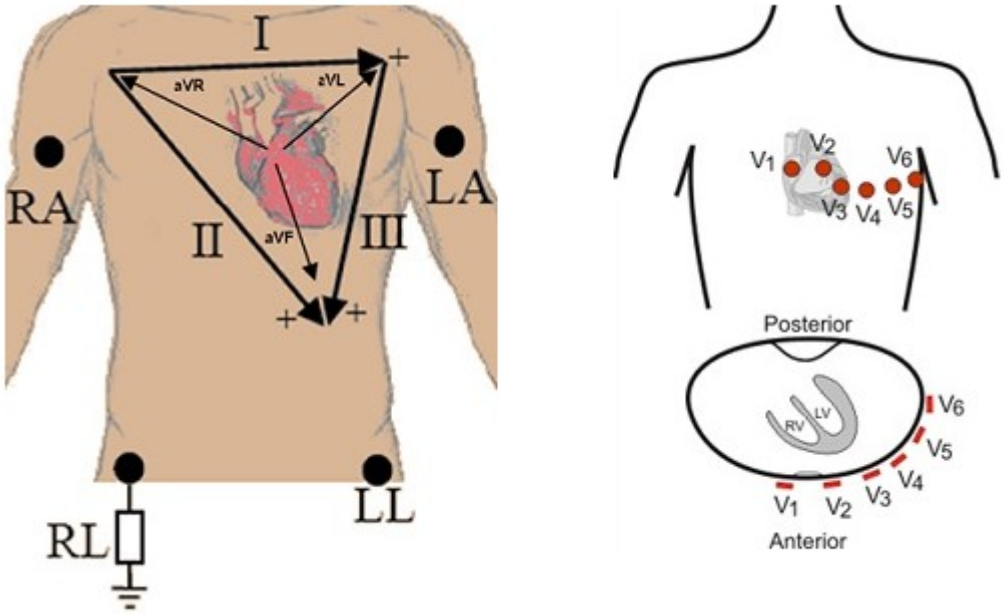
$$\begin{aligned}
\mathrm{aVR} &= \varphi_{\mathrm{RA}} - \frac{\varphi_{\mathrm{LA}} + \varphi_{\mathrm{LL}}}{2} \\
\mathrm{aVL} &= \varphi_{\mathrm{LA}} - \frac{\varphi_{\mathrm{RA}} + \varphi_{\mathrm{LL}}}{2} \\
\mathrm{aVF} &= \varphi_{\mathrm{LL}} - \frac{\varphi_{\mathrm{RA}} + \varphi_{\mathrm{LA}}}{2}
\end{aligned} \tag{2.4}$$

A végtagi, mellkasi és felerősített elvezetések összevonásával megszületett a 12 elvezetéses rendszer [31], melynek elektróda kiosztását és elvezetésit szemlélteti a 2-4. ábra. Napjainkban az orvosi diagnosztikában még mindig ez az EKG rendszer a legelterjedtebb, ezért is szokták a „hagyományos”, illetve „klinikai” jelzőkkel illetni.

Hosszú ideig tartó EKG monitorozásra használják az úgynevezett Holter EKG rendszereket. Az elnevezés az eszköz kidolgozójának, Norman Jeff Holternek a nevéből ered [32]. Ezen rendszerek jellemzője, hogy kicsi, mobil készülékek, kevés – általában 2-3 – elvezetéssel. Azonban az akár 48 órán keresztül tartó folyamatos mérés eredménye általában ellensúlyozza az alacsony elvezetésszámot [33].

Bár elnevezését tekintve látszólag nem az EKG témakörébe tartozik, kapcsolódó fogalom az úgynevezett vektorkardiográfia (VKG). Legfőbb alapelvét, mely szerint a szív bioelektromos tere bizonyos körülmények között megfeleltethető egy áramdipólus terének, még Waller fektette le 1887-ben [22]. A VKG a szív bioelektromos aktivációjának nagyságáról és irányáról egyszerre szolgáltat információt. Az eredmény ez esetben az aktiváció pillanatnyi állapotát reprezentáló ekvivalens dipólus vektorok sorozata, melyek kezdőpontja egy derékszögű koordinátarendszer origója, végpontja pedig időben változik, az ingerületterjedés egyes szakaszaihoz tartozó hurkokat képezve. Az EKG-hoz képest előnye az aktiváció terjedésének viszonylag pontos térbeli leírása, hátránya pedig az időbeli lefutás követhetőségének hiánya [34]. Az EKG-hoz hasonlóan a VKG is testfelszíni elektródák segítségével mérhető. Leggyakrabban az

Ernest Frank által 1956-ban publikált elektródakiosztást alkalmazzák, mely az X, Y és Z jelű ortogonális elvezetéseket határozza meg [35], de léteznek egyéb VKG rendszerek is [36], [37].



2-4. ábra: A 12 elvezetéses rendszer elvezetései és elektróda kiosztása. Baloldalt a bipoláris végtagi elektródák láthatók az Einthoven-féle (I, II és III), illetve az augmented (aVR, aVL és aVF) elvezetésekkel, valamint az Einthoven-háromszöggel. „LA", „RA", „LL" és „RL" rendre a bal karra, jobb karra, bal lábra és jobb lábra (földelés) felhelyezett elektródákat jelentik. Jobboldalt az unipoláris mellkasi elvezetések (V1-V6) elektródáinak kiosztása tekinthető meg a testhez (fent) és a szívhez (lent) viszonyítva. Az „LV" és „RV" címkék a bal, illetve jobb kamrára utalnak [38].

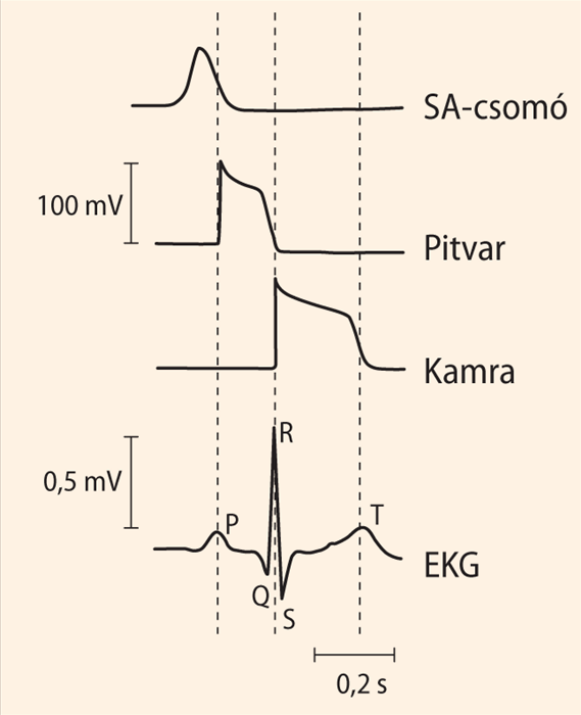
A szív elektromos tevékenységének mérése kapcsán említést érdemel még a magnetokardiográfia (MKG) technológiája, melyet Gerhard Baule és Richard McFee fejlesztett ki 1963-ban [39]. Segítségével a szív elektromos aktivitása által generált mágneses tér mérhető. Mivel az MKG mérőberendezés az EKG-hoz képest jóval költségesebb, inkább kutatólaboratóriumokban használják, az orvosi diagnosztikában kevésbé elterjedt [40].

2.5 Az elektrokardiogram értelmezése

Az elektrokardiogram vagy más néven EKG görbe az elektrokardiográf kimenetét jelenti. A szívben lezajló bioelektromos folyamatok ábrázolására szolgál, segítségével nagy mennyiségű információ nyerhető a szívműködésről, annak egészséges, illetve patológiás mivoltáról. Habár pontos értelmezésére általában csak szakképzett kardiológus képes, a legfontosabb EKG hullámok felismerése és értelmezése általában nem igényel mélyebb kardiológiai ismereteket. A hétköznapi ember számára is viszonylag könnyen elsajátítható egy rövid áttekintés során, melyre az alábbiakban sor kerül.

Érdemes elsőként a 2-5. ábra felső részét tekinteni, melyen rendre a szinuszcsomó, a pitvari és a kamrai területek szívizomsejtjeire vonatkozó akciós

potenciál (AP) időfüggvények sematikus rajzait láthatjuk. Az AP-görbék sejtszinten mutatják a nyugalmi helyzet, a depolarizáció, illetve a repolarizáció folyamatát, melyek eredőjeként áll elő az ábra alsó részén látható testfelszíni EKG görbe.



2-5. ábra: Az egészséges szív különböző részein mérhető (sejtszintű) akciós potenciálok (felső három görbe), illetve az azok eredőjeként előálló (testfelszíni) EKG jel (alsó görbe) sematikus ábrázolása a nevezetes – P, QRS és T – hullámokkal. Az „SA-csomó" (sinoatrialis csomó) a már korábban említett szinuszcsomót jelenti [16].

A továbbiakban a nevezetes EKG hullámok értelmezésére kerül sor. A szívciklus első hulláma a P hullám, mely a pitvarok aktivációját jelenti. Ezt követi az úgynevezett QRS hullámcsoport (QRS komplexum), melynek során a kamrai izomzat depolarizációja történik meg. Végül pedig bekövetkezik a kamrák repolarizációja, mely a T hullámot eredményezi. A pitvari területek repolarizációjának testfelszínre történő elektromos kivetülése a többi komponenshez képest jelentéktelen, továbbá a domináns kamrai összehúzódással párhuzamosan jelentkezik, így az elektrokardiogramon nem eredményez szignifikáns hullámot. Mivel az EKG jelben a kamrai depolarizáció szakasza a legkiemelkedőbb, az egyes szívciklusok azonosítása általában a QRS komplexummal történik az úgynevezett QRS-detektálás során [41]. Fontos leszögezni, hogy a 2-5. ábra a „klasszikus" EKG jelalakot mutatja, a különböző hullámok jó elkülöníthetősége érdekében. Valójában azonban – a mérő elektródák pontos testfelszíni pozíciójától függően – a különböző hullámok amplitúdói még fiziológiás esetben is igen változékonyak lehetnek elvezetésenként.

2.6 A testfelszíni potenciáltérképezés

Bár az eddigiekben bemutatott EKG rendszerek a szív elektromos tevékenységének számos rendellenességére képesek rávilágítani, a kis elektródaszámból adódó alacsony

térbeli felbontás bizonyos kóros elváltozások felismerhetőségét jelentősen behatárolja. Ezek közé tartoznak például az akut myocardialis infarktus (AMI) bizonyos esetei és a veszélyes aritmiák szükséges feltételét képező megnövekedett repolarizációs diszperzió [42], [14]. A testfelszínről noninvazív módon nyerhető – a szív bioelektromos tulajdonságaira vonatkozó – diagnosztikai információ növelése érdekében született meg a testfelszíni potenciáltérképezés (TPT) technológiája.

2.6.1 A sok csatornás EKG rendszerek történelmi összefoglalója

A TPT mérőeszközök alapvető tulajdonsága, hogy a hagyományos – legfeljebb 9 mérő elektródával rendelkező – EKG berendezésekkel ellentétben sok (32, 64, 128, 192 stb.) csatornán képesek rögzíteni az EKG jelet (testfelszíni potenciálértékeket). Mivel ekkor csaknem a teljes felsőtest elektródák által fedett, magas térbeli felbontásról beszélünk.

A fő elv, mely szerint az EKG jel a test bármely pontján mérhető – a különböző mérési pontokat tekintve más és más alakot öltve – már az első EKG rendszerek kifejlesztésekor ismert volt a témában tevékenykedő kutatók (Waller, Einthoven, Wilson stb.) számára. Az akkori technikai fejlettség ugyanakkor mindössze néhány pontban tette lehetővé a mérést, a sok elektródával való EKG adatrögzítésre az 1960-as évekig várni kellett. Az áttörést az elektromos erősítők és a számítástechnika fejlődése hozta meg, lehetővé téve a többcsatornás rendszerekkel való adatgyűjtést és feldolgozást, mely kezdetben csak néhány kutatólaboratórium kiváltsága volt [43].

A TPT adatgyűjtéssel és feldolgozással kapcsolatos első mélyrehatóbb munka Bruno Taccardi nevéhez fűződik, aki 1962-ben kutyákon, majd egy évvel később embereken is végzett ilyen jellegű kísérleteket [44], [45]. Az egyes csatornák EKG jeleit a mérőeszköz ekkor még nem párhuzamosan rögzítette, ami jelentősen megbonyolította a potenciáleloszlások előállítását. A mai modern TPT rendszerek elődjét 1977-ben publikálták, mellyel lehetővé vált a sok mérő elektróda általi szimultán, valós idejű mérés és vizualizálás [46].

Habár a sok elektródás mérőműszerek hagyományos EKG rendszereken túlmutató hatékonyságát újabb tanulmányok is igazolják – tipikusan bizonyos AMI és koszorúér-betegségek felismerhetősége esetében [47], [48], [49] –, ezek az eszközök a mai napig nem terjedtek el az orvosi diagnosztikában. Ennek legfőbb oka a nagy feldolgozandó adatmennyiség, a feldolgozó módszerek bonyolultsága és időigényessége, valamint a méréstechnika nehézkessége [50]. Emiatt egyelőre csak kutatási célokra használják ezeket a magas tér- és időbeli felbontású mérőeszközöket.

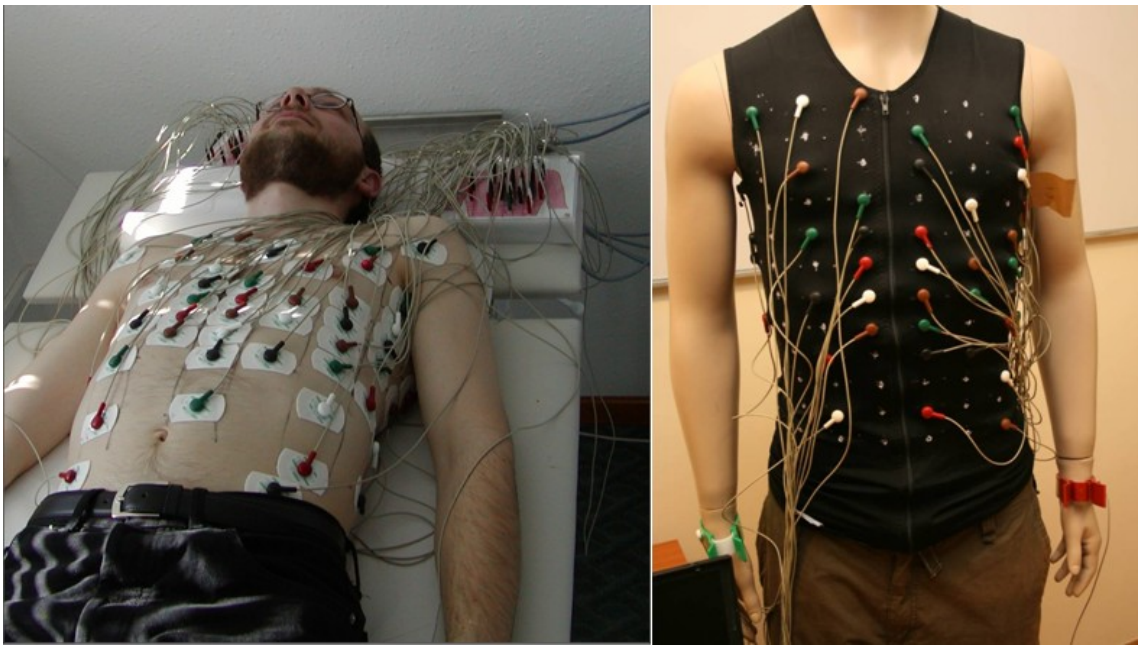
A sok csatornás EKG rendszerek mérő elektródáinak számával és felhelyezésével kapcsolatban számos tanulmány jelent meg ([51], [52], [53]), és több elektródakiosztás alakult ki. Ezek között léteznek nem ekvidisztáns (például Parma-rendszer, [54]) és ekvidisztáns (például CVRTI, Salt Lake City, [55]) jellegű kiosztások, melyek általában megközelítőleg 200 pontban – unipoláris módon – mérik a testfelszíni potenciált. Mivel a több száz mérő elektródával felszerelt készülékek meglehetősen költségesek, illetve a klinikai alkalmazhatóságot figyelembe véve sem tekinthetők praktikusnak, Lux és mtsai. kidolgoztak egy módszert, melynek segítségével a mérési pontok száma jelentősen lecsökkenthető. A sok csatorna egymással való kapcsolatát leíró kovariancia mátrixon alapuló eljárás lehetővé teszi bizonyos mért elvezetésekből a nem mért

elvezetések becslését, megfelelő pontossággal [55]. Ily módon kialakultak azok a kisebb elektródaszámmal rendelkező rendszerek, melyek az említett matematikai módszerrel magasabb csatornaszámú változatokká terjeszthetők ki. Ilyen példa a Lux és mtsai. által kifejlesztett 32 elvezetéses rendszer, a Savard-féle 63 csatornás verzió, illetve a nijmegeni és amszterdami 64 elektródás változatok [56], [57], [58], [59]. Lux és mtsai. szerint a megfelelő térbeli mintavételezéshez szükséges elektródakonfiguráció nem határozható meg egyértelműen, ugyanis sok kiosztás szolgáltat közel optimális eredményt, egymáshoz képest elhanyagolható különbséggel. A megfelelő pontosságú testfelszíni potenciáltérképek előállításához minimálisan 20-35 mérő elektródát javasoltak [56]. Ugyanakkor bizonyos esetekben (például az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldásakor) érdemes magasabb elektródaszámú (legalább 64 elvezetéses) rendszerek méréseihez folyamodni [59].

2.6.2 A BioSemi Mark 8 eszköz

Munkám részben a kutatócsoportunk – a Pannon Egyetemen működő Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központ (PE-EIKFK) – birtokában levő BioSemi Mark 8 nevezetű 64 elvezetéses testfelszíni potenciáltérképező rendszer felvételeire támaszkodik [60]. Ebből adódóan ebben az alfejezetben a sok csatornás EKG rendszerek méréstechnikáját ezen mérőeszköz példáján keresztül szeretném bemutatni.

A 2-6. ábra a mérő elektródák felhelyezését mutatja kétféle megoldásban, az amszterdami elektródakiosztásnak megfelelően.



2-6. ábra. A BioSemi Mark 8 64 elvezetéses testfelszíni potenciáltérképező rendszer mérő elektródáinak felhelyezése (elülső nézetben). A mérő elektródák közül 62 a testfelszínen, 2 pedig a bal és jobb karon helyezkedik el. Baloldalt a klasszikus megoldás látható, az egyes elektródák külön-külön felragasztásával. Jobboldalt a PE-EIKFK és az Innomed Medical Zrt. kooperációjával született száraz elektródás mérőmellény tekinthető meg. Mindkét változat esetében az amszterdami elektródakiosztás alkalmazása történik.

Az ábra bal oldali részén korábbi méréstechnikánk, az egyszer használatos Ag/AgCl elektródák használata látható, mely az EKG mérések esetében klasszikusnak számít, a sok csatornás rendszerek esetében is általában ezeket alkalmazzák [61], [62]. Jobboldalt pedig a kutatócsoportunk és az Innomed Medical Zrt. közös együttműködése során kidolgozott új méréstechnika tekinthető meg, mellyel az elektródák felhelyezésére fordított idő jelentősen lecsökkent (hozzávetőlegesen 20 percről néhány percre). Ez a kialakítás egy neoprén anyagból készített mellényből, és a rá erősített száraz elektródákból áll. Az elektródák testfelszínnel érintkező felülete koronaszerű, így szőrzettel erősen borított testfelületen is biztosítja a megfelelő érintkezést. Az elektródamellény jelenleg három méretben (M, L és XL) áll rendelkezésre, lehetővé téve a különböző testalkatú alanyok következetes mérését. Az esetleges gyengébb minőségű jelek javítását a többi elvezetésből való újraszámítással végezzük a korábbiakban említett – Lux és mtsai. által kidolgozott – statisztikai eljárás segítségével [55]. Ennek implementálása az én feladatom volt, mivel a mérések feldolgozó szoftverét magam fejlesztettem. Az ily módon kialakított mérőrendszerrel kapcsolatban, mely a korábbinál sokkal rugalmasabb mérést tesz lehetővé reprodukálható módon, szabadalmi bejelentést tettünk [63].

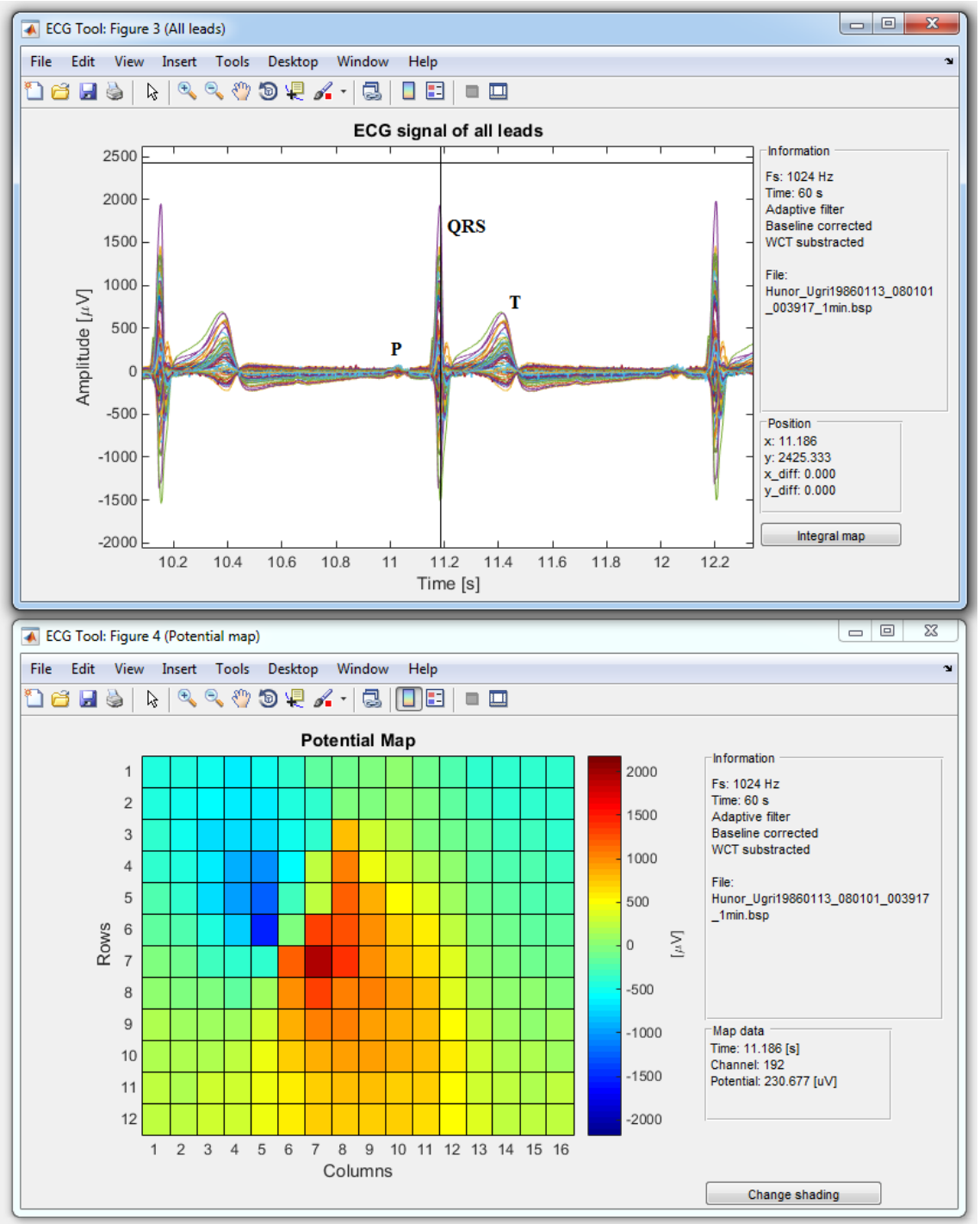
Az irodalomban számos példa található olyan méréstechnikákra is, melyek félúton helyezkednek el az elektródák egyenkénti felragasztása és az általunk használt mérőmellény között. Ezekben az esetekben általában függőleges és/vagy vízszintes orientációban különálló elektródaszalagokat helyeznek fel a testfelszínre [64], [65].

A BioSemi Mark 8 eszköz A/D felbontása 16 bites, a magas időbeli felbontást a kHz-es nagyságrendű mintavételi frekvencia (f_s) garantálja (f_s = 1024, 2048 vagy 4092 Hz). Az erősítő paramétereivel kapcsolatos részletek megtalálhatók a BioSemi honlapján [66]. A 64 mérő elektróda magában foglalja a Lux-féle 32 elvezetéses, valamint a hagyományos 12 elvezetéses elektródakonfigurációkat is, ily módon a rendszer a klasszikus klinikai EKG-val teljes mértékben kompatibilis. A 64 mért elvezetésből további 130 nem mért elvezetés becslése történik, mellyel előáll a Salt Lake City-ben kidolgozott 192 (unipoláris) elvezetéses rendszer, lehetővé téve a hatékony potenciáltérképezést [55].

2.6.3 A testfelszíni potenciáltérkép fogalma

A sok csatornás EKG rendszerek teljes testfelszínre kiterjedő potenciálméréseinek következtében lehetőség nyílik úgynevezett testfelszíni potenciáltérképek megjelenítésére és feldolgozására. Testfelszín alatt ebben az esetben a felsőtest derék és kulcscsont által határolt elülső (anterior) és háti (posterior) területei értendők. A térképek a különböző elvezetésekhez tartozó EKG jelek adott időpillanatbeli értékét mutatják a testfelszínnek megfelelő elrendezésben, színkódolt megjelenítésben.

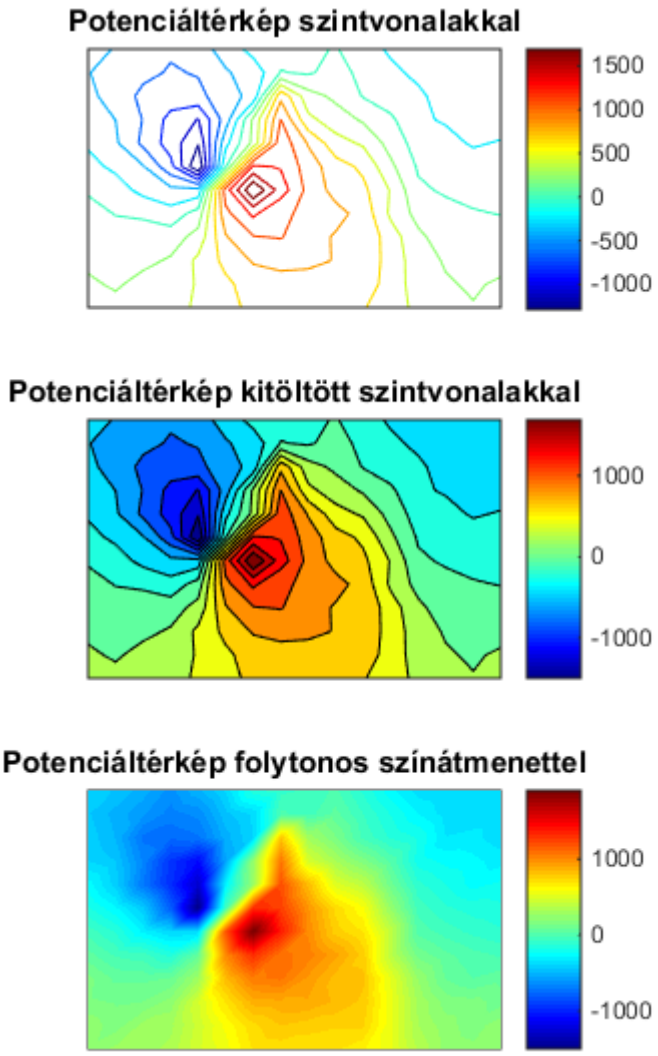
A 2-7. ábra egy sok csatornás mérés kétfajta vizualizációját mutatja: a különféle csatornákon különböző módon megjelenő EKG jelek egymásra rajzolásával (fent), illetve egy adott időpillanathoz tartozó potenciáltérkép megjelenítésével (lent) – a potenciáltérkép értelmezése céljából. A két képernyőkép a saját fejlesztésű potenciáltérkép-feldolgozó szoftver segítségével készült, mely MATLAB környezetben íródott [67].



2-7. ábra: A 64 mért elvezetés EKG jeleinek egymásra rajzolása 3 másodpercre vonatkozóan a P, QRS és T hullámokkal (fent), illetve a függőleges fekete vonallal jelölt QRS csúcshoz tartozó potenciáltérkép (lent). A térkép bal felét képező 12 × 8-as mátrix a test elülső, a jobb fele pedig a test háti potenciáleloszlására vonatkozik, a Mellékletekben található 9-1. ábra anterior és posterior elektróda táblázata szerint. Ez alapján például jelen térkép (1, 1), (1, 8) és (1, 9) cellái rendre az „A1", „C4" és „C10" elvezetések (lásd: 9-1. ábra) adott időpontban mért potenciálértékeit jelenítik meg színkódoltan.

A fenti példa a potenciáltérkép legalapvetőbb megjelenítési módját mutatja: ebben az esetben az egyes potenciálértékek külön cellákban, elkülönülten helyezkednek el, az egyes elvezetésekhez tartozó potenciálértékek jó láthatósága kedvéért. Általában azonban a mai modern vizualizációs szoftverek – interpolációs eljárások

felhasználásával – lehetőséget nyújtanak szintvonalas vagy folytonos színátmenetet alkalmazó megjelenítésre, akár 3D testmodellre vetítéssel is [68]. Az előbbi példánál maradva, a 2-8. ábra mutatja be ugyanazon potenciáltérképet, eltérő formákban.



2-8. ábra: A 2-7. ábra potenciáltérképének megjelenítése különböző formákban (felülről lefele): szintvonalakkal, kitöltött szintvonalakkal és folytonos színátmenettel. A színskála µV értékeket jelöl.

Az eddigiekből látható, hogy a testfelszíni potenciáltérképezés tulajdonképpen térbeli EKG-nak tekinthető. A mérőeszközök tér- és időbeli felbontásának, illetve az informatív megjelenítést kiszolgáló vizualizációs eljárások fejlődésével az 1990-es évek végén megjelent az elektrokardiográfiai képalkotás, majd később a kardiológiai bioelektromos képalkotás fogalma, melyek egyaránt a szív potenciálterének térképezésére utalnak [69], [70]. Ezzel lehetővé vált a szív tér- és időfüggő bioelektromos jelenségeinek korábbinál hatékonyabb ábrázolása és tanulmányozása noninvazív módon, mely a klasszikus értelemben vett orvosi képalkotó eljárásokkal (például CT, MRI, ultrahang) közvetlenül nem elvégezhető.

3 A SZÍV BIOELEKTROMOS JELENSÉGEINEK MODELLEZÉSE

Az előző fejezetben nagyrészt a szív bioelektromos jelenségeiről, azok méréséről, illetve a mérések értelmezéséről esett szó időbeli (EKG) és térbeli (TPT) vonatkozásban. Bár a testfelszíni mérések – főleg a TPT esetében – jelentős diagnosztikai információtartalommal bírnak a szív elektromos működésével kapcsolatban, a mélyebb biofizikai jelenségek általában rejtve maradnak. Jó példa erre a szíven belüli (endokardiális) aktiváció lezajlása, melyről testfelszíni térképezés helyett a szív belsejében – például mérőszondával – készített mérések alapján lehet pontos képet kapni [71]. Az efféle megoldások azonban általában költségesek, és gyakran a test sérülésével járó invazív eljárások, így nem tekinthetők praktikusnak humán diagnosztikában.

A szív bioelektromos működésének részletesebb tanulmányozásához lehetőség van modellkísérletek elvégzésére is. Ezek nagy előnye, hogy nem igényelnek valós méréseket, így nem merülnek fel élettani, etikai és jogi akadályok, ily módon a különféle patológiás esetek bármiféle kockázat nélkül szimulálhatók. Hátránya, hogy a modell sohasem tökéletes, így a segítségével kapott eredmények a valóságnak egyfajta közelítését jelentik. Ugyanakkor ez a közelítés sok esetben elegendően pontos ahhoz, hogy megalapozott következtetéseket vonhassunk le.

3.1 A térfogati vezető és a bioelektromos források potenciáltere

A szív bioelektromos folyamatainak modellezésekor abból indulunk ki, hogy az elektrofiziológiához legközelebb álló tudományág a villamosmérnöki tudományok. A két terület közti különbség azonban az, hogy míg utóbbi jellemzően olyan hálózatok tanulmányozásával foglalkozik, melyek fő alkotóelemei az áramforrások, ellenállások, kapacitások és induktivitások, az elektrofiziológiában induktivitások nincsenek jelen. Továbbá az elektromos hálózatok általában koncentrált, a bioelektromos hálózatok pedig elosztott paraméterűek, ahol a vezető közeg folyamatosan terjed a háromdimenziós térben. Ezt a közeget térfogati vezetőnek nevezzük. A szív biológiai modellezésének alapja, hogy a benne található forrásokat térfogati forrásoknak, az emberi testet pedig térfogati vezetőnek tekintjük [72].

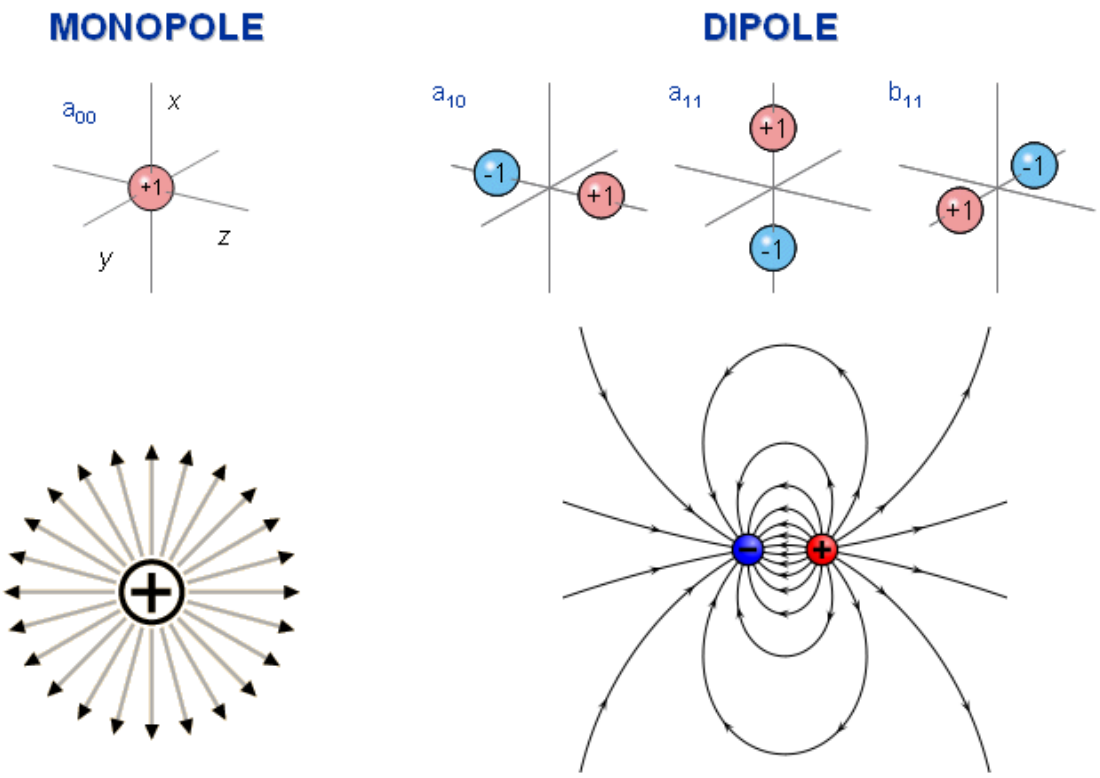
A 3-1. ábra a következőkben előforduló lényeges fogalmak bevezetését segíti. Az elektromos pontforrás (monopólus) a legegyszerűbb forráskonfiguráció, mindössze egyetlen töltésből áll. Elektromos tulajdonsága az Ohm-törvényből kiindulva a (3.1) egyenletekkel jellemezhető.

$$\mathbf{J} = \gamma \mathbf{E} \qquad \Phi(P) = \frac{I_0}{4\pi\gamma} \cdot \frac{1}{r} \tag{3.1}$$

ahol:

- **J**: áramsűrűség [A/m^2];
- γ: vezetőképesség [A/(Vm)];

E: elektromos térerősség [V/m];
$\Phi(P)$: elektromos potenciál valamely P megfigyelési pontban [V];
I_0: forráserősség [A];
r: a P pont távolsága a forráshoz képest [m].



3-1. ábra: Az elektromos monopólus (balra) és dipólus (jobbra) definíciója (fent) és az általuk generált elektromos tér (lent) [73].

Ahogy a továbbiakból láthatóvá válik, a kardiológiai modellezésben a monopólus helyett inkább a dipólust alkalmazzák [74], melynek elektromos tere felírható a következőképpen:

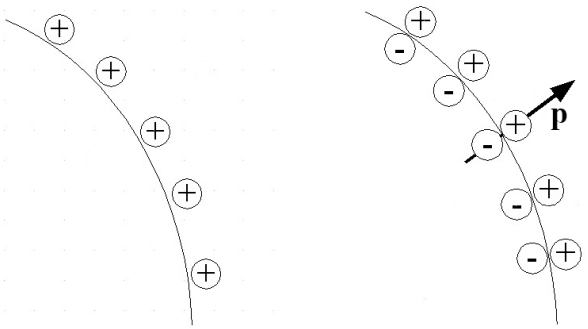
$$\Phi(P) = -\frac{1}{4\pi\gamma}\mathbf{p}\cdot\nabla\left(\frac{1}{r}\right) \tag{3.2}$$

ahol **p** az áramdipólus vektor momentuma [Am] és $\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z}\right)$ (gradiens meghatározására szolgáló nabla operátor) [75].

3.2 A szimpla réteg és az állandó nyomatékú kettősréteg

A szív bioelektromos modellezése szempontjából említést érdemel két kapcsolódó forráseloszlás: a szimpla, illetve a kettősréteg. Szimpla rétegnek nevezzük az olyan forráseloszlást, melynek építőelemei monopólusok (csak negatív, vagy csak pozitív). Kettősrétegről beszélünk akkor, ha az építőelemek dipólusok. Ennek speciális esete, ha

a dipólus vektorok azonos nagyságúak és a felületre merőlegesek, ekkor hívjuk állandó nyomatékúnak és normális irányúnak a kettősréteget. Az említett forráseloszlásokat szemlélteti a 3-2. ábra.



3-2. ábra: A szimpla réteg és az állandó nyomatékú, normális irányú kettősréteg magyarázó ábrája.

A szimpla és kettősréteg potenciálja egy tetszőleges *P* megfigyelési pontból rendre a következőképpen alakul:

$$\Phi_s(P) = \frac{1}{4\pi\gamma}\iint_F \left(\frac{1}{r}\right) I_F dF \tag{3.3}$$

$$\Phi_d(P) = \frac{1}{4\pi\gamma}\iint_F \mathbf{p}_F \cdot \nabla\left(\frac{1}{r}\right) dF \tag{3.4}$$

ahol I_F a felületi forrássűrűség [A/m^2], $\mathbf{p}_F$ pedig a felületi áramdipólus sűrűség [A/m]. A két forráseloszlás közül az állandó nyomatékú, normális irányú kettősrétegnek van nagyobb jelentősége a szív bioelektromos modellezésében [76].

A felületi integrált gyakran helyettesítik az úgynevezett térszög szerinti integrállal, mely matematikailag a következőt jelenti:

$$-d\Omega = \nabla\left(\frac{1}{r}\right) \tag{3.5}$$

ahol $d\Omega$ a dF felületelem P megfigyelési pont körüli egységsugarú körre vonatkozó vetülete [77], [78].

3.3 Potenciáleloszlás számítása végtelen kiterjedésű, homogén térfogati vezetőben

A térfogati forrást a beiktatott áramsűrűséggel jellemezhetjük: $\mathbf{J}_i(x,y,z,t)$. Ez az áram az ideg vagy izom bioelektromos aktivitása által jön létre, tehát értéke az aktív területeken kívül zérus [79]. A forrás elemei viselkedésüket tekintve megegyeznek az áramdipólussal, így az áramsűrűség a forrás térfogati dipólus momentum sűrűségének tekinthető. Ha a térfogati vezető izotróp (vagyis fizikai tulajdonságai minden irányban azonosak), kiterjedése szempontjából végtelen, vezetőképességét tekintve homogén,

akkor a $\mathbf{J}_i$ áramsűrűségű térfogati forrás $\mathbf{E}$ erősségű elektromos teret és $\gamma\mathbf{E}$ vezetési áramot hoz létre. Ennek eredményeképp az összes áramsűrűség:

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}_i + \gamma\mathbf{E} \tag{3.6}$$

ahol $\mathbf{J}_i$ a beiktatott áramsűrűség [A/m^2] [80]. Kvázistatikus esetben a (3.6) egyenlet az úgynevezett Poisson-egyenletre redukálódik [81]:

$$\Delta\Phi = \frac{\nabla \cdot \mathbf{J}_i}{\gamma} \tag{3.7}$$

ahol $\Delta = \nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ (Laplace-operátor) és $\nabla\cdot = \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial z}$ (divergencia meghatározására szolgáló nabla operátor) [75]. Abban az esetben, ha a vizsgált térrészben nincsenek beiktatott források, a Poisson-egyenlet az úgynevezett Laplace-egyenletté egyszerűsödik [82]:

$$\Delta\Phi = 0\,. \tag{3.8}$$

Végtelen kiterjedésű homogén közegre vonatkozóan a (3.7) egyenlet megoldásaként kapjuk, hogy:

$$\Phi(P) = -\frac{1}{4\pi\gamma}\iiint_V \left(\frac{1}{r}\right)\nabla \cdot \mathbf{J}_i dV \tag{3.9}$$

ahol V a közeg térfogata. A (3.9) egyenlettel ekvivalens a következő:

$$\Phi(P) = \frac{1}{4\pi\gamma}\iiint_V \mathbf{J}_i \cdot \nabla\left(\frac{1}{r}\right) dV\,. \tag{3.10}$$

A két egyenlet között annyi logikai különbség van, hogy a (3.9) esetében pontforrásokkal azonosítjuk a forrásokat, a (3.10) egyenlet alapján pedig az alapegységünk a dipólus. Emiatt az utóbbi egyenletben szereplő $\mathbf{J}_i$ tag térfogati dipólus sűrűségként értelmezhető [83].

3.4 Potenciáleloszlás számítása véges kiterjedésű, homogén térfogati vezetőben

Abban az esetben, ha a homogén tartományt egy záró felület határolja, vagyis a tartomány véges kiterjedésű, nagyon lényeges a térfogat belseje, és a határoló felület közötti kapcsolat. Ennek leírására szolgál a Green-tétel, melynek általános alakja a következő:

$$\iiint_V \left(\phi\Delta\psi - \psi\Delta\phi\right) dV = \iint_F \left(\phi\nabla\psi - \psi\nabla\phi\right) dF \tag{3.11}$$

ahol ϕ és ψ tetszőleges helyfüggő skalárfüggvények, melyeknek második deriváltjai léteznek és folytonosak V-ben és F-en [84]. A Green-tétel nagyon jól alkalmazható a biológiai modellezésben, mivel segítségével leírhatóvá válik a térfogaton belüli és a határ menti potenciál közötti kapcsolat. Jelölje ϕ a források által generált potenciálteret (Φ), ψ pedig az adott forrás és a P megfigyelési pont közötti távolság reciprokát ($1/r$). Felhasználva a (3.7) egyenletet, átalakításokat követően a következő egyenletekhez jutunk:

$$-\frac{1}{\gamma}\iiint_V \left(\frac{1}{r}\right)\nabla\cdot\mathbf{J}_\mathrm{i}\,dV-\iint_F \Phi\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dF+\iint_F \left(\frac{1}{r}\right)\frac{\partial\Phi}{\partial\mathbf{n}}\,dF=\begin{cases}4\pi\Phi(P), & \text{ha} \quad P\in V\\ 2\pi\Phi(P), & \text{ha} \quad P\in F\\ 0, & \text{ha} \quad P\notin V\end{cases} \tag{3.12}$$

ahol **n** a határoló felület normálvektora. A (3.12) utolsó egyenletéből következik, hogy abban az esetben, ha a P megfigyelési pont a források F felület által határolt térrészén kívül esik, a térfogati integrál a következőképpen írható fel:

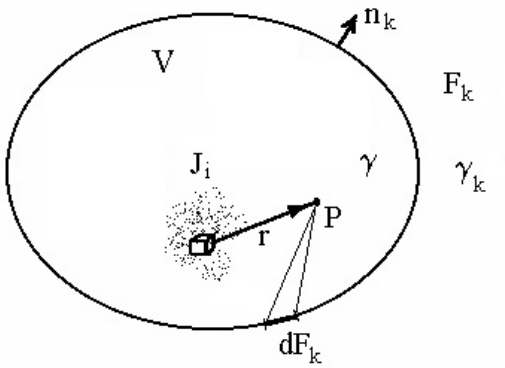
$$-\frac{1}{\gamma}\iiint_V \left(\frac{1}{r}\right)\nabla\cdot\mathbf{J}_\mathrm{i}\,dV=\iint_F \Phi\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dF-\iint_F \left(\frac{1}{r}\right)\frac{\partial\Phi}{\partial\mathbf{n}}\,dF \tag{3.13}$$

vagyis amennyiben a forráseloszlás nem ismert, annak hatása helyettesíthető az F felület ekvivalens forrásaival a térrészen kívül. A (3.13) egyenlet jobb oldalán szereplő két felületi integrál megfeleltethető rendre egy szimpla réteg, illetve egy kettősréteg hatásának.

Az eddigiek alapján egy F felület által határolt homogén térfogati vezető P pontra vonatkozó potenciálértéke a következő alakban írható fel:

$$\Phi(P)=\frac{1}{4\pi\gamma}\left[\iiint_V \mathbf{J}_\mathrm{i}\cdot\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dV+\iint_{F_\mathrm{k}} \gamma_\mathrm{k}\Phi_\mathrm{k}\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dF_\mathrm{k}\right] \tag{3.14}$$

ahol F_k a külső közeggel érintkező, γ_k vezetőképességű felület, melynek potenciáltere Φ_k. Az előbbi egyenletek értelmezését segíti a 3-3. ábra [85].



3-3. ábra: Magyarázó ábra a véges kiterjedésű, homogén térfogati vezető egyenleteinek értelmezéséhez [85].

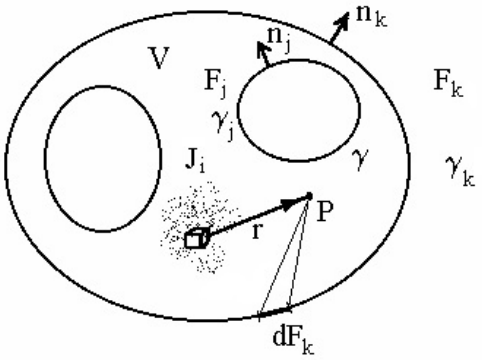
Amennyiben a térfogati integrál által reprezentált forráseloszlást helyettesítjük a forrásokat teljesen magába foglaló F_b felület ekvivalens forrásaival, a (3.13) egyenlet felhasználásával a következőt kapjuk:

$$\Phi(P)=\frac{1}{4\pi}\left[-\iint_{F_b}\Phi\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dF_b+\iint_{F_b}\frac{1}{r}\frac{\partial\Phi}{\partial\mathbf{n}}dF_b+\iint_{F_k}\frac{1}{\gamma}\gamma_k\Phi_k\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dF_k\right]. \qquad (3.15)$$

A szív bioelektromos modellezésére vonatkoztatva a (3.15) egyenlet például úgy is felfogható, hogy a szív bonyolult, belső forráseloszlását a szívfelszínre leképezve egy szimpla réteg és egy kettősréteg együttes hatásával jellemezzük. Ez jelenik meg az első két – F_b „belső” felületre (például az epikardiumra) vonatkozó – integrál képében. A harmadik felületi integrál pedig a homogénnek feltételezett γ vezetőképességű térfogati vezetőt határoló, γ_k vezetőképességű F_k „külső” felület (például a testfelszín) hozzájárulását fejezi ki [85].

3.5 Potenciáleloszlás számítása véges kiterjedésű, inhomogén térfogati vezetőben

Véges kiterjedésű, inhomogén térfogati vezetőt feltételezve bonyolultabb összefüggésekhez, ugyanakkor pontosabb modellhez jutunk. Ekkor a valójában inhomogén és anizotróp tulajdonságú térfogati vezetőt (például az emberi testet) homogén és izotróp résztartományokból felépítettnek tekintjük (3-4. ábra). Az eltérő anyagtulajdonságokból fakadó vezetőképességbeli különbségeket a külön-külön homogén résztartományok felületét reprezentáló kettősrétegek ekvivalens forrásaival vesszük figyelembe.



3-4. ábra: Véges kiterjedésű, inhomogén térfogati vezető reprezentálása külön-külön homogén résztartományokkal [85].

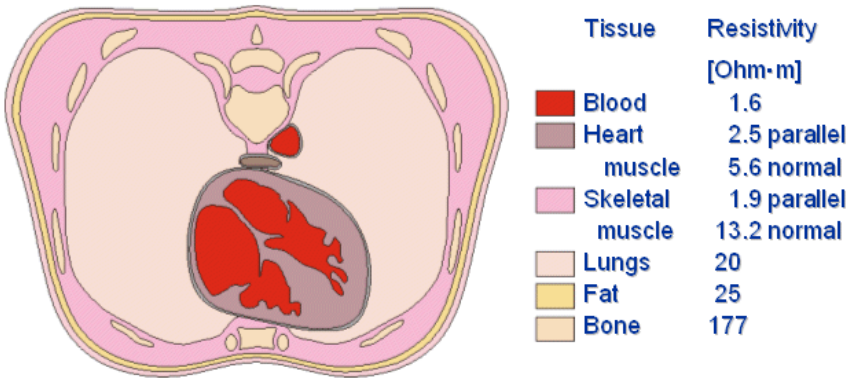
A (3.14) egyenlet ezáltal a következőképpen alakul:

$$\Phi(P)=\frac{1}{4\pi\gamma}\left[\iiint_V\mathbf{J}_i\cdot\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dV+\sum_j\iint_{F_j}\left(\gamma_j''-\gamma_j'\right)\Phi\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dF_j-\iint_{F_k}\gamma_k\Phi_k\nabla\left(\frac{1}{r}\right)dF_k\right] \qquad (3.16)$$

ahol j a homogén résztartomány indexe, γ'_j és γ''_j pedig rendre a homogén résztartomány belső és külső oldalának vezetőképessége. A résztartományok hozzájárulását – a P pontban mért potenciálértékhez – az egyenlet második tagját képező felületi integrálösszeg jellemzi [85], [86].

3.6 Testmodellek

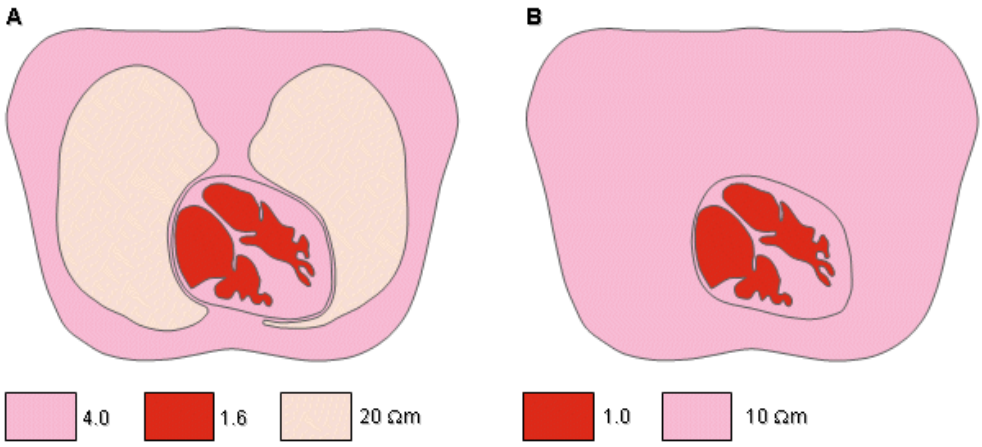
Ahogyan az előző fejezetben is utaltam rá, az emberi test tartományonként homogén, lineáris térfogati vezetőnek tekinthető, melyben az egyes szövetek külön-külön azonos vezetési tulajdonságokkal rendelkeznek, valamint izotrópok. Mivel elektrokardiográfiai vonatkozásban a mellkasi területnek kitüntetett szerepe van, annak néhány részletéről szolgáltat információt a 3-5. ábra.



3-5. ábra: A test mellkasi területének főbb homogén résztartományai (baloldalt), illetve azok megnevezése a hozzájuk tartozó fajlagos ellenállás értékekkel (jobboldalt). A szívizomzat és a vázizomzat esetében látható két érték a rostirányú („parallel") és rostirányra merőleges („normal") irányokra vonatkozóan eltérő ellenállásokat jelez. Ez annyit jelent, hogy az érintett szövetek anizotróp tulajdonságúak [87].

Látható, hogy az izotróp tulajdonság nem mindig teljesül, a 3-5. ábra ugyanis jól mutatja a szív- és vázizomszövetek különböző irányokra vonatkozó eltérő elektromos ellenállását. A különféle szövetek vezetési tulajdonságai számos tanulmány tárgyát képezték, melyekben további részletek lelhetők fel a témával kapcsolatban [88], [89], [90].

Amennyiben célunk a szív bioelektromos jelenségeinek modellezése, a testmodell csak a szíven belül tartalmaz elektromos forrásokat, a térfogati vezető pedig a szív és a többi szerv összességeként áll elő. A 3-5. ábra által reprezentált modellen kívül számos más, egyszerűbb változatot is alkottak. Ilyen például a Rush, Abildskov és McFee által 1968-ban publikált kétféle testmodell [91]. Az egyszerűbb koncepció szerint a tüdők és a vázizomzat ellenállását 10 Ωm-nek, a szíven belüli vér ellenállását pedig 1 Ωm-nek tételezték fel. A bonyolultabb és egyben pontosabb változat a tüdők ellenállását 20 Ωm-rel, a szívizom és a bordaközi izmok ellenállását 4 Ωm-rel, a szíven belüli vér ellenállását pedig 1,6 Ωm-rel vette figyelembe (3-6. ábra). Mivel a szövetek kísérletileg meghatározott ellenállásértékei meglehetősen nagy változékonyságot mutatnak, hasonló tág határok között mozognak a különféle torzómodellek esetében megválasztott értékek is [87].



3-6. ábra: A Rush, Abildskov és McFee által kidolgozott kétféle egyszerűsített torzómodell [87].

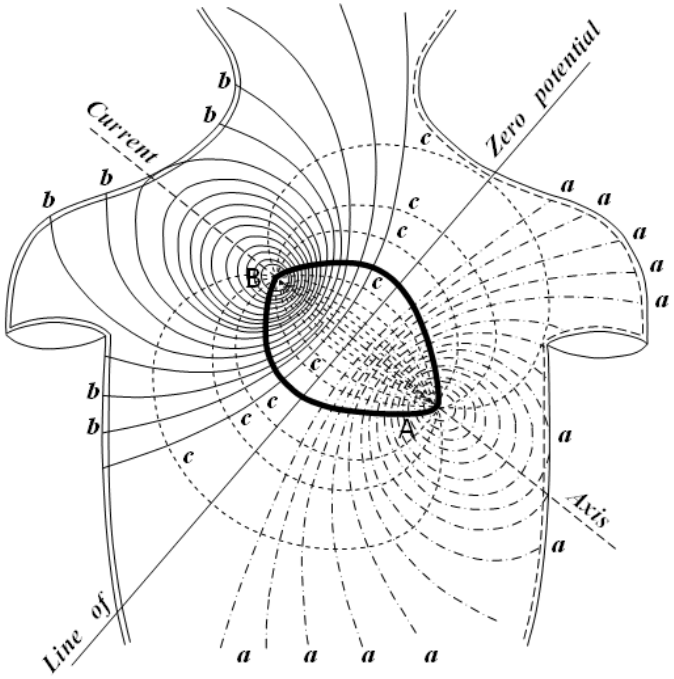
Az említett testmodelleken túlmenően később újabb megoldások születtek, melyek figyelembe vették a szív alakját és vezetőképességét, a szíven belüli vért, a szívburkot, tüdőket, vázizomzatot, zsírt, valamint a torzó alakját. Jó példa erre Horácek 1974-es, illetve Rudy és Plonsey 1979-es munkája [92], [93]. 1988-ban Hyttinen és mtsai. létrehoztak egy számítógépes modellt, mely Rush 1971-es inhomogén és anizotróp fizikai torzómodelljén alapult [94], [95].

A manapság elterjedt numerikus modellek jellemzően kétféle megközelítésre épülnek. Az úgynevezett „végeselem módszer” (angolul „Finite Element Method” vagy „FEM”) esetében az egész érintett háromdimenziós objektumot véges számú elemre bontják, és egy lineáris egyenletrendszerrel minden egyes elem csomópontjaira meghatározzák a skalár vagy vektorpotenciált. A határoló felületre vonatkozóan ekkor peremfeltételt kell megadni [96]. A peremelem módszer (angolul „Boundary Element Method” vagy „BEM”) alkalmazásakor ellenben csupán a (kétdimenziós) határoló felületet bontják véges számú elemre, így az egyenletrendszert csak ezekre a felületelemekre kell felírni, illetve megoldani [97]. Testmodellek esetében előfordul az említett két módszer kombinációja is, erre utal például Bradley és mtsai. munkája [98].

3.7 Szívmodellek

A torzómodellekhez hasonlóan a szív modellezésénél is gyakran alkalmazzák az előbbiekben említett végeselem, illetve peremelem módszereket a valós geometria közelítése céljából [99]. A szív esetében emellett kiemelt szerep jut az általa létrehozott elektromos tér modellezésének is.

Amennyiben a szív szervszintű vizsgálatát helyezzük előtérbe, az elemi források meghatározása annak körülményességéből adódóan nem célszerű. Emiatt a szervszintű modellek esetében azt vesszük alapul, hogy minden forrás egy zárt térben (például az egész szívet magába foglaló gömbben) helyezkedik el. Az egyes források pontos helye és erőssége ekkor lényegtelen, csak azok eredőjével számolunk. Az úgynevezett dipoláris modell azon alapszik, hogy a szív elektromos tere megfeleltethető egyetlen eredő áramdipólus terének (3-7. ábra).



3-7. ábra: A szív elektromos terének megfelelő áramdipólus tere. Az 'a' és 'b' címkékkel ellátott görbék rendre a pozitív és negatív izopotenciál vonalakat jelölik, a dipólus áramvonalait pedig a 'c'-vel jelzett görbék mutatják [100].

A szív elektromos terének dipoláris voltát először Waller mutatta ki az 1800-as évek végén [22], majd az elméletet az 1900-as évek elején végzett megfigyelések is alátámasztották, melyeket az Einthoven-féle első elektrokardiográffal végeztek. Mivel a dipólus tere három pontból egyértelműen meghatározható, Einthoven úgy gondolta, elegendő három elektródával mérni a potenciált (Einthoven-háromszög) [101]. Az 1950-60-as években azonban kiderült, hogy a szív elektromos tere valójában nem dipólusként viselkedik [102], [103], ugyanis a térbeli forráseloszlás részletei csak magasabb rendű, úgynevezett multipoláris tagokkal ábrázolhatók kellő pontossággal [104].

A multipoláris komponensekhez kapcsolódik a Geselowitz által 1960-ban publikált matematikai eljárás, melynek segítségével a dipoláris megközelítésnél pontosabb modell kapható. Ennek megfelelően ha a forrásokat tartalmazó zárt gömböt egy azon kívül eső P pontból szemléljük, a potenciáltér megegyezik a középpontba képzelt speciális források összegével. Az említett forrásokat multipoláris forrásoknak, számításukat pedig multipoláris sorfejtésnek nevezzük, mely a következőt jelenti:

$$\Phi(P) = \frac{1}{4\pi\gamma} \iiint_V \left(\frac{1}{r}\right) \nabla \cdot \mathbf{J}_i dV = \sum_{\infty} \left(\frac{D}{r^2} + \frac{Q}{r^3} + \frac{O}{r^4} + \ldots\right) \tag{3.17}$$

ahol D, Q, O stb. rendre dipólus, kvadropólus, oktopólus stb. (Az egyenlet többi tagjának magyarázatát lásd: 3.1. alfejezet) Ez valójában nem más, mint az $1/r$ tényező végtelen tagszámú Taylor-sorával való közelítése. Belátható, hogy mivel a távolság növekedésével a multipoláris tagok értéke rohamosan csökken, elegendően távolról

szemlélve a forrásokat magába foglaló gömböt egyre inkább az első, dipoláris tag válik mérvadóvá, a többi pedig egyre kevésbé járul hozzá az eredményhez. Ebből fakadóan ha a szív potenciálterét megfelelő távolságból (a gömb sugaránál legalább háromszor messzebbről) szemléljük, valóban a dipólus teréhez nagyon hasonló potenciálteret kapunk. Ennek következménye, hogy az Einthoven-féle elképzelés első közelítésben helyesnek tekinthető. Ugyanakkor közelebbről nézve a potenciáltér már nem feleltethető meg egy dipólusnak, hiszen a multipoláris tagok ekkor már jelentősebb mértékben járulnak hozzá a potenciáleloszláshoz. Ezt a koncepciót multipoláris modellnek nevezzük [105].

Léteznek olyan forrásmodellek is, melyeket a dipoláris modell alapján terveztek. Ilyen például az úgynevezett multidipoláris modell, melyben a szívet egymást nem átfedő, több kisebb részre osztják fel, és mindegyik blokkot saját eredő áramdipólusával jellemzik [106].

3.8 Az elektrokardiográfia forward problémája

Abban az esetben, ha a szív bioelektromos tevékenységének testfelszínre való kivetülését kívánjuk modellezni, egy szív- és testmodellből álló modellkörnyezetet célszerű alkalmazni. Ilyen megoldásokat már több évtizede alkalmaznak ([107], [108]), a manapság egyik legelterjedtebbnek számító ECGSIM rendszert van Oosterom és Oostendorp publikálták 2004-ben [109]. Ilyesfajta modellkörnyezet segítségével az elektromos források és a térfogati vezető ismeretében lehetőség nyílik a források által generált elektromos tér meghatározására. Ezt a feladatot hívja a szakirodalom az elektrokardiográfia forward problémájának, a feladat sikeres elvégzésével kapott eredményt pedig a forward probléma megoldásának [110].

A forward problémának mindig van egyértelmű megoldása, melynek pontossága attól függ, hogy mekkora részletességgel vagyunk képesek leírni a források és a térfogati vezető tulajdonságait. Az orvosi diagnosztikában ez a típusú probléma nem merül fel, hiszen a klinikumban testfelszíni potenciáltér mérése történik, és abból próbálnak következtetni a szívben lezajló eseményekre. Alapjában véve a forward megközelítések két fő csoportra oszthatók: a térfogati és felszíni módszerekre. A térfogati módszerekben az egész háromdimenziós torzó numerikusan reprezentált, a tér egyes pontjai többnyire tetraéderes és hexaéderes ábrázolással jelennek meg (végeselem módszer). Ebből kifolyólag ezek a módszerek alkalmasak az anizotróp vezetésű területek közvetlen leírására. Az egyes pontok potenciálértékei mindig a szomszédos pontok által meghatározottak. A térfogati módszerek jelentik az egyetlen megoldást a folyamatosan változó vezetőképességű területek modellezésére.

A felszíni módszerek esetében ugyanakkor a modell csak a határfelületeket (például szívfelszín, tüdők felszíne, testfelszín stb.) veszi figyelembe, a térrészek belsejét nem (peremelem módszer). A térfogati módszerekhez képest előnyt jelent az egyszerűbb leírás, ugyanakkor az anizotróp tartományok nem reprezentálhatók közvetlenül. Abban az esetben, ha egy valójában anizotróp régió — például a bordákat borító izomréteg — is be van vonva a modellbe, akkor azt először át kell alakítani egy megközelítőleg ekvivalens izotróp tartománnyá a forward számítások előtt.

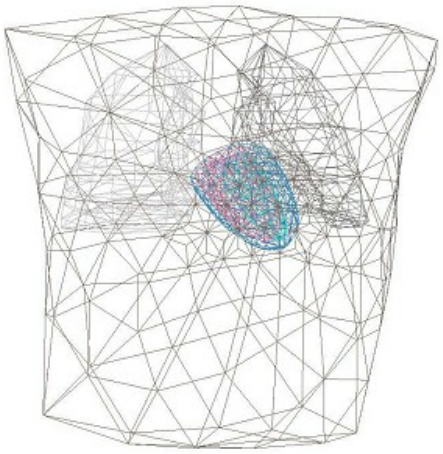
A felszíni módszerek gyakran alkalmazott fajtája az úgynevezett transzfer mátrix alapú megközelítés. Ebben az esetben modellünk valós szív- és testgeometrián alapul, és a test vezetőképességét egyetlen átlagos értékkel jellemzi. A testmodell homogenitása miatt ekkor egy P megfigyelési pontban mérhető potenciálérték a 3.4. alfejezetben levezetett (3.15) egyenlet alapján számítható. A megfigyelési pontot a szívfelszínre, majd a testfelszínre helyezve kapjuk rendre a következőket:

$$-\Phi_{\mathrm{b}}(P)+\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{b}}}\Phi_{\mathrm{b}}\nabla\left(\frac{1}{r_{\mathrm{bb}}}\right)dF_{\mathrm{b}}-\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{b}}}\left(\frac{1}{r_{\mathrm{bb}}}\right)\frac{\partial\Phi_{\mathrm{b}}}{\partial\mathbf{n}}dF_{\mathrm{b}}-\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{k}}}\Phi_{\mathrm{k}}\nabla\left(\frac{1}{r_{\mathrm{bk}}}\right)dF_{\mathrm{k}}=0 \quad (3.18)$$

$$-\Phi_{\mathrm{k}}(P)+\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{b}}}\Phi_{\mathrm{b}}\nabla\left(\frac{1}{r_{\mathrm{kb}}}\right)dF_{\mathrm{b}}-\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{b}}}\left(\frac{1}{r_{\mathrm{kb}}}\right)\frac{\partial\Phi_{\mathrm{b}}}{\partial\mathbf{n}}dF_{\mathrm{b}}-\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{k}}}\Phi_{\mathrm{k}}\nabla\left(\frac{1}{r_{\mathrm{kk}}}\right)dF_{\mathrm{k}}=0 \quad (3.19)$$

ahol a ’b’ és ’k’ alsó indexek rendre a belső és külső felületekre vonatkoznak, vagyis F_{b} a szívfelszínt, F_{k} pedig a testfelszínt jelenti. r_{xy} esetén x a megfigyelési pont helyére, y az integrálásba bevont pont helyére utal, r_{xy} pedig a két pont közötti távolság.

A numerikus szív- és testmodellekben a felületeket általában háromszög poligonok alkotják, melyek súlypontjai jelentik a részt vevő pontok halmazát (3-8. ábra).



3-8. ábra: Háromszög poligonokból felépülő numerikus szív- és testmodell [85].

Ennek megfelelően a gyakorlatban a (3.18) egyenletben szereplő tagok a következőképpen diszkretizálhatók:

$$-\Phi_{\mathrm{b}}(P)+\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{b}}}\Phi_{\mathrm{b}}\nabla\left(\frac{1}{r_{\mathrm{bb}}}\right)dF_{\mathrm{b}}=\sum_{j=1}^{N_{\mathrm{b}}}p_{\mathrm{bb}}^{ij}\Phi_{\mathrm{b}}^{j} \quad (3.20)$$

$$-\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{b}}}\left(\frac{1}{r_{\mathrm{bb}}}\right)\frac{\partial\Phi_{\mathrm{b}}}{\partial\mathbf{n}}dF_{\mathrm{b}}=\sum_{j=1}^{N_{\mathrm{b}}}g_{\mathrm{bb}}^{ij}\Gamma_{\mathrm{b}}^{j} \quad (3.21)$$

$$-\frac{1}{4\pi}\iint_{F_{\mathrm{k}}}\Phi_{\mathrm{k}}\nabla\left(\frac{1}{r_{\mathrm{bk}}}\right)dF_{\mathrm{k}}=\sum_{j=1}^{N_{\mathrm{k}}}p_{\mathrm{bk}}^{ij}\Phi_{\mathrm{k}}^{j} \quad (3.22)$$

ahol:

Φ_b, Φ_k: az F_b és F_k felületek N_b és N_k felületelemeinek potenciálértékeit tartalmazzák;

Γ_b: Φ_b F_b felületre vonatkozó normális irányú gradienseit tartalmazza;

p, g: a geometria alapján meghatározott együtthatók;

i: a megfigyelési pont indexe;

j: az integrálásba bevont pont indexe.

Hasonló módon felírható a (3.19) egyenlet diszkretizációja. A fentiek mátrix egyenletrendszerben összefoglalva a következőt jelentik:

$$\mathbf{P}_{bk}\Phi_k + \mathbf{P}_{bb}\Phi_b + \mathbf{G}_{bb}\Gamma_b = 0 \tag{3.23}$$

$$\mathbf{P}_{kk}\Phi_k + \mathbf{P}_{kb}\Phi_b + \mathbf{G}_{kb}\Gamma_b = 0 \tag{3.24}$$

ahol **P** és **G** átviteli koefficiens mátrixok, melyek indexei a (3.18) és (3.19) egyenletek r tagjának indexeihez hasonlóan értelmezhetők. Ily módon meghatározható minden egyes pontban a többi pont által eredményezett potenciál értéke. A (3.23) egyenletből Γ-t kifejezve, majd a (3.24) egyenletbe helyettesítve átrendezések és új jelölések bevezetése után kapjuk a külső és belső felületek közötti kapcsolatot leíró mátrixegyenletet:

$$\boldsymbol{\varphi}_k = \mathbf{Z}\boldsymbol{\varphi}_b \tag{3.25}$$

ahol:

$\boldsymbol{\varphi}_k$: a külső (testfelszíni) potenciálértékek vektora

Z: a külső és belső potenciálok közötti kapcsolatot leíró transzfer mátrix, melynek elemei kizárólag a geometriától és a vezetőképességtől függnek

$$\mathbf{Z} = \left(\mathbf{P}_{kk} - \mathbf{G}_{kb}\mathbf{G}_{bb}^{-1}\mathbf{P}_{bk}\right)^{-1}\left(\mathbf{G}_{kb}\mathbf{G}_{bb}^{-1}\mathbf{P}_{bb} - \mathbf{P}_{kb}\right)$$

$\boldsymbol{\varphi}_b$: a belső (szívfelszíni) potenciálértékek vektora.

A módszer tehát alkalmas arra, hogy adott szívfelszíni pontok potenciálértékeinek ismeretében meghatározható legyen azok bizonyos testfelszíni pontokra való kivetülése, mely a forward probléma megoldását jelenti [85], [111].

A transzfer mátrix alapú megközelítés elektrokardiográfiai alkalmazását Barr és mtsai. dolgozták ki 1966-ban egy – peremelem módszerrel konstruált – kezdetleges numerikus modellkörnyezet segítségével [112]. A módszer rendkívül sikeresnek bizonyult, modellezéses kísérletekben forward és inverz számítások elvégzésére mind a mai napig széles körben használatos [113], [114], [115].

3.9 Az elektrokardiográfia inverz problémája

Diagnosztikai szempontból a forward probléma helyett inkább az inverz probléma tekinthető relevánsnak. Erről akkor beszélünk, ha az elektromos teret és a térfogati vezetőt ismerjük, és ezek tudatában kívánjuk a forrásokat meghatározni. Elektrokardiográfiai értelemben ez általában azt takarja, hogy testfelszíni EKG jelek alapján szeretnénk következtetni a szívfelszíni potenciáleloszlásra. Az inverz

problémának a forward problémával szemben nincs egyértelmű megoldása, ugyanis többféle forráskonfiguráció eredményezheti ugyanazt az elektromos teret [116]. Ennek ellenére léteznek módszerek, melyek segítségével a probléma megoldhatóvá válik. Ilyen módszer például a tapasztalati úton történő megközelítés (a jelben bizonyos jellemző hullámformák felismerése, melyek köztudottan társíthatók bizonyos forráskonfigurációkhoz), vagy a források és a térfogati vezető modellezése egyszerűsített modellek által [117].

Az első inverz számításokat – a forward számításokhoz hasonlóan – Barr és mtsai. végezték az 1960-as évek végén, illetve az 1970-es évek elején. Eredményeiket kutyákon végzett közvetlen szívfelszíni (invazív) potenciálmérésekkel vetették össze [118], [119]. Néhány évvel később Taccardi és mtsai. is végeztek hasonló kísérleteket, melyek alapul szolgáltak további matematikai inverz számítási módszerek kidolgozásához [120], [121]. Az 1980-as évek végén Roozen és van Oosterom már emberi szív- és testmodellek segítségével végeztek inverz számításokat, melyeket pár évvel később valódi humán testfelszíni potenciálmérések alapján is elvégeztek [122], [123]. Manapság több modellkörnyezet is rendelkezésre áll inverz számítások vizsgálatára, ezek közül két példa a Wei-Harumi-féle környezet, illetve az előző alfejezetben már említett ECGSIM rendszer [124], [109].

Abban az esetben, ha testfelszíni potenciálértékekből szívfelszíni potenciálértékeket kívánunk számítani, a (3.25) egyenletnek megfelelően $\boldsymbol{\varphi}_k$ határozza meg az egyenletek, $\boldsymbol{\varphi}_b$ pedig az ismeretlenek számát. Az egyenlet szívfelszíni potenciálokra vonatkozó legkisebb négyzetek módszerén alapuló megoldásaként kapjuk a következő képletet:

$$\boldsymbol{\varphi}_b = \left(\mathbf{Z}^T\mathbf{Z}\right)^{-1}\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\varphi}_k \tag{3.26}$$

Az egyenlettel kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy a szívfelszíni pontok száma (azaz $\boldsymbol{\varphi}_b$ elemszáma) általában nagyságrendekkel nagyobb a testfelszíni pontok számánál (vagyis $\boldsymbol{\varphi}_k$ elemszámánál). Ennek oka, hogy az epikardium a testfelszínhez képest lényegesen bonyolultabb mind a geometriát, mind pedig a potenciáleloszlást tekintve, így a térbeli mintavételi tétel betartása csak aránylag nagyszámú szívfelszíni pont esetén teljesülhet [125]. Ekkor úgynevezett „alulhatározott” (angolul „ill-posed”) problémával nézünk szembe abból fakadóan, hogy a testfelszíni pontok száma lényegesen kisebb a meghatározandó szívfelszíni pontok számánál. Matematikailag a komplikáció abban nyilvánul meg, hogy a (3.26) egyenletnek nincs egyértelmű megoldása, ugyanis a $\mathbf{Z}^T\mathbf{Z}$ mátrix szinguláris, emiatt nem invertálható. A probléma kiküszöbölésére számos módszer áll rendelkezésre a szakirodalomban, mint például a Tikhonov-regularizáció, felületi Laplace, szinguláris érték dekompozíció [116]. Ezek közül leggyakrabban a Tikhonov-regularizációt alkalmazzák, mely Milanič és mtsai. nemrégiben megjelent tanulmánya szerint jelenleg is a leghatékonyabb eljárások közé tartozik [12].

4 A KAMRAI HETEROGENITÁS KIMUTATHATÓSÁGÁNAK MODELLEZÉSES VIZSGÁLATA

Az előbbi két fejezetben az elektrokardiográfiával kapcsolatos fontosabb alapismereteket tárgyaltam, illetve bemutattam a szív bioelektromos jelenségeinek modellezésére vonatkozó alapfogalmakat és összefüggéseket. Az előbbiekre építve jelen fejezet témája a veszélyes aritmia rizikóval szoros kapcsolatban álló kamrai repolarizációs heterogenitás modellezéses vizsgálata, mely kutatásom első témakörét képezte.

4.1 A kamrai repolarizációs heterogenitás jellemzésének módszerei

A 2.3.3. alfejezetben korábban már érzékeltettem, hogy a megnövekedett repolarizációs inhomogenitás következtében miként alakulhatnak ki úgynevezett reentry pályák, melyek a veszélyes szívritmuszavarok – vagyis a kamrai tachycardia, illetve a kamrafibrilláció – táptalaját jelentik. A következőkben röviden összefoglalom azokat a főbb mérföldköveket, melyek a szív ilyesfajta elektromos instabilitásával, illetve annak EKG-alapú detektálásával kapcsolatosak.

1957-ben Jervell és Lange-Nielsen írtak először a rendellenesen hosszú QT szakasz és a hirtelen szívhalál megnövekedett kockázatának kapcsolatáról [126]. A jelenség – melyről napjainkban is jelennek meg tanulmányok [127] – „hosszú QT szindróma” néven híresült el. Nevezetesen a repolarizációs inhomogenitás és a veszélyes aritmia hajlam kapcsolatáról is az 1950-es évekből származnak az első irodalmi adatok, akkori állatkísérletek alapján [128]. Immár emberekre vonatkozóan Palmer 1962-ben rávilágított, hogy a kamrai repolarizációs hullám (T hullám) ectopiás ütés általi megszakadása növeli a kamrafibrilláció kockázatát [129]. 1969-ben Han leírta a szívinfarktussal kapcsolatos kamrai aritmiák feltételezett mechanizmusát és a reentry jelenséget [130]. Burgess 1979-es – T hullámformával foglalkozó – tanulmányából egyértelműen látszik, hogy a megnövekedett kamrai repolarizációs heterogenitás és a veszélyes aritmia közötti kapcsolat szakmai körökben akkor már ismert volt [131].

Miután világossá vált a repolarizációs inhomogenitás szívritmuszavarok kialakulásában betöltött szerepe, az 1970-es évek végétől elkezdték kidolgozni azokat a módszereket, melyek segítségével lehetővé vált a kamrai heterogenitás bizonyos fokú jellemzése. 1979-ben Plonsey bebizonyította, hogy az úgynevezett „kamrai gradiens” az aktivációs szekvenciától függetlennek tekinthető és azt lényegében a szívizomzat repolarizációs tulajdonságai befolyásolják [132]. A kamrai gradiens kifejezést még Wilson és mtsai. definiáltak 1934-ben az elektrokardiogram QRST időtartamra vonatkozó görbe alatti területeként (a továbbiakban: QRST integrál) [133]. Abildskov és mtsai. 1982-ben a kamrai repolarizációs diszperzió jellemzésére nagyfelbontású QRST integráltérképeket javasoltak [5]. Ennek a megközelítésnek a létjogosultságát egy évvel később Geselowitz elméletileg is alátámasztotta [134]. Nem sokkal később Abildskov és mtsai. az átlagolt QRST integráltérkép nondipoláris jellegével állították

párhuzamba a veszélyes aritmia rizikót. A nondipolaritás mértékét az úgynevezett nondipolaritási index (NDI) segítségével jellemezték [135].

Mivel magas tér- és időbeli felbontásuk ellenére a sok csatornás testfelszíni potenciáltérképező rendszerek nem terjedtek el az orvosi diagnosztikában, az 1990-es évektől kezdve több olyan módszer látott napvilágot, mely a kisebb elvezetésszámú, klasszikus klinikai EKG rendszerek esetében is alkalmazható. Ezek közé tartozik például a Raeder és mtsai. által alkalmazott makroszkopikus T hullám alternánsokat (hullámforma és/vagy amplitúdó változásokat) vizsgáló eljárás [136], a Berger és mtsai. által kifejlesztett QT variabilitás index [137], [138], valamint a Burattini és Zareba által javasolt repolarizáció variabilitási index [139], [140]. A 2000-es évek elején Bloomfield és mtsai. a T hullám mikrovoltos nagyságrendű változásai (mikrovoltos T hullám alternánsok) alapján próbálták becsülni a veszélyes aritmia hajlamot [141], [142]. A legújabb módszernek a Tereshchenko és mtsai. által javasolt megközelítés tekinthető, mely az X, Y és Z ortogonális EKG elvezetésekből ütésről ütésre számított abszolút QRST integrálok magnitúdóösszegén (angol rövidítés: „SAI QRST") alapul [143], [144].

Bár nem közvetlenül a repolarizációs heterogenitás jellemzésére szolgál, érdemes említést tenni a régóta alkalmazott és máig széles körben elterjedt szívritmus variabilitásról is, melynek infarktus utáni alacsony értéke szintén a veszélyes aritmia megnövekedett rizikójára utal [145], [146], [147].

Az előbbiekből látható, hogy a veszélyes aritmia kialakulásának szükséges feltételét jelentő kamrai repolarizációs heterogenitást számos tanulmány vizsgálta, és annak jellemzésére irányuló különféle módszerek bemutatásában is bővelkedik a szakirodalom. Mindezek ellenére a mai napig nem létezik olyan módszer, mely a veszélyes aritmia (és ezáltal a hirtelen szívhalál) rizikót képes lenne hatékonyan előre jelezni. Ennélfogva további kutatások indokoltak annak érdekében, hogy a repolarizációs inhomogenitás mögött rejlő folyamatok jobban érthetővé és egyúttal jellemezhetővé váljanak [148], [3], [4].

4.2 Választott módszer a kamrai repolarizációs heterogenitás jellemzésére

A kamrai repolarizációs heterogenitással kapcsolatos modellezéses kísérleteim lefolytatásakor a kutatócsoportunk által kifejlesztett – 2010-ben publikált [14] – módszerből indultam ki, mely bizonyítottan hatékonyan jellemzi a repolarizációs inhomogenitást, és elméletileg is kellőképpen alátámasztott. A következőkben ezt az eljárást mutatom be.

Geselowitz 1983-as munkájából kiindulva a QRST integrál adott pontban vett értéke és az akciós potenciál (AP) heterogenitás között a következő kapcsolat áll fenn:

$$\int_{\mathrm{QRST}} \Phi(P,t)dt = -k\iiint_{V_S} \mathbf{z}(P,\mathbf{r})\cdot\nabla\mu(\mathbf{r})dV_S \tag{4.1}$$

ahol:

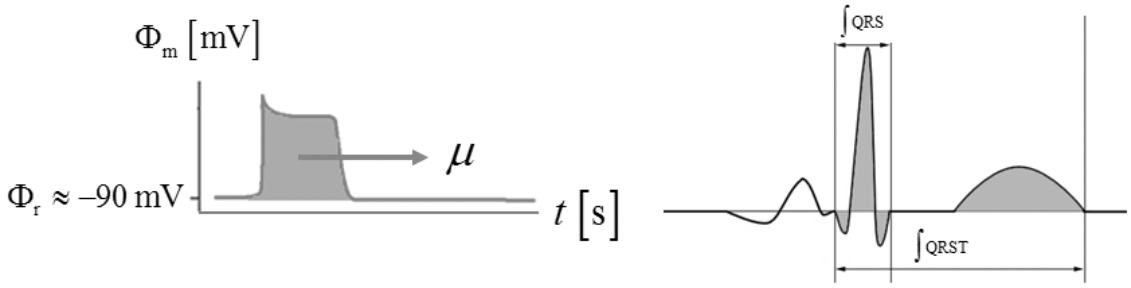
P: megfigyelési pont a testfelszínen

t: a QRST szakasz adott időpillanata
Φ: a testfelszíni potenciáleloszlás
k: konstans együttható
V_S: az elektromos forrásokat magában foglaló térfogat (vagyis a szív térfogata)
$\mathbf{r}$: szíven belüli pont
$\mathbf{z}$: a P és $\mathbf{r}$ pontok közötti transzfer koefficiensek vektora.

A μ érték az AP alatti területet jelöli:

$$\mu(\mathbf{r}) = \int_{\mathrm{QRST}} \left[\Phi_m(\mathbf{r},t) - \Phi_r(\mathbf{r})\right] dt \tag{4.2}$$

ahol Φ_m a membránpotenciált, Φ_r pedig a nyugalmi potenciált jelenti (lásd: 4-1. ábra).



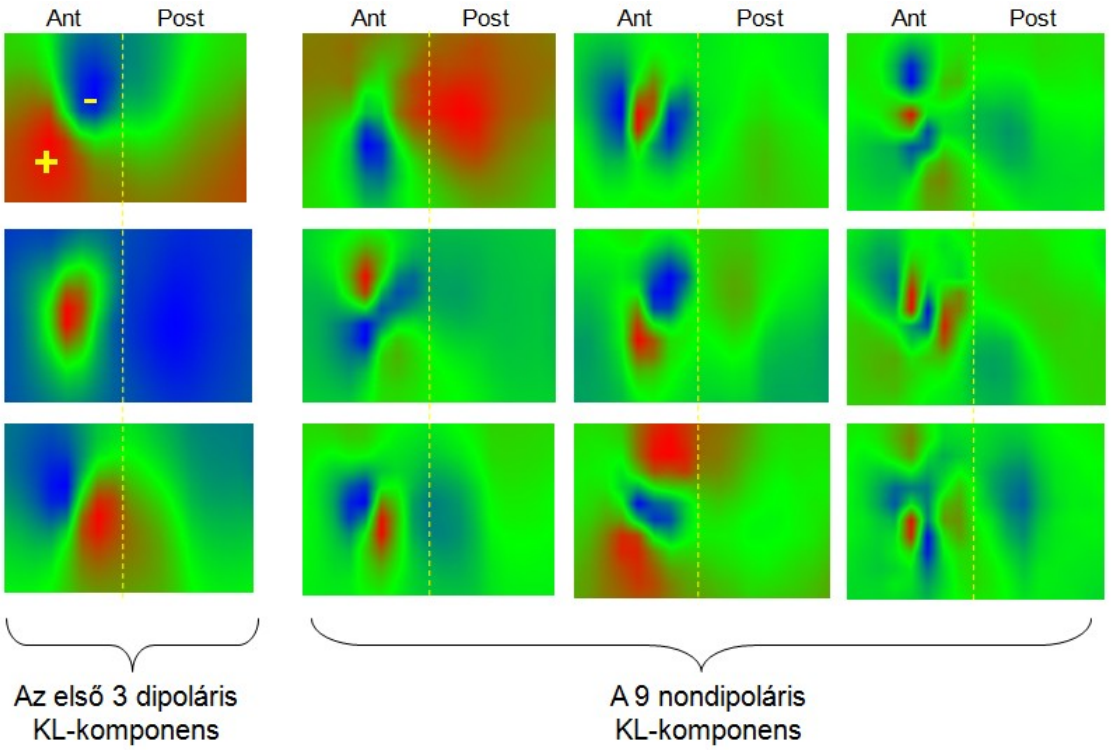
4-1. ábra: Segédábra az akciós potenciál (AP) heterogenitás és a QRST integrál magyarázatához. Baloldalt látható a szívizomsejt AP-re vonatkozó membránpotenciál (Φ_m) grafikonja a nyugalmi potenciállal (Φ_r) és a görbe alatti területtel (μ). Az ábra jobb oldali része a QRS és QRST integrálokat szemlélteti. Mindkét görbe sematikus jellegű (nem valódi méréseket reprezentálnak).

A (4.1) és (4.2) egyenletek tehát lényegében arra utalnak, hogy a QRST integrál a szívizom akciós potenciálok alatti terület gradiensétől ($\nabla\mu(\mathbf{r})$) és az átviteli tulajdonságoktól ($\mathbf{z}(P,\mathbf{r})$) függ. $\nabla\mu(\mathbf{r})$ pedig nem más, mint az AP heterogenitás matematikai megfogalmazása [134].

Testfelszíni potenciáltérképek esetében kimutatták, hogy a QRST integráltérképek (a potenciáltérképek QRST időszak alatti összege) nondipoláris jellegével (nondipolaritásával) szoros kapcsolatban áll a repolarizációs heterogenitás. A nondipolaritás jellemzésének egyik praktikus módja a QRST integráltérkép tömör, kvantitatív leírása az úgynevezett Karhunen-Loève-sorfejtés (KL-sorfejtés) segítségével [149], [150], [151]. Lux és mtsai. 1981-ben bizonyították, hogy bármely potenciáltérkép kellően alacsony hibával közelíthető (rekonstruálható) a 12 legmagasabb rangú KL-komponens (vagyis sajátvektor) súlyozott összegével [152]. Ezeket a KL-komponenseket szemlélteti a 4-2. ábra. Az egyes KL-komponensekhez tartozó súlyokat jelentő KL-együtthatókat a következőképpen határozhatjuk meg:

$$c_i = \boldsymbol{\varphi}^{\mathrm{T}} \mathbf{e}_i \tag{4.3}$$

ahol c_i az i. KL-együttható, $\boldsymbol{\varphi}$ a potenciáltérkép potenciálértékeit tartalmazó vektor, $\mathbf{e}_i$ pedig az i. KL-komponens (i = 1, 2, ..., 12), melyet a populációt reprezentáló tanulómintából számított kovariancia mátrix alapján becsültek meg.



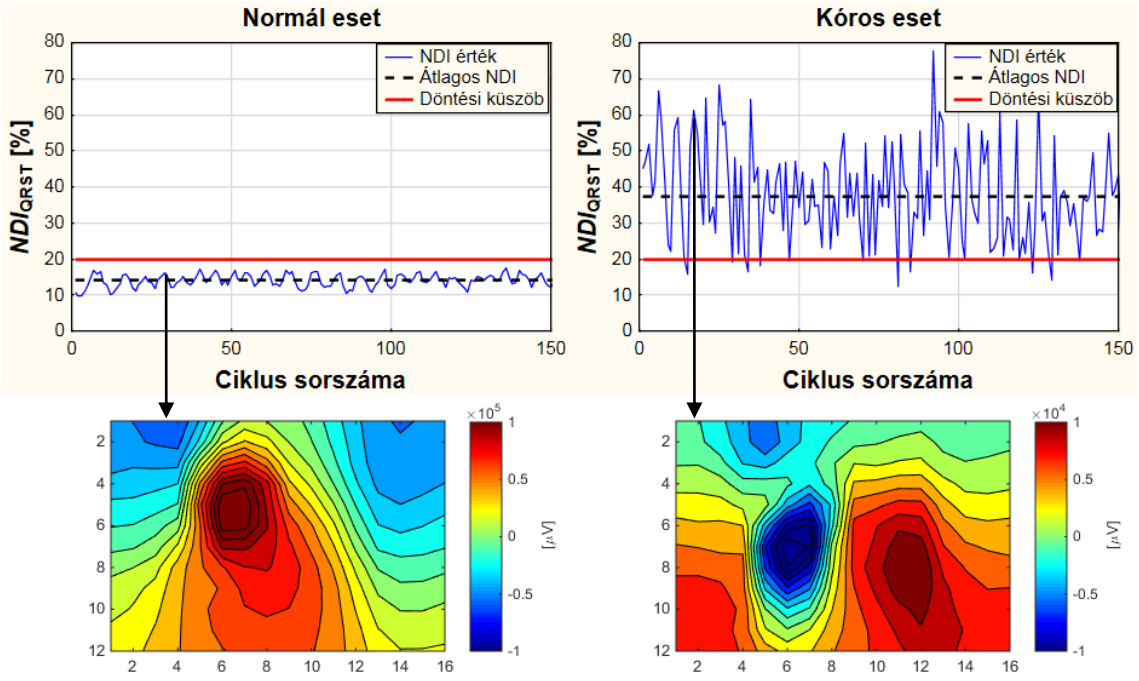
4-2. ábra: A KL-sorfejtés során alkalmazott 12 KL-komponens (sajátvektor). Jól látható, hogy az első 3 dipoláris – vagyis egy negatív és egy pozitív lokális szélsőértéket tartalmaz – míg a többi 9 nondipoláris jellegű – vagyis több lokális szélsőértékből áll. Az egyes oszlopok felett látható „Ant" és „Post" címkék rendre a test elülső (anterior) és háti (posterior) potenciáleloszlására utalnak.

A 4-2. ábra jól mutatja, hogy az első 3 KL-komponens dipoláris, míg a többi nondipoláris. Ezzel lehetővé válik a potenciáltérképek nondipolaritásának „mérése", az előző alfejezetben már említett NDI segítségével, mégpedig a következőképpen:

$$NDI = \frac{\sum_{i=4}^{12} c_i^2}{\sum_{i=1}^{12} c_i^2} = \frac{P_{\mathrm{ND}}}{P_{\mathrm{D}} + P_{\mathrm{ND}}} \cdot 100\% \tag{4.4}$$

ahol P_{D} a dipoláris, P_{ND} pedig a nondipoláris teljesítmény. Szakirodalmi alátámasztással elmondható, hogy a QRST integráltérképhez tartozó NDI érték (NDI_{QRST}) jól mutatja a repolarizációs heterogenitás mértékét. Abildskov és mtsai. az átlagos QRST integráltérképekre vonatkozóan 20%-os döntési küszöböt állapítottak meg, az ezt meghaladó NDI_{QRST} értéket minősítették kórosnak [135]. A kutatócsoportunk által kidolgozott módszer az NDI_{QRST} szívciklusonkénti meghatározására, és az így kapott adatsor statisztikai elemzésére épít, mellyel a repolarizációs heterogenitás időbeli

változása is vizsgálható [14]. A 4-3. ábra egy normál és egy kóros eset NDI_{QRST} grafikonját mutatja, egy-egy kiragadott QRST integráltérképpel. Jól látható, hogy a normál esetben az értékek nem érik el az Abildskov-féle 20%-os döntési küszöböt, továbbá relatíve kis tartományban mozognak. (Bár ebben a példában ilyen nem látható, normál esetben is előfordulhat egy-egy 20%-ot meghaladó NDI_{QRST}, csak sokkal ritkábban, mint kóros esetben.) A fluktuáció szinuszos jellege arra enged következtetni, hogy az NDI_{QRST} a légzéssel is összefüggésben van, mely a szív testen belüli tengelyének apró változtatásaival a testfelszíni potenciáleloszlást is befolyásolja. Ez az ingadozás azonban kellően kicsi ahhoz, hogy a végeredményt számottevően ne befolyásolja. Kóros esetben – vagyis megnövekedett kamrai repolarizációs inhomogenitás jelenlétében – az NDI_{QRST} értékek várható értéke és szórása egyaránt messze meghaladja a normál változatot. A QRST integráltérképek nondipolaritásának változása ilyenkor sokkal inkább sztochasztikus jelenségnek tekinthető, mint szabályos fluktuációnak.



4-3. ábra: Példa kamrai repolarizációs heterogenitás szempontjából normál (balra), illetve kóros (jobbra) esetek NDI_{QRST} grafikonjaira (fent) és a hozzájuk tartozó egy-egy kiválasztott QRST integráltérképre (lent).

4.3 Célkitűzés

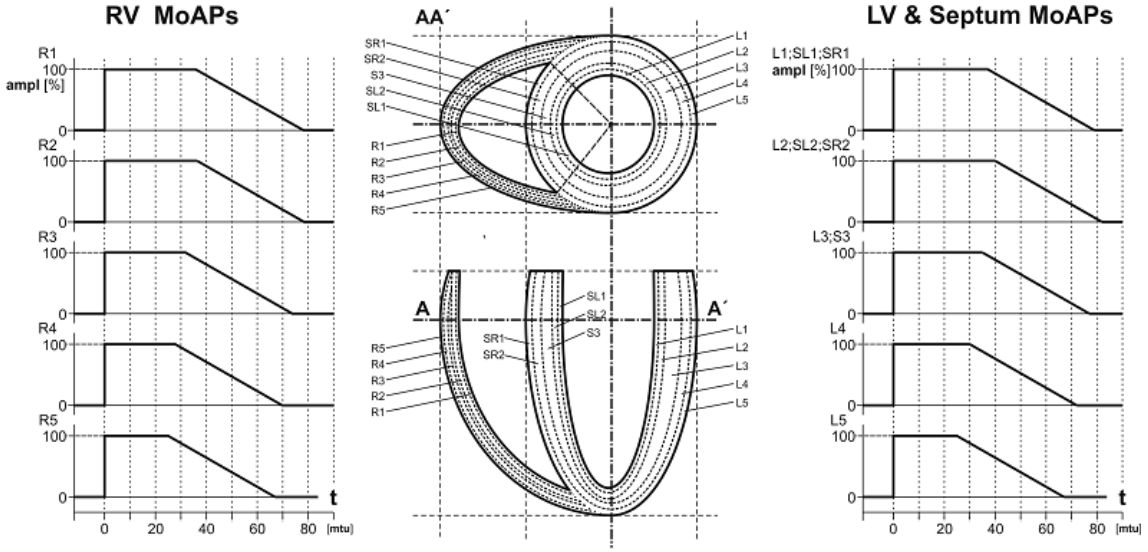
Az előbbiek alapján elmondható, hogy a kamrai repolarizációs heterogenitás mértékének jellemzésére hatékony módot kínál a QRST integráltérképek nondipolaritási indexe, mely elméletileg kellőképp megalapozott, és valós mérések esetében is bizonyította hasznosságát. A testfelszíni QRST integráltérképek esetleges nondipoláris jellegét meghatározó, szíven belüli (patológiás) bioelektromos folyamatok ugyanakkor a modern TPT rendszereket használó szakemberek előtt is rejtve maradnak. A kapcsolódó modellkísérleteim legfőképpen arra irányultak, hogy rávilágítsak, konkrétan milyen szíven belüli elváltozások eredményeznek erősen nondipoláris – azaz magas NDI-t

produkáló – QRST integráltérképeket. Továbbá szerettem volna megvizsgálni, hogy hasonló rendellenességek a szív különböző területein mekkora különbségeket mutatnak az NDI_{QRST} vonatkozásában, vagy másképpen fogalmazva, mennyire befolyásolja az NDI_{QRST} értékét az adott kóros folyamat kamrán belüli elhelyezkedése. Ezenkívül céljaim között szerepelt még az NDI_{QRST} szívciklusonkénti változásainak irodalmilag is alátámasztott értelmezése mind normál, mind pedig kóros esetre vonatkozóan, valamint a nondipolaritás zajfüggőségének vizsgálata is, hozzáadott Gauss fehérzaj alapján.

A vizsgálatokhoz egy olyan szívmodellre volt szükség, mely lehetőséget nyújt normál, illetve különféle rendellenes szíven belüli bioelektromos folyamatok szimulálására a kamrákra vonatkozóan. Az egyes szimulált kamrai aktivációk testfelszíni kivetülésének meghatározása pedig egy elegendően pontos testmodellt igényelt, mely lehetővé teszi a QRST integráltérképek kiszámítását.

4.4 Az alkalmazott szívmodell

A választott egyszerűsített szívkamramodellt (vagyis pitvarok nélküli szívmodellt) Szathmáry és Osvald dolgozta ki még 1994-ben [153], ugyanakkor a mai napig alkalmazzák különféle modellkísérletek elvégzéséhez [154], [155]. A modell 1 mm^3 nagyságú térfogatelemekből épül fel, geometriája ellipszoid felületekkel definiált. A valós AP karakterisztika közelítése trapéz alakzatokkal történik, melyek tulajdonságai öt – a felszínnel párhuzamos – rétegben (az endokardiumtól az epikardiumig) külön-külön beállíthatók (4-4. ábra). A modell alapértelmezett állapotban egészséges szívet reprezentál, ugyanakkor résztartományok kijelölésével lehetőség van a szív egyes területeit külön kezelni, például eltérő patológiás tulajdonságok beállításával.

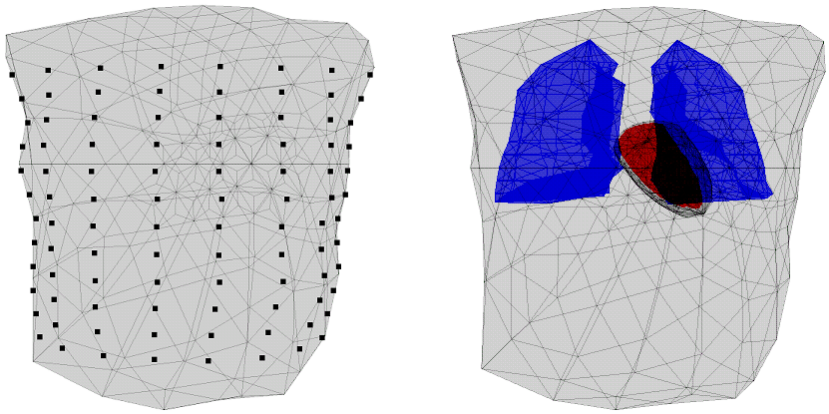


4-4. ábra: A szívkamramodell réteges felépítésének sematikus ábrája (középen), illetve a jobb kamrára (baloldalt) és a bal kamrára (jobboldalt) vonatkozó modell akciós potenciálok (MoAP), rétegenként. Adott AP mintázat mellett lévő több rétegcímke (például „L1;SL1;SR1") ugyanazt a mintázatot jelenti az érintett rétegek esetében. Az AP paraméterek (amplitúdó, plató időtartama, meredekség) rétegenként programozhatók. Az időtartam mértékegysége [mtu] („model time unit", azaz „modell időegység"), mely megközelítőleg 3 ms-nak felel meg.

A kamrai geometria, illetve az alapbeállítás szerinti referencia (normál) aktiváció paraméterei Hutchins és mtsai., valamint Durrer és mtsai. által publikált adatok alapján lettek beállítva [156], [157]. Az aktivációs hullámok terjedését sejtautomata hálózat szimulálja, az elemi dipoláris források meghatározása a térfogatelemek potenciálértékeinek különbségeiből történik. Alapértelmezésben a kamrai depolarizáció 3 előre meghatározott bal kamrai endokardiális pontból indul, melyhez az aktiváció későbbi szakaszában további 6 pont csatlakozik. A szimulált ingerületterjedés a Purkinje-rostokat reprezentáló legbelső rétegben háromszor gyorsabb a többi réteghez képest. A depolarizációt követően az egyes elemek repolarizációja a modell akciós potenciálok (MoAP-ok) hosszától és alakjától függ. A különböző rétegekhez tartozó MoAp-ok közötti eltérések (4-4. ábra) a normál mértékű transzmurális (vagyis rétegközi) AP heterogenitást reprezentálják. Jól látható, hogy az AP hossz (angolul: „action potential duration”, APD) a belső rétegektől a külső rétegek felé haladva csökken. Az ily módon beállított normál konfiguráció összhangban van az általánosan elfogadott fiziológiás kamrai aktiváció mechanizmusával, emberi szívre nézve.

4.5 Az alkalmazott testmodell

Annak érdekében, hogy a kamrai aktivációra vonatkozó testfelszíni potenciáltérképek – illetve az azok alapján számított QRST integráltérkép – meghatározhatók legyenek, az előbbiekben bemutatott multidipoláris szívkamramodell egy valós geometriát közelítő, tartományonként homogén testmodellbe került beillesztésre. Ezt a torzómodellt – mely a 3.8. alfejezetben már említett ECGSIM rendszer része [109] – jelenleg többek között Tyšler és mtsai. alkalmazzák modellkísérleteik során [158]. Segítségével lehetővé vált a testfelszíni potenciáleloszlás számítása, 33 pontba koncentrált eredő dipólus vektorok alapján. A testmodellt a 4-5. ábra illusztrálja.



4-5. ábra: A választott, tartományonként homogén torzómodell. Baloldalt a Salt Lake City CVRTI-ben kidolgozott 192 elektródás kiosztásnak megfelelő mérési pontok láthatók (frontális nézetben), melyekre vonatkozóan a testfelszíni potenciáltérképeket alkotó potenciálértékek meghatározásra kerültek. Az ábra jobb oldali része a homogén résztartományokat szemlélteti: pirossal a szívet, kékkel a tüdőket és szürkével a torzó egyéb területeit.

A modell a tüdőket négyszer, a szívkamrákat pedig háromszor akkora vezetőképességgel veszi figyelembe, mint a torzó egyéb részeit. A testfelszíni potenciálok meghatározása peremelem módszerrel történik, melynek értelmében a kamrai aktiváció adott t időpillanatában a következő képlet segítségével számítható a testfelszíni potenciáltérkép:

$$\mathbf{m}(t) = \mathbf{A}\mathbf{g}(t) \tag{4.5}$$

ahol **m** a testfelszíni potenciáltérkép N_t darab potenciálértékét tartalmazó vektor, **A** a transzfer mátrix, **g** pedig az áramdipólus-generátor, N_d darab áramdipólussal. Tekintve az egyes dipólus momentumok három ortogonális komponensét, **A** dimenziója $N_t \times 3N_d$. A kamrai aktivációra vonatkozó (QRST) integráltérkép az alábbi módon számítható:

$$\mathbf{m}_{int} = \int \mathbf{m}(t)dt = \int \mathbf{A}\mathbf{g}(t)dt = \mathbf{A}\int \mathbf{A}\mathbf{g}(t)dt \tag{4.6}$$

ahol $\mathbf{m}_{int}$ a QRST integráltérkép potenciálértékeit tartalmazó vektort jelöli. A vezetőképesség és a geometria valós körülmények között történő változásait a modell nem veszi figyelembe, vagyis a transzfer mátrix állandó a teljes QRST szakaszra vonatkozóan. Ez az egyszerűsítés ugyanakkor a nondipolaritás vizsgálata tekintetében nem jelent nagy veszteséget, mivel az NDI_{QRST} értékét például a légzésből fakadó geometriai és vezetőképességbeli változások csak kis mértékben befolyásolják (lásd: 4-3. ábra feletti szövegrész). Annak érdekében, hogy a szimulált potenciáltérképek a 2.6.2. és 2.6.3. alfejezetekben bemutatott potenciáltérképező rendszerünkkel kompatibilisek legyenek, a Salt Lake City CVRTI-féle kiosztásnak megfelelő 12 × 16-os háló csomópontjaira vonatkozóan történt a potenciálértékek meghatározása (lásd: 4-5. ábra).

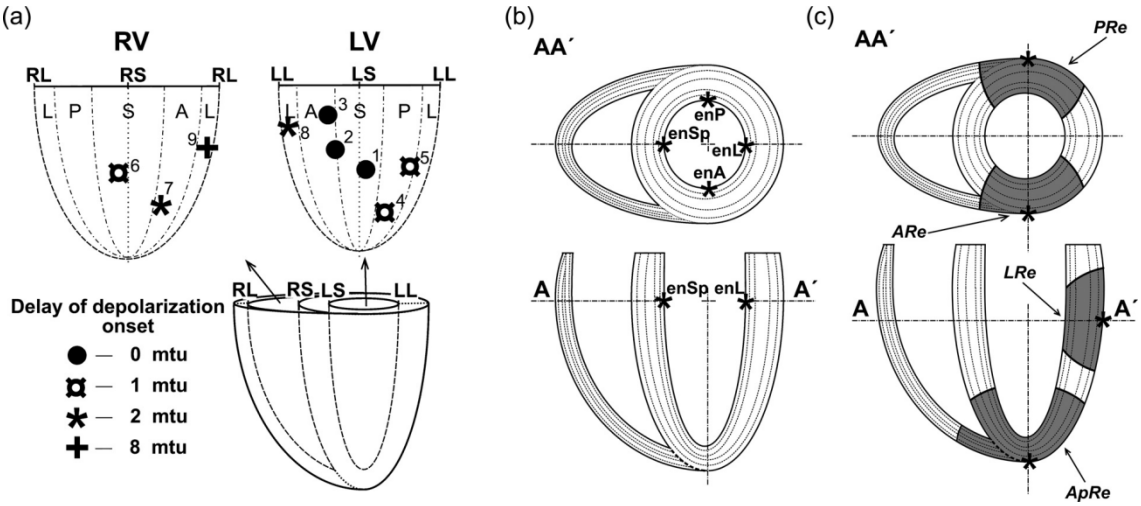
4.6 Kísérletek testfelszínen kimutatható, megnövekedett kamrai repolarizációs heterogenitás szimulációjára

A korábbiakban említetteknek megfelelően a kamrai elektromos tevékenység olyan modulációi jelentették az elsődleges feladatot, melyek testfelszínen is mérhető megnövekedett repolarizációs heterogenitást – ezáltal magas NDI_{QRST} értéket – eredményeznek. A kamrai depolarizáció és repolarizáció különféle rendellenességeinek szimulációi a 4.4. alfejezetben bemutatott szívkamramodell segítségével történtek. A modellkísérletek lefolytatása a Pannon Egyetem és a Szlovák Tudományos Akadémia (SZTA) közötti kooperáció keretében zajlott le, magyar oldalról a TÁMOP-4.2.2-08/1/2008-0018, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0025 és TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 azonosítójú projektek támogatásával. Az együttműködés szakmai vezetése részünkről témavezetőm, Dr. Kozmann György (a PE-EIKFK vezetője), szlovák részről pedig Dr. Milan Tyšler (SZTA Méréstudományi Intézet vezetője) feladata volt. A szimulációk megtervezését témavezetőmmel egyeztetve végeztem. A szívmodell konfigurálásában a modell kidolgozója, Dr. Vavrinec Szathmáry (SZTA Normál és Patológiás Fiziológiai Intézet) nyújtott nagy segítséget, az általa generált

szimulációkból a testfelszíni potenciáltérképek meghatározása pedig Dr. Jana Švehlíková (SZTA Méréstudományi Intézet) nevéhez fűződik. A QRST integráltérképek feldolgozását, az NDI_{QRST} értékek meghatározását, valamint kiértékelését magam végeztem.

4.6.1 A kamrai aktiváció és repolarizáció beállításai

A numerikus szívkamramodell segítségével különböző aktivációs és repolarizációs beállítások történtek térben és időben. A MoAP modulációk lényegében a bal kamrára korlátozódtak, a Tawara-szárak esetleges vezetési zavarainak figyelembevételével. Utóbbi az aktiváció kezdőpontjainak időzítésével, illetve egyes pontok kikapcsolásával valósult meg, a 4-6. ábra alapján. Ezáltal lehetőség nyílt rendellenes aktivációk indítására mind endokardiális, mind pedig epikardiális területekről. A kamrai szívizomszövet alakja a különféle AP modulációk során nem változott.

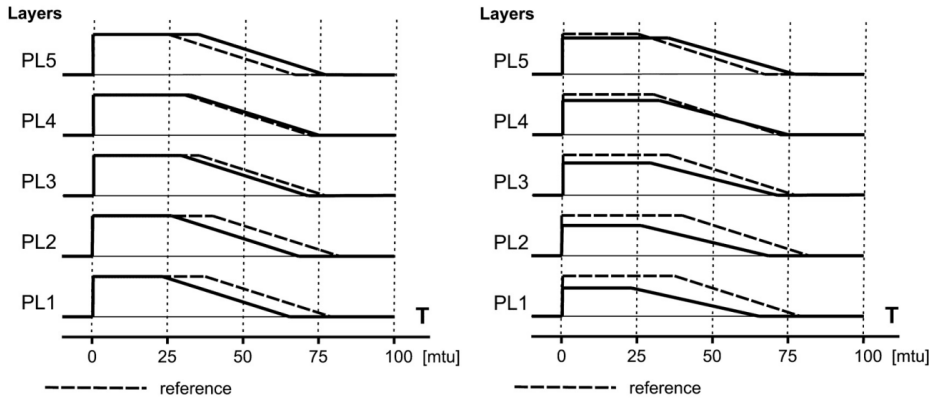


4-6. ábra: Az alkalmazott aktiváció kezdőpontok, illetve a módosított repolarizációjú területek. Az (a) ábra felső része mutatja a referencia (normál) konfigurációra vonatkozó pontokat 1-től 9-ig a jobb kamra („RV" – balra) és bal kamra („LV" – jobbra) esetében, melyekből a lent látható jelmagyarázat szerinti késleltetéssel indul az ingerület (modell időegységben: [mtu] ≈ 3 ms). A nagybetűs címkék a következő területekre utalnak: 'L': laterális, 'P': posterior, 'S': septális és 'A': anterior. A (b) ábra jelzi a patológiás szimulációk érdekében hozzáadott kezdőpontokat (például „enSp": endokardiális septális, „enA": endokardiális anterior stb.). A (c) ábra azokat a területeket mutatja (sötétszürke színezéssel), ahol az AP hosszok (APD-k) a normál esettel ellentétben az epikardiumtól az endokardiumig csökkennek.

Látható tehát, hogy normál esetben az aktiváció először 3 pontból indul (az 1., 2. és 3. kezdőpontok fekete ponttal jelölve, 0 mtu késleltetéssel), majd a szívciklus későbbi stádiumaiban ezekhez további pontok társulnak.

Ahogy a 4.4. alfejezetben is említettem, a szívmodell megengedi az AP paraméterek rétegenkénti beállítását, mely akár kijelölt régiónként is elvégezhető. Ezt mutatja a 4-6. ábra (c) része is, ahol az APD-k a fiziológiás esettel (4-4. ábra) szemben a szív külső rétegeitől a belső rétegekig csökkennek. Más szóval ez annyit jelent, hogy az APD gradiens a normál esethez képest fordított. A 4-7. ábra két példát mutat a fordított APD gradienst eredményező rétegenkénti MoAP mintázatokra. Ez a jelenség

elektrofiziológiailag úgy értelmezhető, mint az epikardiumról induló extra aktivációs hullámfront.



4-7. ábra: Példák fordított APD gradienst eredményező MoAP mintázatokra, rétegenként (L1-L5). A referencia mintázatot szaggatott vonal jelzi.

4.6.2 A patológiás szimulációk típusai

A magas NDI_{QRST} értékeket eredményező patológiás kamrai események feltárása érdekében 84 szimuláció történt az alkalmazott modellkörnyezetben. A szívciklus egyes időpillanatai alatt a szív- és torzógeometria nem változott, vagyis ugyanazon transzfer mátrix alkalmazása történt a teljes ciklusra vonatkozóan. Az egyszerű áttekinthetőség végett a szimulációkat 4 kategóriába sorolva mutatom be az alábbiakban.

Az 1. kategóriába egyetlen szimuláció tartozik (1. eset), mégpedig a szívmodell alapértelmezett konfigurációjával készült referencia szimuláció, mely a fiziológiás állapotot reprezentálja. Ebben az esetben a kamrák egészére a rétegenkénti normál AP beállítások (4-4. ábra) és aktiváció kezdőpontok (4-6. ábra (a) része) érvényesek.

A 2. kategóriába tartoznak a 2-33. esetek, melyek az aktiváció kezdőpontjainak, illetve terjedési sebességének modulációjával jöttek létre:

- egyes anterior és/vagy posterior aktiváció kezdőpontok kikapcsolása MoAP változtatás nélkül (2-5. esetek);
- a 2. és 4. aktiváció kezdőpontok kikapcsolása (4-6. ábra (a) része), illetve az érintett kezdőpontok kis környezetében a MoAP platóhosszúság 40%-kal való növelése/csökkentése (6-10. esetek);
- az előbbi kezdőpont moduláció kombinációja, csökkentett terjedési sebességgel (11-22. esetek);
- endokardiális extra kezdőpontok beiktatása a közép-anterior, közép-laterális, közép-posterior és közép-septális területeken (4-6. ábra (b) része), egyidejűleg a normál aktivációs kezdőpontokkal (20-23. esetek);
- epikardiális extra kezdőpontok beiktatása a közép-anterior, közép-laterális, közép-posterior és közép-septális területeken, MoAP modulációkkal vagy anélkül (24-33. esetek).

A 34-58. esetek képezik a 3. kategóriát, melyben nagy kiterjedésű balkamrai léziók (vérellátás hiányossága okozta szerkezeti elváltozások a szívizomban) kombinálódnak MoAP modulációkkal:

- nagy anterior, posterior és laterális léziók (34-46. esetek);
- kombinált többparaméteres modulációk a bal kamrában, léziókat is beleértve (47-57. esetek);
- kombinált többparaméteres modulációk a jobb kamrában (58. eset).

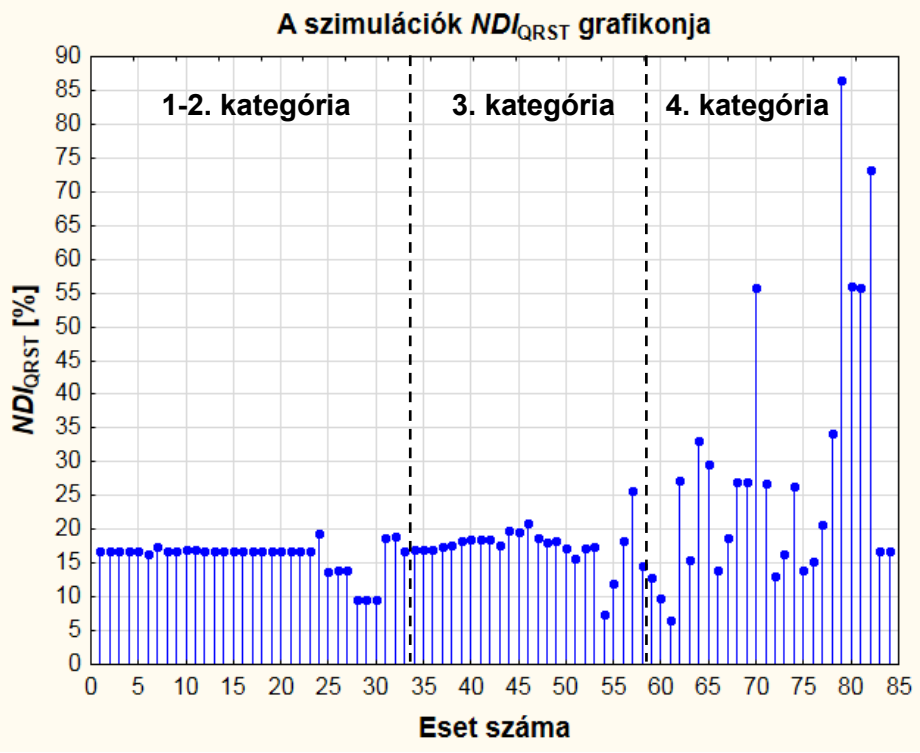
A 4. kategóriába tartozó 59-84 esetek szívcsúcsi modulációkra utalnak:

- MoAP amplitúdó, platóhosszúság, illetve terjedési sebesség modulációi (59-64. esetek);
- endokardiális, epikardiális és transzmurális infarktusok szimulációi (65-79. esetek);
- szívcsúcsi epikardiális aktiváció MoAP és időzítési modulációkkal vagy anélkül (80-84. esetek).

4.6.3 A megnövekedett repolarizációs heterogenitás kimutathatósága

Az alkalmazott torzómodell segítségével mind a 84 szimulációhoz meghatározásra kerültek a testfelszíni potenciál-, illetve integráltérképek, melyek alapján kiszámítottam a kapcsolódó NDI_{QRST} értékeket. A 4-8. ábra illusztrálja az eredményeket.

Az 1. kategóriát képező referencia szimuláció NDI_{QRST} értéke 17%, ami jól mutatja a repolarizációs heterogenitás szempontjából normál állapotot.



4-8. ábra: A szimulációk NDI_{QRST} grafikonja az egyes csoportokkal.

A 2. kategória szimulációi szintén alacsony (a fiziológiás konfigurációhoz hasonló) NDI_{QRST} értékeket eredményeztek, egyetlen esetben sem haladva meg a 20%-os döntési küszöböt. Ebből következően ezek az elváltozások a testfelszínen rejtve maradnak. Ezen szimulációk célja a kamrai ingerületvezető rendszer gyengülésének modellezése volt, a különféle aktiváció kezdőpontok, illetve a terjedési sebesség

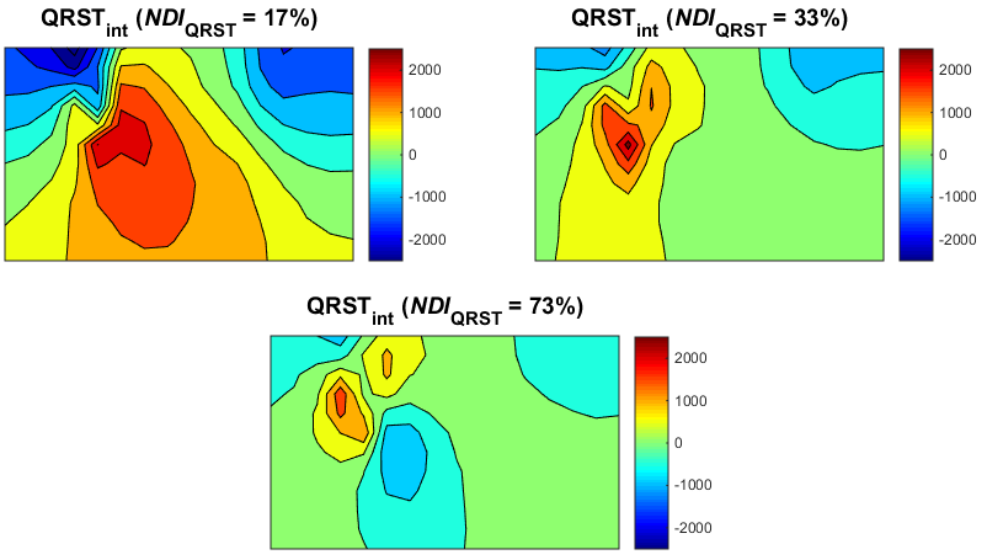
modulációjával. (Ennek klinikai relevanciáját Rossi és mtsai. patkánykísérletekkel igazolta [159].) Ezek kombinálása bizonyos régiónkénti MoAP változtatásokkal (amplitúdó, illetve időtartam vonatkozásában) jelentette a megnövekedett AP (repolarizációs) heterogenitás modellezését. A 2-19. esetek azt mutatják, hogy a normál kezdőpontok egy részének kikapcsolása csupán marginális változásokat okoz az NDI_{QRST} tekintetében, melyek valós mérési körülmények között – például a légzésből fakadó geometriai változások, illetve zaj hozzájárulása miatt – nem különíthetők el [160]. Ellenben extra aktivációk indításával az epikardiális területekről az endokardiumba már nagyobb NDI_{QRST} változások adódtak (20-33. esetek). Ezekben az esetekben az NDI_{QRST} változása leginkább az extra aktivációs kezdőpont helyének függvénye volt: a posterior oldalon a referenciától való eltérés dominánsabban jelentkezett (28-30. esetek) a többi területhez képest. Ugyanakkor mindezen változások jobbára negatív irányultságúak, ami diagnosztikai szempontból – a 20%-os döntési küszöb miatt – nem szignifikáns.

A 3. kategóriába tartozó esetek – az 54. és 57. kivételével – minimális NDI_{QRST} változásokat eredményeztek, még a nagy kiterjedésű középső és bazális (felső) területek AP modulációival is. Ennélfogva, az ezeken a területeken fellépő AP heterogenitás sem mérhető hatékonyan a testfelszínen. Az 54. esetet jelentő bal kamrai laterális MoAP moduláció az NDI_{QRST} értéket negatív irányban befolyásolta (az előző bekezdésben említett 28-30. esetekhez hasonlóan). Az 57. szimuláció a jobb kamra MoAP változtatásaival jött létre, ezúttal az NDI_{QRST} 26%-nak adódott. Bár ez az érték meghaladja az Abildskov-féle döntési küszöböt, a valódi patológiás mérések esetében gyakran előforduló extrém magas (50% feletti) értékeket meg sem közelíti.

Kiugróan magas NDI_{QRST} értékeket csak a szívcsúcsi területek modulációival sikerült előállítani (4. kategória), melyek alapvetően kétféle mechanizmus szerint történtek. A 60-79. szimulációk esetében transzmurális, endokardiális és epikardiális MoAP változtatásokkal (amplitúdó és időtartam), illetve a terjedési sebesség manipulálásával, valamint infarktus szimulálásával (AP szempontjából inaktív területek) adódtak 20%-nál magasabb értékek. A 70. eset produkálta kiugró 56%-os érték a MoAP amplitúdó és a terjedési sebesség változtatásainak (jellemzően csökkentésének) eredménye. A legnagyobb NDI_{QRST} a 79. szimulációhoz társult (86%), mely az epikardiumtól az endokardium felé haladva a MoAP amplitúdók egyre nagyobb csökkenését jelentette a referenciához képest. A másik mechanizmust a 80-84. esetek reprezentálják, melyek szívcsúcsi extra aktiváció szimulálására vonatkoznak a szívfelszíntől az endokardium irányába. Ezek az „ectopiás” ingerületek a normál kamrai aktivációval egy időben vagy késleltetve kerültek indításra. Fontos jellemzője az extrém magas NDI_{QRST} értékekkel járó 80-82. szimulációknak, hogy a normál konfigurációtóval ellentétben a MoAP időtartamok az epikardiumon a legnagyobbak az endokardium felé pedig egyre csökkennek, a 4.6.1. alfejezetben bemutatott módon (fordított APD gradiens). Érdekesség, hogy amennyiben az extra aktivációhoz nem társult fordított APD gradiens, az NDI_{QRST} az 56-73%-os magasságból a fiziológiás beállítás 17%-os szintjére esett vissza (83-84. esetek). Meg kell jegyezni, hogy valódi szív esetében a megváltozott AP hossz konfiguráció nem feltétlenül egy összehangolt szívcsúcsi extra aktiváció eredményeképpen alakul ki. Annak hátterében Lesh és mtsai.

korábbi modellkísérlete szerint inkább a szívizomsejtek közötti elektromos csatolás gyengülése áll [161]. Erre később Zaniboni és mtsai., illetve Pueyo és mtsai. kísérletes mérései is bizonyítékul szolgáltak [162], [163]. Ilyenkor az ioncsatornák sztochasztikus viselkedéséből adódó elektromos labilitás megnöveli az AP-k repolarizációs diszperzióját, melynek következményeképp az extrém magas NDI_{QRST} értékek gyakorisága szintén megnövekszik [14].

A szimulált testfelszíni QRST integráltérképekre mutat példát a 4-9. ábra.



4-9. ábra: A referencia (balra) és két patológiás szimuláció (jobbra és lent) QRST integráltérképe a hozzájuk tartozó NDI_{QRST} értékekkel. Mindkét kóros ciklus szívcsúcsi moduláció eredménye, rendre infarktus (64. eset), illetve extra aktivációval kombinált fordított APD gradiens (82. eset) szimulálásával. A színskála relatív értékeket jelöl.

Az előbbiek alapján elmondható, hogy 20%-nál magasabb NDI_{QRST} értékeket jobbára, míg az 50%-ot meghaladó értékeket kizárólag a szívcsúcsi területeken végzett modulációkkal sikerült generálni. Jó példa erre a szívcsúcsról indított extra aktiváció, fordított APD gradiens mellett, mely magas NDI_{QRST}-t eredményezett. Ugyanakkor hasonló modulációk elvégzése a közép-anterior, közép-laterális, közép-posterior és közép-septális területeken (24-33. esetek) csak kismértékű pozitív, de jellemzően negatív eltéréseket okoztak a fiziológiás esethez képest. Ebből azt a következtetést vontam le, hogy a megnövekedett repolarizációs heterogenitás leginkább az apikális régióban mutatható ki testfelszíni QRST integráltérképek alapján, a szív többi (például anterior, posterior és laterális) területeire vonatkozóan az NDI_{QRST} szenzitivitása jelentősen lecsökken. Utóbbi esetben Burnes és mtsai. munkája alapján feltételezhető, hogy a hatékonyság növelhető lenne az epikardiális QRST integráltérképekből való kiindulással [164].

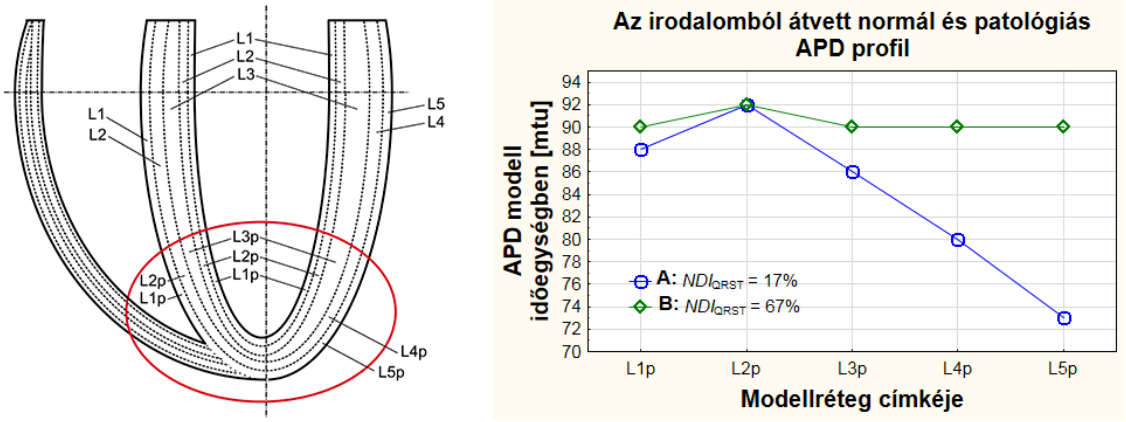
4.7 A QRST integráltérképek ütésről ütésre történő változásainak modellezése

Miután képet kaptam arról, hogy a szív mely területeinek rendellenességei állnak az erősen nondipoláris testfelszíni QRST integráltérképek hátterében, kísérletet tettem az

NDI_{QRST} szívütésenkénti változásainak modellezésére. Ehhez egyrészt felhasználtam az előző alfejezetben ismertetett eredményeimet, miszerint az NDI_{QRST} leginkább a szívcsúcsi modulációkra érzékeny. Ennek következményeképp a további szimulációk kizárólag az apikális régió patológiás változtatásaira korlátozódtak, a szívkamramodell többi részén a fiziológiás beállítások érvényesültek. Másrészt annak érdekében, hogy a megnövekedett repolarizációs heterogenitás szimulációja a valósággal jobban összhangba kerüljön, felhasználtam néhány irodalomban fellelhető valós mérési eredményt. Az egyik példa erre Glukhov és mtsai. munkája, mely a rétegenkénti átlagos APD beállításában nyújtott segítséget mind normál, mind pedig patológiás esetben [165]. Az egyes szívciklusok közötti APD variabilitás modellezése pedig Zaniboni és mtsai. kísérleteivel összhangban valósult meg [162].

4.7.1 A normál és patológiás APD beállítások kiindulópontja

A modellezés kiindulópontját a 4-10. ábra szemlélteti.



4-10. ábra: A szívkamramodell az ellipszissel jelölt szívcsúcsi területtel, ahol a patológiás változtatások történtek (baloldalt), illetve az irodalomból átvett normál ('A' profil) és kóros ('B' profil) APD beállítások rétegenként (jobboldalt) [165]. Az apikális régión belül látható rétegcímkék 'p' végződése arra utal, hogy ebben a tartományban történtek a patológiás modulációk.

A fenti ábrán látható normál ('A' jelű) APD profil tehát azt mutatja, hogy fiziológiás esetben az AP hosszok a belső rétegekben a legnagyobbak, a külső rétegek felé haladva pedig fokozatos csökkenés figyelhető meg, ahogy az a korábbiakban is szóba került. A 'B' profil esetében ugyanakkor azt látjuk, hogy az APD értékek lényegében nem változnak a belső rétegekből kifelé haladva. Mindkét profil Glukhov és mtsai. kísérletei alapján lett kialakítva, akik a transzmurális APD diszperziót vizsgálták normál, illetve szívelégtelenség esetén, emberi szívre vonatkozóan [165]. Ennek tömör leírására az APD-k transzmurális gradiensét (TG) alkalmazták, mely jelen modellezési körülmények között a következőképpen határozható meg:

$$TG_{APD} = APD_{L5p} - APD_{L1p} \tag{4.7}$$

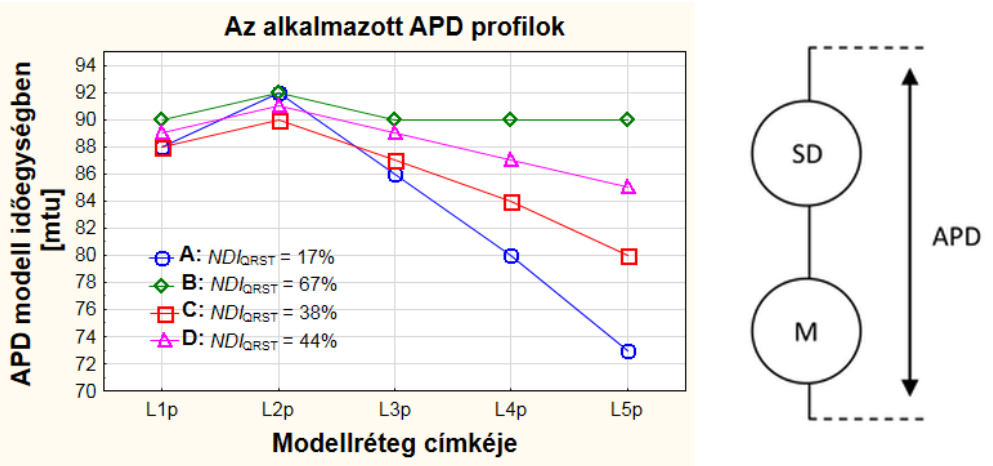
ahol APD_{L5p} és APD_{L1p} rendre az epikardiális és endokardiális rétegekre vonatkozó AP hosszokat jelöli modell időegységben ([mtu] ≈ 3 ms). Normál esetben a TG_{APD} erősen

negatív (’A’ profil: -15 mtu), míg kóros repolarizációs diszperzió esetén 0 közeli értéket vesz fel (’B’ profil: 0 mtu). A ’B’ profilhoz tartozó 67%-os NDI_{QRST} jól mutatja a megnövekedett repolarizációs heterogenitást.

4.7.2 A szívciklusonként változó NDI_{QRST} modellezése

A valódi normál, illetve kóros APD konfigurációnak az alkalmazott modellkörnyezetbe történő átültetését követően megpróbáltam szimulálni a valós testfelszíni potenciálméréseknél tapasztalt patológiás NDI_{QRST} változásokat.

Ezen a ponton szeretnék visszautalni a 4.2. alfejezet utolsó bekezdésére, ahol egy-egy példával illusztráltam a normál és kóros esetek NDI_{QRST} grafikonjainak tulajdonságait (4-3. ábra). Szó esett arról, hogy fiziológiás körülmények között az értékek általában csak egy kis – néhány %-os – tartományban változnak szinuszos jelleggel, mely a légzés okozta geometriai változások következménye. Megnövekedett kamrai repolarizációs heterogenitás mellett azonban az NDI_{QRST} sztochasztikus módon változik, magasabb várható értékkel, illetve szórással, megközelítőleg Gauss-eloszlás szerint. Az előbbiek fényében a kóros esetben tapasztalható, igen változékony NDI_{QRST} értékeket megpróbáltam különféle APD konfigurációkkal értelmezni, emiatt a 4-10. ábra APD profiljaihoz felvettem további két esetet. Az APD profilokat és a kapcsolódó NDI_{QRST} értékeket, valamint a rétegenkénti APD-k időbeli változásainak sematikus reprezentációját jeleníti meg a 4-11. ábra.



4-11. ábra: Az alkalmazott APD profilok (balra) és a rétegenkénti APD értékek átlaggal (M) és szórással (SD) való jellemzésének blokkvázlata (jobbra). A ’C’ profil megfeleltethető az átlagos NDI_{QRST}-t produkáló APD konfigurációnak, az ’A’ és ’B’ profilok egy-egy szélsőséges esetet jelölnek, a ’D’ profil pedig egy közbülső esetre vonatkozik.

A valós kóros esetekben előforduló – közel normális eloszlású – NDI_{QRST} változások hátterét úgy értelmeztem, hogy a rétegenkénti APD értékek szívciklusonkénti alakulását egymástól független (adott átlaggal és szórással rendelkező) Gauss-folyamatoknak tekintettem. Az egyszerűsített modellkörnyezetre vonatkoztatva ez a fenti ábrának megfelelően 5 független Gauss-folyamatot jelent, melyek adott szívciklusra vonatkozó realizációi alkotják az adott profilt. Ez a megközelítés összhangban van Zaniboni és mtsai. szívciklusonkénti APD variabilitással

kapcsolatos méréseivel. A 'C' profil megfeleltethető az átlagos APD konfigurációnak, vagyis az átlagos NDI_{QRST}-t eredményezőnek. Az 'A' profil – mely nem más, mint a normál konfiguráció – itt egy extrém kis NDI_{QRST} értéket produkáló jelenségként értelmezhető, mely az egyébként kóros működésre alapjában véve nem jellemző, csupán véletlenül adódik a sztochasztikus jellegből. A 'B' profil – mely egy valódi patológiás működés alapján készült – extrém magas nondipolaritású QRST integráltérképet eredményez, ami szintén nem túl gyakori. A 'D' jelű pedig csak egy közbülső konfigurációt reprezentál, az átlaghoz közeli NDI_{QRST} értékkel. Az átlag ('C' profil), illetve a szélsőségek ('A' és 'B' profilok) jól összeegyeztethetők a 4-3. ábra kóros esetének NDI_{QRST} grafikonjával. Ez arra enged következtetni, hogy a valódi patológiás mérések során tapasztalható nagy fluktuáció a modellezetthez hasonló APD változások következménye lehet.

Az APD profilok kapcsán fontos észrevétel, hogy a TG_{APD} abszolút értékben vett csökkenése (-15-től 0 mtu-ig) az NDI_{QRST} emelkedését vonja maga után. Ez azt mutatja, hogy a repolarizációs heterogenitás NDI_{QRST} alapján való jellemzése jól összeegyeztethető Glukhov és mtsai. eredményeivel, miszerint patológiás esetben a TG abszolút értéke drasztikusan lecsökken [165]. Ebből kiindulva elvégeztem egy újabb vizsgálatot, melynek során a kamrai repolarizációs heterogenitás legújabb mértékének számító – a 4.1. alfejezetben már említett – SAI QRST-vel vetettem össze eredményeimet. Ennek értelmében az átlagos és szélsőséges APD profilokra vonatkozóan meghatározásra kerültek az SAI QRST értékek is, melyek az abszolút TG_{APD} csökkenésével szintén csökkenést mutattak. Mivel Tereshchenko és mtsai. kutatásai alapján az SAI QRST megnövekedett repolarizációs diszperzió mellett átlagosan alacsonyabb a normál esethez képest (rendre 105,2 mV·ms, illetve 138,4 mV·ms), megállapítható, hogy ezen eredmények is konzekvensek az előbbiekkel. A három APD profilra vonatkozó különféle paramétereket az 4-1. táblázat foglalja össze.

4-1. táblázat: A két szélsőséges ('A' és 'B'), illetve az átlagos ('C') APD profilhoz tartozó paraméterek. Az [mtu] modell időegységet (≈ 3 ms), az [amu] pedig modell amplitúdóegységet jelöl.

APD profil	NDI_{QRST} [%]	TG_{APD} [mtu]	SAI QRST [10^5·amu·mtu]
A	17	-15	216,7
C	38	-8	154,2
B	67	0	143,5

4.8 Az intramurális módosításoknak, a terjedési sebesség változásainak és a véletlen zaj hozzáadásának NDI_{QRST}-re gyakorolt hatása

Az előző alfejezetben ismertetett vizsgálatok egyik fő tanulsága az volt, hogy a különböző APD profilokhoz tartozó TG és NDI_{QRST} értékek egymással szoros összefüggésben állnak. Másképpen fogalmazva ez annyit jelent, hogy egy adott APD konfigurációhoz tartozó QRST integráltérkép nondipolaritását jelentősen befolyásolja az epikardiális és endokardiális AP időtartamok közti különbség. Felmerült azonban a kérdés, hogy egyéb tényezők miként hatnak az NDI_{QRST}-re. Ilyenek például az intramurális – vagyis a szívmodell belső, 2-4. rétegeire vonatkozó – APD értékek változtatása, illetve az aktiváció terjedési sebességének módosítása, melyekre szintén lehetőség nyílt az alkalmazott modellkörnyezetben. Továbbá az sem elhanyagolható szempont, hogy a valós testfelszíni mérések során az EKG jelekre (esetenként erőteljes) véletlen zavar szuperponálódik [166]. Bár annak hatását az integrálás jelentős mértékben csökkenti, teljesen nem tünteti el, így a zajszinttől függően a QRST integráltérképen kisebb-nagyobb torzulásokként jelentkezik a nem kívánt jelkomponens. Ezen jelenségnek NDI_{QRST}-re gyakorolt hatása szintén lényeges, hiszen magas zajérzékenység esetén a normál és patológiás változatok nehezen vagy egyáltalán nem különíthetők el.

Jelen alfejezetben tehát az NDI_{QRST} említett tényezőkre vonatkozó érzékenységét mutatom be, a kapcsolódó vizsgálataimmal alátámasztva.

4.8.1 Az intramurális változtatások hatása

A vizsgálatok kiindulópontjául a 4-11. ábra APD profiljait eredményező szimulációk szolgáltak, melyek a fiziológiás állapotot reprezentáló referencia esetet, valamint a három patológiás modulációt jelentik. Ezen „elsődleges” szimulációk főbb paramétereit a 4-2. táblázat foglalja össze, a TG_{APD} szerinti csökkenő sorrendben.

4-2. táblázat: Elsődleges szimulációk főbb paramétereinek összefoglalása. Az APD értékek és profil jelölések, valamint az NDI_{QRST} értékek összhangban vannak a 4-11. ábra görbéivel.

Szimuláció neve	Rétegenkénti akciós potenciál időtartamok (APD) [mtu]						APD profil	NDI_{QRST} [%]
	TG_{APD}	APD_{L1p}	APD_{L2p}	APD_{L3p}	APD_{L4p}	APD_{L5p}		
REF	-15	88	92	86	80	73	A	17
PAT1	-8	88	90	87	84	80	C	38
PAT2	-4	89	91	89	87	85	D	44
PAT3	0	90	92	90	90	90	B	67

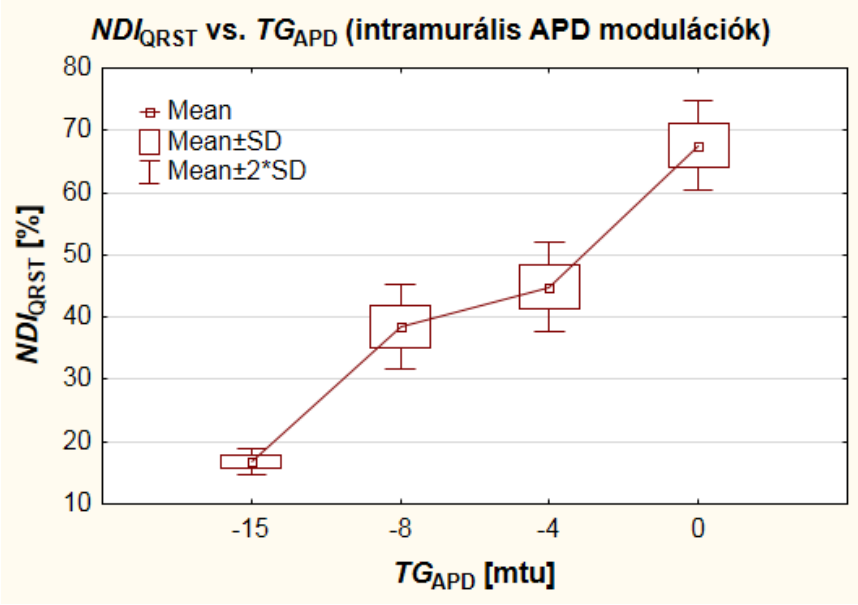
Annak érdekében, hogy az intramurális változtatások hatása vizsgálható legyen, a fenti táblázat minden egyes (elsődleges) szimulációjából további három változat került származtatásra, a 2-4. rétegek APD értékeinek szisztematikus módosításával. Ezeket a változtatásokat mutatja a 4-3. táblázat.

4-3. táblázat: A három intramurális változat APD különbsége az elsődleges szimulációhoz képest, rétegenként.

Intramurális moduláció jele	Rétegenkénti APD különbség az elsődleges szimulációkhoz viszonyítva [mtu]				
	APD_{L1p}	APD_{L2p}	APD_{L3p}	APD_{L4p}	APD_{L5p}
a	0	+3	0	-3	0
b	0	-2	-4	-2	0
c	0	+2	+4	+2	0

Ennek megfelelően tehát például a referencia szimuláció első intramurális modulációjának (REF_a) APD értékei a következőképpen alakultak az endokardiumtól az epikardiumig: APD_{L1p} = 88 mtu, APD_{L2p} = 95 mtu, APD_{L3p} = 86 mtu, APD_{L4p} = 77 mtu and APD_{L5p} = 73 mtu. Látható, hogy az újabb változatok esetében a két szélső réteg (L1p és L5p) APD értékei az eredetihez képest nem változtak, vagyis a TG_{APD} értéke állandó. Az elsődleges patológiás szimulációkkal összhangban, a referenciától való eltérés az intramurális modulációk esetében is kizárólag a szívcsúcsi területre korlátozódott.

Az eredeti szimulációkhoz hasonlóan az újabb változatokra is meghatároztam az NDI_{QRST}-t, a testmodell révén rendelkezésre álló testfelszíni QRST integráltérképek alapján. A 4-12. ábra a transzmurális gradiensenként összetartozó esetekre (vagyis az elsődleges és a három intramurális modulációra) vonatkozó NDI_{QRST} értékek alakulását mutatja.



4-12. ábra: A különféle intramurális változatok mellett kapott NDI_{QRST} értékek „box-and-whiskers" ábrája, transzmurális gradiensenként csoportosítva. Minden TG_{APD} értékhez 4 NDI_{QRST} tartozik: az adott elsődleges szimulációra és az abból származtatott 3 modulált variánsra vonatkozóan.

Az ábrán jól látható, hogy az NDI_{QRST} értékek átlapolódása csak a közbülső patológiás esetek között figyelhető meg, illetve a fiziológiás eset még az átlag körüli kétszeres szórás feltételezése mellett sem éri el a 20%-os döntési küszöböt. Az eredmények alapján arra a következtetésre jutottam, hogy a testfelszíni QRST integráltérképek nondipolaritásának alakulásában inkább a TG_{APD}-t meghatározó belső és külső AP időtartamok játszanak szerepet, a közbülső rétegekre vonatkozó APD-k hozzájárulása szinte elhanyagolható.

A Mellékletekben található 9-1. táblázat az intramurális modulációkkal kapcsolatos APD beállítások és eredmények kvantitatív bemutatását szolgálja.

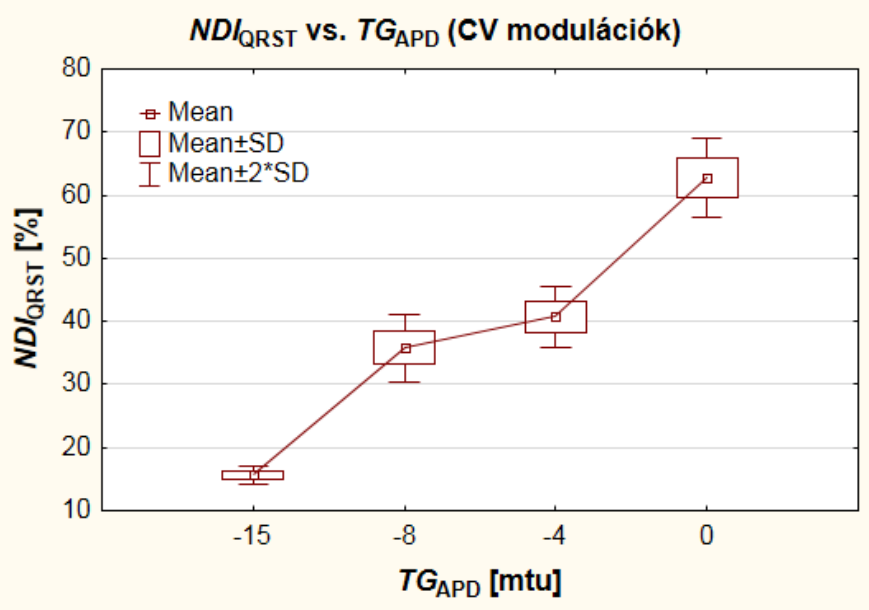
4.8.2 A terjedési sebesség változásainak hatása

Az AP heterogenitás modellezésekor az APD mellett nem elhanyagolható paraméter az aktiváció terjedési/vezetési sebessége (angolul: „conduction velocity", CV) sem. Ahogyan már a 4.4. alfejezetben is említésre került, alapértelmezés szerint – vagyis fiziológiás esetben – a szívmodell legbelső rétegében a CV háromszorosa a többi rétegben beállítottnak. Az előbbiekben bemutatott elsődleges szimulációk, azok intramurális variánsaival egyetemben, mind ezen alapértelmezett CV profilnak megfelelően lettek konfigurálva. A CV változásainak NDI_{QRST}-re gyakorolt hatását három új CV profil bevezetésével vizsgáltam, melyek az eredetivel együtt a 4-4. táblázatban tekinthetők meg.

4-4. táblázat: Az eredeti CV profil (CVREF) és a három módosított változat beállításai rétegenként (CV_{L1p}-CV_{L5p}). Az [mdu/mtu] mértékegység jelentése: modell távolságegység/modell időegység.

Szimuláció neve	Terjedési sebesség (CV) a különböző rétegekben [mdu/mtu]				
	CV_{L1p}	CV_{L2p}	CV_{L3p}	CV_{L4p}	CV_{L5p}
CVREF	3	1	1	1	1
CV1	2	0,5	0,5	0,5	0,5
CV2	3	0,5	0,5	0,5	0,5
CV3	3	1	1	0,5	0,5

A fenti táblázat három módosított CV profilja alapján mind a négy elsődleges szimulációnak egyenként három új változata készült el, hasonlóan az előző alfejezetben ismertetett intramurális modulációkhoz. Miután meghatároztam a kapcsolódó NDI_{QRST} értékeket, a 4-13. ábra által reprezentált eredményeket kaptam. Megfigyelhető, hogy az ábra nagy hasonlóságot mutat az előbbivel, mely az intramurális modulációk eredményeit foglalta össze (4-12. ábra). Ebből azt a következtetést vontam le, hogy az NDI_{QRST} értékét a terjedési sebesség változásai sem befolyásolják számottevően, a legmeghatározóbb tényező továbbra is a transzmurális gradiens. Ezúttal is figyelemre méltó a referencia szimulációnak az a tulajdonsága, hogy az NDI_{QRST} értékek ebben az esetben koncentrálódnak leginkább az átlag köré.

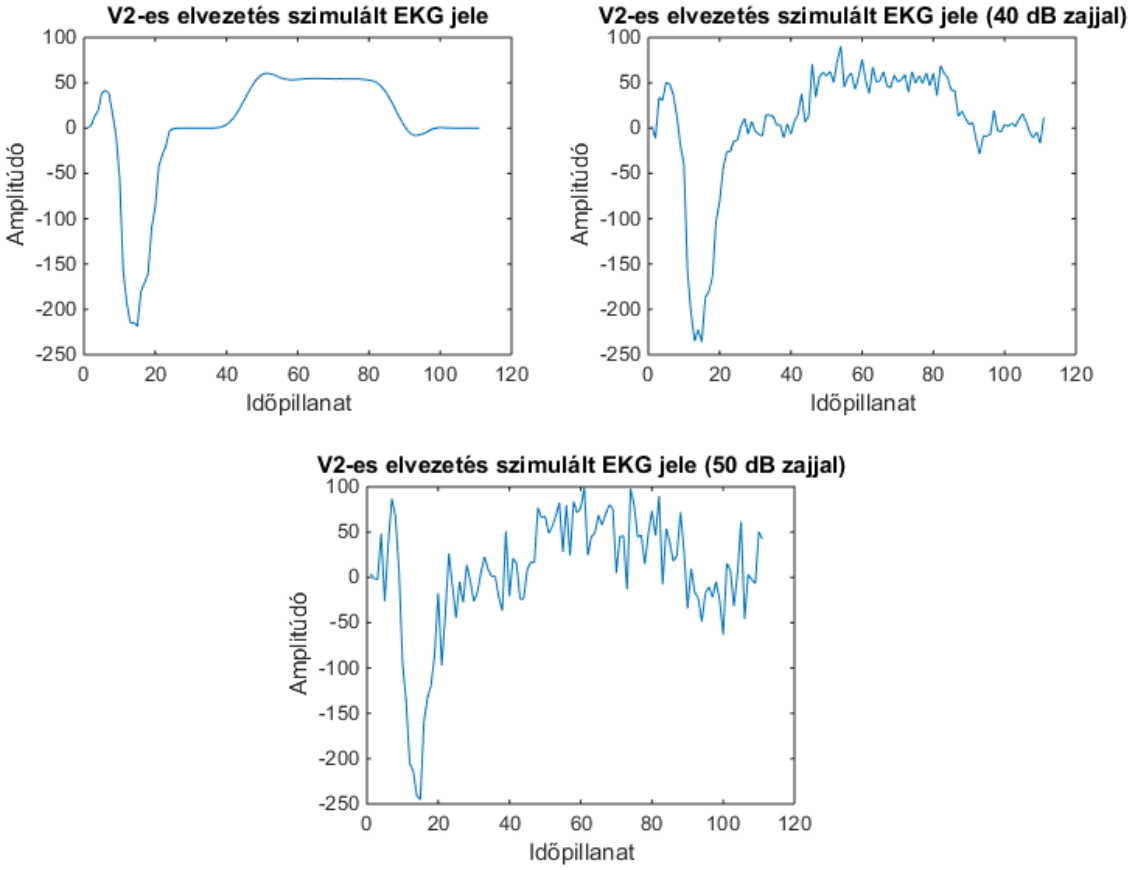


4-13. ábra: A különböző terjedési sebesség (CV) profilok mellett kapott NDI_{QRST} értékek „box-and-whiskers" ábrája, transzmurális gradiensenként. Minden TG_{APD} értékhez 4 NDI_{QRST} tartozik: az adott elsődleges szimulációra (CVREF profil) és az abból származtatott 3 modulált változatra vonatkozóan (CV1, CV2 és CV3 profilok) – lásd: 4-4. táblázat.

A CV modulációkra vonatkozó számszerű eredmények megtalálhatók a Mellékletekben (9-2. táblázat).

4.8.3 A véletlen zaj hozzáadásának hatása

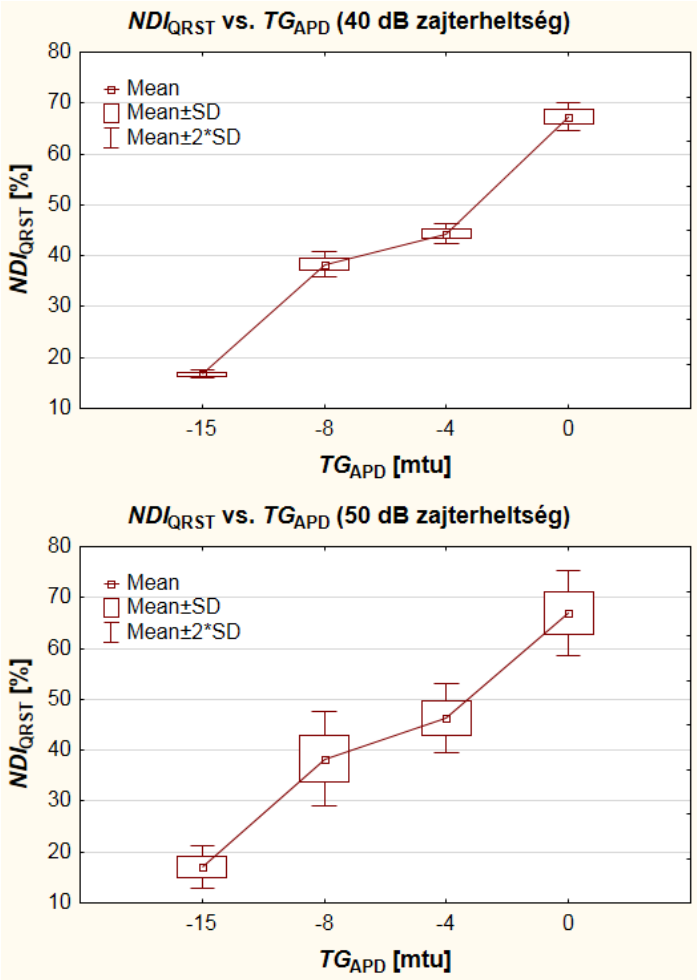
Az eddigiekben tárgyalt QRST integráltérképek generálása zajmentesség feltételezése mellett történt. Valós klinikai körülmények között azonban a mért EKG jelek – és ezáltal a QRST integráltérképek is – különböző mértékű zajjal terheltek. Emiatt vizsgálatot végeztem arra vonatkozóan, hogy az NDI_{QRST} mennyire érzékeny a véletlen zavarokra. Ennek érdekében az elsődleges szimulációkhoz (lásd: 4-2. táblázat) tartozó QRST integráltérképeket véletlen Gauss fehérzajjal terheltem két szinten: 40, illetve 50 dB erősítéssel. Minden egyes térkép esetében 20 különböző változat készült erősítési szintenként, eltérő realizációk felhasználásával, ezt követően pedig meghatároztam a kapcsolódó NDI_{QRST} értékeket. A 4-14. ábra a referencia szimuláción keresztül arra mutat példát, hogy a különböző zajterheltségű QRST integráltérképek milyen minőségű EKG jelekből állnak elő. Látható, hogy míg a 40 dB erősítésű zaj kisebb torzulásokat okoz a jelen, addig az 50 dB-es változat jóval gyengébb jelminőséget mutat. Valós mérések esetében mindkét zajszint gyakran előfordul.



4-14. ábra: A referencia szimuláció V2-es elvezetésre vonatkozó EKG jele, különböző zajszintek mellett. Fent látható a zajmentes (balra) és a 40 dB zajjal terhelt eset, alul pedig az 50 dB zajjal terhelt változat. A dB értékek a QRST integráltérképen megjelenő zaj erősítésére utalnak.

Előző kísérleteimhez hasonlóan az eredményeimet box-and-whiskers ábrákon foglaltam össze mindkét zajterheltség esetében (4-15. ábra). Az ábra felső része azt mutatja, hogy a különböző TG_{APD} értékek mellett kapott nondipolaritási indexek még az átlag körüli kétszeres szórás feltételezése mellett is jól szeparálhatók. Ez arra utal, hogy az alacsonyabb (40 dB) zajszint csak kis mértékben akadályozza a TG_{APD}-re való következtetést az NDI_{QRST} alapján. Fiziológiás esetben gyakorlatilag nem változott a QRST integráltérképek nondipolaritása.

A 4-15. ábra alsó részén látható az 50 dB erősítésű zaj hozzáadása mellett kapott eredmény. Ezekben az esetekben már jóval nagyobb tartományban mozognak az NDI_{QRST}-k, mint az előbbiekben. Ennek következménye a -8 és -4 mtu értékű TG_{APD}-vel rendelkező patológiás szimulációk nondipolaritási indexeinek átlapolódása. Ugyanakkor az intramurális, illetve CV modulációkhoz hasonlóan ezúttal is jól elkülöníthetők a normál és a kóros esetek. További hasonlóság a korábbiakhoz viszonyítva az a jelenség, hogy a referencia szimuláció eredményezi a legkisebb szóródású NDI_{QRST} értékeket.



4-15. ábra: A 40 (fent) és 50 dB (lent) erősítésű additív Gauss fehérzajjal terhelt QRST integráltérképek NDI_{QRST} értékeinek „box-and-whiskers" ábrája, transzmurális gradiensenként csoportosítva. Minden TG_{APD} értékhez 20 NDI_{QRST} tartozik, melyek az adott erősítésű Gauss fehérzaj különböző realizációira vonatkoznak.

Természetesen az EKG felvételekre nemcsak véletlen, hanem (kvázi)periodikus zavarok is szuperponálódhatnak, mint például a légzésből fakadó alapvonal-ingadozás, illetve az 50 (vagy 60) Hz-es hálózati zaj. Ugyanakkor ezek a jelkomponensek digitális szűrőkkel hatékonyan csillapíthatók, továbbá a nagyfrekvenciás szinuszos hullámok hozzájárulását maga a QRST szakaszra vonatkozó integrálás is csökkenti. Ennélfogva a gyakorlatban előforduló ilyen jellegű zavarok sokkal kevésbé jelentenek problémát a QRST integráltérkép elemzésekor, így tárgyalásuk nem képezi az értekezés témáját.

Az elsődleges szimulációkhoz tartozó QRST integráltérképek, illetve azok 40 és 50 dB erősítésű Gauss fehérzajjal terhelt változatainak egy-egy példája a kapcsolódó NDI_{QRST} értékekkel megtalálható a Mellékletekben (9-2. ábra).

4.9 Összegzés

A kamrai repolarizációs heterogenitással kapcsolatos modellezéses vizsgálataim egyik célja az volt, hogy rámutassak, a szív különböző területein lévő patológiás elváltozások miként jelennek meg a testfelszínen, illetve testfelszíni mérések alapján levonható-e

megalapozott következtetés a szív belső (mezoszkopikus szintű) AP konfigurációjára vonatkozóan. Ezen kívül céljaim között szerepelt a kamrai heterogenitás szívütésenkénti változásainak modellezése, valamint a testfelszíni QRST integráltérképek nondipolaritási indexének – vagyis az AP diszperzió mérőszámának – érzékenységvizsgálata. Utóbbi az intramurális APD változtatásokra, a terjedési sebesség módosítására és véletlen zaj hozzáadására terjedt ki. A kísérletek lefolytatására egy jól ellenőrizhető, szív- és testmodellből álló, modellkörnyezetben került sor.

Első vizsgálataim (4.6. alfejezet) arra irányultak, hogy képet kapjak a szív különböző régióiban fellépő megnövekedett AP heterogenitás kimutathatóságáról. Ennek érdekében különféle AP modulációk (amplitúdó és időtartam változtatások) történtek a szív anterior, laterális, posterior és apikális (szívcsúcsi) területein. Miután meghatároztam az egyes szimulációkhoz tartozó NDI_{QRST} értékeket, világossá vált, hogy **az apikális rész kóros elváltozásai hatékonyan detektálhatók a testfelszínen, az egyéb régiók hasonló változtatásai azonban csak kis mértékben befolyásolják a nondipolaritást. A legmagasabb NDI_{QRST} értékek a szívcsúcsi AP modulációk, illetve infarktus szimulálása mellett adódtak.**

Az előbbiekből kiindulva kísérleteim második szakaszában (4.7. alfejezet) olyan apikális APD változtatásokat vettem alapul, melyek összhangban vannak az irodalomban fellelhető, valódi méréseken alapuló eredményekkel, legfőképpen Glukhov és mtsai., Zaniboni és mtsai., valamint Tereshchenko és mtsai. munkájával [165], [162], [143]. Ennek megfelelően 4 modell szimuláció elvégzésére került sor, különböző APD profilokkal. Ezek segítségével **a szívütésenkénti AP diszperzió egy lehetséges magyarázatát adtam meg, az egyes rétegekre vonatkozó APD alakulását független Gauss folyamatokként értelmezve**. Mind a 4 esethez meghatároztam a TG_{APD} értéket, mely Glukhov és mtsai. szerint az AP heterogenitás mértékével kapcsolatban szolgáltat információt, továbbá az NDI_{QRST}-t és a Tereshchenko és mtsai. által preferált SAI QRST-t. Megállapítottam, hogy **a különböző módszerek által szolgáltatott eredmények egymással tökéletes összhangban vannak**.

Az APD profilokkal kapcsolatos vizsgálataim eredményeképp arra a feltételezésre jutottam, hogy a TG_{APD} meghatározó a testfelszíni QRST integráltérképek nondipolaritásának alakulásában. Annak érdekében, hogy e feltételezés bizonyítást nyerjen, további vizsgálatokat végeztem, melyek során az intramurális APD változtatások, illetve a terjedési sebesség NDI_{QRST}-re gyakorolt hatását elemeztem. A két vizsgálat hasonló eredményre vezetett: a fiziológiás esetet reprezentáló referencia szimulációhoz (TG_{APD} = -15 mtu) tartozó nondipolaritási indexek csak nagyon kis tartományban változtak, és jól elkülönültek a patológiás esetekben kapott értékektől. A közbülső kóros esetek (TG_{APD} = -8 mtu, -4 mtu) részben átlapolódtak, a legnagyobb AP heterogenitású ciklus (TG_{APD} = 0 mtu) NDI_{QRST} értékei pedig messze felülmúlták az előbbiekét (lásd: 4-12. ábra és 4-13. ábra). Az eredmények alapján arra a következtetésre jutottam, hogy **a TG_{APD} határozza meg leginkább a QRST integráltérképek nondipolaritását; az intramurális változások, valamint a terjedési sebesség alig változtatnak az NDI_{QRST}-n.** Végül pedig 40, illetve 50 dB erősítésű Gauss fehérzaj integráltérképekhez való hozzáadásával vizsgáltam az NDI_{QRST} zajérzékenységét. Megállapítottam, hogy **az alacsonyabb erősítésű zaj lényegében**

nem befolyásolja a nondipolaritást, a normál és kóros esetek pedig még magasabb zajszint mellett is jól elkülönülnek (lásd: 4-15. ábra). Ez bizonyítja az NDI_{QRST} klinikai alkalmazhatóságát, hiszen diagnosztikai szempontból az alacsony zajérzékenység kulcsfontosságú.

Összességében elmondható, hogy bár az alkalmazott modellkörnyezet a valóságnak csupán leegyszerűsített mása (mind az anatómiai és vezetési tulajdonságokat, mind pedig az AP karakterisztikákat tekintve), a levont következtetések mindenképpen jelzésértékűek. Ennélfogva segíthetnek jobban megérteni a veszélyes aritmiák hátterében álló folyamatokat, illetve azok testfelszíni detektálhatóságát, hozzájárulva egy jövőbeli – a jelenlegieknél hatékonyabb – hirtelen szívhalál rizikóelemző rendszer kialakításához.

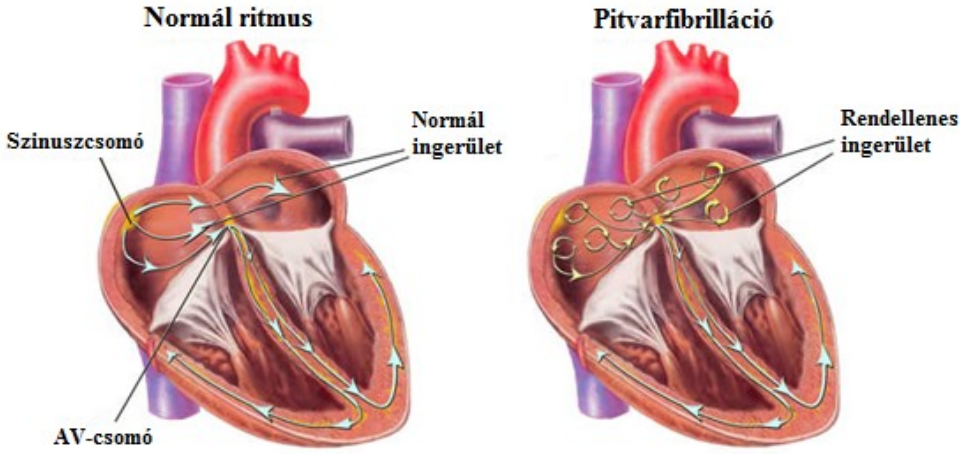
Jelen fejezethez a következő publikációim kapcsolódnak: [T2, T3, T4, T7, T10, T12, T14, T15, T16]. Megjegyzem, hogy a felsorolt közlemények egy részében a bemutatott NDI_{QRST} értékek némileg eltérnek, melynek oka, hogy a közlemények kiadása óta apróbb javítások történtek a testmodellben. Ezen módosítások azonban a levont következtetéseket nem befolyásolják.

5 PITVARFIBRILLÁCIÓ DETEKTÁLÁSA SZÍVRITMUS ALAPJÁN

Az előzőekben a veszélyes kamrai aritmiák (kamrai tachycardia, kamrafibrilláció) hátterében álló megnövekedett AP heterogenitás testfelszíni potenciáltérképek alapján történő kimutathatóságával foglalkoztam. A szívizomsejtek ilyen értelemben vett kóros inhomogenitása azonban nemcsak a szív kamrai területein fordulhat elő, hanem a pitvari részeken is. Utóbbi esetben kialakulhatnak úgynevezett pitvari aritmiák, melyekről korábban a 2.3.1. alfejezetben már érintőlegesen szó esett. Ebbe a csoportba tartozik a pitvarfibrilláció, melynek szívritmus alapján való detektálása jelentette kutatásom második témakörét.

5.1 A pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció (PF) egy pitvari szívritmus-rendellenesség, melyet teljesen rendszertelen aktiváció jellemez (5-1. ábra), ennek következtében a pitvari terület működése jelentősen romlik [167]. A pitvarfibrilláló páciensekre jellemző a gyakori szédülés és a terhelés közben jelentkező rossz közérzet, de a szívritmuszavar teljesen tünetmentes is lehet [168].



5-1. ábra: A normál ritmus és a pitvarfibrilláció esetében történő aktiváció [169].

Habár a pitvarfibrilláció a kamrafibrillációval ellentétben legtöbbször nem jelent közvetlen életveszélyt, jelentősége messze nem lebecsülendő. A Framingham-tanulmány alapján már több évtizede kimutatták, hogy a PF a stroke kialakulásának rizikóját hozzávetőlegesen megötszörözi, jellemzően az idősebb korosztályok körében [6], [170], [171]. Ennek oka, hogy ez a fajta aritmia jelentősen megnöveli a vérrögök kialakulásának esélyét, melyek az érrendszer különböző részein érelzáródást idézhetnek elő (embólia). Valójában tehát a PF által az embólia valószínűsége növekszik meg, mely a stroke-on túlmenően például tüdőembóliában is megnyilvánulhat [172]. Később bebizonyosodott, hogy PF jelenlétében a stroke sokkal súlyosabb következménnyel járhat, mint anélkül [7]. A stroke és a PF kapcsolatát több napjainkban megjelent

tanulmány is megerősítette [8], [9]. Ezen kívül a szóban forgó szívritmus-rendellenesség egyéb betegségekhez is hozzájárulhat, például a szívelégtelenséghez [173]. Az Amerikai Szív Szövetség pitvari fibrillációval kapcsolatos legújabb jelentése szerint a PF gyakori aritmia típus, továbbá az ebben szenvedő páciensek hozzávetőlegesen 1%-a 60 év alatti, vagyis ez ügyben inkább az idősebb korosztályok érintettek. Ugyanezen tanulmányban olvasható, hogy az Amerikai Egyesült Államokban évente több mint 467.000 PF diagnózissal kapcsolatos kórházi ápolás történik, és az aritmia közel 100.000 halálesethez járul hozzá [174]. Ebből következően ezen szívritmuszavarok hatékony detektálása és kezelése különösen fontos.

A pitvarfibrillációnak három fajtája különböztethető meg:

- Paroxizmális
- Perzisztens
- Permanens

A paroxizmális pitvarfibrilláció esetében a ritmuszavar hét napon belül megszűnik, míg a perzisztens változat ennél tovább fennáll. Permanens pitvarfibrillációról beszélünk akkor, ha a rendellenesség egy év alatt sem múlik el [174]. A paroxizmális pitvarfibrilláció könnyen átalakulhat perzisztenssé. Takahashi és mtsai. megfigyelték, hogy paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő pácienseik 25,3%-ánál a ritmuszavar az eggyel súlyosabb változattá fejlődött egy éven belül [175].

A pitvarfibrilláló páciens EKG görbéjén P hullámok nem láthatók, helyettük legfeljebb szabálytalan alakú, magas frekvenciájú, változó ütemű és amplitúdójú, úgynevezett fibrillációs hullámok figyelhetők meg. A nagyfrekvenciás pitvari aktivációk egy része a pitvarkamrai csomón átjutva elér a kamrákig, így rendszertelen ütemű, de jelalak szempontjából szabályos QRS komplexumok rajzolódhatnak ki az EKG jelen [174]. Az egészséges szívritmus és a pitvarfibrilláció sematikus EKG jelét mutatja az 5-2. ábra.

5-2. ábra: A normál szívritmus és a pitvarfibrilláció megjelenése az EKG jelen (sematikus ábrázolás) [176].

5.2 A pitvarfibrilláció detektálásának módszerei

A szabálytalan szívverés felismerésének kérdése az 1800-as évekbe nyúlik vissza, akkoriban leginkább a mitralis stenosis nevezetű betegséggel hozták kapcsolatba a

jelenséget [177]. Az első PF szívritmusról készült felvételt Marey publikálta 1863-ban, melyet saját készítésű mérőműszerével (úgynevezett szfigmográffal) rögzített [178]. 1909-ben – nem sokkal az elektrokardiográf megjelenését követően – Lewis elkészítette az első PF EKG regisztrátumot, ami új lendületet adott a PF kutatásának [179]. Az elmúlt évtizedekben többféle módszer alakult ki a szívritmuszavar felismerésére, melyek alapvetően a manuális és automatikus kategóriákba sorolhatók. A továbbiakban ezen eljárásokat foglalom össze.

Eddig számos tanulmány jelent meg a pitvarfibrilláció manuális detektálására vonatkozóan. Sudlow és mtsai. a pulzus kitapintásával próbálkoztak, melynek szenzitivitása (*Se*) és specificitása (*Sp*) rendre a következőképpen alakult: 75 évnél idősebb nők esetében 93% és 71%, 65-74 éves nők esetében 100% és 86%, 75 évnél idősebb férfiak esetében 95% és 71%, 65-74 éves férfiak esetében pedig 100% és 79% [180]. Somerville és mtsai. hasonló módszerekkel 100%-os szenzitivitást és 77%-os specificitást produkáltak [181]. Mant és mtsai. 12 elvezetéses EKG felvételek vizsgálatát végeztették el körzeti orvosokkal és gyakorló ápolókkal. A szenzitivitás és specificitás körzeti orvosok esetében rendre 79,8% és 91,6%, a gyakorló ápolók esetében pedig 77,1% és 85,1% volt [182].

A PF automatikus (számítógépes) detektálásának témájához kapcsolódó közleményekben is bővelkedik a szakirodalom. Xu és mtsai. öt jellemző paraméterből indultak ki, melyek alapján Bayes-féle osztályozóval próbálták eldönteni, hogy a bemenő adat szinuszritmust, pitvarfibrillációt vagy pedig pitvarlebegést reprezentál-e [183]. Petrucci és mtsai. két hisztogramot alkalmaztak, melyeket az RR távolságokból számoltak. Az egyik hisztogram egymást követő RR távolságok különbségeiből állt elő, a másik pedig az átlaghoz viszonyított normalizált szórásokból adódott. Ezekből eloszlásszélességeket számoltak a PF normál ritmustól való elkülönítése céljából [184]. Kikillus és mtsai. RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra szegmenseinek pontsűrűségét becsülték. Az egymást követő RR távolságok különbségeinek szórásából meghatároztak egy indikátort a pitvarfibrillációra vonatkozóan [185]. Thuraisingham wavelet módszerrel állította elő a szűrt EKG jelet a bemeneti jelből. Meghatározta az időfüggvény, illetve az egymást követő RR távolságok különbségeinek szórását és a Poincaré-ábrát jellemző ellipszist. Ezeket a paramétereket használta fel a PF kiszűrésére [186]. Shouldice és mtsai. az RR távolságokból tulajdonságvektorokat számoltak, majd Fischer-féle lineáris diszkrimináns módszert alkalmazva becsülték adott EKG szakaszokra vonatkozóan a PF előfordulásának valószínűségét [187]. Kikillus és mtsai. egy neurális háló alapú módszerrel próbálták detektálni a pitvarfibrillációt. Időtartományra, frekvenciatartományra és nemlineáris tartományra vonatkozóan 25 paramétert határoztak meg, melyekkel két neurális hálót alkalmazva próbálták meg eldönteni, hogy a bemeneti EKG jelen előfordul-e az aritmia [188]. Park és mtsai. egy hordozható EKG-monitorozó eszközhöz tervezett algoritmust fejlesztettek ki, mely telemedicinában is jól alkalmazható. A szívciklusok detektálását wavelet módszerrel végezték, majd az RR távolságokból Poincaré-ábrát rajzoltak. Meghatározták az átló körüli diszperziót (szóródást), majd a pontsokaságot egy klaszterező eljárással csoportokra bontották. A módszerrel 91,4%-os átlagos szenzitivitást és 92,9%-os átlagos specificitást értek el [15].

Akadnak olyan – néhány éve megjelent – tanulmányok is, melyek különböző PF-detektáló algoritmusok összehasonlításáról szólnak. Larburu és mtsai. 9 különböző eljárást vizsgáltak. Ezek között találhatók olyanok, melyek a pitvari fibrilláció felismerését pusztán RR távolságok (vagyis szívritmus) alapján végzik; melyek az RR távolságok mellett a P hullám hiányát is figyelembe veszik; valamint egy olyan módszer is, mely kizárólag a P hullám hiányát vizsgálja. A legjobb *Se* és *Sp* értékek rendre 97,64%-nak és 96,08%-nak adódtak, melyek nem ugyanazon módszertől származnak. A két algoritmusban azonban közös, hogy mindkettő csupán az RR távolságok alapján dönt [189]. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy azok a PF-detektáló módszerek, melyek kizárólag a szívritmust veszik figyelembe, nemcsak egyszerűbbek (a hullámparaméterek elemzésének szükségtelensége miatt), hanem hatékonyabbak is a P hullám jelenlétét (is) vizsgálóknál. Egy másik példa különféle eljárások összehasonlítására Langley és mtsai. munkája, mely 3 (RR távolságokon alapuló) PF-detektáló algoritmus hatékonyságát elemzi, két különböző EKG adatbázis felhasználásával. Ebben az esetben a legjobb *Se* és *Sp* rendre 95,2% és 93,4%, melyek ugyanazon módszer és adatbázis alkalmazása mellett adódtak [190].

5.3 Célkitűzés

Az előzőekből jól látszik, hogy a PF az idősebb korosztályok körében gyakori szívritmus-rendellenesség, mely súlyos következményekkel járhat. Ráadásul ez a fajta aritmia gyakran tünetmentes (paroxizmális eset), ami jelentősen megnehezíti a betegség (ezáltal a megnövekedett stroke rizikó) felismerését, késleltetve a szükséges terápiát. Egy népegészségügyileg ilyen fontos kérdésben mérnöki szemszögből nézve nagy szerepet játszik a PF felismerésére irányuló informatikai infrastruktúra, melynek kulcseleme egy hatékony detektáló algoritmus. Ennélfogva kellő figyelmet kell fordítani a már meglévő eljárások csiszolására, valamint a korábbiakat túlteljesítő új módszerek kifejlesztésére. Ennek kapcsán, napjaink mobil technológiájának rohamos fejlődése miatt ma már nem elegendő az orvosi számítógépes rendszerekre gondolni, az okostelefonok elterjedésével ugyanis egyre növekvő informatikai kapacitás kerül az átlagember kezébe. Ennek PF-detektálásban való felhasználásával kapcsolatban jelent meg a közelmúltban egy közlemény, mely azt sugallja, hogy a szóban forgó szívritmuszavar felismerésében a mobil technológia új távlatokat nyithat [10]. Manapság már léteznek olyan mobil EKG-alapú rendszerek, melyek képesek a PF detektálására. Ezek közül az egyik legismertebb az AliveCor nevezetű, melynek PF-detektora egy friss tanulmány szerint 98,5%-os *Se* és 91,4%-os *Sp* értékeket produkált [191].

A PF szívritmus alapján történő detektálásával kapcsolatos kutatásom célja egy olyan EKG-feldolgozó szoftvermodul megtervezése, implementálása és tesztelése volt, melynek központi eleme egy, az irodalomban fellelhető módszereknél hatékonyabb, kizárólag RR távolságok vizsgálatán alapuló PF-detektáló algoritmus. A szakirodalomra támaszkodva Park és mtsai. munkájából indultam ki, melynek előnye a szívritmus elemzésének újfajta megközelítése (RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra klaszteranalízise), hátránya pedig a viszonylag alacsony szenzitivitás és specificitás. A

feladat megoldása során próbáltam különösen ügyelni arra, hogy a döntési kritériumot pontosan definiáljam, illetve a módszert referencia adatbázisokon alaposan teszteljem, ugyanis véleményem szerint a kiindulásként szolgáló munka ezeken a pontokon hiányosságokat tartalmazott [15].

5.4 A pitvarfibrilláció-detektáló szoftvermodul bemutatása

Jelen alfejezetben bemutatásra kerül a PF-detektáló szoftvermodul, mely alapelvét tekintve Park és mtsai. algoritmusára épít, így kiválóan alkalmazható az otthoni monitorozásban [15]. Jelentős különbség azonban, hogy más szívciklus-detektálási és klaszterezési eljárást, valamint eltérő döntési szabályt alkalmaz, melyek segítségével hatékonyság tekintetében az elvégzett tesztek alapján felülmúlja elődjét. Az implementálást és tesztelést elsőként MATLAB környezetben végeztem, ezt követően pedig elkészítettem a program Java nyelvű változatát is annak érdekében, hogy alkalmassá tegyem mobil – elsősorban Android – alkalmazásokba való beépítésre.

Mivel az algoritmus kizárólag RR távolságok alapján dönt a pitvarfibrillációról, bármilyen pulzusmérő eszközzel kombinálható, mely kimenetként ütésről ütésre vonatkozó szívritmus adatokat szolgáltat. Ugyanakkor, feltételezve az EKG-alapú kiértékelést, jónak láttam a programot egy hatékony zajszűrő és szívciklus-detektáló almodullal is ellátni. Ezek segítségével bármely klasszikus (valamint a legtöbb egyéb) EKG elvezetés nyers jele felhasználható bemenetként, illetve több csatorna rendelkezésre állása esetén mindegyik jel figyelembe vehető a pontosság növelése érdekében. A szoftvermodul a következő almodulokból épül fel:

1. Szűrő almodul
2. Szívciklus-detektáló almodul
3. Poincaré-ábrát meghatározó almodul
4. Klaszterelemző almodul
5. Döntési almodul
6. Vezérlő almodul

A továbbiakban az egyes almodulok bemutatása következik külön alfejezetekben.

5.4.1 Szűrő almodul

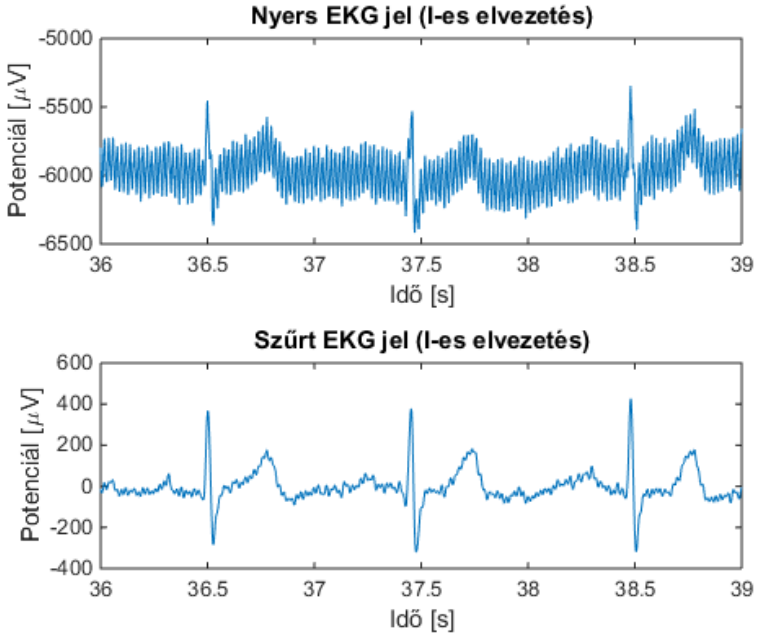
A szűrő almodul felelős az EKG jel zajszűréséért. Ezen funkció azért különösen fontos, mert a cél nem feltétlenül klinikai EKG regisztrátumok kiértékelése, melyek jellemzően jó minőségűek. Abban az esetben például, ha otthoni monitorozásra alkalmas egyszerűbb EKG mérőeszközök felvételeire támaszkodunk, az esetleges rosszabb jelminőségre is fel kell készülnünk, mely egyrészt a mérőműszer pontatlanságából, másrészt az alany gyakorlatlanságából ered. A feladat tehát az EKG jel minőségének javítása a különféle zajok minimalizálásával.

Mivel az EKG jelfeldolgozásban tipikusan a Butterworth típusú szűrőket részesítik előnyben [192], az almodul is ilyen szűrőkkel dolgozik, egész pontosan a következőkkel:

1. Negyedrendű, 1 Hz vágási frekvenciájú felüláteresztő szűrő (az alapvonal-ingadozás csökkentése érdekében)

2. Ötödrendű, 40 Hz vágási frekvenciájú aluláteresztő szűrő (a magasabb frekvenciájú zajok kiküszöbölése érdekében)

A program mindkét szűrést kétirányban hajtja végre, így nem történik fáziseltolódás [193]. A szűrő teljesítményét demonstrálja az 5-3. ábra.



5-3. ábra: Erős 50 Hz-es hálózati zajjal és alapvonal-ingadozással terhelt nyers EKG jel (fent), illetve annak szűrt változata (lent).

5.4.2 Szívciklus-detektáló almodul

A zajszűrési műveletek elvégzése után a jelfeldolgozás következő lépése a szívciklusok beazonosítása. Mivel az EKG hullámok legszignifikánsabb együttese a kamrai aktiváció során kirajzolódó úgynevezett QRS komplexum, az egyes szívciklusokat általában ezzel a – jellemzően nagy amplitúdójú – jelkomponenssel szokás azonosítani, ahogyan azt már a 2.5. alfejezetben is említettem (QRS-detektálás). A QRS-detektálás jelen esetben azt a célt szolgálja, hogy az egymást követő QRS-ek közötti távolságok (RR távolságok) meghatározhatók legyenek.

A QRS-detektálás témaköréhez kapcsolódóan számos példát találhatunk a szakirodalomban [194], [195], [196]. Egy különösen hatékony – valós idejű feldolgozást is lehetővé tevő – módszer az úgynevezett kombinált adaptív küszöbön alapuló eljárás, melyet Ivaylo I. Christov fejlesztett ki 2004-ben [197]. Az algoritmus effektivitását jól mutatja a 99,69%-os szenzitivitás és 99,65%-os specificitás, melyek a nemzetközileg elismert MIT-BIH aritmia adatbázis regisztrátumain való tesztelések eredményeiből adódtak [198]. Mivel a szívciklus-detektáló almodult ezen algoritmus implementációja képezi, a továbbiakban bemutatom a módszer lényegét.

Az algoritmus első lépéseként egy komplex elvezetést kell számítani, mégpedig az alábbi egyenletnek megfelelő módon:

$$\mathbf{y}(i) = \frac{1}{L}\sum_{j=1}^{L}\left|\mathbf{x}_j(i+1) - \mathbf{x}_j(i-1)\right| \tag{5.1}$$

ahol L az elvezetések száma, $\mathbf{x}_j$ a j. elvezetés EKG jelét tartalmazó vektor és $\mathbf{y}(i)$ a komplex elvezetés értéke az i. időpillanatban. Lényegében tehát az átlagos abszolút derivált jel kerül meghatározásra, melyhez minden elvezetés hozzájárul, a pontosság növelése érdekében. Ezt követően három küszöbértéket kell kiszámítani.

Az adaptív meredekségi küszöb (m) értéke a jel első 5 másodpercében $m = 0{,}6 \cdot \max(\mathbf{y})$. Egy 5 elemű **mm** puffer ekkor a következőképpen van beállítva: $\mathbf{mm} = [m_1, m_2, m_3, m_4, m_5]$, ahol az $m_1, m_2, ..., m_5$ értékek megegyeznek m értékével. A QRS-detektálást követő 200 ms hosszú szakasz során nincs újabb detektálás, ezalatt egy új m_5 érték kerül kiszámításra a $new_m_5 = 0{,}6 \cdot \max(\mathbf{y})$ képletnek megfelelően. A new_m_5 értéke egészen nagy lehet, amennyiben korai kamrai aktiváció, vagy artefaktum (műtermék) jelentkezik, ennélfogva $new_m_5 > 1{,}5 \cdot m_5$ esetén az érték $new_m_5 = 1{,}1 \cdot m_5$-re korlátozódik. Az **mm** puffer a legrégebbi komponens kivételével frissül ($m_5 = new_m_5$), és m értéke a puffer átlaga lesz. A legutóbbi QRS-detektálást követő 200-1200 ms-os intervallumon m értéke csökken, 1200 ms-nál elérve a frissített érték 60%-át.

Az adaptív integráló küszöb (f) feladata a kombinált küszöb növelése magas zajszint esetén, ily módon védve nem valódi QRS komplexumok detektálása ellen. f értéke kezdetben $\mathbf{y}$ első 350 ms-ának átlagával egyezik meg. Minden egyes vizsgált minta esetén f az alábbi képletnek megfelelően frissül:

$$f = f + \frac{\max\left(\mathbf{y}_{u_50}\right) - \max\left(\mathbf{y}_{e_50}\right)}{150} \tag{5.2}$$

ahol $\mathbf{y}_{u_50}$ $\mathbf{y}$ legutóbbi 350 ms-os szakaszának utolsó 50 ms-át, $\mathbf{y}_{e_50}$ pedig első 50 ms-át tartalmazza [197].

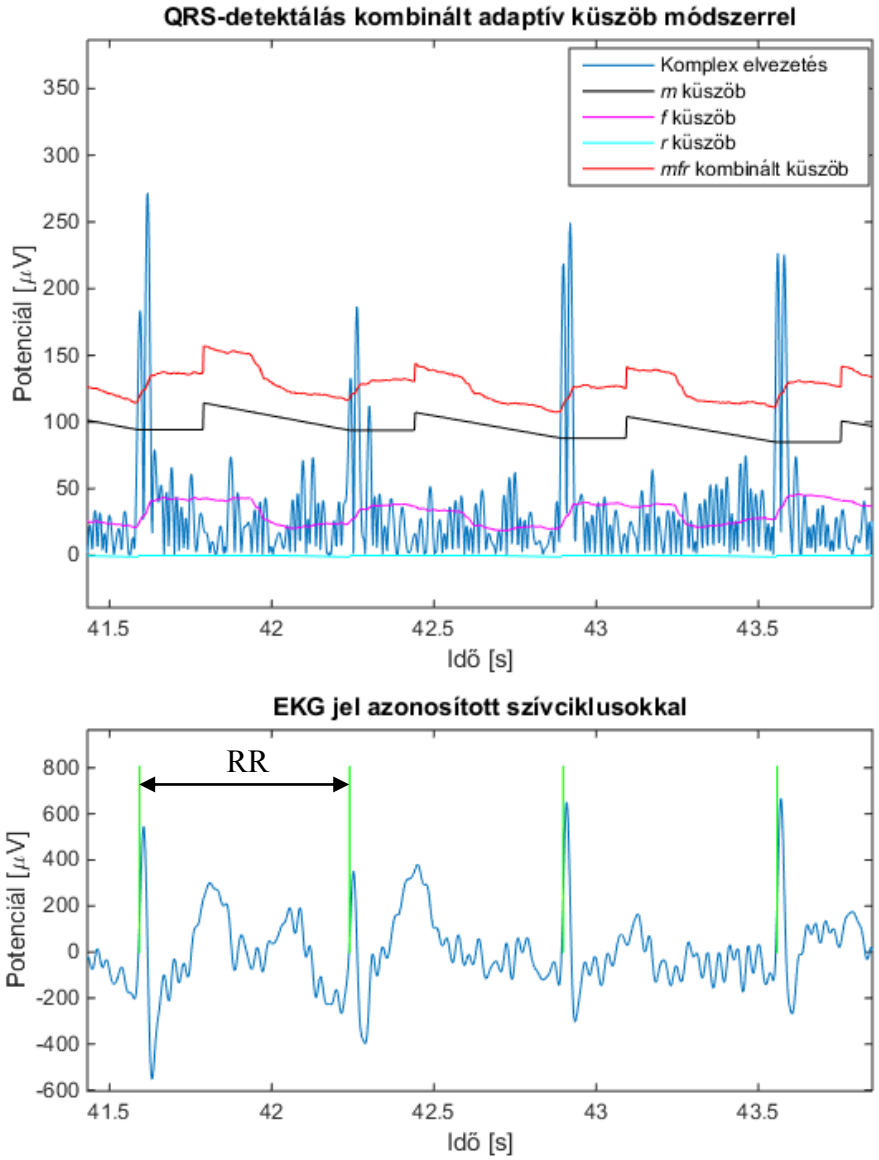
A szívciklus-várhatósági küszöb (r) hivatott kezelni az olyan eseteket, amikor egy normál amplitúdójú QRS komplexumot egy nagyon kis amplitúdójú QRS követ. Tehát míg az integráló küszöb nem valódi ütések detektálása ellen véd, a szívciklus-várhatósági küszöb valódi QRS-ek kihagyását próbálja elkerülni. Egy puffer tárolja az utolsó 5 RR távolságot minden egyes szívciklus-detektálás esetén. A legutóbb észlelt QRS-től az átlagos RR távolság kétharmadáig r értéke 0. Az átlagos RR távolság utolsó harmadában r 1,4-szer lassabban csökken, mint az előzőekben tárgyalt m meredekségi küszöb. Az átlagos RR távolságot követően r értéke nem változik.

A kombinált adaptív küszöb nem más, mint a meredekségi, integráló és szívciklus-várhatósági küszöbök összege: $mfr = m + f + r$. Az $\mathbf{y}$ komplex elvezetést tekintve az i. időpillanatban akkor történik QRS-detektálás, ha a következő teljesül: $\mathbf{y}(i) \geq mfr$, vagyis ha a jel eléri az mfr kombinált adaptív küszöböt [197].

A szívciklus-detektálás elvégzése után a program minden egyes detektált QRS komplexum esetében megkeresi az úgynevezett bázispontot (pontosabban annak helyét), mely a hullámcsoport legmeredekebb pontjaként a szívciklus időbeli előfordulását megfelelő pontossággal azonosítja [199]. A pontosság maximalizálása érdekében a meghatározott bázispont helyek 10 ms-os környezetében a program további finomhangolási kísérletet tesz, kiszámítva az egyes szívciklusoknak a különböző bázispont-megválasztások melletti korrelációit az átlagolt szívciklussal. Az egyes

szívciklusokat tekintve a legnagyobb korrelációt eredményező „bázispontjelölt” jelenti a végeredményt.

Az 5-4. ábra a komplex elvezetés és a kombinált adaptív küszöb időbeli alakulására, illetve a meghatározott bázispontokra mutat példát.



5-4. ábra: Az *m*, *f* és *r* küszöbök, illetve az *mfr* kombinált küszöb időbeli alakulásának grafikonja a komplex elvezetésre rajzolva (fent), valamint az ugyanazon szakaszra vonatkozó EKG jel a detektált bázispontokkal (lent). Függőleges, zöld vonalak jelölik a bázispontokat, melyek a szívciklusok időbeli azonosításául szolgálnak. Az ábra alsó részén jelölve látható az első két QRS közötti (RR) távolság.

A fenti ábrán jól látszik annak előnye, hogy az EKG jel helyett a derivált alapján történik a szívciklusok detektálása. Könnyen előfordulhat ugyanis olyan szituáció, hogy a QRS amplitúdóját meghaladja az azt követő T hullám, ahogyan az az ábra alsó részén látható, közvetlenül a 42. másodpercet követően. Mivel azonban a T hullám sokkal kevésbé meredek, a QRS komplexumhoz képest a derivált jelen alig észrevehető.

5.4.3 Poincaré-ábrát meghatározó almodul

A Poincaré-ábrát meghatározó almodul első feladata a szívciklusok – vagyis az előzőleg detektált QRS bázispontok – közötti távolságok (RR távolságok) meghatározása ezredmásodpercben. Az RR távolságoknak a program szempontjából óriási jelentősége van, hiszen alapvetően ezek alapján történik a PF detektálása. Jelen alkalmazáson túlmenően az RR távolságok ismeretében számos egyéb fontos paraméter is kiszámítható, mint például a páciens szívfrekvenciája (ütés/másodpercben) és annak variabilitása [146].

Az RR távolságok ábrázolása többféle módon is lehetséges attól függően, hogy mi képezi az adott vizsgálat célját. Az időbeliséget szem előtt tartva történhet egyetlen görbe formájában, a szívciklusok időrendjében. Egy másik lehetőség az úgynevezett Poincaré-ábra kirajzolása, mellyel lehetővé válik a különféle RR távolság-mintázatok szemléltetése. Mivel a fejlesztett PF-detektáló programcsomag ezen utóbbi reprezentáción alapul, az almodul legfőbb feladata a Poincaré-ábra meghatározása, és az azt alkotó pontsokaság szóródásának kiszámítása. A továbbiakban ezeket a műveleteket fejtem ki bővebben.

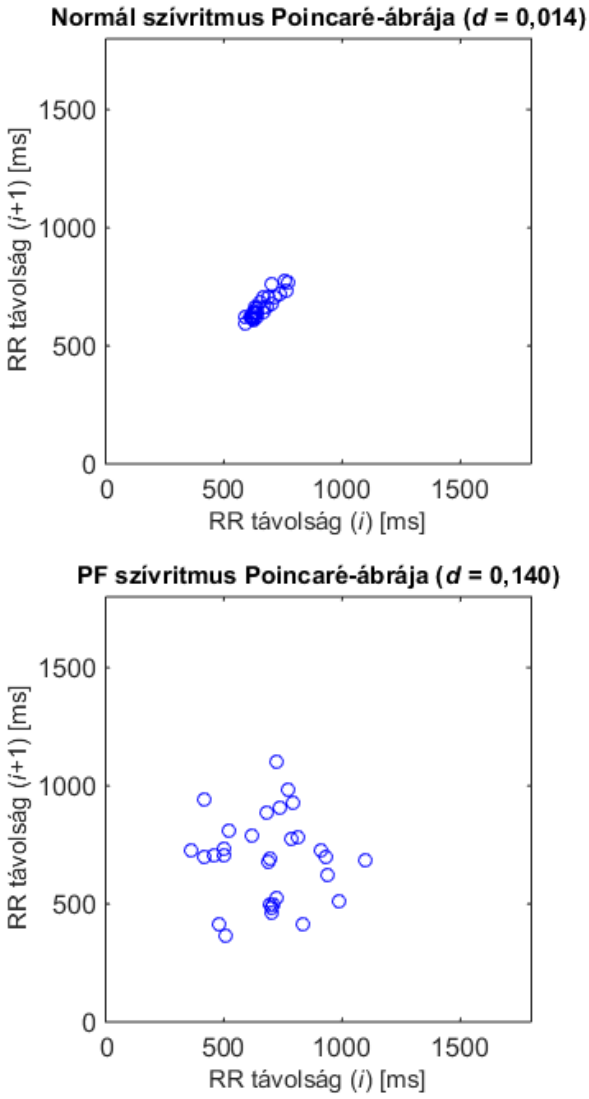
Legyenek $t_1, t_2, ..., t_{n-1}, t_n \in \mathbb{Q}$ egymást követő RR távolságok. Ekkor a Poincaré-ábra a következőképpen definiálható:

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} t_1 & t_2 \\ t_2 & t_3 \\ \dots & \dots \\ t_{n-1} & t_n \end{pmatrix} \tag{5.3}$$

ahol **P** egy sora a Poincaré-ábra adott pontjának vízszintes (1. oszlop) és függőleges (2. oszlop) koordinátáit jelölik. Az ábrához felhasznált RR távolságok számát n = 31-nek választottam meg, vagyis összesen 30 (n – 1) db elemet tartalmaz a pontsokaság. Az egyik fontos kapcsolódó paraméter az átló körüli szóródás vagy diszperzió (d), mely Park és mtsai. nyomán az (5.4) egyenlet alapján határozható meg [15]:

$$d = \frac{\sqrt{\frac{1}{2(n-1)}\sum_{i=1}^{n-1}\left(t_i - t_{i+1}\right)^2 - \left[\frac{1}{\sqrt{2}(n-1)}\sum_{i=1}^{n-1}\left|t_i - t_{i+1}\right|\right]^2}}{\frac{1}{2(n-1)}\left(-t_1 - t_n + 2\sum_{i=1}^{n-1} t_i\right)}. \tag{5.4}$$

Az 5-5. ábra egy normál és egy pitvarfibrillációs esetre vonatkozó Poincaré-ábrára mutat példát. A szóródási értékek alapján megállapítható, hogy utóbbi esetben a diszperzió nagyságrendekkel meghaladja az előbbi eset szóródását. A szignifikáns különbség a két pontsokaságot elnézve is szembeötlő: míg az ábra felső részén az RR távolságok az átló köré tömörülnek, addig alatta sokkal nagyobb területen, szabálytalanul oszlanak el.



5-5. ábra: Egy normál (fent) és egy pitvarfibrillációs (lent) szívritmushoz tartozó Poincaré-ábra. A zárójelben lévő *d* paraméter az átló körüli diszperzió értékét mutatja. Mindkét diagram 30 pontot tartalmaz (a 31 felhasznált RR távolság alapján).

A fenti ábra azt sugallja, hogy a pitvari fibrilláció és a PF nélküli szívritmus pusztán az átló körüli szóródás alapján hatékonyan megkülönböztethető. Bár a diszperzió fontos paraméter, a PF-detektálás során nem érdemes kizárólag erre támaszkodni, ugyanis előfordulhatnak egyéb (nem PF) szívritmus-rendellenességek is, melyek magas szóródást produkálhatnak. Ezekre azonban jellemző, hogy a Poincaré-ábra pontjai nem teljesen szabálytalanul oszlanak el, hanem viszonylag jól elkülöníthető csoportokat alkotnak. Annak eldöntésére, hogy találhatók-e jól definiált csoportok, a klaszterelemző almodul hivatott, melyet a továbbiakban ismertetek.

5.4.4 Klaszterelemző almodul

A klaszteranalízis vagy klaszterezés objektumok egy halmazának csoportosítása oly módon, hogy az ugyanazon csoportba (klaszterbe) tartozó objektumok egymáshoz sokkal inkább hasonlítsanak, mint a más csoportokba tartozó objektumokhoz. A klaszteranalízis az adatbányászat egyik fő feladata, de ezen kívül számos más területen

is alkalmazzák adatelemzés céljából: például gépi tanulás, alakfelismerés, képfeldolgozás vagy egészségügyi informatikai alkalmazások esetén [200].

Bár számos különböző klaszterező eljárás létezik, az egyik leggyakoribb a k-means nevezetű módszer. A módszer alapelve, hogy egy pontsokaság esetén minden egyes pontot abba a csoportba sorol, melynek középpontja az adott ponthoz legközelebb esik [201]. Ezen eljáráson alapul a klaszterelemző almodul, melynek célja, hogy az EKG jel alapján meghatározott RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra csoportjainak számára vonatkozóan jó becslést adjon. Ennek segítségével válik eldönthetővé, hogy az ábrát alkotó pontsokaság tartalmaz-e elkülöníthető részeket, mely információ nagyban hozzájárul a hatékony PF-detektáláshoz, az előző alfejezetben már említett módon. Az almodul kizárólag magas diszperzió ($d > 0{,}06$) esetén kerül meghívásra, mivel alacsony szóródás esetében PF nem feltételezhető. A következőkben a klaszterelemzés menetét mutatom be részletesebben.

A k-means alapú klaszterezés hátránya, hogy alkalmazásakor ismerni kell a csoportok számát, mivel az algoritmus csak előre definiált számú klaszterre oszthatja a pontsokaságot. A klaszterező almodul legfőbb feladata azonban épp a csoportok számának meghatározása. Ebben az úgynevezett sziluett érték nyújt segítséget, mely minden egyes pontra vonatkozóan megadja, hogy az adott pont mennyire „hasonlít” a saját csoportjában levőkhöz, a többi klaszter pontjaihoz viszonyítva. A sziluett érték számítása a következő képlet alapján történik:

$$\mathbf{s}(i) = \frac{\min\left(\mathbf{B}_i\right) - \mathbf{a}\left(i\right)}{\max\left[\mathbf{a}\left(i\right), \min\left(\mathbf{B}_i\right)\right]} \tag{5.5}$$

ahol $\mathbf{a}(i)$ az i. pont és a vele egy csoportba tartozó pontok közti távolságok átlaga, $\mathbf{B}_i$ az i. pont és a más csoportokba tartozó pontok közti távolságok átlaga csoportonként és $\mathbf{s}(i)$ az i. pontra vonatkozó sziluett érték, mely mindig -1 és +1 közé esik [202].

A sziluett érték a klaszterek számának meghatározásában a következőképpen nyújt segítséget: minél inkább beleillik egy adott pont saját csoportjába, illetve minél kevésbé illik bele más csoportokba, a hozzá tartozó sziluett érték annál nagyobb lesz, vagyis annál közelebb kerül a +1-es felső korláthoz. Ellenkező esetben, amennyiben a pont rosszul illeszkedik csoportjába vagy más csoport(ok)ba is hasonlóképpen illeszkedne, sziluett értéke az előzőekhez képest lényegesen kisebb lesz. Ebből adódóan, a sokaság pontjaihoz tartozó sziluett értékek átlagát kiszámolva jó mérőszámot kaphatunk arra vonatkozóan, hogy az egyes klaszterek mennyire jól definiáltak.

A fejlesztett klaszterező eljárás esetében a lehetséges csoportszám legfeljebb 10, mivel a PF-detektálási feladat szempontjából a 30 pontból álló pontsokaság további csoportokra bontása nem indokolt. Az algoritmus annak eldöntésére, hogy egy adott ponthalmaz esetén 1-től 10-ig melyik az optimális csoportszám, 9 iterációt hajt végre: 2-től 1-es lépésközzel növelve 10-ig állítja be az iterációnkénti csoportszámot, és mind a 9 esetre elvégzi a k-means klaszterezést, illetve kiszámolja a csoportosításhoz tartozó átlagos sziluett értéket. Ezután meghatározza a 9 átlagos sziluett érték maximumát, és azt vizsgálja. Amennyiben ez az érték 0,85-nál kisebb, az algoritmus a csoportokat rosszul definiáltnak ítéli és a klaszterek számát 1-re állítja, tehát egyetlen nagy csoportot

képez. Ellenkező esetben pedig az a csoportszám lesz a végeredmény, mely az átlagos sziluett értékek maximumát produkálta.

A k-means eljárás működéséből kifolyólag azonban egy adott csoportszámra vonatkozó klaszterezés futtatásonként különböző eredményeket szolgáltathat a csoportok középpontjainak kezdeti véletlenszerű megválasztása miatt. Ezért az előbbi bekezdésben foglaltak úgy értendők, hogy mind a 9 iterációt elegendően sokszor – konkrétan 100-szor – végzi el az algoritmus, és az így kapott 9 darab 100 elemből álló (átlagos sziluett értékeket tartalmazó) adatsorból 9 várható értéket számít. Végül ezt követően történik csak meg a csoportszám becslése a 0,85-os döntési küszöb alkalmazásával.

Az alábbiakban az algoritmus pszeudokódja látható.

```
1  függvény klaszterezés(P) {P: Poincaré-ábra pontjait tartalmazó mátrix
2                            (30 × 2)}
3  m := 30 {P pontjainak száma}
4  p := 100 {klaszterezés iterációinak száma}
5  q := 10 {maximális csoportszám}
6
7  k := 1 {optimális csoportszám}
8  u inicializálása 1-esekkel {optimális klaszterezés, alapértelmezés
9                              szerint egy csoporttal (m × 1)}
10 S inicializálása 0-kkal {átlagos sziluett értékek mátrixa (p × q-1)}
11 C inicializálása 0-kkal {klaszterezések eredményének 3D tömbje
12                         (p × q-1 × m), mely a 30 db pont
13                         klaszterazonosítóját tartalmazza}
14
15 ciklus i := 1-től p-ig
16     ciklus j := 1-től q-1-ig
17         C[i,j] := k_means(P, j+1) {k-means klaszterezés elvégzése, j+1 db
18                                   csoportot feltételezve}
19         S[i,j] := átlag(sziluett(P, C[i,j])) {az előbbi klaszterezéshez
20                                              tartozó átlagos sziluett
21                                              érték meghatározása}
22     ciklus vége
23 ciklus vége
24
25 s := átlag(S, 1) {S átlagolása az 1. dimenzió mentén, így előáll a 9
26                 csoportszámhoz tartozó sziluett értékek várható
27                 értéke, csoportszámonként}
28 ha max(s) >= 0.85
29     k := <a max(s)-hez tartozó csoportszám>
30     u := <a k-hoz tartozó 100 db klaszterezés közül a legmagasabb
31          sziluett értékű klaszterezés (C-n belül)>
32 elágazás vége
33
34 visszatérés k-val és u-val
```

A Mellékletekben látható néhány példa, mely a klaszterező almodul hatékonyságát demonstrálja különböző esetekben. A 9-3. ábra egy olyan szituációt mutat be, ahol egy kamrai extraszisztolé okozta szívritmus-ingadozás hatására két pont meglehetősen távolra esik a többihez képest. Ebből következően a szóródás elég magas lesz ahhoz, hogy értelmet nyerjen a klaszterelemzés, melynek során az átlagos sziluett függvény maximuma 0,85-nál nagyobbnak (szinte 1-nek) adódik. Emiatt a hozzá tartozó hármas csoportosítást jelöli a program optimálisnak.

A 9-4. ábra egy bigeminiás esetet reprezentál, mely annyit jelent, hogy a normál ütések és az extraszisztolék közvetlenül egymás után, váltakozva fordulnak elő [203]. Bár szívritmuszavarról beszélünk, a jelenségnek szemmel láthatólag semmi köze sincs a pitvarfibrillációhoz, ugyanis a kamrai aktiváció üteme egyáltalán nem rendszertelen. Ráadásul, a magasabb amplitúdójú normál QRS komplexumokat jól kivehető P hullám előzi meg, szisztematikusan. A konzekvens szívritmus-ingadozás eredménye ezúttal 4 jól definiált csoport képződése a Poincaré-ábrán, melyeket az előbbi bekezdésben leírtakhoz hasonlóan az algoritmus sikerrel detektál, 0,9-es maximális átlagos sziluett érték mellett.

Az utolsó példa egy pitvarfibrillációs jelszakaszra vonatkozik (9-5. ábra), melynek Poincaré-ábráját tekintve a pontok nem alkotnak az előzőekhez hasonló jól meghatározott csoportokat. A számítógép nyelvére ez a jelenség úgy képeződik le, hogy a különböző klaszterszámokhoz tartozó átlagos sziluett értékek maximuma messze alulmúlja a 0,85-os döntési küszöböt. Ennek következményeképp a program egyik csoportosítást sem tekinti optimálisnak, és a pontokat egyetlen – rosszul definiált – klaszterbe sorolja.

Ezekből az eredményekből jól látszik, hogy a kifejlesztett algoritmus képes megbirkózni a rábízott feladattal. Elmondható tehát, hogy a klaszterelemző almodul a feladat szempontjából jó becslést ad a Poincaré-ábrán megjelenő pontsokaság csoportjainak számára vonatkozóan, mely a PF-detektálás szempontjából kulcsfontosságú paraméter.

5.4.5 Döntési almodul

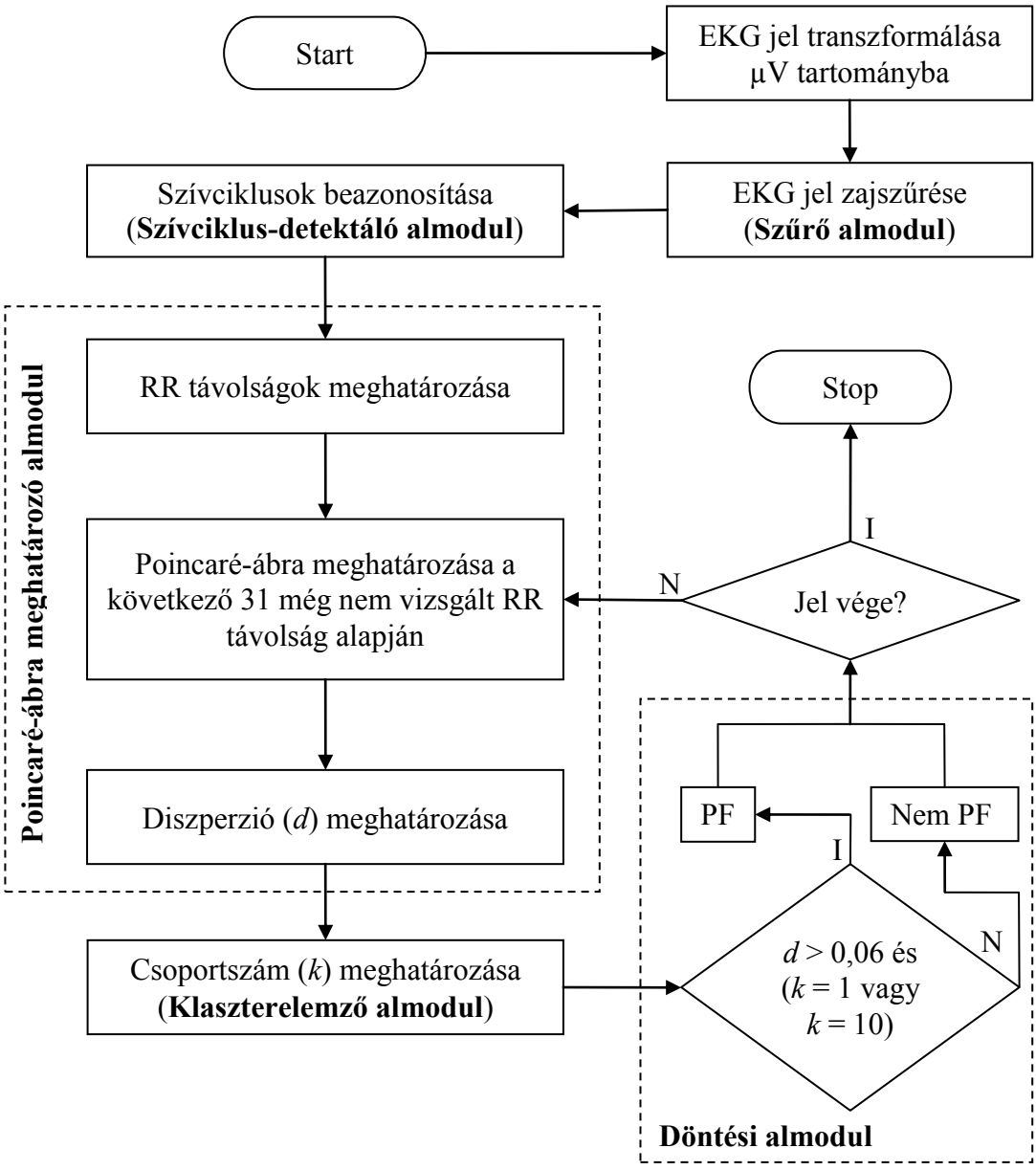
A döntési almodul mindössze a PF detektálásának döntési kritériumát tartalmazza, mely a Poincaré-ábra diszperziója és klasztereinek száma alapján a következő:

$$D_{\mathrm{PF}} = \begin{cases} \textit{igaz} & \text{ha } d > 0,06 \text{ és } (k = 1 \text{ vagy } k = 10) \\ \textit{hamis} & \text{egyébként} \end{cases} \tag{5.6}$$

ahol d a Poincaré-ábra diszperziója, k a detektált csoportok száma és D_{PF} a PF-detektálást reprezentáló logikai érték (*igaz*: van PF, *hamis*: nincs PF). Vagyis PF detektálása akkor és csak akkor történik, ha a Poincaré-ábra pontjainak szóródása a 0,06-os küszöbértéket meghaladja és a meghatározott csoportszám 1 vagy 10. A döntési kritérium megállapítása empirikus úton történt.

5.4.6 Vezérlő almodul

A vezérlő almodul feladata egyrészt az előbbiekben bemutatott almodulok rendszerbe foglalása, azok megfelelő sorrendben történő meghívása, másrészt interfész biztosítása a szoftvermodulhoz. A PF-detektálás elvégzéséhez tehát elegendő ennek futtatása, az EKG jel, a mintavételi frekvencia, valamint egy erősítési tényező bemenő argumentumként való megadásával. Utóbbi paraméter szerepe a jel transzformálása µV amplitúdó tartományba. Az alábbiakban az almodul folyamatábrája látható.



5-6. ábra: A Vezérlő almodul folyamatábrája (a pitvari fibrilláció detektálásának menete a kapcsolódó almodulokkal).

Az almodul tehát oly módon végzi a feldolgozást, hogy az RR távolságok meghatározásával bezárólag a teljes EKG jelet figyelembe veszi. Ezt követően a Poincaré-ábrák meghatározása és feldolgozása azonban már szakaszonként történik, oly módon, hogy minden egyes szakaszban 31 RR távolságot tekint a program, vagyis 30 pontból álló Poincaré-ábrákat analizál. Így a pitvari fibrillációról való döntés is ezen szakaszonként születik.

5.5 A pitvarfibrilláció-detektáló szoftvermodul tesztelése

Jelen alfejezet témája az előbbiekben bemutatott PF-detektáló algoritmus tesztelésének eszközei és menete, illetve az elért eredmények.

5.5.1 A tesztelés eszközei és menete

A kifejlesztett módszert három különböző lépésben teszteltem, melyekhez a következő adathalmazok tartoznak:

1. PhysioNet MIT-BIH pitvarfibrillációs EKG adatbázis
2. PhysioNet hosszú távú pitvarfibrillációs adatbázis és az MIT-BIH normál szinuszritmus adatbázis (szintén EKG)
3. Egy kereskedelmi forgalomban kapható pulzusmérő öv orvosilag validált beteganyagról készült felvételei

Ezek közül az első kettő a nemzetközileg elismert, szabad hozzáférésű PhysioNet archívum része, mely különféle – normál és kóros eseteket egyaránt tartalmazó – fiziológiai jelek gyűjteménye. Az egészséges és patológiás szakaszok elkülönítését orvosok által készített annotáció segíti, lehetővé téve a különféle diagnosztikai algoritmusok validálását [204]. A harmadik pont pedig saját kezűleg végzett szívritmus mérésekre utal, melyről bővebben az 5.5.4. alfejezetben lesz szó.

Az alkalmazott hatékonysági mutatók egyrészt a korábban már említett szenzitivitás (*Se*) és specificitás (*Sp*), másrészt a pozitív és negatív predikciós értékek (rendre *PPV* és *NPV*). Ezek a mennyiségek az alábbi egyenletek által definiáltak:

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \cdot 100\% \tag{5.7}$$

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \cdot 100\% \tag{5.8}$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \cdot 100\% \tag{5.9}$$

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} \cdot 100\% \tag{5.10}$$

ahol *TP* a helyesen pozitívnak (azaz pitvarfibrillációnak), *TN* a helyesen negatívnak (azaz nem pitvarfibrillációnak), *FP* a tévesen pozitívnak, *FN* pedig a tévesen negatívnak minősített esetek számát jelöli [205], [206].

Az algoritmus működéséből kifolyólag mindhárom esetben 31 RR távolságonként történt a feldolgozás, a pitvari fibrillációról tehát ilyen szakaszonként döntött a program, az előző alfejezetben ismertetett módon. A vizsgálatokban csak olyan szakaszok vettek részt, melyek teljes egészében vagy pitvarfibrillációs, vagy attól mentes szívritmust reprezentáltak, az átmeneteket tartalmazó részek az eredmények kiértékelése során mellőzésre kerültek. A továbbiakban rátérek eredményeim bemutatására.

5.5.2 A PhysioNet MIT-BIH pitvarfibrillációs adatbázison elért eredmények

Első lépésben olyan regisztrátumokon kívántam próbára tenni az algoritmust, melyek egyaránt tartalmaznak kellő hosszúságú PF és nem PF szakaszokat. A minél szélesebb körű tesztelés végett további célként merült fel olyan nem PF jelszakaszok feldolgozása is, melyek egyéb szívritmuszavarokat tartalmaznak (például extra ütések, bigeminia). A PhysioNet MIT-BIH pitvarfibrillációs EKG adatbázisának néhány felvétele teljesítette ezeket az elvárásokat, melyek 250 Hz-es mintavételezésű Holter mérések. Az adatbázisról annak weboldalán, valamint az ott hivatkozott közleményben található bővebb információ [207], [208]. Az 5-1. táblázat a kapcsolódó eredményeket mutatja.

5-1. táblázat: Az algoritmus hatékonysága a PhysioNet MIT-BIH pitvarfibrillációs adatbázis regisztrátumain. Az utolsó sor az összesített esetszámokra, illetve az átlagos hatékonysági mutatókra vonatkozik. A Felvétel száma a PhysioNet azonosítóra utal.

Felvétel száma	PF	Nem PF	*TP*	*FN*	*TN*	*FP*	*Se*	*Sp*	*PPV*	*NPV*
04746	138	95	136	2	93	2	98,55%	97,89%	98,55%	97,89%
07879	131	115	119	12	113	2	90,84%	98,26%	98,35%	90,40%
08215	116	92	116	0	92	0	100%	100%	100%	100%
08405	138	95	136	2	93	2	98,55%	97,89%	98,55%	97,89%
∑	503	397	486	17	389	8	96,71%	97,99%	98,38%	96,28%

A táblázatban látható négy felvétel kiválasztásának oka, hogy ezekben találtam hozzávetőlegesen 100 egybefüggő PF és nem PF szakaszt, egymást követően.

5.5.3 A PhysioNet hosszú távú pitvarfibrillációs adatbázison és az MIT-BIH normál szinuszritmus adatbázison elért eredmények

Az előző alfejezetben bemutatott első tesztelési fázis biztató eredményeket produkált, azonban az algoritmust jobbnak láttam alaposabb ellenőrzésnek alávetni, magasabb esetszámon. Ezen második tesztelési lépés során kapott eredményeimet szemlélteti az 5-2. táblázat.

5-2. táblázat: Az algoritmus hatékonysága a hosszú távú pitvarfibrillációs adatbázis és az MIT-BIH normál szinuszritmus adatbázis regisztrátumain. Az utolsó sor az összesített esetszámokat, az azokból számolt *PPV* és *NPV* értékeket, valamint az átlagos szenzitivitást és specificitást mutatja. A Felvétel száma a PhysioNet azonosítóra utal.

Felvétel száma	PF	Nem PF	*TP*	*FN*	*TN*	*FP*	*Se*	*Sp*	*PPV*	*NPV*
11	514	0	499	15	–	–	97,08%	–	–	–
12	546	0	541	5	–	–	99,08%	–	–	–
17	543	0	539	4	–	–	99,26%	–	–	–
18	541	0	532	9	–	–	98,34%	–	–	–
20	539	0	537	2	–	–	99,63%	–	–	–
21	544	0	529	15	–	–	97,24%	–	–	–
54	500	0	496	4	–	–	99,20%	–	–	–
69	510	0	498	12	–	–	97,65%	–	–	–
70	503	0	502	1	–	–	99,80%	–	–	–
71	523	0	521	2	–	–	99,62%	–	–	–
16265	0	505	–	–	500	5	–	99,01%	–	–
16272	0	529	–	–	527	2	–	99,62%	–	–
16273	0	548	–	–	548	0	–	100%	–	–
16420	0	508	–	–	507	1	–	99,80%	–	–
16483	0	501	–	–	501	0	–	100%	–	–
16773	0	500	–	–	495	5	–	99,00%	–	–
16786	0	545	–	–	545	0	–	100%	–	–
16795	0	522	–	–	517	5	–	99,04%	–	–
17453	0	536	–	–	535	1	–	99,81%	–	–
17693	0	543	–	–	541	2	–	99,63%	–	–
∑	5263	5237	5194	69	5216	21	98,69%	99,59%	99,60%	98,69%

Ahogyan tehát az előbbi táblázatból kiderül, a nagyobb esetszámú vizsgálatok elvégzése érdekében ezúttal a PhysioNet archívum másik két adatbázisához folyamodtam: a hosszú távú pitvarfibrillációs adatbázishoz (a szenzitivitás meghatározása céljából) és az MIT-BIH normál szinuszritmus adatbázishoz (a specificitás meghatározása céljából). Mindkét csoportba 128 Hz-es mintavételezés mellett készült hosszú mérések tartoznak, melyekről részletesebben a PhysioNet weboldalán és a kapcsolódó közleményekben tájékozódhat az érdeklődő [204], [209], [210], [211].

Ebben a tesztelési fázisban egy adott felvétel vagy csak PF, vagy csak normál ritmusú szakaszokat tartalmazott, utóbbi esetben legfeljebb néhány extraszisztolé fordult elő.

5.5.4 Szívritmus felvételeken elért eredmények

Az előzőekben olyan vizsgálatokról volt szó, melyek a PhysioNet archívumába tartozó referencia EKG jeleken történtek. Az 5.4. alfejezet elején ugyanakkor említettem, hogy a kifejlesztett algoritmus alkalmazható bármely olyan pulzusmérő eszköz méréseinek feldolgozására, mely megbízható adatokat szolgáltat az ütésről ütésre történő szívritmusra vonatkozóan. (Ekkor természetesen az előfeldolgozási lépésekre – RR távolságok meghatározásával bezárólag, lásd: 5-6. ábra – nincs szükség.) Ez azért kifejezetten előnyös, mert rengeteg mobil pulzusmérő készülék létezik manapság a piacon, mely a hétköznapi ember számára is elérhető. Ezek jelentős része képes a mért értékek megfelelő tárolására is, mely a PF-detektáló algoritmus bemeneteként szolgálhat, lehetővé téve az egyszerű telemedicinális/otthoni monitorozást [10].

Annak érdekében, hogy kereskedelmi forgalomban kapható, egyszerű pulzusmérő eszköz felvételein is tesztelhessem a kifejlesztett módszert, szükség volt egy ilyen készülékre, továbbá egy orvosilag ellenőrzött beteganyagra. Mérőműszer tekintetében a Cardiosport TP3 szívritmus monitorozó mellpántra esett a választás, mely könnyen beszerezhető, és melynek használata bárki számára egyszerűen elsajátítható [212]. Az eszköz Bluetooth kapcsolaton keresztül végzi a folyamatos adattovábbítást, így például egy megfelelő adatgyűjtő szoftverrel ellátott okostelefon segítségével praktikus módon tárolhatók az egyes RR távolság értékek. A beteganyagot pedig az MH Honvédkórház Balatonfüredi Kardiológiai Rehabilitációs Intézettel való együttműködés biztosította, a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 azonosítójú projekt keretében. A kooperáció során 10 pitvarfibrilláló és 10 nem pitvarfibrilláló páciens – egyenként megközelítőleg 5 perces – mérése valósult meg az említett mellpánt és okostelefon összeállítással, melyeket magam végeztem. Ezen kívül validációs célból minden egyes felvétel ideje alatt történt egy orvos által felügyelt 10 másodperces 12 elvezetéses EKG mérés is. A szívritmus felvételek kiértékelése, mely a harmadik és egyben utolsó tesztelési fázist jelentette, az 5-3. táblázatban tekinthető meg.

5-3. táblázat: Az algoritmus hatékonysága a Cardiosport TP3 szívritmus monitorozó mellpánt felvételein. Az utolsó sor az összesített esetszámokat, az azokból számolt *PPV* és *NPV* értékeket, valamint az átlagos szenzitivitást és specificitást mutatja.

Felvétel száma	PF	Nem PF	*TP*	*FN*	*TN*	*FP*	*Se*	*Sp*	*PPV*	*NPV*
01	6	0	6	0	–	–	100%	–	–	–
02	13	0	13	0	–	–	100%	–	–	–
03	13	0	13	0	–	–	100%	–	–	–
04	14	0	14	0	–	–	100%	–	–	–
05	7	0	6	1	–	–	85,71%	–	–	–
06	7	0	7	0	–	–	100%	–	–	–
07	13	0	12	1	–	–	92,31%	–	–	–
08	10	0	10	0	–	–	100%	–	–	–
09	11	0	11	0	–	–	100%	–	–	–
10	11	0	10	1	–	–	90,91%	–	–	–
11	0	8	–	–	8	0	–	100%	–	–
12	0	10	–	–	10	0	–	100%	–	–
13	0	8	–	–	8	0	–	100%	–	–
14	0	10	–	–	9	1	–	90%	–	–
15	0	9	–	–	9	0	–	100%	–	–
16	0	12	–	–	12	0	–	100%	–	–
17	0	5	–	–	5	0	–	100%	–	–
18	0	12	–	–	12	0	–	100%	–	–
19	0	9	–	–	9	0	–	100%	–	–
20	0	10	–	–	10	0	–	100%	–	–
∑	105	93	102	3	92	1	96,89%	99%	99,03%	96,84%

Látható, hogy az előző tesztelési lépéshez hasonlóan ebben az esetben is vagy csak PF, vagy csak nem PF szakaszokat tartalmazott a vizsgált felvétel.

5.6 Összegzés

A bemutatott módszer kiindulópontja Park és mtsai. munkája volt, akik RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábrák diszperziója és klasztereinek száma alapján próbálták detektálni a pitvari fibrillációt [15]. A **fejlesztett algoritmus**ról így elmondható, hogy **összhangban van a szakirodalomban fellelhető PF-detektáló eljárások főbb elveivel**. Jelentős különbség azonban, hogy az átló körüli diszperziót más módon veszi figyelembe, mint elődje, konkrét küszöbszám alapján szeparálva a normál és aritmiás szívritmust. Ebből következik, hogy a nagyobb számításigényű

klaszterelemzést csak abban az esetben kell elvégezni, ha a diszperzió meghaladja a küszöbértéket (*d* > 0,06), ami fiziológiás esetben ritkán fordul elő, különösen nyugalmi helyzetben. Magas *d* érték esetén aritmia feltételezhető, ekkor a program elvégzi a klaszterelemzést a csoportok számának becslése érdekében. Ez a klasszikus k-means klaszterezés többszöri alkalmazásával történik, mely egyszerűbbnek és hatékonyabbnak bizonyult a bonyolultabb klaszteranalizáló procedúrák bevonásánál. Tapasztalataim azt mutatják, hogy **a relatíve alacsony számú, jól definiált csoportok Poincaré-ábrán való jelenléte elveti a pitvarfibrilláció lehetőségét**, ekkor jellemzően extraszisztolék állnak a ritmuszavar hátterében.

A PF-detektáló logikát EKG előfeldolgozási lépésekkel kiegészítve (zajszűrés, szívciklus-detektálás) olyan szoftvermodult fejlesztettem, mely **képes 31 RR távolságonként dönteni a pitvari fibrillációról, mindössze nyers EKG jelet várva bemenetként**. Több elvezetés rendelkezésre állása esetén lehetőség van az összes csatorna jelének figyelembevételére, növelve a szívciklus-detektálás pontosságát. Ugyanakkor a szoftver képes egyszerű szívritmus adatokat is feldolgozni, így remekül alkalmazható pulzusmérő eszközökkel kombinálva. Az implementálást először MATLAB-ban végeztem, ezt követően a programot átkódoltam Java nyelvre is, felkészítve a mobil rendszerekbe való beépítésre.

Az algoritmus tesztelését három fázisban végeztem, nemzetközileg elismert referencia EKG jeleken (1. és 2. fázis), illetve egy kereskedelmi forgalomban kapható szívritmus monitorozó eszköz felvételein (3. fázis). Az **átlagos hatékonysági mutatók** a következők:

- $Se = 97{,}61\%$, $Sp = 99{,}08\%$
- $PPV = 98{,}69\%$, $NPV = 96{,}77\%$

Ezek az eredmények – melyek több mint 5000 PF és nem PF szakasz feldolgozásával születtek (külön-külön) – **nemcsak a kiindulási pontként szolgáló algoritmus hatékonyságát** (Se = 91,4%, Sp = 92,9%) **múlják felül, hanem általában az irodalomban fellelhető többi módszerét is**, különösen Sp tekintetében [189], [190], [191]. Ebből adódóan biztonsággal kijelenthető, hogy az általam kidolgozott detektáló eljárás hozzájárul az egyre több embert érintő – és gyakran súlyos következményekkel járó – pitvarfibrilláció automatizált diagnosztikájának fejlődéséhez.

A fejezethez kapcsolódó publikációk listája: [T5, T6, T9, T13, T17].

6 AZ ELEKTROKARDIOGRÁFIAI INVERZ MEGOLDÁS VIZSGÁLATA

Az eddigiekben bemutatott két kutatási témám közös vonása, hogy mindkét esetben a szívizomsejtek megnövekedett (tér- és/vagy időbeli), ciklusonként változó akciós potenciál heterogenitásával (labilitásával) kapcsolatos jelenségek felismerhetőségét vizsgáltam, testfelszíni potenciálok alapján. Az előzőekkel ellentétben ebben a fejezetben nem konkrét kóros esetek detektálhatóságával, hanem az elektrokardiográfiai inverz megoldás pontosságával és az azt befolyásoló tényezőkkel foglalkozom. A téma elkülönültsége az előzőektől csupán látszólagos. Az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldásával ugyanis remélhető, hogy noninvazív módon – testfelszíni potenciáltérképek alapján – a szívfelszíni potenciáleloszlás hatékonyan becsülhető, mely többek között a fenti értelemben vett labilitásáról is részletgazdagabb képet ad a testfelszíni térképekhez viszonyítva (lásd: 4.6.3. alfejezet vége).

6.1 A választott inverz megoldó módszer

A szív bioelektromos jelenségeinek modellezésével kapcsolatos fejezet végén ismertettem az elektrokardiográfia inverz problémájának definícióját, a kapcsolódó főbb mérföldköveket, továbbá említést tettem az alkalmazott megoldó módszerekről (lásd: 3.9. alfejezet). Mivel ugyanitt szó esett arról is, hogy a leggyakrabban használt módszer az úgynevezett Tikhonov-regularizáció, ennek kiválasztása mellett döntöttem. A továbbiakban ezt az eljárást mutatom be részletesebben.

A Tikhonov-regularizáció értelmében a (3.26) egyenletből kiindulva a következőképpen becsülhető a szívfelszíni (epikardiális) eloszlás:

$$\hat{\boldsymbol{\varphi}}_{\mathrm{b}} = \left(\mathbf{Z}^{\mathrm{T}}\mathbf{Z} + \gamma \mathbf{C}^{\mathrm{T}}\mathbf{C}\right)^{-1} \mathbf{Z}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{\varphi}_{\mathrm{k}} \tag{6.1}$$

ahol $\boldsymbol{\varphi}_{\mathrm{k}}$ ($n \times 1$) a külső felület (vagyis a testfelszín) potenciálértékeinek vektora, $\mathbf{Z}$ ($n \times m$) a test- és szívfelszíni potenciálok kapcsolatát leíró transzfer mátrix (n db testfelszíni és m db szívfelszíni pontra vonatkozóan), $\hat{\boldsymbol{\varphi}}_{\mathrm{b}}$ pedig ($m \times 1$) a belső felület (vagyis a szívfelszín) becsült potenciálértékeinek vektora. Mivel jellemzően teljesül, hogy $m >> n$, így a $\mathbf{Z}^{\mathrm{T}}\mathbf{Z}$ mátrix szinguláris, emiatt nem invertálható (lásd: 3.9. alfejezet). A reguláris mátrixszá alakítást (vagyis a regularizációt) a fenti egyenletben szereplő $\gamma\mathbf{C}^{\mathrm{T}}\mathbf{C}$ tag hivatott elvégezni, melynek γ tényezője az úgynevezett regularizációs együttható (vagy regularizációs paraméter), a $\mathbf{C}$ mátrix pedig a Tikhonov-regularizáció rendjétől függően a következő lehet:

- Egységmátrix – nulladrendű
- A gradiens numerikus közelítése (első derivált) – elsőrendű
- A Laplace-térkép numerikus közelítése (második derivált) – másodrendű

A módszer névadója Andrey Nikolayevich Tikhonov orosz matematikus, aki 1977-ben publikálta az eljárást [213].

A γ együttható megválasztása kulcsfontosságú, ugyanis ez teszi lehetővé a regularizáció mértékének beállítását. Amennyiben γ értéke túl kicsi, a (6.1) egyenlet invertálandó mátrixa nagyon közel kerül a szinguláris hoz, így az inverz meghatározása numerikus problémákba ütközik. Túl nagy γ esetén a számítás könnyen elvégezhetővé válik, ugyanakkor a **Z** transzfer mátrix értékei jelentősen torzulnak, mely az epikardiális potenciáleloszlás pontatlan becsléséhez vezet („túlregularizáció"). A regularizációs paraméter értékét az úgynevezett „L-curve" módszerrel szokás meghatározni, amely azonban nem mindig vezet optimális eredményre [214].

6.2 Célkitűzés

Ahogyan az előbbiekből is kiderül, az elektrokardiográfiai inverz megoldás pontosságának vizsgálatát a széles körben alkalmazott Tikhonov-regularizációból kiindulva kívántam elvégezni. Nevezetesen a módszer nulladrendű alakját választottam, egyrészt annak egyszerűségéből kifolyólag, másrészt pedig azért, mert a magasabb rendű változatok a szakirodalom szerint nem növelik jelentős mértékben a hatékonyságot [215].

Bár a közelmúltban több olyan tanulmány is napvilágot látott, mely a különféle regularizációs technikák összehasonlítására irányult [12], [216], a nulladrendű Tikhonov-regularizáció elvégzésére vonatkozó eltérő numerikus konfigurációk vizsgálatában nem bővelkedik a szakirodalom. Ezalatt egyrészt a γ együttható egzakt optimális megválasztását értem, mert az eredmény pontosságát köztudottan jelentősen befolyásolja. Másrészt nem elhanyagolható kérdés az sem, hogy a (6.1) egyenletet milyen numerikus eljárással oldjuk meg. Továbbá arra is szerettem volna választ kapni, hogy a különböző jellegű epikardiális potenciáleloszlások mennyire jól becsülhetők az inverz probléma megoldásával.

A vizsgálatok sikeres lefolytatása érdekében – csakúgy mint a kamrai heterogenitás modellezésekor (lásd: 4. fejezet) – igyekeztem egy jól ellenőrizhető, test- és szívmodellből álló modellkörnyezetet választani, mely lehetőséget nyújt a szívfelszíni potenciáleloszlások generálására, illetve abból a testfelszíni térképek meghatározására (a forward probléma megoldásával, lásd: 3.8. alfejezet). Az eltérő paraméterezések melletti inverz számítások pontosságát a következő lépéseknek megfelelően kívántam tesztelni, a kamrai aktiváció egyes időpillanataira vonatkozóan:

1. A modell által generált „referencia" epikardiális térképből ($\boldsymbol{\varphi}_b$) a testfelszíni potenciáleloszlás ($\boldsymbol{\varphi}_k$) számítása a forward megoldás szerint
2. $\boldsymbol{\varphi}_k$ -ból $\boldsymbol{\varphi}_b$ becslése az inverz megoldás alapján (becsült szívfelszíni eloszlás: $\hat{\boldsymbol{\varphi}}_b$)
3. $\boldsymbol{\varphi}_b$ és $\hat{\boldsymbol{\varphi}}_b$ összehasonlítása a Pearson-féle lineáris korrelációs együttható (r) segítségével

A kamrai aktivációhoz (QRS) tartozó időpillanatok kiválasztását az indokolta, hogy ebben a szakaszban a legnagyobb a szív bioelektromos tevékenységének dinamikája, mely igen változatos epikardiális térképeket eredményez. A lineáris

korrelációs együtthatót pedig azért választottam a referencia és becsült szívfelszíni potenciáleloszlások hasonlóságának mértékéül, mert ez az a mennyiség, mely a két térkép jellegének (vagyis azok alakjának) közös vonásait kvantitatív módon leginkább kifejezi. Ebből a szempontból az amplitúdóbeli különbségeket nem tekintettem relevánsnak.

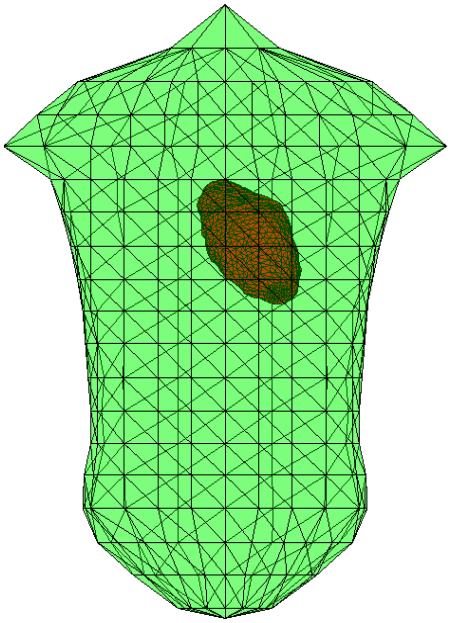
6.3 Az alkalmazott modellkörnyezet

Az előzőekben definiált lépések elvégzéséhez a szív- és testmodellből álló Wei-Harumi modellkörnyezetet választottam, mely a 3.9. alfejezetben említetteknek megfelelően inverz számítások vizsgálatára kiválóan alkalmas.

A modellkörnyezetet Wei és mtsai. dolgozták ki epikardiális, endokardiális (szíven belüli) és testfelszíni potenciáltérképek szimulációja céljából, valós mérések alapján kialakított anatómiai és elektrofiziológiai beállításokból kiindulva [124]. A szívmodell 50.000 elemi cellából (szívizomsejtből) épül fel, és magában foglalja a szinuszcsomót, pitvarokat, AV-csomót, His-köteget, Tawara-szárakat, Purkinje-rostokat, valamint a kamrákat, vagyis a szív ingerületvezető rendszerének főbb állomásait. Az egyes cellák elektrofiziológiai tulajdonságai (akciós potenciál, terjedési sebesség, automatikusság, ütem) manuálisan is beállíthatók, lehetőséget adva szívritmuszavarok, illetve ischaemia szimulációjára. A modell térbeli felbontása 1,5 mm^3, az egyes cellák rostiránya forgási anizotrópiát reprezentál.

A szívizomsejtek depolarizációjának és repolarizációjának modellezése a Huygens-elv szerint történik, az ekvivalens források (dipólusok) pedig a szívmodell transzmembrán akciós potenciáljaiból állnak elő. Ezt követően a szívfelszíni, majd testfelszíni potenciáleloszlások a Green-tételnek megfelelően kerülnek meghatározásra peremelem módszerrel, tartományonként homogén térfogati vezetőt feltételezve (lásd: 3.5. alfejezet). A térfogati vezető testfelszíni, epikardiális, jobb endokardiális és bal endokardiális felületekből tevődik össze; rendre 344, 1003, 307 és 278 csomóponttal; valamint 684, 2002, 610 és 552 háromszög poligonnal. Korábbi kutatások eredményeképp számos fiziológiai eset került beépítésre a modellbe, például: normál működés, bal és jobb szárblokk, WPW-szindróma, Wenckebach-jelenség, supraventricularis és kamrai tachycardiák, kamrafibrilláció, infarktus, Brugada-szindróma [124]. Munkám során elsősorban a normál működés szimulációjára támaszkodtam.

A modellkörnyezet vizualizációját mutatja a 6-1. ábra.



6-1. ábra: A szív- és testmodellből álló Wei-Harumi modellkörnyezet (rendre vörös és zöld színnel jelölve).

6.4 Az inverz számítások elvégzése és a kapott eredmények

Az előbbiekben bemutatott modellkörnyezetből kiindulva, ebben az alfejezetben a nulladrendű Tikhonov-regularizációból származtatható lineáris egyenletrendszert, annak bonyolultságát és felhasznált megoldó módszereit, valamint a kapott optimális korrelációkat és a hozzájuk tartozó regularizációs együtthatókat ismertetem.

6.4.1 A származtatott egyenletrendszer, annak bonyolultsága és megoldó módszerei

Nulladrendű Tikhonov-regularizációt alkalmazva a (6.1) egyenlet a következőképpen alakul:

$$\hat{\boldsymbol{\varphi}}_{\mathrm{b}} = \left(\mathbf{Z}^{\mathrm{T}}\mathbf{Z} + \gamma\mathbf{I}\right)^{-1}\mathbf{Z}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{\varphi}_{\mathrm{k}} \tag{6.2}$$

ahol $\boldsymbol{\varphi}_{\mathrm{k}}$ (344 × 1) a testfelszíni, $\hat{\boldsymbol{\varphi}}_{\mathrm{b}}$ (1003 × 1) pedig a becsült szívfelszíni potenciálértékeket tartalmazó vektor (rendre a forward és inverz probléma megoldásai), $\mathbf{Z}$ (344 × 1003) a transzfer mátrix, valamint $\mathbf{I}$ (1003 × 1003) az egységmátrix.

A (6.2) egyenlet alapján a következő lineáris egyenletrendszert írtam fel:

$$\mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{b} \tag{6.3}$$

ahol:

$$\begin{aligned} \mathbf{A} &= \mathbf{Z}^{\mathrm{T}}\mathbf{Z} + \gamma\mathbf{I} \quad (1003 \times 1003), \\ \mathbf{b} &= \mathbf{Z}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{\varphi}_{\mathrm{k}} \quad (1003 \times 1), \\ \mathbf{x} &= \hat{\boldsymbol{\varphi}}_{\mathrm{b}} \quad (1003 \times 1). \end{aligned}$$

A fenti egyenletrendszer numerikus értelemben vett bonyolultságát az **A** mátrix kondíciószámával jellemeztem, mely a következőképpen számítható:

$$\kappa = \left\| \mathbf{A}^{-1} \right\| \cdot \left\| \mathbf{A} \right\| \tag{6.4}$$

ahol κ az **A** mátrix kondíciószáma [217]. κ értékét meghatároztam $\gamma = 10^{-17}, 10^{-16}, ..., 1$ regularizációs együtthatók mellett, a kapott kondíciószámokat a 6-1. táblázat foglalja össze.

6-1. táblázat: Az A mátrix kondíciószámainak alakulása a regularizációs együttható függvényében.

Regularizációs együttható (γ)	Kondíciószám (κ)
1,00e-17	2,14e+18
1,00e-16	4,15e+16
1,00e-15	2,99e+14
1,00e-14	2,81e+13
1,00e-13	2,78e+12
1,00e-12	2,78e+11
1,00e-11	2,78e+10
1,00e-10	2,78e+09
1,00e-09	2,78e+08
1,00e-08	2,78e+07
1,00e-07	2,78e+06
1,00e-06	2,78e+05
1,00e-05	2,78e+04
1,00e-04	2,78e+03
1,00e-03	2,79e+02
1,00e-02	2,88e+01
1,00e-01	3,78e+00
1,00e+00	1,28e+00

A fenti táblázat jól mutatja, hogy a γ növelésével κ értéke fokozatosan csökken, mely a (6.3) egyenletrendszer által definiált számítások egyre könnyebb megoldhatóságára utal.

A szóban forgó lineáris egyenletrendszer megoldására számos módszer létezik. Mivel az inverz számítások vizsgálatával kapcsolatban az egyik fő célom ezen megoldó módszerek pontosságának összehasonlítása volt, kiválasztottam 6 db megoldó algoritmust, melyek a MATLAB függvénykönyvtárában rendelkezésemre álltak. Az alkalmazott módszerek a következők:

1. Cholesky-faktorizáció

2. Konjugált gradiens
3. Minimum reziduál
4. Kvázi-minimál reziduál
5. Legkisebb négyzetek QR (LSQR)
6. Szimmetrikus LQ

A felsoroltak közül a Cholesky-faktorizáció direkt módszer, a többi pedig iteratív eljárás. A Cholesky-faktorizáció és a konjugált gradiens esetében előfeltétel, hogy az **A** mátrix pozitív definit legyen, mely vizsgálataim során mindvégig teljesült. Ebből egyértelműen következik, hogy **A** szimmetrikus, mely a minimum reziduál és a szimmetrikus LQ kritériuma [217].

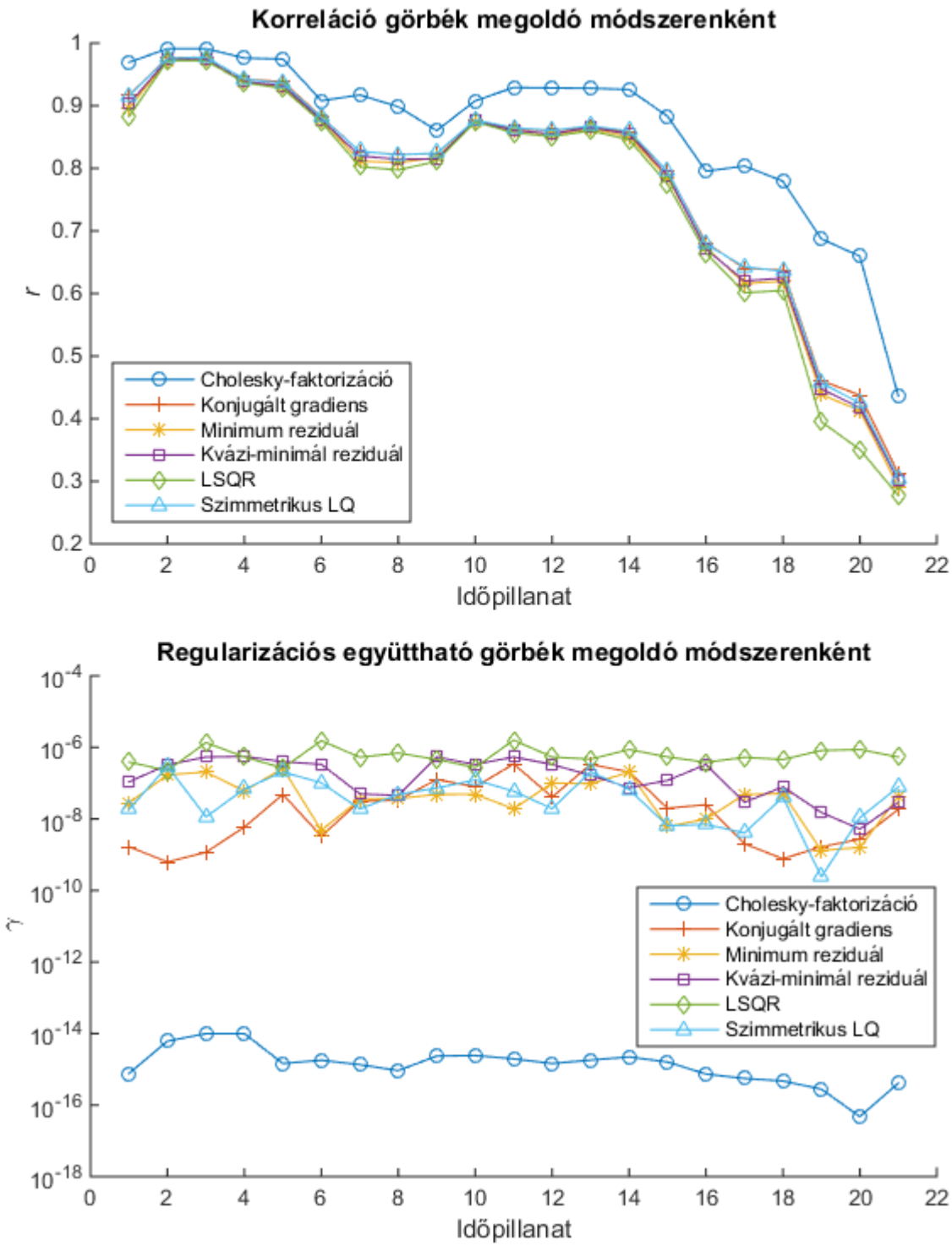
6.4.2 Az optimális korrelációk és regularizációs együtthatók meghatározása

Annak érdekében, hogy megfelelő rögzített regularizációs paraméterek mellett végezhessem el az inverz megoldás hatékonyságának tesztelését, szükség volt egy tartományra, melyből a γ értékeket kiválaszthattam. Mivel számszerű adatokat erre vonatkozóan a szakirodalomban nem találtam, mind a 6 – előbbiekben felsorolt – numerikus megoldó esetére elvégeztem a referencia ($\boldsymbol{\varphi}_\mathrm{b}$) és a becsült ($\hat{\boldsymbol{\varphi}}_\mathrm{b}$, lásd: (6.2) egyenlet) epikardiális potenciáleloszlások korrelációs együtthatóinak maximalizálását γ függvényében. Ez a vizsgálat a QRS intervallum időpillanataira vonatkozóan az alábbi egyenletnek megfelelően történt:

$$\min_{\gamma>0}\left\{1-\mathrm{corr}\left[\boldsymbol{\varphi}_\mathrm{b},\left(\mathbf{Z}^\mathrm{T}\mathbf{Z}+\gamma\mathbf{I}\right)^{-1}\mathbf{Z}^\mathrm{T}\boldsymbol{\varphi}_\mathrm{k}\right]\right\}. \tag{6.5}$$

A fenti minimalizálást – vagyis a korreláció maximalizálását – az `fminbnd` nevű beépített MATLAB függvénnyel végeztem, 10^{-16} kilépési tolerancia érték beállítása mellett.

A megoldó módszerenként kapott optimális korrelációs együtthatókat (r) és a hozzájuk tartozó regularizációs paramétereket a 6-2. ábra szemlélteti. Látható, hogy az optimális r és a kapcsolódó γ érték a kamrai aktiváció egyes időpillanataiban más és más. A különböző megoldó algoritmusok között leginkább az optimális regularizációs együttható tekintetében vehető észre szignifikáns különbség, az r görbék közül egyedül a Cholesky-faktorizáció eredménye tűnik ki, pozitív irányban. Az egyes módszerekre vonatkozó γ értékek esetenkénti több nagyságrendbeli különbségei azt mutatják, hogy az optimális regularizációs együtthatók a becsülendő epikardiális potenciáleloszlások jellegétől függően egymástól jelentősen eltérhetnek. Ugyanez igaz az időpillanatonként elérhető maximális r értékekre is.



6-2. ábra: Az egyes megoldó módszerekre vonatkozó optimális korreláció (*r*) és regularizációs együttható (*γ*) görbék (rendre fent és lent).

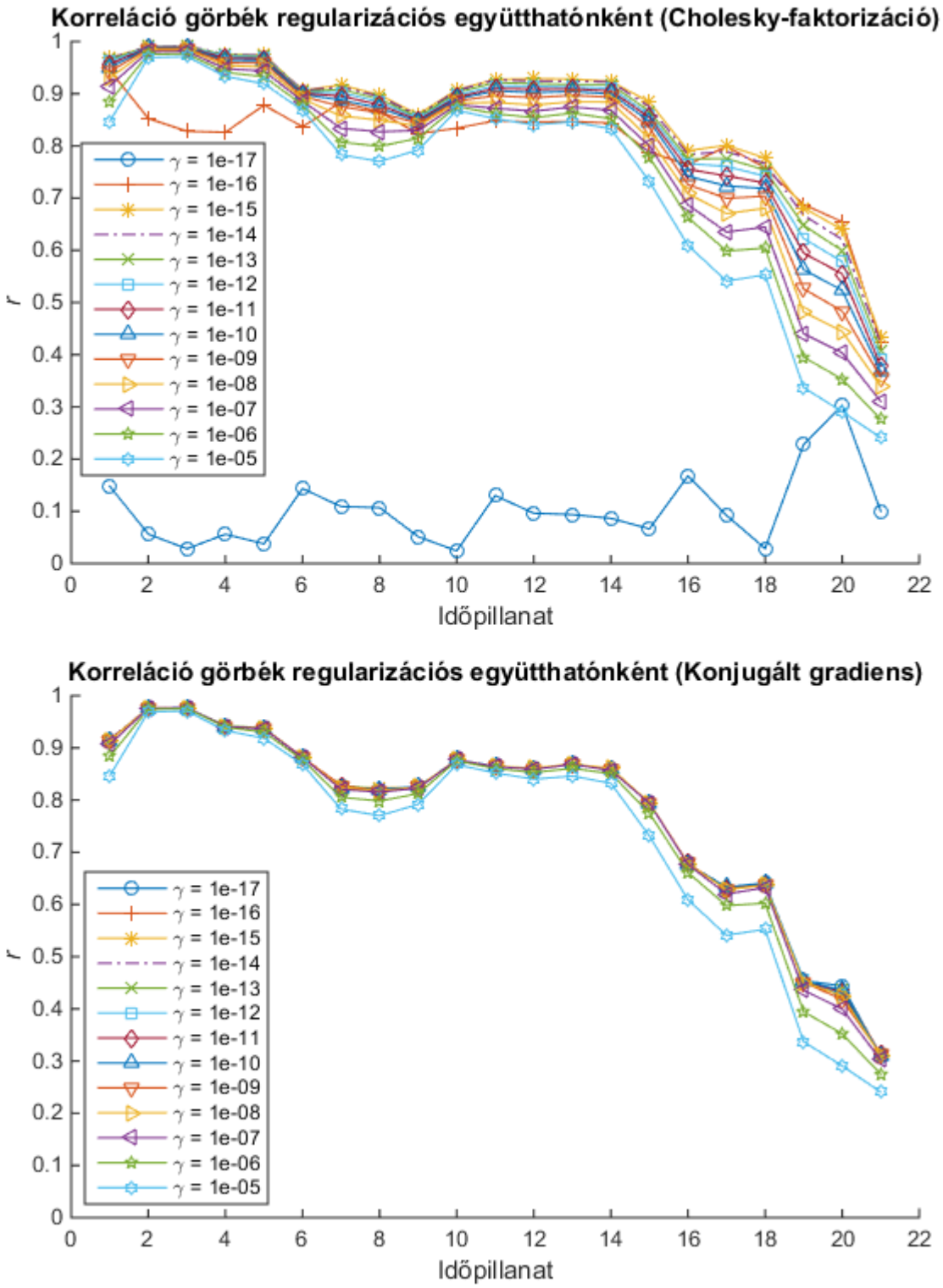
Egyszerűen belátható, hogy valós körülmények között – amennyiben a testfelszíni potenciáltérképek rendelkezésre állnak, és azokból kívánjuk becsülni a szívfelszíni eloszlásokat – rögzített γ érték mellett kell a Tikhonov-regularizációt elvégezni az egyes időpillanatokban. A következő alfejezet témája emiatt különféle fix regularizációs együtthatók mellett kapott eredmények bemutatása.

6.4.3 Rögzített regularizációs paraméterek mellett kapott eredmények

A 6-2. ábra alapján látható, hogy az optimális korrelációkat eredményező γ értékek a $[10^{-17}, 10^{-5}]$ intervallumba estek. Ebből következően ebből a tartományból választottam azokat a regularizációs együtthatókat, melyeket az időpillanatonként rögzített γ melletti vizsgálataimhoz felhasználtam. Összesen 13 értéket választottam, az előbb említett intervallum dekádonkénti felosztása alapján: $\gamma = 10^{-17}, 10^{-16}, ..., 10^{-5}$.

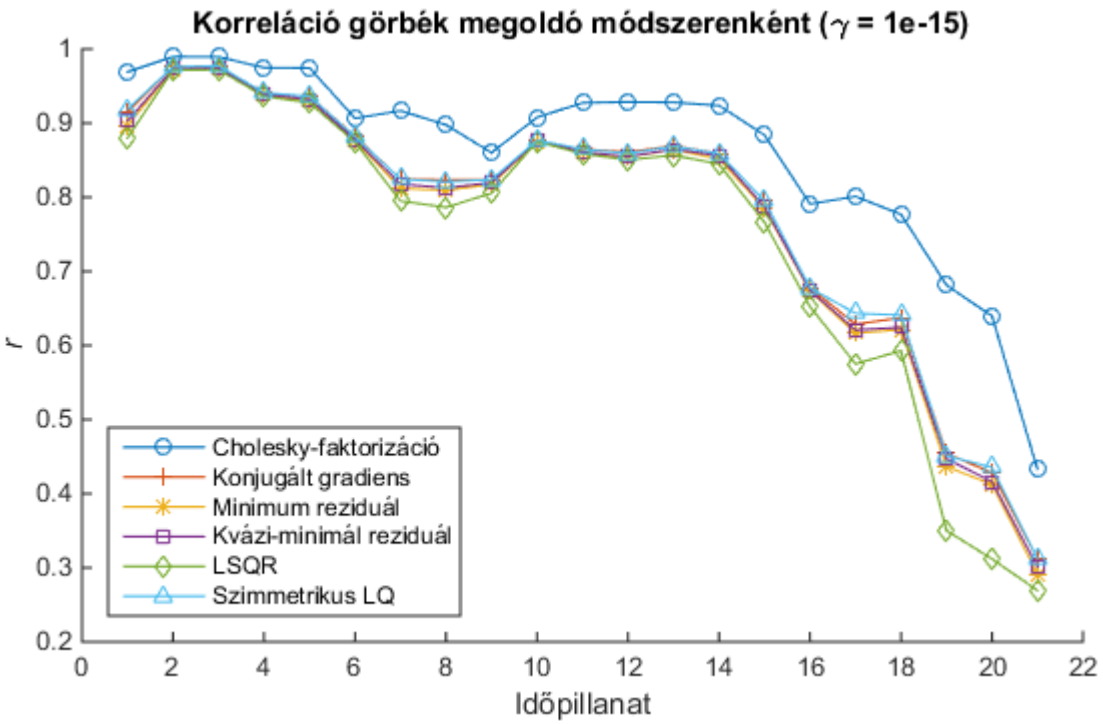
Az inverz problémát reprezentáló (6.3) lineáris egyenletrendszert tehát felírtam mind a 13 γ érték mellett, és megoldottam mind a 6 numerikus módszerrel (lásd: 6.4.1. alfejezet), a modellkörnyezet fiziológiás szimulációjának QRS intervallumára vonatkozóan. Végül pedig meghatároztam a referencia és a számított epikardiális potenciáltérképek közötti korrelációs együtthatókat.

Az egyes időpillanatok tekintetében rögzített γ értékek mellett kapott eredményeket mutatja a 6-3. ábra, a Cholesky-faktorizáció és a konjugált gradiens módszerek esetében. A többi (iteratív) eljárás a konjugált gradiens korreláció görbéihez nagyon hasonló *r* értékeket produkált mind a 13 esetben, egyedül az LSQR teljesített kicsit gyengébben a kamrai aktiváció utolsó 5 időpillanatában. A Cholesky-faktorizáció és az iteratív eljárások eredményeinek összehasonlításakor a legszembetűnőbb különbség az *r* értékek regularizációs együtthatónkénti változása. Míg előbbi esetben a korrelációs együtthatók széles határok között ingadoznak, az iteratív módszereknél sokkal kisebb eltérések láthatók. Külön figyelmet érdemel a Cholesky-faktorizáció által szolgáltatott korreláció görbe 10^{-17} γ mellett, mely a 0 és 0,3 közötti *r* értékeivel rendkívül pontatlan becslésről árulkodik. Mivel a hatékonyság ilyen szintű leromlása az iteratív eljárásoknál nem figyelhető meg, feltételezhető, hogy utóbbiak sokkal kevésbé érzékenyek az extrém alacsony regularizációs együtthatóval kapott egyenletrendszer nagymértékű bonyolultságára. A numerikus bonyolultságot bizonyítja az egyenletrendszer **A** mátrixának magas – $\kappa = 2{,}14 \cdot 10^{18}$ – kondíciószáma is (lásd: 6-1. táblázat). A Cholesky-faktorizációra vonatkozóan kisebb numerikus instabilitás látható még a $\gamma = 10^{-16}$-hez tartozó korreláció görbén a 2-6. időpillanatokban, a többi esetben a direkt módszer stabilnak mondható.



6-3. ábra: Időpillanatonként rögzített regularizációs együtthatókhoz (γ) tartozó korrelációk (r) a Cholesky-faktorizáció (fent) és a Konjugált gradiens alkalmazásakor.

A legjobb eredmények a Cholesky-faktorizáció alkalmazásával adódtak, $\gamma = 10^{-15}$ megválasztása mellett. A különféle egyenletrendszer-megoldó módszerek pontosságának összehasonlítása céljából a 6-4. ábra mutatja az egyes numerikus eljárásokhoz tartozó korreláció görbéket, az optimális eset regularizációs együtthatójához kapcsolódóan.



6-4. ábra: A legjobb megoldáshoz tartozó regularizációs együttható mellett kapott korreláció görbék megoldó módszerenként.

A fenti görbék nagy hasonlóságot mutatnak a 6-2. ábra optimális korreláció görbéivel, mind a 6 megoldó módszert tekintve. Ez azt mutatja, hogy a $\gamma = 10^{-15}$ regularizációs együttható megválasztásával közel optimális becslési hatékonyság érhető el az összes algoritmusra vonatkozóan, annak ellenére, hogy az iteratív eljárások esetében a szóban forgó érték nagyságrendekkel alulmúlja az optimális γ paramétereket. A megoldó módszerenként, illetve regularizációs együtthatónként kapott korrelációk konkrét értékei a Mellékletekben tekinthetők meg (9-3. táblázat – 9-8. táblázat).

Az iteratív módszerek esetében a megoldás pontosságát, valamint a futásidőt jelentősen befolyásolhatja két tényező: a maximális megengedett iteráció szám, illetve a kilépési tolerancia érték. Vizsgálataim során előbbit az **A** mátrix méretéből kiindulva 1003-ra állítottam, utóbbit pedig a MATLAB alapértelmezett (10^{-6}) beállítására bíztam, ugyanis magasabb tolerancia érték megadásával az eredmény javulása elenyésző volt.

A hatékonyság jellemzése szempontjából nem elhanyagolható az iteratív algoritmusok iteráció száma (vagyis hány iterációra volt szükség a kilépési tolerancia érték eléréséhez), továbbá a futásidő (az összes módszerre vonatkozóan). A kapott átlagos értékeket az alábbi táblázat mutatja.

6-2. táblázat: Átlagos iteráció szám és futásidő megoldó módszerenként. Az alkalmazott számítógép-konfiguráció: Dell Studio XPS 8100 (Intel Core i7-870 processzor, 16 GB 1333 MHz DDR3 memória).

Numerikus módszer	Átlagos iteráció szám	Átlagos futásidő [s]
Cholesky-faktorizáció	–	0,0834
Konjugált gradiens	131	0,1129
Minimum reziduál	103	0,1020
Kvázi-minimál reziduál	118	0,1235
LSQR	535	0,3210
Szimmetrikus LQ	129	0,1128

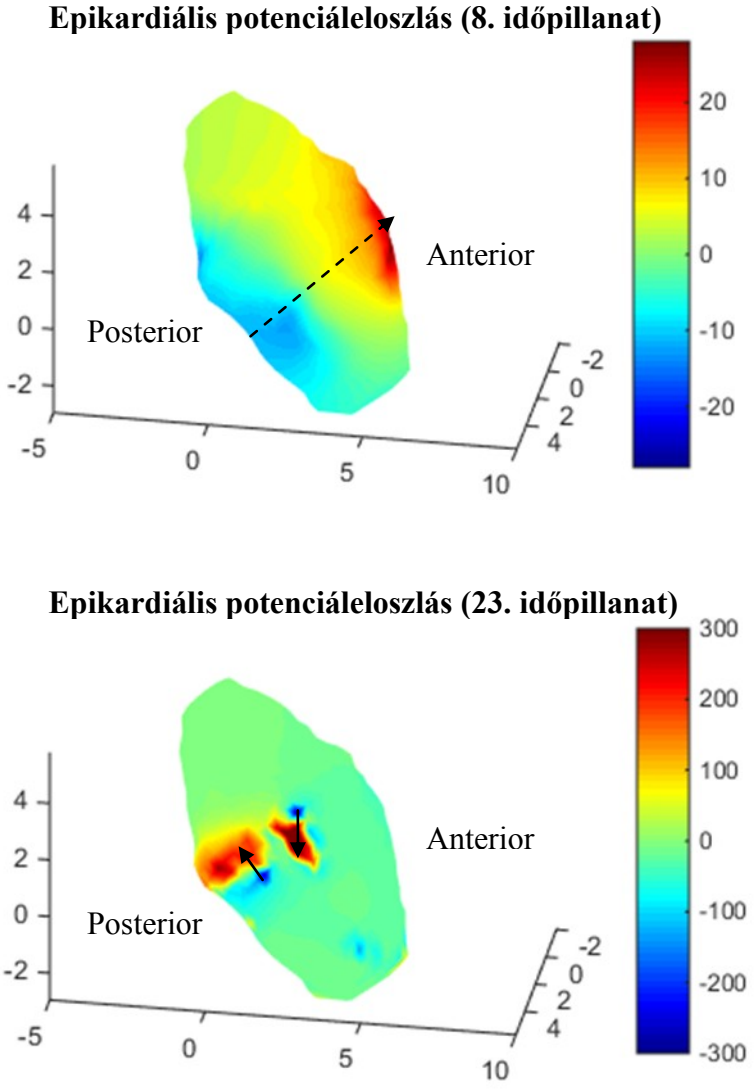
Látható, hogy csakúgy mint pontosság tekintetében, futásidő alapján is a Cholesky-faktorizáció bizonyult a legjobb, az LSQR pedig a leggyengébben teljesítő algoritmusnak.

Fontos megjegyezni, hogy a konjugált gradiens módszerrel kapcsolatban lehetőség van előfeltétel (prekondíció) megadására is, ekkor prekondícionált konjugált gradiensről beszélünk. Ennek haszna az esetenkénti gyorsabb konvergencia elérése. Az előfeltételtől függően többféle változat lehetséges, leggyakrabban a Jacobi, Gauss-Seidel, illetve inkomplett Cholesky-faktorizáció prekondíciókat alkalmazzák. Utóbbi akkor használatos, ha az egyenletrendszer **A** mátrixa ritka [217]. Mivel esetemben ez a feltétel nem teljesült, csak a Jacobi és Gauss-Seidel módszerek tesztelésére tettem kísérletet. Azt tapasztaltam, hogy a prekondícionálás nem javít a becslés pontosságán, sőt, $\gamma < 10^{-7}$ esetén inkább ront azon, a klasszikus konjugált gradienshez képest. Ez fokozottan igaz a Gauss-Seidel módszerre, mely a regularizációs együttható említett tartományában már a kamrai aktiváció első felében is $r < 0{,}52$ korrelációs együtthatókat produkált.

Az eredményekből jól kiolvasható, hogy az inverz számítások hatékonysága a QRS utolsó harmadában jelentősen lecsökken, még a legjobb esetben is (lásd: 6-2. ábra). A következő alfejezetben azt a kérdést próbálom megválaszolni, hogy mi állhat ennek az érdekes jelenségnek a hátterében.

6.5 Az időpillanatonként változó becslési pontosság magyarázata

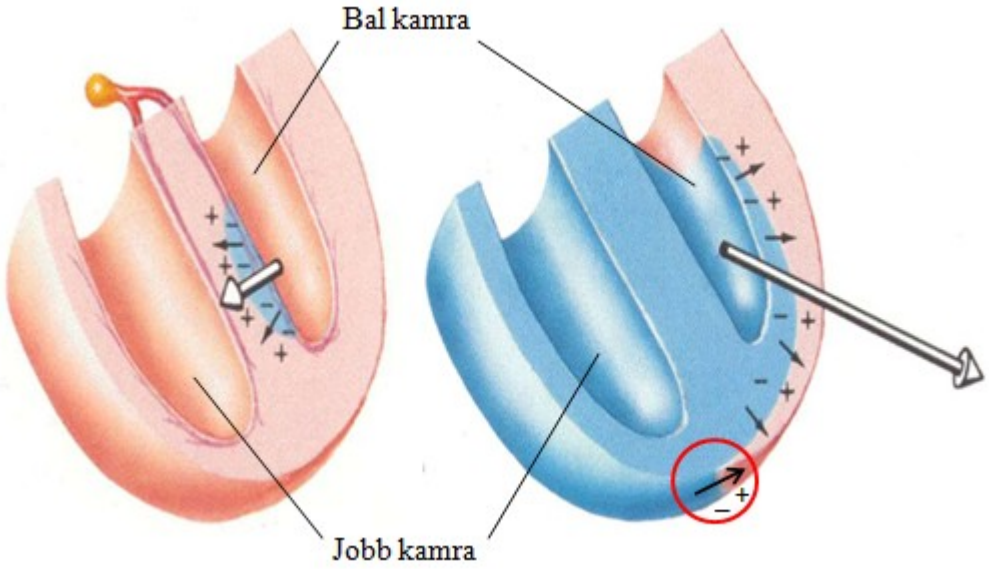
A becslési pontosság időpillanatonkénti – esetenként igen jelentős – változásainak értelmezéséhez a referencia epikardiális potenciáleloszlások jellegének vizsgálatához folyamodtam. Azt tapasztaltam, hogy a kamrai aktiváció első felében az ekvivalens források irányítottsága a szív felszínére merőleges (radiális), míg a QRS utolsó szakaszában az epikardiummal párhuzamos (tangenciális). A két különböző esetre egy-egy jellemző példát mutat a 6-5. ábra.



6-5. ábra: Radiális (fent) és tangenciális (lent) irányítottságú források (nyilakkal jelölve) a kamrai aktiváció kezdeti, illetve végső stádiumában. A (referencia) potenciáltérképek megjelenítése az alkalmazott modellkörnyezet epikardiális geometriájára vetítve történt.

Látható, hogy míg a QRS intervallum elején a radiális irányítottságú források viszonylag egyszerű (dipoláris) konfigurációt alkotnak, addig a kamrai aktiváció végén megjelenő tangenciális források több kisebb dipólust eredményeznek, melyek az előbbinél jóval bonyolultabb (ezáltal nehezebben becsülhető) epikardiális potenciáleloszláshoz vezetnek. Ez abból adódik, hogy a kamrai aktiváció kezdeti szakaszában az ingerület az endokardiális területeken halad, így a depolarizációt modellező (elemi dipólusokból álló) hullámfront a szív belsejében terjed. Az eredő dipólus vektor ekkor az epikardiumra nézve merőleges, és mivel források a felszín közelében nincsenek, a potenciáleloszlás a 6-5. ábra felső részéhez hasonlóan alakul. A potenciálértékek ebben az esetben relatíve alacsonyak, hiszen a források viszonylag távol esnek a szívfelszíntől. Ugyanakkor a QRS szakasz végéhez közeledve az aktivációs hullámfront egyre közelebb kerül az epikardiumhoz, végül pedig el is éri azt.

Ezt követően rövid ideig a szívfelszínen terjed az ingerület, mely tangenciális irányítottságú dipólusokat és egyúttal magasabb amplitúdójú potenciálértékeket eredményez az epikardiumon, a felszíni források miatt. A teljes szívfelszínre vonatkozóan nem egyszerre következik be a depolarizáció, egyes részek hamarabb, mások később aktiválódnak. Így az adott időpillanatban több izolált dipólus – ezáltal bonyolult potenciáleloszlás – jelenik meg az epikardiumon (lásd: 6-5. ábra alsó része). A 6-6. ábra az aktivációs hullámfront endokardiális és epikardiális terjedésére mutat egy-egy példát.



6-6. ábra: A kamrai aktivációterjedés kezdeti (balra) és végső (jobbra) stádiumának szemléltetése. Fekete nyilak jelölik az elemi dipólusokat, a fehér nyilak pedig az eredő dipólus vektorokat ábrázolják. Az epikardiális aktiváció (a tangenciális irányultságú dipólussal) a jobb oldalon piros karikával kiemelve látható [218].

Mivel az alkalmazott modellkörnyezetben lehetőség volt patológiás szimulációk felhasználására is, kiválasztottam két olyan kóros esetet, melyeknél a kamrai ingerületvezetés a normálistól jelentősen eltért. Ezek a bal és jobb Tawara-szár blokk (rendre LBBB és RBBB) modellezéséből adódtak. Ilyesfajta rendellenességek a szív ingerületvezető rendszerének (lásd: 2-2. ábra) sérülése által alakulnak ki, melynek következtében a kamrai aktiváció lassabban játszódik le a fiziológiás esethez képest, így a QRS komplexum kiszélesedik [219]. Az előzőekben ismertetett módon megvizsgáltam az LBBB és RBBB esetek becslési hatékonyságát az optimális inverz megoldási beállításokkal ($\gamma = 10^{-15}$ és a Cholesky-faktorizáció alkalmazása). A két esethez tartozó korrelációs együtthatók a normál változathoz hasonlóan alakultak: a kamrai aktiváció első két harmadában relatíve magasak voltak ($r > 0{,}8$), a végén pedig jelentősen lecsökkentek ($r < 0{,}7$). Ezek az eredmények is azt bizonyítják, hogy az inverz megoldás hatékonysága a QRS végén megjelenő bonyolult (tangenciális irányítottságú dipólusokat tartalmazó) epikardiális potenciáleloszlás miatt csökken le szignifikáns mértékben, a kamrai depolarizáció utolsó pillanataiban.

6.6 Összefoglalás

Az elektrokardiográfia inverz problémájának hatékony megoldása lehetővé teszi a szívfelszíni potenciáleloszlás időpillanatonkénti becslését testfelszíni potenciáltérképek alapján, noninvazív módon. Gyakorlati szempontból ennek számos előnye van, például ectopiás gócok, illetve szívinfarktus pontosabb lokalizálása. Doktori kutatásom szempontjából a téma leginkább a kamrai heterogenitás kimutathatóságának vizsgálatához kapcsolódik, melynek bemutatása során utaltam arra, hogy az NDI_{QRST} szenzitivitása (tekintettel a kamrai elektromos labilitásra) növelhető lenne, amennyiben testfelszíni térképek helyett epikardiális potenciáleloszlásokból indulnánk ki (lásd: 4.6.3. alfejezet vége).

Az elektrokardiográfiai inverz megoldás vizsgálatával kapcsolatban célom az eredményt befolyásoló tényezők elemzése volt, a Wei-Harumi szív- és testmodellből álló modellkörnyezetben [124]. **A modell által rendelkezésre álló fiziológiás szívfelszíni potenciáleloszlásokat tekintettem referenciának** (a kamrai aktiváció idejére vonatkozóan), **majd azokból** a **Z** transzfer mátrix felhasználásával **meghatároztam a testfelszíni potenciáltérképeket, a forward probléma megoldásával. Ezen testfelszíni adatok alapján számítottam ki a becsült epikardiális eloszlásokat** (vagyis az inverz probléma megoldását az egyes időpillanatokban)**, a hatékonyságot pedig a referencia és a becsült epikardiális térképek közötti *r* lineáris korrelációs együtthatóval jellemeztem**. A számítások során a **nulladrendű Tikhonov-regularizációból indultam ki**, mely a témában klasszikusnak számít, és a mai napig az egyik legelterjedtebb inverz megoldó módszer [12]. Segítségével lehetővé válik az alulhatározott („ill-posed") probléma megoldása, mely matematikailag egy szinguláris mátrix regulárissá való transzformálását jelenti a számítások elvégezhetősége céljából. **A** (6.3) **lineáris egyenletrendszert a γ regularizációs együttható** – mely a regularizáció mértékének szabályozására szolgál – **különféle megválasztásai mellett írtam fel, és 6 egyenletrendszer-megoldó algoritmussal oldottam meg**. Ezek közül a Cholesky-faktorizáció direkt módszer, a többi pedig iteratív eljárás. Az egyenletrendszer bonyolultságát az **A** mátrix kondíciószámával (κ) jellemeztem γ függvényében (lásd: 6-1. táblázat). Azt tapasztaltam, hogy γ csökkentésével κ növekszik, ami a probléma numerikus értelemben vett bonyolultságának növekedésére utal. A vizsgálataim során alkalmazott regularizációs együtthatókat oly módon választottam ki, hogy a referencia és a becsült potenciáleloszlások közötti korreláció maximalizálásával – megoldó módszerenként és időpillanatonként – kapott optimális γ tartományt (10^{-17}-től 10^{-5}-ig) dekádonként felosztottam (lásd: 6-2. ábra). Ily módon 13 γ érték mellett végeztem el az inverz számításokat.

Az eredmények azt mutatják, hogy **a Cholesky-faktorizáció nagyon alacsony regularizációs együttható** ($\gamma < 10^{-15}$) **mellett numerikusan instabillá válik**, vagyis ez a módszer a legérzékenyebb a magas kondíciószámú – vagyis numerikus értelemben bonyolult – problémára ($\kappa > 10^{15}$). **Az iteratív eljárások alkalmazásakor ilyesfajta instabilitás nem volt tapasztalható**. Amennyiben a Cholesky-faktorizációra vonatkozó előbbi eseteket nem számítjuk, az összes módszerre jellemző, hogy minél alacsonyabb γ

értéke, annál jobb a korreláció (lásd: 6-3. ábra). Ennek hátterében az a jelenség áll, hogy γ növelésével a regularizáció egyre inkább ront a szív- és testfelszíni potenciáleloszlások közötti kapcsolatot leíró **Z** transzfer mátrixon („túlregularizáció”). Ebből kifolyólag **a γ paramétert akkorának célszerű megválasztani, hogy a számítások már elvégezhetők legyenek, de még ne történjen túlregularizáció**.

A legjobb eredmények $\gamma = 10^{-15}$ mellett adódtak a Cholesky-faktorizáció alkalmazásával. A Cholesky-faktorizációnál gyengébben, de egymáshoz képest hozzávetőlegesen ugyanúgy teljesítettek a konjugált gradiens, minimum reziduál, kvázi-minimál reziduál és szimmetrikus LQ módszerek. A legalacsonyabb r értékeket az LSQR nevű eljárás produkálta (lásd: 6-4. ábra). Az algoritmusok futásidejét tekintve szintén az előbbi sorrend érvényesült (lásd: 6-2. táblázat).

Az eredményekből jól látható, hogy **míg a kamrai aktiváció első két harmadában a referencia epikardiális potenciáleloszlás jól becsülhető** (a legjobb esetben $r > 0{,}9$)**, addig a QRS végén jelentősen lecsökken a korreláció** ($r < 0{,}7$). Tapasztalataim szerint a jelenség abból fakad, hogy **a depolarizáció kezdeti stádiumában az aktivációs hullámfront a szíven belül terjed, mely az epikardiumon a felszínre radiális dipólusokként képeződik le, viszonylag egyszerű potenciáleloszlást alkotva. Az aktiváció vége felé azonban a hullámfront eléri a szívfelszínt, majd rövid ideig az epikardiumon halad, bonyolultabb konfigurációt formáló tangenciális irányú dipólusokat eredményezve.**

Végeredményben elmondható, hogy egy olyan modellkísérlet valósult meg, melynek során az elektrokardiográfiai inverz megoldás pontosságának eddig kellő részletességgel nem tárgyalt befolyásoló tényezői kerültek górcső alá. A bemutatott vizsgálatok remélhetőleg közelebb visznek egy olyan bioelektromos képalkotó rendszer megalkotásához, mely többek között a kamrai elektromos labilitás kimutatásában felülmúlja a jelenleg rendelkezésre álló eszközök hatékonyságát.

A releváns közlemények listája a következő: [T1, T8, T11, T18].

7 AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Ebben az összefoglaló jellegű fejezetben megfogalmazom téziseimet, vázolom jövőbeli terveimet, valamint ismertetem a kutatómunkám során megjelent közleményeimet.

7.1 Tézisek megfogalmazása

1. tézis: Modell eszközök felhasználásával értelmeztem a veszélyes aritmia hajlam celluláris hátterét, és megvizsgáltam a testfelszíni kimutathatóságot.
Modellkísérletek alapján megmutattam, hogy a szívizomsejtek kóros szintű, hely- és időfüggő repolarizációs heterogenitását reprezentáló – ezáltal (klinikailag igazoltan) szívciklusonként véletlenszerűen változó, magas nondipolaritási indexeket produkáló – QRST integráltérképek miként szimulálhatók. Ennek megfelelően következtetéseket vontam le arra vonatkozóan, hogy milyen belső elektrofiziológiai folyamatok állhatnak a veszélyes kamrai aritmiák hátterében, a szívizomzat mezoszkopikus (azaz kisebb regionális területeinek) szintjén. A vizsgálatok során egy 1 mm^3-es térfogati elemekből álló, programozható akciós potenciál mintázatokat tartalmazó numerikus szívkamramodellel történt a kamrai aktiváció szimulálása, majd pedig egy tartományonként homogén, realisztikus geometriájú testmodell segítségével került sor a testfelszíni QRST integráltérképek generálására.

1.1. Megállapítottam, hogy magas NDI értékeket produkáló nondipoláris QRST integráltérképek (20% < NDI_{QRST}) jobbára a szívcsúcs régiójában történő patológiás változtatások mellett adódtak. Ilyen változtatások például a lokális infarktus szimulálása, illetve a normál terjedéssel ellentétes irányú extra aktiváció hozzáadása. Ugyanezen változtatások szívcsúcsi régión kívül – vagyis az anterior, posterior, laterális területeken – való elvégzése meglepő módon nem, vagy csak kis mértékben okozott pozitív irányú eltérést az NDI_{QRST} tekintetében. Extrém magas értékek (50% < NDI_{QRST}) kizárólag apikális változtatásokból adódtak. Ezek alapján arra a következtetésre jutottam, hogy a testfelszíni QRST integráltérképekből számított NDI leginkább a szívcsúcson található kóros elváltozásokra érzékeny, általa a szív egyéb területein levő megnövekedett repolarizációs heterogenitás nehezen detektálható.

1.2. Az egymást követő szívütésekhez tartozó QRST integráltérképek (és NDI_{QRST} értékek) változékonyságát – irodalomból átvett normál, illetve patológiás akciós potenciál hossz (APD) adatok felhasználásával kapott – különböző APD profilokkal reprezentáltam. Ezek a profilok a modell öt rétegének akciós potenciál hosszaiból álltak össze az endokardiumtól az epikardiumig. A valós kóros esetekben előforduló – közel normális eloszlású – NDI_{QRST} változások hátterét úgy értelmeztem, hogy a rétegenkénti APD értékek szívciklusonkénti alakulását egymástól független Gauss-folyamatoknak tekintettem. Az egyszerűsített modellkörnyezetre vonatkoztatva ez 5 független Gauss-folyamatot jelent, melyek adott szívciklusra vonatkozó realizációi alkotják az

adott profilt. Kimutattam továbbá, hogy az APD profil úgynevezett transzmurális gradiensének (TG_{APD}) abszolút értékben vett csökkenésével növekszik az NDI_{QRST} értéke.

1.3 Az előzőekből kiindulva vizsgálatot végeztem arra vonatkozóan, hogy a különféle modell paraméterek hogyan befolyásolják az APD profilok QRST integráltérképeinek nondipolaritását, vagyis a hozzájuk tartozó NDI értékét. Megállapítottam, hogy az alkalmazott modellkörnyezetben az NDI_{QRST} leginkább a TG_{APD}-től függ – az előző altézisben ismertetett módon –, egyéb paraméterek (mint például az intramurális APD értékek és az aktiváció terjedési sebessége) kevésbé befolyásolják a nondipolaritást. Végül a QRST integráltérképekhez hozzáadott Gauss fehérzajjal szimuláltam a valós testfelszíni potenciálmérés hibájának NDI_{QRST}-re gyakorolt hatását. Az eredményekből arra következtettem, hogy a véletlen mérési zaj az NDI_{QRST} értékét gyakorlati szempontból minimálisan befolyásolja.

[Kapcsolódó publikációk: T2, T3, T4, T7, T10, T12, T14, T15, T16]

2. tézis: Kidolgoztam egy új pitvarfibrilláció-detektáló eljárást, mely a kapott eredmények alapján az irodalomban fellelhető módszereknél hatékonyabb.

Kidolgoztam egy új módszert, mellyel hatékonyan detektálható a pitvarfibrilláció, az egymást követő RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra elemzésével. Az algoritmus 31 RR távolságból álló szakaszonként vizsgálja a Poincaré-ábra pontsokaságát, melyen magas átló körüli diszperzió (szóródás) esetén k-means alapú klaszteranalízist végez a csoportok számának meghatározása érdekében. A diszperzió és a klaszterek száma alapján történik a következtetés az adott szakasz pitvarfibrillációs voltára.

2.1. Létrehoztam egy eljárást, mellyel a k-means klaszterezés többszöri elvégzése után lehetővé válik a csoportok számának meghatározása. Különböző csoportszámok (2-től 10-ig) feltételezése mellett végezve a klaszterezést, a maximális átlagos sziluett érték alapján kiválasztottam az optimális csoportosítást. Empirikus úton megállapítottam egy döntési küszöböt (0,85), melyet a maximális átlagos sziluett együttható el nem érve egyetlen (rosszul definiált) csoportot feltételeztem.

2.2. Meghatároztam a pitvarfibrilláció detektálására vonatkozó döntési kritériumot (szintén empirikus alapon). Eszerint pitvari fibrillációt feltételeztem abban az esetben, ha a diszperzió meghaladja a 0,06-os küszöbértéket és a csoportok száma 1 vagy 10.

2.3. A fejlesztett algoritmus használhatósága és tesztelése érdekében létrehoztam egy EKG-feldolgozó szoftvert, mely a szükséges előfeldolgozási lépéseket (zajszűrés, szívciklusok lokalizálása) követően elvégzi a pitvarfibrilláció detektálását. A tesztelést nemzetközileg elismert (PhysioNet archívumból származó) referencia adatbázisok EKG regisztrátumain, valamint egy kereskedelmi forgalomban kapható pulzusmérő felvételein végeztem. Az eredmények alapján megállapítottam, hogy az általam kifejlesztett módszer az irodalomban fellelhetőknél hatékonyabb, ezt bizonyítják az átlagos hatékonysági mutatók: a 97,61%-os szenzitivitás, a 99,08%-os specificitás, a

98,69%-os pozitív predikciós érték, valamint a 96,77%-os negatív predikciós érték. A fejlesztett szoftvert két programozási nyelven is implementáltam (MATLAB és Java).

[Kapcsolódó publikációk: T5, T6, T9, T13, T17]

3. tézis: Modellezéses vizsgálatok alapján megállapítottam az elektrokardiográfiai inverz megoldás pontosságát, különböző regularizációs együtthatók és egyenletrendszer-megoldó módszerek alkalmazása mellett.

Egy pontosan ismert – szív- és testmodellből álló – modellkörnyezetben megvizsgáltam az elektrokardiográfiai inverz probléma megoldásának lehetőségeit, a kamrai aktivációra fókuszálva. A rendelkezésre álló (referencia) szívfelszíni potenciáleloszlásokból a forward probléma megoldásával meghatároztam a hozzájuk tartozó testfelszíni potenciáleloszlásokat. Ezt követően a nulladrendű Tikhonov-regularizáció segítségével inverz számításokat végeztem (zajmentes jeleket feltételezve), különféle regularizációs együtthatókat, illetve numerikus egyenletrendszer-megoldó módszereket alkalmazva. A különféle inverz számítási beállítások mellett kapott számított szívfelszíni potenciáltérképeket a referencia potenciáleloszlásokkal korreláltattam (a Pearson-féle lineáris korrelációs együttható alapján), és az így kapott eredményeket kiértékeltem.

3.1. Megmutattam, hogy az inverz megoldás pontosságát leginkább a szívfelszíni eloszlás bonyolultsága befolyásolja, de esetenként a regularizációs együttható, illetve a választott numerikus egyenletrendszer-módszer is nagy hatással van a számítások kimenetelére a korreláció tekintetében. A referencia és a számított (becsült) epikardiális eloszlások közötti korrelációs együtthatók jellemzően a kamrai aktiváció elején vettek fel nagyobb értékeket ($r > 0{,}9$), míg a QRS szakasz végén a rekonstrukció pontatlanabbnak bizonyult ($r < 0{,}7$). Megállapítottam, hogy előbbi esetben a referencia potenciáleloszlás a szívfelszínre nézve radiális, míg utóbbi esetben tangenciális irányítottságú dipólusok terét reprezentálta.

3.2. Megmutattam, hogy nagyon alacsony regularizációs együttható ($\gamma < 10^{-15}$) választása esetén a számítás numerikusan instabillá válik ($r < 0{,}3$), amennyiben a Cholesky-faktorizációval kívánjuk megoldani a kapcsolódó egyenletrendszert. Iteratív eljárások alkalmazásakor ilyen jellegű problémát nem tapasztaltam. Az alkalmazott modellkörnyezetre vonatkozóan megadtam az inverz számítás optimális beállítását, mely a Cholesky-faktorizáció alkalmazását jelenti a $\gamma = 10^{-15}$ regularizációs együttható megválasztása mellett.

[Kapcsolódó publikációk: T1, T8, T11, T18]

7.2 Theses in English

Thesis 1. With the use of model materials, I interpreted the cellular background of malignant arrhythmia risk, and investigated the body surface detectability.

Based on model experiments I showed, how QRST integral maps representing the pathological level of spatial and temporal repolarization heterogeneity – with high nondipolarity indices randomly fluctuating beat-to-beat – can be simulated. Accordingly, I draw conclusions about what kind of internal electrophysiological processes are in the background of malignant ventricular arrhythmias, on the mesoscopic (smaller regional) level of the myocardium. During the investigations, simulation of ventricular activation was performed by a numerical ventricular model consisting of 1 mm^3 volume elements and programmable action potential patterns. After that, body surface QRST integral maps were generated by a piecewise homogeneous, realistically shaped torso model.

1.1. I found that nondipolar QRST integral maps producing high NDI values (20% < NDI_{QRST}) resulted by pathological modulations in the apical region. These modulations were for example the simulation of local myocardial infarction and the addition of activation with reversed direction. The same alterations outside the apical region – i.e. in the anterior, posterior, lateral regions – caused only marginal positive NDI_{QRST} deflection. Extreme high values (50% < NDI_{QRST}) resulted only by apical modifications. From these results I concluded that the NDI calculated from body surface QRST integral maps is sensitive mostly to pathological lesions in the apical region, and detection of increased repolarization heterogeneity in the other parts of the heart is difficult this way.

1.2. I represented the beat-to-beat QRST integral map (and NDI_{QRST}) variability by different action potential duration (APD) profiles, based on normal and pathological APD data found in the literature. These profiles consist of the APD related to the 5 layer of the model from the endocardium to the epicardium. I considered the real pathological NDI_{QRST} variability – showing approximately normal distribution – as independent Gaussian processes corresponding to the different layers. Regarding the simplified model environment this means 5 independent Gauss processes, the realizations of which compose the APD profile of a certain cardiac cycle. Furthermore, I revealed that by decreasing the absolute value of the so-called transmural gradient of a profile (TG_{APD}), the NDI_{QRST} increases.

1.3 Based on the foregoing, I investigated how the various model parameters influence the nondipolarity of the QRST integral maps (i.e. the corresponding NDI values) related to the APD profiles. I found that in the used model environment, NDI_{QRST} depends mostly on the TG_{APD} – as introduced previously –, other parameters (e.g. the intramural APD values and the activation propagation velocity) do not influence the nondipolarity significantly. Finally I simulated the effect of real body surface potential measurement inaccuracy on the NDI_{QRST} by adding white Gaussian noise to the

QRST integral maps. Based on the results I concluded that random measurement noise makes a minimal contribution to the NDI_{QRST} value.

[Related publications: T2, T3, T4, T7, T10, T12, T14, T15, T16]

Thesis 2. I developed a new atrial fibrillation detection algorithm which is more efficient than methods in the literature, according to the results.

I developed a new method for the efficient detection of atrial fibrillation based on the analysis of Poincaré plots consisting of consecutive RR intervals. The algorithm processes the RR intervals in segments containing 31 values which compose one Poincaré plot per segment. In the case of high dispersion around the diagonal line, it performs k-means clustering in order to determine the number of clusters. The decision made about atrial fibrillation is based on the dispersion and the number of clusters.

2.1. I elaborated a method which makes the determination of the number of clusters possible, with the repeatedly use of the k-means clustering. By performing the clustering with different number of clusters (assuming from 2 to 10), I chose the optimal clustering based on the maximum mean silhouette value. I empirically defined a decision threshold (0.85). Being the maximum mean silhouette value below this threshold I assumed one (poorly defined) cluster.

2.2. I defined the decision criterion of atrial fibrillation (also empirically). Accordingly, I assumed atrial fibrillation if the dispersion exceeds the threshold of 0.06 and the number of clusters is 1 or 10.

2.3. In order to successfully use the developed algorithm and to test it, I created an ECG processing software which is capable of executing the necessary preprocessing steps (noise filtering, cardiac cycle detection) and detecting atrial fibrillation after that. The tests were performed on ECG records of reference databases (belonging to the widely used PhysioNet archive) and on self-made records as well, measured with a commercial heart rate meter. Based on the results I found that my algorithm is more efficient than other methods in the literature. This is proven by the average measures of performance: the sensitivity of 97.61%, the specificity of 99.08%, the positive prediction value of 98.69% and the negative prediction value of 96.77%. I implemented the software in two programming languages (MATLAB and Java).

[Related publications: T5, T6, T9, T13, T17]

Thesis 3. Based on model investigations, I determined the electrocardiographic inverse solution accuracy with different regularization coefficients and equation system solvers.

In a precisely known model environment – consisting of a heart and a torso model – I investigated the possibilities of solving the inverse problem of electrocardiography, focusing on the ventricular activation. From the available (reference) epicardial potential distributions I calculated the corresponding body surface potential distributions by solving the forward problem. After that I performed inverse computations (assuming noise-free signals) by the zero-order Tikhonov regularization, using different regularization coefficients and numerical equation system solvers. I

correlated the computed epicardial potential maps – corresponding to the various inverse solving setups – to the reference epicardial potential distributions (according to Pearson's linear correlation coefficient), and evaluated the results.

3.1. I showed that the accuracy of the inverse solution is mostly influenced by the complexity of the epicardial distribution. However in some cases the regularization coefficient and the numerical equation system solver also have a great impact on the outcome of the computations, regarding correlation. The correlation coefficients between the reference and computed (estimated) epicardial distributions were typically greater at the beginning of ventricular activation ($r > 0.9$), while the reconstruction proved to be more inaccurate at the end of the QRS interval ($r < 0.7$). I found that in the former case the reference epicardial potential distribution represented a field of dipoles with radial orientation to the epicardium, while in the latter case the orientation of dipoles was tangential to the surface of the heart.

3.2. I showed that in the case of very low regularization coefficient ($\gamma < 10^{-15}$) the computation becomes numerically unstable ($r < 0.3$), by choosing the Cholesky factorization as equation system solver. I did not experience this kind of problem in the case of iterative algorithms. With respect to the used model environment, I gave the optimal setup of the inverse computation: choosing the Cholesky factorization as equation system solver with the regularization coefficient of $\gamma = 10^{-15}$.

[Related publications: T1, T8, T11, T18]

7.3 Az eredmények hasznosítása

Munkám során három főbb témával foglalkoztam, melyek közös vonása, hogy mindhárom a szív bizonyos patológiás tulajdonságainak felismerhetőségére vonatkozik, különös tekintettel a – pitvari vagy kamrai – fibrillációra.

A kamrai repolarizációs heterogenitás modellezéses vizsgálatával megmutattam, hogy a testfelszíni potenciáltérképekből származtatható bizonyos paraméterek a szívcsúcsi régió esetében jól jelzik a megnövekedett AP inhomogenitást. Ugyanakkor a kamrák más területein (például anterior, laterális) ugyanez a jelenség akár észrevétlen is maradhat. Következésképpen a veszélyes aritmiára való hajlam detektálása értelmében a szenzitivitás valószínűleg növelhető lenne, ha a kiindulási pontot testfelszíni potenciálok helyett epikardiális térképek jelentenék.

A pitvari fibrilláció detektálásának témakörével kapcsolatban elmondható, hogy a kapott eredmények alapján az általam fejlesztett módszer felülmúlja az irodalomban olvasható hasonló eljárásokat. Mivel kizárólag az egyszerűen mérhető szívritmus adatokból indultam ki, a módszer zajérzékenysége alacsonynak tekinthető, így egyszerűbb telemedicinális/otthoni monitorozó rendszerekben is jól alkalmazható, hozzájárulva a megnövekedett stroke rizikó felismeréséhez.

Kutatásom harmadik témájaként vizsgálatokat végeztem a szívfelszíni potenciáleloszlások testfelszíni adatok alapján történő kiszámítására – vagyis az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldására – irányulva; a megoldás

pontosságára, illetve annak befolyásoló tényezőire fókuszálva. Mivel a vizsgált egyenletrendszer-megoldó módszereket a mai napig széles körben alkalmazzák, gyakorlati szempontból fontosnak tartom a köztük lévő hatékonyságbeli különbségek tisztázását az elektrokardiográfia inverz problémájának területére szorítkozva, melyhez véleményem szerint dolgozatom is hozzájárult. Szintén hasznos eredménynek tartom a regularizációs együttható értékének optimális megválasztására tett javaslatomat, melyet tudomásom szerint nem említ a szakirodalom.

7.4 Publikációk

Az alábbiakban a hazai és nemzetközi folyóiratokban, illetve konferencia kiadványokban megjelent közleményeim listája, valamint a független hivatkozások jegyzéke olvasható.

7.4.1 Tézisekkel kapcsolatos publikációk

[T1] G. Kozmann, I. Maros, Z. Tarjányi, G. Tuboly és K. Fülöp, „Kardiológiai bioelektromos képalkotás testfelszíni és epicardiális szinten,” *IME,* vol. 9, no. 10, pp. 50-53, 2010.

[T2] G. Kozmann, Z. Tarjányi, G. Tuboly, V. Szathmáry, J. Švehlíková és M. Tyšler, „Model Interpretation of Non-Dipolar Integral Body Surface QRST Maps Randomly Appearing in Arrhythmia Patients,” *Biological and Medical Systems,* vol. 8, no. 1, pp. 18-22, 2012.

[T3] G. Tuboly, G. Kozmann, Z. Tarjányi, V. Szathmáry, J. Švehlíková és M. Tyšler, „Differences in QRST integral map variability in healthy subjects and arrhythmia patients,” in *Lecture notes of the ICB Seminar: Variability in Biomedical Signals*, Warsaw, Polish Academy of Sciences, 2012, pp. 10-11.

[T4] G. Tuboly, G. Kozmann, V. Szathmáry, J. Švehlíková és M. Tyšler, „Model Interpretation of Pathological Body Surface QRST Integral Maps Related to Action Potential Heterogeneity,” in *Measurement 2013: 9th International Conference on Measurement*, Bratislava, Vydavatelstvo Slovenskej Akadémie Vied (VEDA), 2013, pp. 81-84.

[T5] G. Tuboly, „Pitvarfibrilláció detektálása telemedicinális EKG jelek alapján,” in *Az e-Health kihívásai: A XXVI. Neumann Kollokvium kiadványa*, Veszprém, Pannon Egyetem, 2013, pp. 17-20.

[T6] G. Tuboly, G. Kozmann és I. Vassányi, „Távmonitorozásra is alkalmas pitvari fibrilláció detektálási módszer,” *IME,* vol. 13, no. 1, pp. 51-54, 2014.

[T7] G. Kozmann, G. Tuboly, I. Vassányi és V. Szathmáry, „Kamrai szívizom-repolarizáció heterogenitás vizsgálat bioelektromos képalkotóval,” *IME,* vol. 13, no. 3, pp. 47-51, 2014.

[T8] G. Tuboly, G. Kozmann és I. Maros, „Az elektrokardiográfiai inverz probléma megoldásának numerikus korlátai,” *IME,* vol. 13, no. 3, pp. 52-55, 2014.

[T9] M. Szalai, G. Tuboly, I. Vassányi és I. Kósa, „Reliability of telemedical Heart Rate meters,” *IME,* vol. 13, no. 5, pp. 49-55, 2014.

[T10] G. Kozmann, G. Tuboly és I. Vassányi, „Kamrai szívizom-repolarizáció heterogenitás modellezéses vizsgálata,” *IME,* vol. 13, Képalkotó Különszám, pp. 31-34, 2014.

[T11] G. Tuboly, G. Kozmann, I. Maros, D. Wei és X. Zhu, „Accuracy of Electrocardiological Inverse Solutions: A Model Study,” in *Electrocardiology 2013: Proceedings of the 40th International Congress on Electrocardiology*, Bratislava, Vydavatelstvo Slovenskej Akadémie Vied (VEDA), 2014, pp. 108-111.

[T12] G. Kozmann, G. Tuboly, V. Szathmáry, J. Švehlíková és M. Tyšler, „The Impact of Action Potential and Conduction Velocity Distribution Changes on Markers of Repolarization Dispersion,” in *Electrocardiology 2014: Proceedings of the 41st International Congress on Electrocardiology*, Bratislava, Vydavatelstvo Slovenskej Akadémie Vied (VEDA), 2014, pp. 131-134.

[T13] M. Szalai, G. Tuboly, I. Vassányi és I. Kósa, „Telemedical Heart Rate Measurements for Lifestyle Counselling,” *Hungarian Journal of Industry and Chemistry,* vol. 42, no. 2, pp. 73-78, 2014.

[T14] G. Kozmann, G. Tuboly, Z. Tarjányi, V. Szathmáry, J. Švehlíková és M. Tyšler, „Model interpretation of body surface potential QRST integral map variability in arrhythmia patients,” *Biomedical Signal Processing and Control,* vol. 12, pp. 3-9, 2014. **IF: 1,419** (2014)

[T15] G. Kozmann, G. Tuboly, V. Szathmáry, J. Švehlíková és M. Tyšler, „Computer modelling of beat-to-beat repolarization heterogeneity in human cardiac ventricles,” *Biomedical Signal Processing and Control,* vol. 14, pp. 285-290, 2014. **IF: 1,419** (2014)

[T16] G. Tuboly és G. Kozmann, „Bioelektromos képalkotó bázisú kamrai szívizom heterogenitás becslés modellezéses vizsgálata,” *IME,* vol. 14, no. 2, pp. 48-51, 2015.

[T17] G. Tuboly és G. Kozmann, „Atrial Fibrillation Detection Based on Poincaré plot of RR Intervals,” in *Measurement 2015: 9th International Conference on Measurement*, Bratislava, Vydavatelstvo Slovenskej Akadémie Vied (VEDA), 2015, pp. 89-92.

[T18] G. Tuboly, G. Kozmann és I. Maros, „Computational Aspects of Electrocardiological Inverse Solutions,” in *Preprints of the 9th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, Berlin, The International Federation of

Automatic Control, 2015, pp. 48-51.

7.4.2 Egyéb publikációk

[E1] I. Vassányi, G. Kozmann, A. Bánhalmi, B. Végső, I. Kósa, T. Dulai, Z. Tarjányi, G. Tuboly, P. Cserti és B. Pintér, „Applications of medical intelligence in remote monitoring," *Studies in health technology and informatics,* vol. 169, pp. 671-675, 2010.

[E2] G. Tuboly, „Body Surface Potential Mapping Data Conversion Method," in Measurement 2011: 8th International Conference on Measurement, Bratislava, Vydavatelstvo Slovenskej Akadémie Vied (VEDA), 2011, pp. 293-296.

[E3] G. Kozmann, Z. Juhász, G. Tuboly és I. Vassányi, „Lokális agykérgi aktivitás mérése Laplace-típusú EEG térképezéssel: A felbontás vizsgálata modellezéssel," *IME,* vol. 12, Képalkotó Különszám, pp. 24-28, 2013.

7.4.3 Független hivatkozások

[H1] F. Kaveh-Yazdy, M. R. Zare-Mirakabad és F. Xia, „A novel neighbor selection approach for KNN: a physiological status prediction case study (Article No. 2)," in *Proceedings of the 1st International Workshop on Context Discovery and Data Mining*, New York, ACM, 2012, pp. 1-7. (hivatkozott közlemény: [E1])

[H2] L. G. Tereshchenko, A. Cheng, J. Park, N. Wold, T. E. Meyer, M. R. Gold és mtsai., „Novel measure of electrical dyssynchrony predicts response in cardiac resynchronization therapy: Results from the SMART-AV Trial," *Heart Rhythm,* vol. 12, no. 12, pp. 2402-2410, 2015. (hivatkozott közlemény: [T15])

8 IRODALOMJEGYZÉK

[1] D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman és mtsai., „Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update," *Circulation,* pp. e29-e322, 2015.

[2] R. Ádány, „A magyar lakosság egészségi állapota, különös tekintettel az ezredforduló utáni időszakra," *Népegészségügy,* vol. 86, no. 2, pp. 5-20, 2008.

[3] J. J. Goldberger, M. E. Cain, S. H. Hohnloser, A. H. Kadish, B. P. Knight, M. S. Lauer és mtsai., „American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the AHA," *Journal of the American College of Cardiology,* vol. 52, no. 14, pp. 1179-1199, 2008.

[4] J. J. Goldberger, H. Subačius, T. Patel, R. Cunnane és A. H. Kadish, „Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy," *Journal of the American College of Cardiology,* vol. 63, no. 18, pp. 1879-1889, 2014.

[5] J. A. Abildskov, L. S. Green, A. K. Evans és R. L. Lux, „The QRST deflection area of electrograms during global alterations of ventricular repolarization," *Journal of Electrocardiology,* vol. 15, no. 2, pp. 103-107, 1982.

[6] P. A. Wolf, T. R. Dawber, H. E. Thomas és W. B. Kannel, „Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke The Framingham Study," *Neurology,* vol. 28, no. 10, pp. 973-973, 1978.

[7] H.-J. Lin, P. A. Wolf, M. Kelly-Hayes, A. S. Beiser, C. S. Kase, E. J. Benjamin és mtsai., „Stroke severity in atrial fibrillation The Framingham Study," *Stroke,* vol. 27, no. 10, pp. 1760-1764, 1996.

[8] D. J. Gladstone, M. Spring, P. Dorian, V. Panzov, K. E. Thorpe, J. Hall és mtsai., „Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke," *New England Journal of Medicine,* vol. 370, no. 26, pp. 2467-2477, 2014.

[9] L. Friberg, M. Rosenqvist, A. Lindgren, A. Terént, B. Norrving és K. Asplund, „High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke," *Stroke,* vol. 45, no. 9, pp. 2599-2605, 2014.

[10] P. J. Lindsberg, L. Toivonen és H.-C. Diener, „The atrial fibrillation epidemic is approaching the physician's door: will mobile technology improve detection?," *BMC medicine,* vol. 12, no. 1, p. 180, 2014.

[11] Y. Yamashita, „Theoretical Studies on the Inverse Problem in Electrocardiography and the Uniqueness of the Solution," *IEEE Transactions on*

Biomedical Engineering, vol. 29, no. 11, pp. 719-725, 1982.

[12] M. Milanič, V. Jazbinšek, R. S. MacLeod, D. H. Brooks és R. Hren, „Assessment of regularization techniques for electrocardiographic imaging," *Journal of Electrocardiology,* vol. 47, no. 1, pp. 20-28, 2014.

[13] M. Tyšler, J. Švehlíková és J. Lenková, „Impact of the Patient Torso Model on the Solution of the Inverse Problem of Electrocardiography," *Biomedical Engineering,* vol. 12, no. 1, pp. 58-65, 2014.

[14] G. Kozmann, K. Haraszti és I. Préda, „Beat-to-beat interplay of heart rate, ventricular depolarization, and repolarization," *Journal of electrocardiology,* vol. 43, no. 1, pp. 15-24, 2010.

[15] J. Park, S. Lee és M. Jeon, „Atrial fibrillation detection by heart rate variability in Poincare plot," *BioMedical Engineering OnLine,* vol. 8, no. 38, pp. 1-12, 2009.

[16] A. Fonyó, Az orvosi élettan tankönyve, Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011.

[17] G. Tuboly, *Szívciklus lokalizációs algoritmus fejlesztése sok-elvezetéses EKG rendszerekhez (Diplomadolgozat),* Veszprém: Pannon Egyetem, 2010.

[18] A. S. Kibos, B. P. Knight, V. Essebag, S. B. Fishberger, M. Slevin és I. C. Ţintoiu, Cardiac Arrhythmias: From Basic Mechanism to State-of-the-Art Management, London: Springer-Verlag, 2014.

[19] A. Varró, „Sportolók hirtelen szívhalála," *Lege Artis Medicinae: Orvostudományi továbbképző folyóirat,* vol. 19, no. 2, pp. 105-111, 2009.

[20] P. W. Macfarlane, A. van Oosterom, M. Janse, P. Kligfield, J. Camm és O. Pahlm, Basic Electrocardiology: Cardiac Electrophysiology, ECG Systems and Mathematical Modeling, London: Springer-Verlag, 2012.

[21] J. B. Sanderson és F. Page, „Experimental results relating to the rhythmical and excitatory motions of the ventricle of the heart of the frog, and of the electrical phenomena which accompany them," *Proceedings of the Royal Society of London,* vol. 27, no. 185-189, pp. 410-414, 1878.

[22] A. D. Waller, „A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat," *The Journal of Physiology,* vol. 8, no. 5, pp. 229-234, 1887.

[23] W. Einthowen, „Nieuwe methoden voor clinisch onderzoek [New methods for clinical investigation]," *Ned T Geneesk,* vol. 29, pp. 263-286, 1893.

[24] W. Einthoven, „Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms," *Pflügers Archiv European Journal of Physiology,* vol. 60, no. 3, pp. 101-123, 1895.

[25] W. Einthoven, „Galvanometrische registratie van het menschelijk

electrocardiogram," in *Herinneringsbundel Professor SS Rosenstein*, Leiden, Eduard Ijdo, 1902, pp. 101-107.

[26] W. Einthoven, „Weiteres über das Elektrokardiogram," *Pflüger Arch. ges. Physiol.,* vol. 122, pp. 517-548, 1908.

[27] W. Einthoven, „THE DIFFERENT FORMS OF THE HUMAN ELECTROCARDIOGRAM AND THEIR SIGNIFICATION," *The Lancet,* vol. 179, no. 4622, pp. 853-861, 1912.

[28] F. N. Wilson, F. D. Johnston, A. G. Macleod és P. S. Barker, „Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode," *American Heart Journal,* vol. 9, no. 4, pp. 447-458, 1934.

[29] A. R. Barnes, H. E. Pardee, P. D. White, F. N. Wilson és C. C. Wolferth, „Standardization of precordial leads: Supplementary report," *American Heart Journal,* vol. 15, no. 2, pp. 235-239, 1938.

[30] E. Goldberger, „The aVL, aVR, and aVF leads: a simplification of standard lead electrocardiography," *American Heart Journal,* vol. 24, no. 3, pp. 378-396, 1942.

[31] D. Jenkins, „ECG library: ECG timeline – History of the electrocardiogram," 2009. [Online]. Available: http://www.ecglibrary.com/ecghist.html. [Accessed 10 május 2015].

[32] N. J. Holter és J. A. Generelli, „Remote recording of physiological data by radio," *Rocky Mountain Medical Journal,* vol. 46, no. 9, pp. 747-751, 1949.

[33] J. Adamec, L. Kappenberger, R. Adamec és P. Coumel, ECG Holter: Guide to Electrocardiographic Interpretation, New York: Springer Science+Business Media, 2008.

[34] B. Alberto, Vectorcardiography, Baltimore: Williams and Wilkins, 1973.

[35] E. Frank, „An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography," *Circulation,* vol. 13, no. 5, pp. 737-749, 1956.

[36] R. McFee és A. Parungao, „An orthogonal lead system for clinical electrocardiography," *American Heart Journal,* vol. 62, no. 1, pp. 93-100, 1961.

[37] V. C. Nelson, P. R. Gastonguay, A. F. Wilkonson és P. C. Voukydis, „A lead system for direction and magnitude of the heart vector," in *Vectorcardiography 2: Proceedings of the XIth International Symposium On Vectorcardiography*, Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 1971, pp. 85-97.

[38] Tutors Globe Educational Services, „Theory of Bioelectric Signals and Electrocardiogram," [Online]. Available: http://www.tutorsglobe.com/homework-help/electrical-engineering/bioelectric-signals-and-electrocardiogram-74116.aspx. [Accessed 21 május 2015].

[39] G. Baule és R. McFee, „Detection of the magnetic field of the heart," *American Heart Journal,* no. 66, pp. 95-96, 1963.

[40] M. Mäkijärvi, P. Korhonen, R. Jurkko, H. Väänänen, P. Siltanen és H. Hänninen, „Magnetocardiography," in *Comprehensive Electrocardiology*, London, Springer-Verlag, 2010, pp. 2007-2028.

[41] B. U. Kohler, C. Hennig és R. Orglmeister, „The principles of software QRS detection," *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE,* vol. 21, no. 1, pp. 42-57, 2002.

[42] C. Schmitt, G. Lehmann, S. Schmeider, M. Karch, F. J. Neumann és A. Schömig, „Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads," *CHEST Journal,* vol. 120, no. 5, pp. 1540-1546, 2001.

[43] R. L. Lux, „Body Surface Potential Mapping Techniques," in *Comprehensive Electrocardiology*, London, Springer-Verlag, 2010, pp. 1361-1374.

[44] B. Taccardi, „Distribution of heart potentials on dog's thoracic surface," *Circulation research,* vol. 11, no. 5, pp. 862-869, 1962.

[45] B. Taccardi, „Distribution of heart potentials on the thoracic surface of normal human subjects," *Circulation Research,* vol. 12, no. 4, pp. 341-352, 1963.

[46] A. van Oosterom, „Real time mapping in colour of the electrocardiographic body surface potentials," *Advances in cardiology,* vol. 21, pp. 153-159, 1977.

[47] J. W. Hoekstra, B. J. O'Neill, Y. B. Pride, C. Lefebvre, D. B. Diercks, W. F. Peacock és mtsai., „Acute detection of ST-elevation myocardial infarction missed on standard 12-Lead ECG with a novel 80-lead real-time digital body surface map: primary results from the multicenter OCCULT MI trial," *Annals of emergency medicine,* vol. 54, no. 6, pp. 779-788, 2009.

[48] B. J. O'Neill, J. Hoekstra, Y. B. Pride, C. Lefebvre, D. Diercks, W. F. Peacock és mtsai., „Incremental Benefit of 80-Lead Electrocardiogram Body Surface Mapping Over the 12-Lead Electrocardiogram in the Detection of Acute Coronary Syndromes in Patients Without ST-elevation Myocardial Infarction," *Academic Emergency Medicine,* vol. 17, no. 9, pp. 932-939, 2010.

[49] P. J. Leisy, R. R. Coeytaux, G. S. Wagner, E. H. Chung, A. J. McBroom, C. L. Green és mtsai., „ECG-based signal analysis technologies for evaluating patients with acute coronary syndrome: a systematic review," *Journal of Electrocardiology,* vol. 46, no. 2, pp. 92-97, 2013.

[50] A. W. Graaf, P. Bhagirath, H. Ramanna, V. J. Driel, J. Hooge, N. Groot és mtsai., „Noninvasive imaging of cardiac excitation: current status and future perspective," *Annals of Noninvasive Electrocardiology,* vol. 19, no. 2, pp. 105-

113, 2014.

[51] R. Hoekema, G. J. H. Uijen és A. van Oosterom, „On selecting a body surface mapping procedure," *Journal of Electrocardiology,* vol. 32, no. 2, pp. 93-101, 1999.

[52] R. Hoekema, G. Uijen és A. van Oosterom, „The number of independent signals in body surface maps," *Methods Inf Med,* vol. 38, no. 2, pp. 119-124, 1999.

[53] J. A. Kors és G. van Herpen, „How many electrodes and where? a „poldermodel" for electrocardiography," *Journal of electrocardiology,* vol. 35, no. 4, pp. 7-14, 2002.

[54] E. Musso, „Grid of electrodes used at the Institute of General Physiology, Parma, Italy," in *Electrocardiographic Body Surface Mapping*, Dordrecht, Springer Netherlands, 1986, p. 145.

[55] R. L. Lux, C. R. Smith, R. F. Wyatt és J. A. Abildskov, „Limited lead selection for estimation of body surface potential maps in electrocardiography," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* no. 3, pp. 270-276, 1978.

[56] R. L. Lux, M. J. Burgess, R. F. Wyatt, A. K. Evans, G. M. Vincent és J. A. Abildskov, „Clinically practical lead systems for improved electrocardiography: comparison with precordial grids and conventional lead systems," *Circulation,* vol. 59, no. 2, pp. 356-363, 1979.

[57] P. Savard, A. Ackaoui, R. M. Gulrajani, R. A. Nadeau, F. A. Roberge, R. Guardo és B. Dube, „Localization of cardiac ectopic activity in man by a single moving dipole," *Journal of electrocardiology,* vol. 18, no. 3, pp. 211-221, 1985.

[58] A. Heringa, G. J. H. Uijen és R. T. van Dam, „A 64-channel system for body surface potential mapping," in *Electrocardiology, 1981: Proceedings of the 8th International Congress*, Budapest, Akadémiai Kiadó, 1982, pp. 297-301.

[59] M. Fereniec, M. Kacprzak, R. Maniewski, A. Zbiec és D. Ircha, „The 64 channel system for high resolution ECG mapping," in *Computers in Cardiology 2001*, Rotterdam, IEEE, 2001, pp. 513-515.

[60] BioSemi B.V., „Mark 8," [Online]. Available: http://www.biosemi.com/mark8_products.htm. [Accessed 9 június 2015].

[61] B. Tilg, Z. Trajanoski, P. Wach, G. Lafer, M. Moser, F. Mathi és mtsai., „The GRAZ 63-channel body surface potential mapping system," in *Engineering in Medicine and Biology Society*, Amsterdam, IEEE, 1996, pp. 24-25.

[62] M. Tyšler, P. Kneppo, V. Rosik, S. Karas, E. Hebláková és J. Muzik, „Body Surface Potential Mapping for Noninvasive Ischemia Detection," in *14th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics*, Riga,

Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 339-342.

[63] G. Kozmann, Z. Tarjányi, G. Tuboly, G. Ősz és S. Szakács, „Sok mérőelektródás EKG elrendezés optimális kialakítása”. Magyarország Patent P 11 00446, 17 augusztus 2011.

[64] H. Hänninen, P. Takala, J. Rantonen, M. Mäkijärvi, K. Virtanen, J. Nenonen és mtsai., „ST-T integral and T-wave amplitude in detection of exercise-induced myocardial ischemia evaluated with body surface potential mapping,” *Journal of electrocardiology,* vol. 36, no. 2, pp. 89-98, 2003.

[65] M. S. Guillem, A. M. Climent, J. Millet, Á. Arenal, F. Fernández-Avilés, J. Jalife és mtsai., „Noninvasive localization of maximal frequency sites of atrial fibrillation by body surface potential mapping,” *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology,* vol. 6, no. 2, pp. 294-301, 2013.

[66] BioSemi B.V., „Mark 8 specifications,” [Online]. Available: http://www.biosemi.com/mark8_full_specs.htm. [Accessed 9 június 2015].

[67] The MathWorks, Inc., „MATLAB - The Language of Technical Computing,” 2015. [Online]. Available: http://www.mathworks.com/products/matlab/. [Accessed 16 június 2015].

[68] R. R. Bond, D. D. Finlay, C. D. Nugent és G. Moore, „A Web-based tool for processing and visualizing body surface potential maps,” *Journal of electrocardiology,* vol. 43, no. 6, pp. 560-565, 2010.

[69] Y. Rudy és J. E. Burnes, „Noninvasive electrocardiographic imaging,” *Annals of noninvasive electrocardiology,* vol. 4, no. 3, pp. 340-359, 1999.

[70] G. Kozmann, A. Riz és Z. Tarjányi, „Kardiológiai bioelektromos képalkotó mintarendszer,” *IME – Az egészségügyi vezetők szaklapja,* vol. 7, Képalkotó Különszám, pp. 16-21, 2008.

[71] D. S. Khoury, B. Taccardi, R. L. Lux, P. R. Ershler és Y. Rudy, „Reconstruction of endocardial potentials and activation sequences from intracavitary probe measurements Localization of pacing sites and effects of myocardial structure,” *Circulation,* vol. 91, no. 3, pp. 845-863, 1995.

[72] J. Malmivuo és R. Plonsey, „The Concepts of Volume Source and Volume Conductor,” in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford University Press, 1995, p. 133.

[73] J. Malmivuo és R. Plonsey, „The Concept of Modeling,” in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford University Press, 1995, pp. 136-139.

[74] J. Malmivuo és R. Plonsey, „Source Models,” in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford

University Press, 1995, pp. 148-152.

[75] E. B. Wilson és J. W. Gibbs, Vector Analysis: A Text-book for the Use of Students of Mathematics and Physics, Dover: Dover Publications, 1960.

[76] Y. Rudy, „The effects of the thoracic volume conductor (inhomogeneities) on the electrocardiogram," in *Pediatric and fundamental electrocardiography*, New York, Springer Science & Business Media, 2012, pp. 49-73.

[77] J. Malmivuo és R. Plonsey, „Solid Angle Theorem," in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford University Press, 1995, pp. 185-187.

[78] J. A. Stratton, Electromagnetic Theory, Hoboken: John Wiley & Sons, 2007.

[79] R. Plonsey, Bioelectric phenomena, New York: McGraw-Hill Inc, 1969.

[80] D. B. Geselowitz, „On bioelectric potentials in an inhomogeneous volume conductor," *Biophysical Journal,* vol. 7, no. 1, p. 1, 1967.

[81] A. D. Polyanin, „Poisson Equation," in *Handbook of linear partial differential equations for engineers and scientists*, Boca Raton, CRC Press, 2001, pp. 539-558.

[82] A. D. Polyanin, „Laplace Equation," in *Handbook of linear partial differential equations for engineers and scientists*, Boca Raton, CRC Press, 2001, pp. 533-539.

[83] J. Malmivuo és R. Plonsey, „Bioelectric Source and its Electric Field," in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford University Press, 1995, pp. 134-136.

[84] W. R. Smythe, Static és Dynamic Electricity, New York: McGraw-Hill, 1968.

[85] G. Kozmann, *Biológiai modellezés (egyetemi tárgyhoz kapcsolódó jegyzet),* Veszprém: Pannon Egyetem, Műszaki Informatikai Kar, Információs Rendszerek Tanszék, 2008.

[86] T. Oostendorp és A. van Oosterom, „The potential distribution generated by surface electrodes in inhomogeneous volume conductors of arbitrary shape," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol. 38, no. 5, pp. 409-417, 1991.

[87] J. Malmivuo és R. Plonsey, „The Humand Body as a Volume Conductor," in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford University Press, 1995, pp. 140-142.

[88] L. A. Geddes és L. E. Baker, „The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist," *Medical and Biological Engineering,* vol. 5, no. 3, pp. 271-293, 1967.

[89] D. C. Barber és B. H. Brown, „Applied potential tomography," *Journal of Physics. E. Scientific Instruments,* vol. 17, no. 9, pp. 723-733, 1984.

[90] M. A. Stuchly és S. S. Stuchly, „Electrical properties of biological substance," in *Biological Effects and Medical Applications of Electromagnetic Fields*, New York, Academic Press, 1984.

[91] S. Rush, J. A. Abildskov és R. McFee, „Resistivity of body tissues at low frequencies," *Circulation Research,* vol. 12, no. 1, pp. 40-50, 1963.

[92] B. M. Horácek, „Numerical model of an inhomogeneous human torso," in *Advances in Cardiology, Vol. 10*, Basel, S. Karger, 1974, pp. 51-57.

[93] Y. Rudy és R. Plonsey, „The eccentric spheres model as the basis for a study of the role of geometry and inhomogeneities in electrocardiography," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* Vols. BME-26, no. 7, pp. 392-399, 1979.

[94] J. A. Hyttinen, H. J. Eskola, H. Sievänen és J. A. Malmivuo, „Atlas of the sensitivity distribution of the common ECG-lead systems," *Tampere University of Technology, Institute of Biomedical, Reports,* vol. 2, no. 2, pp. 25-67, 1988.

[95] S. Rush, „An inhomogeneous anisotropic model of the human torso for electrocardiographic studies," *Medical and Biological Engineering,* vol. 9, no. 3, pp. 201-211, 1971.

[96] J. N. Reddy, An introduction to the finite element method (Vol. 2, No. 2.2), New York: McGraw-Hill, 1993.

[97] P. K. Banerjee és R. Butterfield, Boundary element methods in engineering science (Vol. 17), London: McGraw-Hill, 1981.

[98] C. P. Bradley, A. J. Pullan és P. J. Hunter, „Geometric modeling of the human torso using cubic hermite elements," *Annals of Biomedical Engineering,* vol. 25, no. 1, pp. 96-111, 1997.

[99] G. Fischer, B. Tilg, R. Modre, G. Huiskamp, J. Fetzer, W. Rucker és P. Wach, „A bidomain model based BEM-FEM coupling formulation for anisotropic cardiac tissue," *Annals of biomedical engineering,* vol. 28, no. 10, pp. 1229-1243, 2000.

[100] J. Malmivuo és R. Plonsey, „Short History of Bioelectromagnetism," in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford University Press, 1995, pp. 11-24.

[101] W. Einthoven, G. Fahr és A. de Waart, „Über die Richtung und die Manifeste Grösse der Potentialschwankungen im mennschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die form des Elektrokardiogramms," *Pflüger Arch. ges. Physiol.,* vol. 150, pp. 275-315, 1913.

[102] G. Yeh, J. Martinek és H. De Beaumont, „Multipole representations of current generators in a volume conductor," *The bulletin of mathematical biophysics,* vol. 20, no. 3, pp. 203-216, 1958.

[103] D. B. Geselowitz, „Dipole theory in electrocardiography," *The American Journal of Cardiology,* vol. 14, no. 3, pp. 301-306, 1964.

[104] K. Szakolczai, *A szívizom regionális bioelektromos tevékenységeinek vizsgálata testfelszíni potenciáltérképezéssel (Doktori értekezés),* Budapest: Pannon Egyetem, 2010.

[105] D. B. Geselowitz, „Multipole representation for an equivalent cardiac generator," *Proceedings of the IRE,* vol. 48, no. 1, pp. 75-79, 1960.

[106] V. Jurkonis és G. Gelmanas, „Biophysical analysis of multilead ECG," in *Building Bridges in Electrocardiology*, Nijmegen, University Press Nijmegen, 1995, pp. 174-175.

[107] Y. Rudy és R. Plonsey, „A comparison of volume conductor and source geometry effects on body surface and epicardial potentials," *Circulation Research,* vol. 46, no. 2, pp. 283-291, 1980.

[108] R. M. Gulrajani és G. E. Mailloux, „A simulation study of the effects of torso inhomogeneities on electrocardiographic potentials, using realistic heart and torso models," *Circulation Research,* vol. 52, no. 1, pp. 45-56, 1983.

[109] A. van Oosterom és T. F. Oostendorp, „ECGSIM: an interactive tool for studying the genesis of QRST waveforms," *Heart,* vol. 90, no. 2, pp. 165-168, 2004.

[110] R. MacLeod és M. Buist, „The Forward Problem of Electrocardiography," in *Comprehensive Electrocardiology*, London, Springer-Verlag, 2010, pp. 249-289.

[111] R. M. Gulrajani, „The Forward Problem of Electrocardiography," in *Bioelectricity and Biomagnetism*, New York, Wiley, 1998, pp. 348-380.

[112] R. C. Barr, T. C. Pilkington, J. P. Boineau és M. S. Spach, „Determining surface potentials from current dipoles, with application to electrocardiography," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* Vols. BME-13, no. 2, pp. 88-92, 1966.

[113] M. Stenroos, „The transfer matrix for epicardial potential in a piece-wise homogeneous thorax model: the boundary element formulation," *Physics in medicine and biology,* vol. 54, no. 18, p. 5443, 2009.

[114] N. Jain és R. Dahiya, „Effects of Heart and Torso Inhomogeneities on Body Surface Potentials through Lung Spheres Model," *Progress in Science and Engineering Research Journal,* vol. 2, no. 6, pp. 386-391, 2014.

[115] L. Bear, P. S. Cuculich, O. Bernus, I. Efimov és R. Dubois, „Introduction to Noninvasive Cardiac Mapping," *Cardiac Electrophysiology Cinics,* vol. 7, no. 1,

pp. 1-16, 2015.

[116] A. J. Pullan, L. K. Cheng, M. P. Nash, A. Ghodrati, R. MacLeod és D. Brooks, „The inverse problem of electrocardiography," in *Comprehensive Electrocardiology*, London, Springer-Verlag, 2010, pp. 299-344.

[117] J. Malmivuo és R. Plonsey, „Forward and Inverse Problem," in *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford, Oxford University Press, 1995, pp. 143-146.

[118] R. C. Barr és T. C. Pilkington, „Computing inverse solutions for an on-off heart model," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol. 16, no. 3, pp. 205-214, 1969.

[119] R. C. Barr, T. C. Pilkington, J. P. Boineau és C. L. Rogers, „An inverse electrocardiographic solution with an on-off model," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* Vols. BME-17, no. 1, pp. 49-57, 1970.

[120] B. Taccardi, C. Viganotti, E. Macchi és L. De Ambroggi, „Relationships between the current field surrounding an isolated dog heart and the potential distribution on the surface of the body," *Advances in Cardiology,* vol. 16, p. 72, 1976.

[121] P. C. Franzone, B. Taccardi és C. Viganotti, „An approach to inverse calculation of epicardial potentials from body surface maps," *Advances in Cardiology,* vol. 21, pp. 50-54, 1977.

[122] H. Roozen és A. van Oosterom, „Computing the activation sequence at the ventricular heart surface from body surface potentials," *Medical and Biological Engineering and Computing,* vol. 25, no. 3, pp. 250-260, 1987.

[123] G. Huiskamp és A. van Oosterom, „The depolarization sequence of the human heart surface computed from measured body surface potentials," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol. 35, no. 12, pp. 1047-1058, 1988.

[124] D. Wei, O. Okazaki, K. Harumi, E. Harasawa és H. Hosaka, „Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol. 42, no. 4, pp. 343-357, 1995.

[125] D. H. Brooks és R. S. MacLeod, „Electrical imaging of the heart," *IEEE Signal Processing Magazine,* vol. 14, no. 1, pp. 24-42, 1997.

[126] A. Jervell és F. Lange-Nielsen, „Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death," *American Heart Journal,* vol. 54, no. 1, pp. 59-68, 1957.

[127] D. J. Abrams és C. A. MacRae, „Long QT syndrome," *Circulation,* vol. 129, no. 14, pp. 1524-1529, 2014.

[128] C. Brooks, B. F. Hoffman, E. E. Suckling és O. Orias, Excitability of the Heart, New York: Grune & Stratton, 1955, pp. 131-161.

[129] D. G. Palmer, „Interruption of T waves by premature QRS complexes and the relationship of this phenomenon to ventricular fibrillation," *American Heart Journal,* vol. 63, no. 3, pp. 367-373, 1962.

[130] J. Han, „Mechanisms of ventricular arrhythmias associated with myocardial infarction," *The American Journal of Cardiology,* vol. 24, no. 6, pp. 800-813, 1969.

[131] M. J. Burgess, „Relation of ventricular repolarization to electrocardiographic T wave-form and arrhythmia vulnerability," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,* vol. 236, no. 3, pp. H391-H402, 1979.

[132] R. Plonsey, „A contemporary view of the ventricular gradient of Wilson," *Journal of Electrocardiology,* vol. 12, no. 4, pp. 337-341, 1979.

[133] F. N. Wilson, A. G. Macleod, P. S. Barker és F. D. Johnston, „The determination and the significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram," *American Heart Journal,* vol. 10, no. 1, pp. 46-61, 1934.

[134] D. B. Geselowitz, „The ventricular gradient revisited: relation to the area under the action potential," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* Vols. BME-30, no. 1, pp. 76-77, 1983.

[135] J. A. Abildskov, L. S. Green és R. L. Lux, „Detection of disparate ventricular repolarization by means of the body surface electrocardiogram," in *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, New York, Grune & Stratton, 1985, pp. 495-499.

[136] E. A. Raeder, D. S. Rosenbaum, R. Bhasin és R. J. Cohen, „Alternating morphology of the QRST complex preceding sudden death," *The New England Journal of Medicine,* vol. 326, no. 4, pp. 271-272, 1992.

[137] R. D. Berger, E. K. Kasper, K. L. Baughman, E. Marban, H. Calkins és G. F. Tomaselli, „Beat-to-beat QT interval variability novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy," *Circulation,* vol. 96, no. 5, pp. 1557-1565, 1997.

[138] W. L. Atiga, H. Calkins, J. H. Lawrence, G. F. Tomaselli, J. M. Smith és R. D. Berger, „Beat-to-Beat Repolarization Lability Identifies Patients at Risk for Sudden Cardiac Death," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology,* vol. 9, no. 9, pp. 899-908, 1998.

[139] L. Burattini és W. Zareba, „Time-domain analysis of beat-to-beat variability of repolarization morphology in patients with ischemic cardiomyopathy," *Journal of Electrocardiology,* vol. 32, pp. 166-172, 1999.

[140] J. P. Couderc, W. Zareba, L. Burattini és A. J. Moss, „Beat-to-Beat Repolarization Variability in LQTS Patients with the SCN5A Sodium Channel Gene Mutation," *Pacing and Clinical Electrophysiology,* vol. 22, no. 11, pp. 1581-1592, 1999.

[141] D. M. Bloomfield, S. H. Hohnloser és R. J. Cohen, „Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests," *Journal of Cardiovascular Electrophysiology,* vol. 13, no. 5, pp. 502-512, 2002.

[142] D. M. Bloomfield, R. C. Steinman, P. B. Namerow, M. Parides, J. Davidenko, E. S. Kaufman és mtsai., „Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy a solution to the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II conundrum," *Circulation,* vol. 110, no. 14, pp. 1885-1889, 2004.

[143] L. G. Tereshchenko, A. Cheng, B. J. Fetics, B. Butcher, J. E. Marine, D. D. Spragg és mtsai., „A new electrocardiogram marker to identify patients at low risk for ventricular tachyarrhythmias: sum magnitude of the absolute QRST integral," *Journal of Electrocardiology,* vol. 44, no. 2, pp. 208-216, 2011.

[144] S. Sur, L. Han és L. G. Tereshchenko, „Comparison of sum absolute QRST integral, and temporal variability in depolarization and repolarization, measured by dynamic vectorcardiography approach, in healthy men and women," *PloS one,* vol. 8, no. 2, p. e57175, 2013.

[145] M. M. Wolf, G. A. Varigos, D. Hunt és J. G. Sloman, „Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction," *Medical Journal of Australia,* vol. 2, no. 2, pp. 52-53, 1978.

[146] M. Malik és A. J. Camm, „Heart rate variability," *Clinical Cardiology,* vol. 13, no. 8, pp. 570-576, 1990.

[147] M. P. Tarvainen, J. P. Niskanen, J. A. Lipponen, P. O. Ranta-Aho és P. A. Karjalainen, „Kubios HRV–heart rate variability analysis software," *Computer Methods and Programs in Biomedicine,* vol. 113, no. 1, pp. 210-220, 2014.

[148] J. Kreuz, L. M. Lickfett és J. O. Schwab, „Modern noninvasive risk stratification in primary prevention of sudden cardiac death," *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology,* vol. 23, no. 1, pp. 23-28, 2008.

[149] K. Karhunen, „Über lineare Methoden in der Wahrscheinlichkeitsrechnung," *Annales Academiae Scientiarum Fennicae, Series A1, Mathematica-Physica,* vol. 37, pp. 1-79, 1947.

[150] M. Loève, Probability Theory; Foundations, Random Sequences, New York: D. Van Nostrand Company, 1955.

[151] C. H. Chen, Statistical pattern recognition, Washington D. C.: Hayden Book Company, 1973.

[152] R. L. Lux, A. K. Evans, M. J. Burgess, R. F. Wyatt és J. A. Abildskov, „Redundancy reduction for improved display and analysis of body surface potential maps. I. Spatial compression," *Circulation Research,* vol. 49, no. 1, pp. 186-196, 1981.

[153] V. Szathmáry és R. Osvald, „An interactive computer model of propagated activation with analytically defined geometry of ventricles," *Computers and Biomedical Research,* vol. 27, no. 1, pp. 27-38, 1994.

[154] L. Bachárová, V. Szathmáry és M. Potse, „Computer simulation of ECG manifestations of left ventricular electrical remodeling," *Journal of Electrocardiology,* vol. 45, no. 6, pp. 630-634, 2012.

[155] J. Švehlíková, M. Teplan és M. Tyšler, „Noninvasive identification of two lesions with local repolarization changes using two dipoles in inverse solution simulation study," *Computers in Biology and Medicine,* vol. 57, pp. 96-102, 2015.

[156] G. M. Hutchins, B. H. Bulkley, G. W. Moore, M. A. Piasio és F. T. Lohr, „Shape of the human cardiac ventricles," *American Journal of Cardiology,* vol. 41, no. 4, pp. 646-654, 1978.

[157] D. Durrer, R. T. van Dam, G. E. Freud, M. J. Janse, F. L. Meijler és R. C. Arzbaecher, „Total excitation of the isolated human heart," *Circulation,* vol. 41, no. 6, pp. 899-912, 1970.

[158] M. Tyšler, J. Švehlíková, O. Punshchykova, P. Kneppo és V. Maksymenko, „Noninvasive localization of ectopic ventricular activity using BSPM and different patient torso models," in *IEEE 35th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO) Proceedings*, Kijev, IEEE, 2015, pp. 325-329.

[159] S. Rossi, S. Baruffi, A. Bertuzzi, M. Miragoli, D. Corradi, R. Maestri és mtsai., „Ventricular activation is impaired in aged rat hearts," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,* vol. 295, no. 6, pp. H2336-H2347, 2008.

[160] E. Kellerová, V. Szathmáry, G. Kozmann, K. Haraszti és Z. Tarjányi, „Spontaneous variability and reactive postural beat-to-beat changes of integral ECG body surface potential maps," *Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca,* vol. 59, no. 6, pp. 887-896, 2010.

[161] M. D. Lesh, M. Pring és J. F. Spear, „Cellular uncoupling can unmask dispersion of action potential duration in ventricular myocardium. A computer modeling study," *Circulation Research,* vol. 65, no. 5, pp. 1426-1440, 1989.

[162] M. Zaniboni, A. E. Pollard, L. Yang és K. W. Spitzer, „Beat-to-beat repolarization variability in ventricular myocytes and its suppression by electrical coupling," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,* vol. 278, no. 3, pp. H677-H687, 2000.

[163] E. Pueyo, A. Corrias, L. Virág, N. Jost, T. Szél, A. Varró és mtsai., „A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis," *Biophysical Journal,* vol. 101, no. 12, pp. 2892-2902, 2011.

[164] J. E. Burnes, R. N. Ghanem, A. L. Waldo és Y. Rudy, „Imaging dispersion of myocardial repolarization, I comparison of body-surface and epicardial measures," *Circulation,* vol. 104, no. 11, pp. 1299-1305, 2001.

[165] A. V. Glukhov, V. V. Fedorov, Q. Lou, V. K. Ravikumar, P. W. Kalish, R. B. Schuessler és mtsai., „Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle," *Circulation Research,* vol. 106, no. 5, pp. 981-991, 2010.

[166] J. L. Willems, C. Zywietz, P. Arnaud, J. H. Van Bemmel, R. Degani és P. W. Macfarlane, „Influence of noise on wave boundary recognition by ECG measurement programs: recommendations for preprocessing," *Computers and Biomedical Research,* vol. 20, no. 6, pp. 543-562, 1987.

[167] M. A. Allessie, P. A. Boyden, A. J. Camm, A. G. Kléber, M. J. Legato, M. R. Rosen és mtsai., „Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation," *Circulation,* vol. 103, no. 5, pp. 769-777, 2001.

[168] Mayo Foundation for Medical Education and Research, „Atrial fibrillation Symptoms - Mayo Clinic," [Online]. Available: http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/atrial-fibrillation/basics/symptoms/con-20027014. [Accessed 5 október 2015].

[169] Prevention - Health Screenings, „Disease Information | Prevention," [Online]. Available: http://www.preventionhealthscreenings.com/disease-information-2/#prettyPhoto. [Accessed 4 október 2015].

[170] P. A. Wolf, R. D. Abott és W. B. Kannel, „Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study," *Archives of internal medicine,* vol. 147, no. 9, pp. 1561-1564, 1987.

[171] P. A. Wolf, R. D. Abbott és W. B. Kannel, „Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study," *Stroke,* vol. 22, no. 8, pp. 983-988, 1991.

[172] M. E. Goldman, L. A. Pearce, R. G. Hart, M. Zabalgoitia, R. W. Asinger, R. Safford és mtsai., „Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study)," *American*

Society of Echocardiography, vol. 12, no. 12, pp. 1080-1087, 1999.

[173] S. Stewart, C. L. Hart, D. J. Hole és J. J. McMurray, „A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study," *The American Journal of Medicine,* vol. 113, no. 5, pp. 359-364, 2002.

[174] C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. Conti és mtsai., „2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society," *Journal of the American College of Cardiology,* vol. 64, no. 21, pp. e1-e76, 2014.

[175] N. Takahashi, A. Seki, K. Imataka és J. Fujii, „Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation an observation of 94 patients," *Japanese Heart Journal,* vol. 22, no. 2, pp. 143-149, 1981.

[176] www.szivritmuszavar.hu, „szivritmuszavar.hu | A szívritmuszavar," [Online]. Available: http://szivritmuszavar.hu/?szivritmuszavarok-fibrillacio. [Accessed 5 október 2015].

[177] G. Y. Lip és D. G. Beevers, „ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation," *British Medical Journal,* vol. 311, no. 7016, p. 1361, 1995.

[178] É. J. Marey, Physiologie médicale de la circulation du sang basée sur l'étude graphique des mouvements du coeur et du pouls artériel avec application aux maladies de l'appareil circulatoire, Párizs: A. Delahaye, 1863.

[179] T. Lewis, „Auricular fibrillation: a common clinical condition," *British Medical Journal,* vol. 2, no. 2552, p. 1528, 1909.

[180] M. Sudlow, H. Rodgers, R. A. Kenny és R. Thomson, „Identification of patients with atrial fibrillation in general practice: a study of screening methods," *British Medical Journal,* vol. 317, no. 7154, pp. 327-328, 1998.

[181] S. Somerville, J. Somerville, P. Croft és M. Lewis, „Atrial fibrillation: a comparison of methods to identify cases in general practice," *British Journal of General Practice,* vol. 50, no. 458, pp. 727-729, 2000.

[182] J. Mant, D. A. Fitzmaurice, F. R. Hobbs, S. Jowett, E. T. Murray, R. Holder és mtsai., „Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial," *British Medical Journal,* vol. 335, no. 7616, p. 380, 2007.

[183] W. Xu, H. F. Tse, F. H. Chan, P. C. W. Fung, K. L. F. Lee és C. P. Lau, „New Bayesian discriminator for detection of atrial tachyarrhythmias," *Circulation,* vol.

105, no. 12, pp. 1472-1479, 2002.

[184] E. Petrucci, V. Balian, G. Filippini és L. T. Mainardi, „Atrial fibrillation detection algorithms for very long term ECG monitoring," in *Computers in Cardiology 2005*, Lyon, IEEE, 2005, pp. 623-626.

[185] N. Kikillus, G. Hammer, S. Wieland és A. Bolz, „Algorithm for identifying patients with paroxysmal atrial fibrillation without appearance on the ECG," in *Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Lyon, 2007, pp. 275-278.

[186] R. Thuraisingham, „An electrocardiogram marker to detect paroxysmal atrial fibrillation," *Journal of Electrocardiology,* vol. 40, no. 4, pp. 344-347, 2007.

[187] R. B. Shouldice, C. Heneghan és P. de Chazal, „Automated detection of paroxysmal atrial fibrillation from inter-heartbeat intervals," in *Engineering in Medicine and Biology Society*, Lyon, IEEE, 2007, pp. 686-689.

[188] N. Kikillus, M. Schweikert és A. Bolz, „Identifying patients suffering from atrial fibrillation during atrial fibrillation and non-atrial fibrillation episodes," in *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*, Antwerp, Springer Berlin Heidelberg, 2009, pp. 1349-1352.

[189] N. Larburu, T. Lopetegi és I. Romero, „Comparative study of algorithms for atrial fibrillation detection," in *Computing in Cardiology 2011*, Hangzhou, IEEE, 2011, pp. 265-268.

[190] P. Langley, M. Dewhurst, L. Y. Di Marco, P. Adams, F. Dewhurst, J. C. Mwita és mtsai., „Accuracy of algorithms for detection of atrial fibrillation from short duration beat interval recordings," *Medical Engineering & Physics,* vol. 34, no. 10, pp. 1441-1447, 2012.

[191] N. Lowres, L. Neubeck, G. Salkeld, I. Krass, A. J. McLachlan, J. Redfern és mtsai., „Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study," *Thromb Haemost,* vol. 111, no. 6, pp. 1167-1176, 2014.

[192] S. Nayak, M. K. Soni és D. Bansal, „Filtering techniques for ECG signal processing," *IJREAS,* vol. 2, no. 2, pp. 671-679, 2012.

[193] A. V. Oppenheim, R. Schafer és J. Buck, Discrete-Time Signal Processing, Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 1999.

[194] G. M. Friesen, T. C. Jannett, M. A. Jadallah, S. L. Yates, S. R. Quint és H. T. Nagle, „A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol. 37, no. 1, pp. 85-98, 1990.

[195] I. K. Duskalov, I. A. Dotsinsky és I. I. Christov, „Developments in ECG acquisition, preprocessing, parameter measurement, and recording," *IEEE*

Engineering in Medicine and Biology Magazine, vol. 17, no. 2, pp. 50-58, 1998.

[196] R. Poli, S. Cagnoni és G. Valli, „Genetic design of optimum linear and nonlinear QRS detectors," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol. 42, no. 11, pp. 1137-1141, 1995.

[197] I. I. Christov, „Real time electrocardiogram QRS detection using combined adaptive threshold," *BioMedical Engineering OnLine,* vol. 3, no. 1, p. 28, 2004.

[198] G. B. Moody és R. G. Mark, „The impact of the MIT-BIH arrhythmia database," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine,* vol. 20, no. 3, pp. 45-50, 2001.

[199] J. Pan és W. J. Tompkins, „A real-time QRS detection algorithm," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol. 32, no. 3, pp. 230-236, 1985.

[200] M. R. Anderberg, Cluster Analysis for Applications, New York: Academic Press, 1973.

[201] J. A. Hartigan és M. A. Wong, „A K-Means Clustering Algorithm," *Algorithm AS 136: A k-means clustering algorithm,* vol. 28, no. 1, pp. 100-108, 1979.

[202] L. Kaufman és P. J. Rousseeuw, Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis, Hoboken: John Wiley & Sons, 1990.

[203] N. Ikeda, K. Takayanagi, A. Takeuchi, N. Mamorita és H. Miyahara, „Two types of distribution patterns of bigeminy and trigeminy in long-term ECG: a model-based interpretation," in *Computers in Cardiology 2008*, Bologna, IEEE, 2008, pp. 1049-1052.

[204] A. L. Goldberger, L. A. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark és mtsai., „Physiobank, physiotoolkit, and physionet components of a new research resource for complex physiologic signals," *Circulation,* vol. 101, no. 23, pp. e215-e220, 2000.

[205] D. G. Altman és J. M. Bland, „Diagnostic tests 1: Sensitivity and specificity," *British Medical Journal,* vol. 308, no. 6943, p. 1552, 1994.

[206] D. G. Altman és J. M. Bland, „Diagnostic tests 2: Predictive values," *British Medical Journal,* vol. 309, no. 6947, p. 102, 1994.

[207] PhysioNet, „The MIT-BIH Atrial Fibrillation Database," 2015. [Online]. Available: http://www.physionet.org/physiobank/database/afdb/. [Accessed 20 október 2015].

[208] G. B. Moody és R. G. Mark, „A new method for detecting atrial fibrillation using RR intervals," *Computers in Cardiology,* vol. 10, pp. 227-230, 1983.

[209] PhysioNet, „The Long-Term AF Database," 2015. [Online]. Available:

http://www.physionet.org/physiobank/database/ltafdb/. [Accessed 20 október 2015].

[210] S. Petrutiu, A. V. Sahakian és S. Swiryn, „Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans," *Europace,* vol. 9, no. 7, pp. 466-470, 2007.

[211] PhysioNet, „The MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database," 2015. [Online]. Available: http://www.physionet.org/physiobank/database/nsrdb/. [Accessed 20 október 2015].

[212] Cardiosport , „Welcome to Cardiosport," 2015. [Online]. Available: http://www.cardiosport.com/products.html. [Accessed 20 október 2015].

[213] A. N. Tikhonov és V. I. Arsenin, Solutions of ill-posed problems, Washington: WH Winston, 1977.

[214] H. W. Engl és W. Grever, „Using the L--curve for determining optimal regularization parameters," *Numerische Mathematik,* vol. 69, no. 1, pp. 25-31, 1994.

[215] R. M. Gulrajani, „The forward and inverse problems of electrocardiography," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine,* vol. 17, no. 5, pp. 84-101, 1998.

[216] J. Coll-Font, B. M. Burton, J. D. Tate, B. Erem, D. J. Swenson, D. Wang és mtsai., „New additions to the toolkit for forward/inverse problems in electrocardiography within the SCIRun problem solving environment," in *Computing in Cardiology 2014*, Cambridge, IEEE, 2014, pp. 213-216.

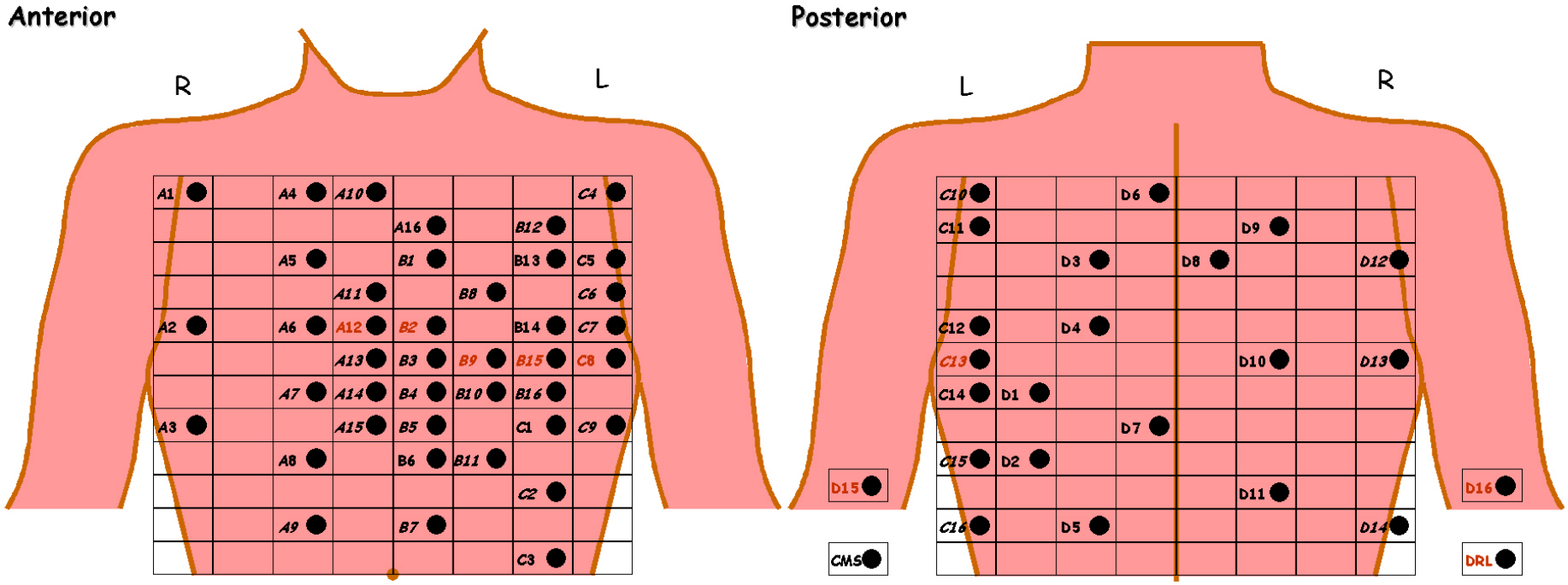
[217] E. Cheney és D. Kincaid, Numerical mathematics and computing, Boston: Cengage Learning, 2012.

[218] Quizlet Inc., „ECG Exercise flashcards | Quizlet," 2015. [Online]. Available: https://quizlet.com/15573977/ecg-exercise-flash-cards/. [Accessed 18 november 2015].

[219] B. Surawicz, R. Childres, B. J. Deal és L. S. Gettes, „AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part III: Intraventricular conduction disturbances," *Journal of the American College of Cardiology,* vol. 53, no. 11, pp. 976-981, 2009.

[220] BioSemi B.V., „Frequently asked questions," [Online]. Available: http://www.biosemi.com/faq/cms&drl.htm. [Accessed 16 június 2015].

9 MELLÉKLETEK



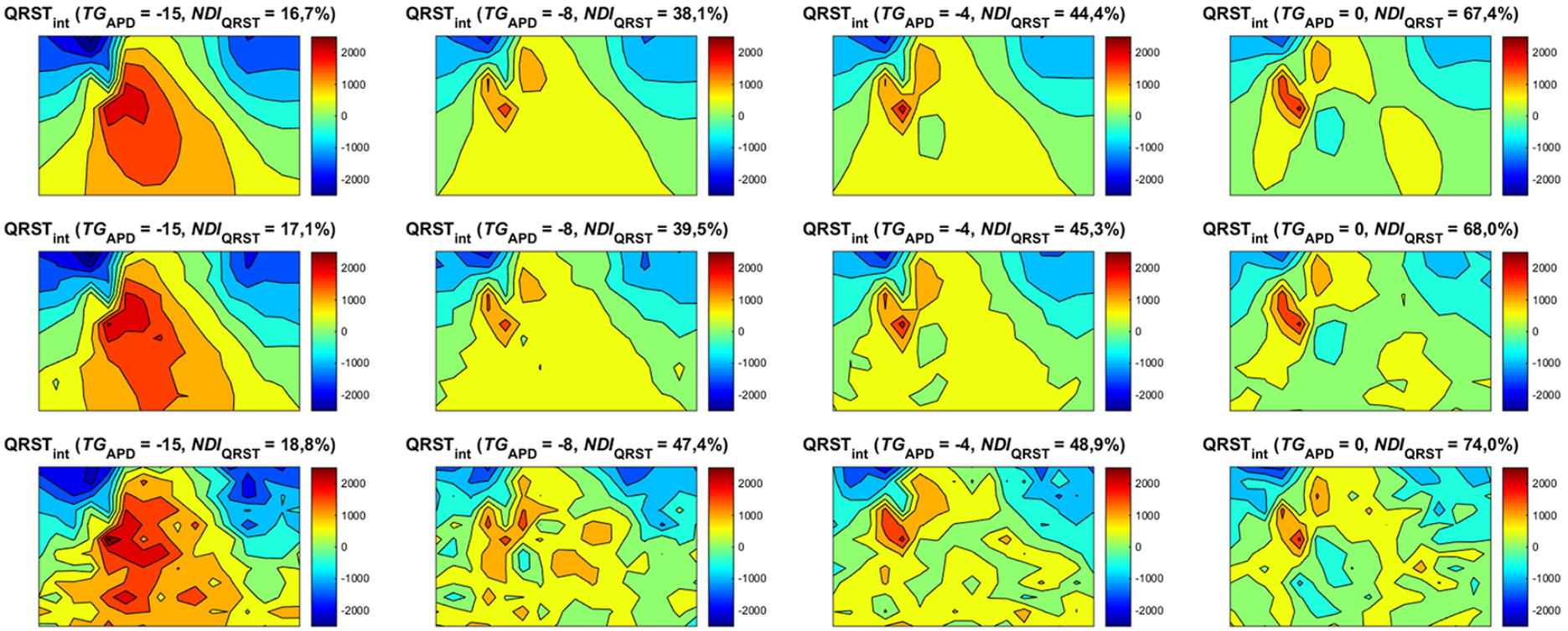
9-1. ábra: A PE-EIKFK 64 elvezetéses BioSemi Mark 8 testfelszíni potenciáltérképező rendszerének elektróda pozíciói a felsőtest elülső (anterior) és háti (posterior) részein, az amszterdami kiosztásnak megfelelően. A 64 mérő elektródából 62 a testfelszínen, 2 pedig a bal és jobb karon található. A „CMS" és „DRL" címkéjű elektródák az úgynevezett „meghajtott jobb láb" technikára utalnak [220].

9-1. táblázat: A kamrai heterogenitás modellezéses vizsgálatánál alkalmazott elsődleges szimulációk és a belőlük származtatott intramurális modulációk jellemző paraméterei. A rövidítések jelentése: NDI_{QRST}: a testfelszíni QRST integráltérképhez tartozó nondipolaritási index, TG_{APD}: transzmurális gradiens, APD_{Lip}: akciós potenciál időtartam a szívcsúcs *i.* rétegében (az endokardiumtól az epikardiumig), [mtu]: modell időegység (≈ 3 ms).

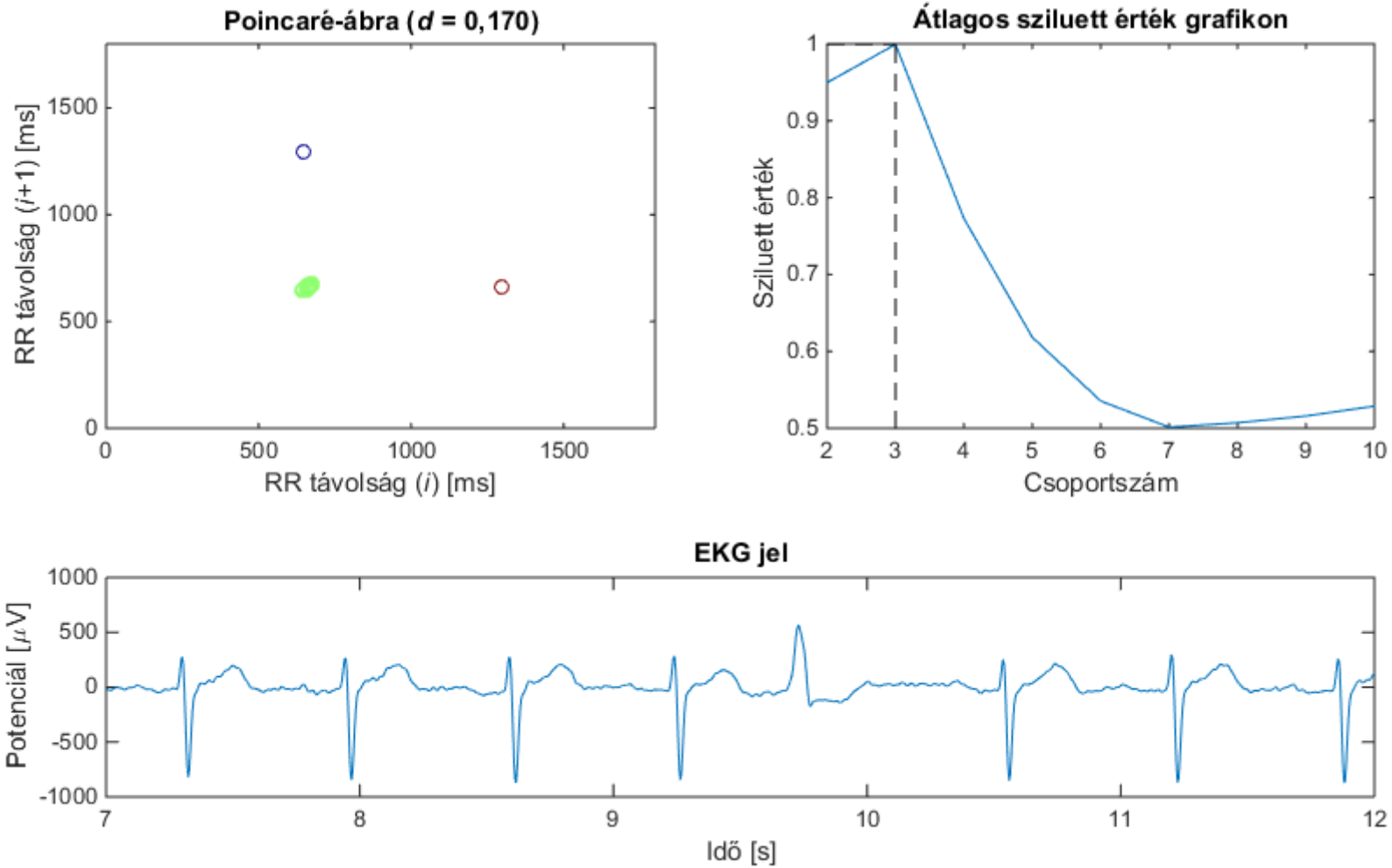
Szimuláció neve	NDI_{QRST} [%]	Akciós potenciál időtartamok (APD) [mtu]					
		TG_{APD}	APD_{L1p}	APD_{L2p}	APD_{L3p}	APD_{L4p}	APD_{L5p}
REF	17	-15	88	92	86	80	73
REF_a	17	-15	88	95	86	77	73
REF_b	18	-15	88	90	82	78	73
REF_c	15	-15	88	94	90	82	73
PAT1	38	-8	88	90	87	84	80
PAT1_a	40	-8	88	93	87	81	80
PAT1_b	42	-8	88	88	83	82	80
PAT1_c	34	-8	88	92	91	86	80
PAT2	44	-4	89	91	89	87	85
PAT2_a	46	-4	89	94	89	84	85
PAT2_b	49	-4	89	89	85	85	85
PAT2_c	40	-4	89	93	93	89	85
PAT3	67	0	90	92	90	90	90
PAT3_a	69	0	90	94	90	86	90
PAT3_b	71	0	90	87	84	87	90
PAT3_c	63	0	90	93	96	93	90

9-2. táblázat: A kamrai heterogenitás modellezéses vizsgálatánál alkalmazott elsődleges szimulációk és a belőlük származtatott CV modulált változatok („_CV1”-„_CV3”) jellemző paraméterei. A rövidítések jelentése: CV: terjedési sebesség, NDI_{QRST}: a testfelszíni QRST integráltérképhez tartozó nondipolaritási index, TG_{APD}: transzmurális gradiens, CV_{Lip}: terjedési sebesség a szívcsúcs *i*. rétegében (az endokardiumtól az epikardiumig), [mdu/mtu]: modell távolságegység/modell időegység.

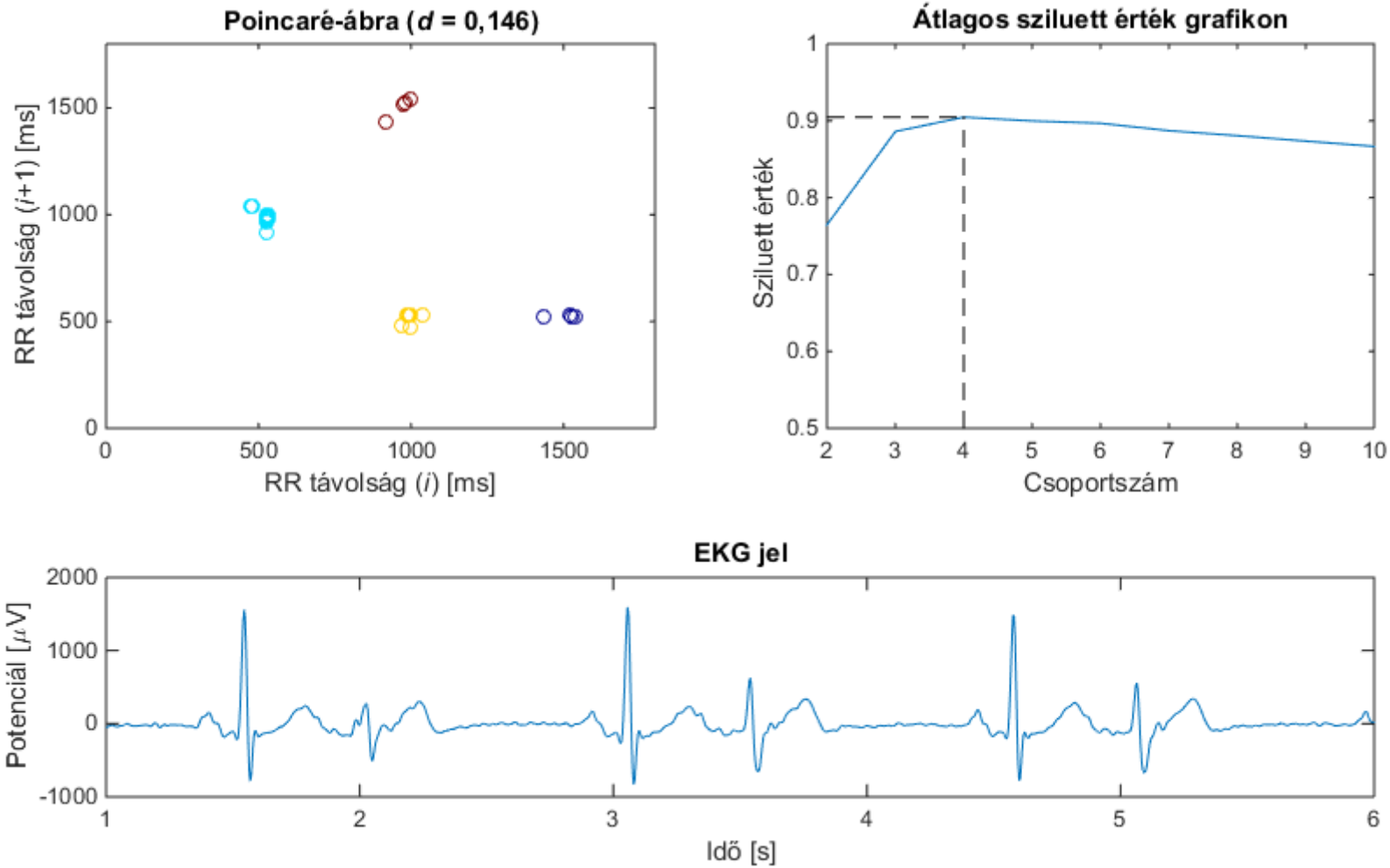
Szimuláció neve	NDI_{QRST} [%]	TG_{APD} [mtu]	Terjedési sebesség (CV) a különböző rétegekben [mdu/mtu]				
			CV_{L1p}	CV_{L2p}	CV_{L3p}	CV_{L4p}	CV_{L5p}
REF	17	-15	3	1	1	1	1
REF_CV1	15	-15	2	0,5	0,5	0,5	0,5
REF_CV2	15	-15	3	0,5	0,5	0,5	0,5
REF_CV3	15	-15	3	1	1	0,5	0,5
PAT1	38	-8	3	1	1	1	1
PAT1_CV1	38	-8	2	0,5	0,5	0,5	0,5
PAT1_CV2	34	-8	3	0,5	0,5	0,5	0,5
PAT1_CV3	33	-8	3	1	1	0,5	0,5
PAT2	44	-4	3	1	1	1	1
PAT2_CV1	40	-4	2	0,5	0,5	0,5	0,5
PAT2_CV2	40	-4	3	0,5	0,5	0,5	0,5
PAT2_CV3	39	-4	3	1	1	0,5	0,5
PAT3	67	0	3	1	1	1	1
PAT3_CV1	61	0	2	0,5	0,5	0,5	0,5
PAT3_CV2	62	0	3	0,5	0,5	0,5	0,5
PAT3_CV3	61	0	3	1	1	0,5	0,5



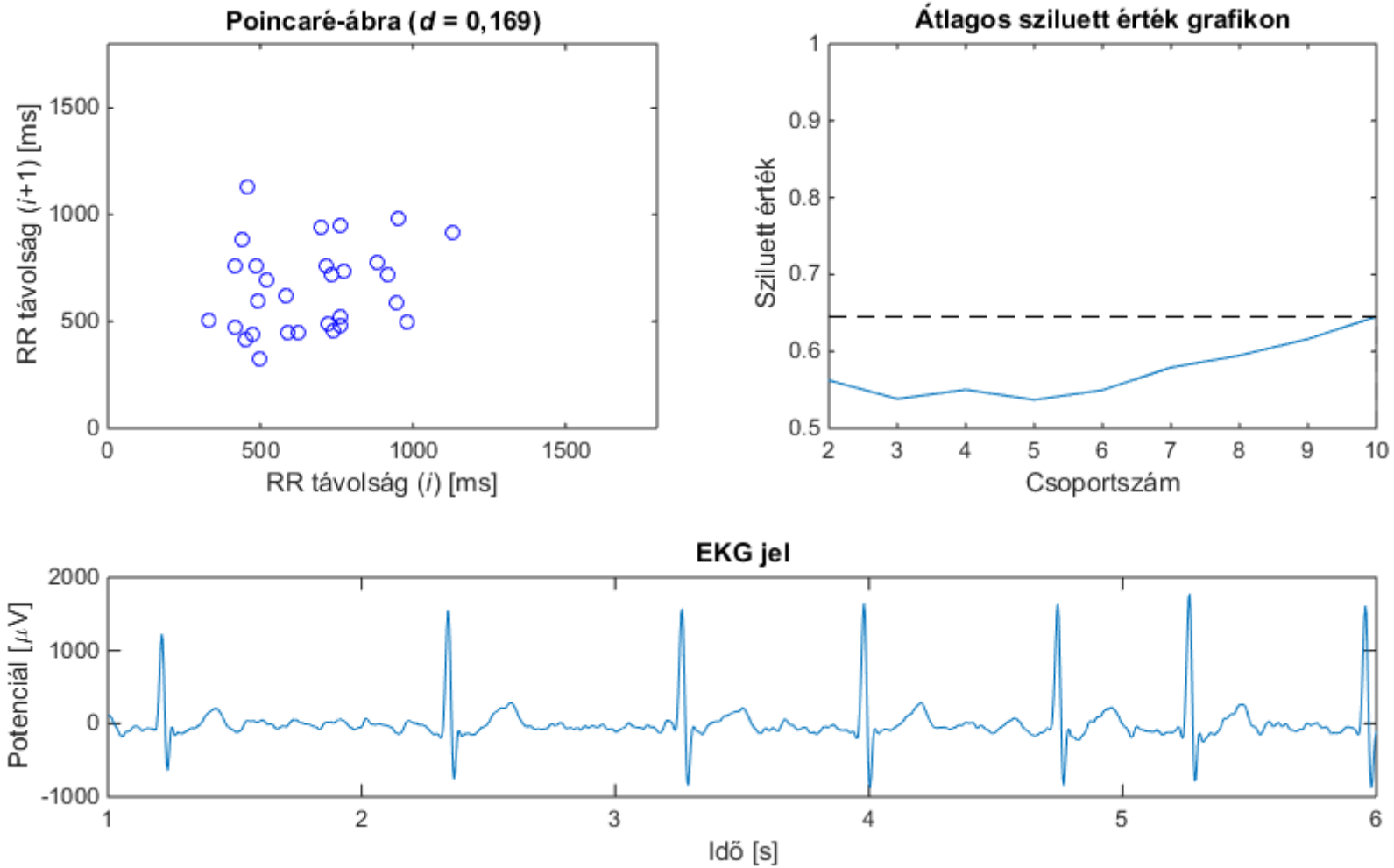
9-2. ábra: A kamrai heterogenitás modellezéses vizsgálatánál alkalmazott elsődleges szimulációkhoz tartozó QRST integráltérképek (felső sor), valamint azok 40 dB (középső sor) és 50 dB (alsó sor) erősítésű Gauss fehérzajjal terhelt változatainak egy-egy példája. Zárójelben rendre az akciós potenciál hosszok transzmurális gradiense (modell időegységben), illetve az integráltérkép nondipolaritási indexe látható.



9-3. ábra: RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra klaszteranalízisének eredménye, 3 detektált csoporttal. Balra fent látható a Poincaré-ábra a pontok szóródásával (*d*), illetve a különböző színekkel jelölt csoportokkal. Jobbra fent található a kapcsolódó sziluett grafikon, jelezve a maximum értéket és a hozzá tartozó csoportszámot (szaggatott vonallal). Lent a Poincaré-ábrához tartozó EKG szakasz egy jellemző része látható, kamrai extraszisztoléval.



9-4. ábra: RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra klaszteranalízisének eredménye, 4 detektált csoporttal. Balra fent látható a Poincaré-ábra a pontok szóródásával (*d*), illetve a különböző színekkel jelölt csoportokkal. Jobbra fent található a kapcsolódó sziluett grafikon, jelezve a maximum értéket és a hozzá tartozó csoportszámot (szaggatott vonallal). Lent a Poincaré-ábrához tartozó EKG szakasz egy jellemző része látható, bigeminiával.



9-5. ábra: RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábra klaszteranalízisének eredménye, 1 detektált csoporttal. Balra fent látható a Poincaré-ábra a pontok szóródásával (*d*), illetve a különböző színekkel jelölt csoportokkal. Jobbra fent található a kapcsolódó sziluett grafikon, jelezve a maximum értéket és a hozzá tartozó csoportszámot (szaggatott vonallal). Lent a Poincaré-ábrához tartozó EKG szakasz egy jellemző része látható, pitvari fibrillációval.

9-3. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a Cholesky-faktorizáció módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható.

Időpillanat	$\gamma = 10^{-17}$	$\gamma = 10^{-16}$	$\gamma = 10^{-15}$	$\gamma = 10^{-14}$	$\gamma = 10^{-13}$	$\gamma = 10^{-12}$	$\gamma = 10^{-11}$	$\gamma = 10^{-10}$	$\gamma = 10^{-9}$	$\gamma = 10^{-8}$	$\gamma = 10^{-7}$	$\gamma = 10^{-6}$	$\gamma = 10^{-5}$
1	0,1480	0,9447	0,9692	0,9676	0,9651	0,9617	0,9566	0,9502	0,9422	0,9305	0,9148	0,8851	0,8468
2	0,0562	0,8526	0,9897	0,9911	0,9906	0,9901	0,9892	0,9881	0,9865	0,9839	0,9806	0,9753	0,9694
3	0,0282	0,8281	0,9895	0,9913	0,9908	0,9902	0,9892	0,9882	0,9868	0,9844	0,9812	0,9764	0,9710
4	0,0561	0,8261	0,9748	0,9761	0,9745	0,9718	0,9681	0,9638	0,9595	0,9541	0,9477	0,9408	0,9333
5	0,0376	0,8781	0,9744	0,9735	0,9720	0,9702	0,9675	0,9637	0,9587	0,9514	0,9435	0,9327	0,9189
6	0,1435	0,8366	0,9065	0,9063	0,9043	0,9026	0,9009	0,8987	0,8953	0,8901	0,8856	0,8784	0,8685
7	0,1091	0,8840	0,9168	0,9133	0,9083	0,9023	0,8956	0,8877	0,8753	0,8573	0,8336	0,8073	0,7831
8	0,1069	0,8653	0,8977	0,8949	0,8899	0,8841	0,8787	0,8728	0,8635	0,8495	0,8272	0,7992	0,7703
9	0,0514	0,8233	0,8602	0,8582	0,8553	0,8524	0,8492	0,8461	0,8431	0,8385	0,8296	0,8146	0,7921
10	0,0241	0,8340	0,9078	0,9061	0,9023	0,8973	0,8934	0,8899	0,8864	0,8821	0,8790	0,8757	0,8680
11	0,1301	0,8481	0,9275	0,9266	0,9214	0,9148	0,9099	0,9053	0,8960	0,8832	0,8720	0,8616	0,8522
12	0,0962	0,8459	0,9286	0,9244	0,9193	0,9142	0,9088	0,9023	0,8926	0,8783	0,8666	0,8542	0,8403
13	0,0937	0,8469	0,9281	0,9238	0,9176	0,9127	0,9091	0,9043	0,8969	0,8846	0,8745	0,8628	0,8462
14	0,0866	0,8436	0,9238	0,9228	0,9176	0,9107	0,9055	0,8998	0,8934	0,8841	0,8684	0,8520	0,8327
15	0,0663	0,7881	0,8840	0,8751	0,8663	0,8598	0,8543	0,8473	0,8345	0,8141	0,7997	0,7785	0,7318
16	0,1678	0,7638	0,7909	0,7838	0,7750	0,7661	0,7552	0,7418	0,7257	0,7084	0,6871	0,6627	0,6092
17	0,0921	0,7990	0,8011	0,7893	0,7757	0,7607	0,7426	0,7234	0,6997	0,6703	0,6350	0,5986	0,5412
18	0,0288	0,7580	0,7769	0,7664	0,7537	0,7421	0,7291	0,7183	0,7038	0,6806	0,6446	0,6043	0,5530
19	0,2276	0,6877	0,6814	0,6671	0,6479	0,6226	0,5946	0,5629	0,5261	0,4820	0,4403	0,3953	0,3371
20	0,3031	0,6546	0,6396	0,6208	0,5994	0,5782	0,5549	0,5233	0,4837	0,4447	0,4035	0,3531	0,2909
21	0,1000	0,4253	0,4329	0,4218	0,4079	0,3918	0,3782	0,3675	0,3567	0,3397	0,3106	0,2765	0,2408

9-4. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a konjugált gradiens módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható.

Időpillanat	$\gamma = 10^{-17}$	$\gamma = 10^{-16}$	$\gamma = 10^{-15}$	$\gamma = 10^{-14}$	$\gamma = 10^{-13}$	$\gamma = 10^{-12}$	$\gamma = 10^{-11}$	$\gamma = 10^{-10}$	$\gamma = 10^{-9}$	$\gamma = 10^{-8}$	$\gamma = 10^{-7}$	$\gamma = 10^{-6}$	$\gamma = 10^{-5}$
1	0,9148	0,9148	0,9147	0,9167	0,9148	0,9147	0,9147	0,9147	0,9147	0,9143	0,9066	0,8835	0,8467
2	0,9768	0,9765	0,9765	0,9762	0,9762	0,9762	0,9762	0,9762	0,9762	0,9762	0,9760	0,9743	0,9691
3	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9770	0,9754	0,9707
4	0,9410	0,9422	0,9410	0,9410	0,9421	0,9410	0,9410	0,9410	0,9410	0,9410	0,9415	0,9394	0,9331
5	0,9372	0,9363	0,9363	0,9363	0,9385	0,9372	0,9372	0,9372	0,9372	0,9362	0,9358	0,9303	0,9186
6	0,8811	0,8815	0,8823	0,8811	0,8815	0,8815	0,8823	0,8823	0,8823	0,8815	0,8818	0,8771	0,8683
7	0,8278	0,8243	0,8244	0,8253	0,8279	0,8243	0,8279	0,8243	0,8278	0,8242	0,8205	0,8053	0,7828
8	0,8181	0,8181	0,8235	0,8181	0,8211	0,8210	0,8181	0,8211	0,8181	0,8178	0,8154	0,7982	0,7701
9	0,8238	0,8238	0,8238	0,8252	0,8252	0,8238	0,8252	0,8257	0,8252	0,8252	0,8228	0,8123	0,7918
10	0,8768	0,8769	0,8768	0,8769	0,8768	0,8769	0,8771	0,8771	0,8771	0,8769	0,8767	0,8753	0,8678
11	0,8650	0,8650	0,8650	0,8650	0,8645	0,8650	0,8650	0,8650	0,8645	0,8645	0,8642	0,8604	0,8520
12	0,8593	0,8593	0,8609	0,8601	0,8609	0,8601	0,8593	0,8593	0,8601	0,8608	0,8587	0,8528	0,8400
13	0,8700	0,8688	0,8694	0,8688	0,8688	0,8688	0,8694	0,8688	0,8688	0,8687	0,8683	0,8607	0,8459
14	0,8590	0,8590	0,8590	0,8590	0,8567	0,8590	0,8590	0,8590	0,8576	0,8609	0,8570	0,8505	0,8322
15	0,7952	0,7952	0,7952	0,7952	0,7952	0,7952	0,7952	0,7952	0,7952	0,7948	0,7938	0,7750	0,7312
16	0,6775	0,6775	0,6775	0,6775	0,6787	0,6775	0,6788	0,6775	0,6787	0,6774	0,6765	0,6610	0,6089
17	0,6286	0,6333	0,6286	0,6286	0,6286	0,6286	0,6286	0,6333	0,6286	0,6282	0,6200	0,5976	0,5409
18	0,6410	0,6374	0,6374	0,6374	0,6374	0,6374	0,6374	0,6410	0,6374	0,6369	0,6322	0,6025	0,5525
19	0,4541	0,4541	0,4541	0,4541	0,4511	0,4571	0,4541	0,4541	0,4510	0,4510	0,4353	0,3944	0,3370
20	0,4439	0,4354	0,4283	0,4283	0,4355	0,4283	0,4322	0,4354	0,4178	0,4250	0,3999	0,3524	0,2908
21	0,3106	0,3141	0,3123	0,3124	0,3106	0,3141	0,3124	0,3106	0,3123	0,3099	0,3021	0,2750	0,2406

9-5. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a minimum reziduál módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható.

Időpillanat	$\gamma = 10^{-17}$	$\gamma = 10^{-16}$	$\gamma = 10^{-15}$	$\gamma = 10^{-14}$	$\gamma = 10^{-13}$	$\gamma = 10^{-12}$	$\gamma = 10^{-11}$	$\gamma = 10^{-10}$	$\gamma = 10^{-9}$	$\gamma = 10^{-8}$	$\gamma = 10^{-7}$	$\gamma = 10^{-6}$	$\gamma = 10^{-5}$
1	0,8965	0,8965	0,8966	0,8966	0,8955	0,8967	0,8966	0,8957	0,8956	0,8966	0,8930	0,8796	0,8459
2	0,9726	0,9725	0,9726	0,9725	0,9724	0,9726	0,9724	0,9724	0,9725	0,9725	0,9723	0,9717	0,9687
3	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9736	0,9732	0,9703
4	0,9381	0,9381	0,9381	0,9380	0,9380	0,9380	0,9380	0,9381	0,9381	0,9381	0,9378	0,9372	0,9326
5	0,9309	0,9307	0,9308	0,9308	0,9309	0,9308	0,9309	0,9308	0,9310	0,9307	0,9305	0,9285	0,9182
6	0,8766	0,8770	0,8766	0,8768	0,8765	0,8766	0,8775	0,8766	0,8767	0,8766	0,8763	0,8747	0,8681
7	0,8120	0,8121	0,8120	0,8122	0,8121	0,8132	0,8123	0,8121	0,8120	0,8117	0,8097	0,8012	0,7825
8	0,8091	0,8096	0,8094	0,8096	0,8096	0,8093	0,8093	0,8096	0,8087	0,8095	0,8061	0,7935	0,7697
9	0,8172	0,8171	0,8172	0,8172	0,8171	0,8172	0,8172	0,8172	0,8172	0,8170	0,8162	0,8098	0,7915
10	0,8755	0,8755	0,8754	0,8754	0,8755	0,8755	0,8754	0,8755	0,8755	0,8755	0,8753	0,8737	0,8677
11	0,8603	0,8604	0,8604	0,8609	0,8610	0,8603	0,8604	0,8611	0,8604	0,8603	0,8602	0,8579	0,8516
12	0,8544	0,8544	0,8544	0,8544	0,8544	0,8544	0,8544	0,8544	0,8544	0,8544	0,8541	0,8505	0,8399
13	0,8640	0,8639	0,8643	0,8638	0,8637	0,8638	0,8638	0,8637	0,8640	0,8637	0,8631	0,8584	0,8454
14	0,8514	0,8516	0,8516	0,8514	0,8516	0,8512	0,8516	0,8516	0,8514	0,8514	0,8506	0,8456	0,8316
15	0,7847	0,7849	0,7849	0,7849	0,7847	0,7848	0,7848	0,7848	0,7847	0,7847	0,7834	0,7708	0,7302
16	0,6723	0,6723	0,6730	0,6723	0,6724	0,6725	0,6735	0,6729	0,6740	0,6720	0,6711	0,6575	0,6081
17	0,6164	0,6164	0,6166	0,6165	0,6166	0,6166	0,6166	0,6166	0,6166	0,6164	0,6141	0,5945	0,5403
18	0,6215	0,6222	0,6214	0,6216	0,6206	0,6215	0,6206	0,6210	0,6209	0,6201	0,6173	0,5978	0,5519
19	0,4354	0,4354	0,4365	0,4352	0,4360	0,4355	0,4384	0,4355	0,4354	0,4338	0,4240	0,3926	0,3367
20	0,4126	0,4126	0,4125	0,4130	0,4122	0,4127	0,4129	0,4122	0,4126	0,4099	0,3927	0,3509	0,2906
21	0,2915	0,2915	0,2915	0,2915	0,2915	0,2915	0,2915	0,2915	0,2914	0,2913	0,2880	0,2718	0,2404

9-6. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a kvázi-minimál reziduál módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható.

Időpillanat	$\gamma = 10^{-17}$	$\gamma = 10^{-16}$	$\gamma = 10^{-15}$	$\gamma = 10^{-14}$	$\gamma = 10^{-13}$	$\gamma = 10^{-12}$	$\gamma = 10^{-11}$	$\gamma = 10^{-10}$	$\gamma = 10^{-9}$	$\gamma = 10^{-8}$	$\gamma = 10^{-7}$	$\gamma = 10^{-6}$	$\gamma = 10^{-5}$
1	0,9101	0,9010	0,9031	0,8992	0,9058	0,9085	0,8966	0,9035	0,9070	0,8999	0,8956	0,8807	0,8462
2	0,9732	0,9730	0,9730	0,9737	0,9728	0,9738	0,9740	0,9730	0,9735	0,9731	0,9726	0,9724	0,9688
3	0,9739	0,9741	0,9741	0,9738	0,9741	0,9743	0,9741	0,9742	0,9740	0,9741	0,9747	0,9734	0,9706
4	0,9393	0,9387	0,9390	0,9389	0,9390	0,9390	0,9384	0,9394	0,9385	0,9392	0,9382	0,9371	0,9327
5	0,9323	0,9315	0,9321	0,9316	0,9317	0,9315	0,9321	0,9318	0,9320	0,9317	0,9313	0,9292	0,9185
6	0,8780	0,8781	0,8779	0,8778	0,8782	0,8776	0,8777	0,8786	0,8778	0,8779	0,8775	0,8755	0,8683
7	0,8168	0,8157	0,8178	0,8140	0,8166	0,8172	0,8192	0,8157	0,8179	0,8144	0,8137	0,8023	0,7825
8	0,8140	0,8139	0,8126	0,8136	0,8115	0,8132	0,8107	0,8137	0,8110	0,8137	0,8110	0,7950	0,7699
9	0,8229	0,8191	0,8198	0,8205	0,8178	0,8190	0,8187	0,8196	0,8186	0,8194	0,8182	0,8120	0,7915
10	0,8766	0,8762	0,8758	0,8764	0,8760	0,8764	0,8760	0,8765	0,8762	0,8765	0,8763	0,8738	0,8677
11	0,8616	0,8617	0,8611	0,8628	0,8614	0,8621	0,8618	0,8620	0,8611	0,8610	0,8610	0,8579	0,8519
12	0,8567	0,8564	0,8550	0,8557	0,8551	0,8548	0,8564	0,8553	0,8572	0,8564	0,8555	0,8505	0,8399
13	0,8662	0,8654	0,8648	0,8655	0,8658	0,8643	0,8660	0,8651	0,8651	0,8654	0,8642	0,8599	0,8455
14	0,8538	0,8535	0,8561	0,8530	0,8535	0,8527	0,8533	0,8522	0,8533	0,8536	0,8556	0,8474	0,8319
15	0,7876	0,7874	0,7870	0,7887	0,7858	0,7869	0,7898	0,7869	0,7859	0,7926	0,7852	0,7721	0,7301
16	0,6743	0,6745	0,6742	0,6755	0,6751	0,6760	0,6745	0,6763	0,6755	0,6770	0,6734	0,6588	0,6082
17	0,6202	0,6191	0,6209	0,6188	0,6197	0,6258	0,6241	0,6186	0,6201	0,6206	0,6182	0,5950	0,5405
18	0,6253	0,6248	0,6244	0,6253	0,6270	0,6266	0,6258	0,6250	0,6230	0,6231	0,6236	0,5993	0,5522
19	0,4445	0,4460	0,4472	0,4461	0,4409	0,4415	0,4462	0,4475	0,4461	0,4455	0,4282	0,3942	0,3368
20	0,4149	0,4155	0,4162	0,4161	0,4157	0,4163	0,4148	0,4168	0,4158	0,4124	0,3959	0,3519	0,2907
21	0,2973	0,2994	0,3011	0,3014	0,3003	0,3010	0,2994	0,2962	0,2937	0,2993	0,2919	0,2720	0,2403

9-7. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága az LSQR módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható.

Időpillanat	$\gamma = 10^{-17}$	$\gamma = 10^{-16}$	$\gamma = 10^{-15}$	$\gamma = 10^{-14}$	$\gamma = 10^{-13}$	$\gamma = 10^{-12}$	$\gamma = 10^{-11}$	$\gamma = 10^{-10}$	$\gamma = 10^{-9}$	$\gamma = 10^{-8}$	$\gamma = 10^{-7}$	$\gamma = 10^{-6}$	$\gamma = 10^{-5}$
1	0,8789	0,8772	0,8801	0,8801	0,8801	0,8808	0,8789	0,8701	0,8789	0,8790	0,8797	0,8776	0,8461
2	0,9718	0,9714	0,9718	0,9718	0,9716	0,9715	0,9716	0,9718	0,9715	0,9714	0,9715	0,9707	0,9685
3	0,9719	0,9721	0,9719	0,9719	0,9719	0,9720	0,9719	0,9722	0,9719	0,9719	0,9719	0,9720	0,9703
4	0,9364	0,9365	0,9364	0,9365	0,9364	0,9365	0,9364	0,9364	0,9364	0,9365	0,9366	0,9361	0,9324
5	0,9274	0,9274	0,9275	0,9274	0,9274	0,9274	0,9275	0,9274	0,9274	0,9275	0,9274	0,9266	0,9180
6	0,8745	0,8745	0,8746	0,8745	0,8745	0,8736	0,8745	0,8736	0,8746	0,8746	0,8745	0,8738	0,8678
7	0,7949	0,7949	0,7949	0,7958	0,7958	0,7949	0,7949	0,7949	0,7949	0,7959	0,7954	0,8003	0,7824
8	0,7880	0,7864	0,7864	0,7864	0,7864	0,7864	0,7864	0,7864	0,7856	0,7864	0,7861	0,7927	0,7695
9	0,8088	0,8072	0,8055	0,8088	0,8088	0,8088	0,8088	0,8055	0,8088	0,8088	0,8058	0,8087	0,7913
10	0,8749	0,8749	0,8751	0,8737	0,8749	0,8752	0,8737	0,8737	0,8750	0,8752	0,8747	0,8739	0,8675
11	0,8559	0,8585	0,8587	0,8559	0,8585	0,8586	0,8559	0,8586	0,8559	0,8559	0,8583	0,8569	0,8515
12	0,8504	0,8504	0,8504	0,8504	0,8476	0,8483	0,8483	0,8483	0,8504	0,8476	0,8519	0,8488	0,8395
13	0,8567	0,8567	0,8567	0,8567	0,8567	0,8567	0,8567	0,8584	0,8555	0,8568	0,8559	0,8570	0,8453
14	0,8448	0,8465	0,8448	0,8448	0,8448	0,8438	0,8438	0,8448	0,8465	0,8438	0,8453	0,8443	0,8316
15	0,7663	0,7663	0,7663	0,7663	0,7663	0,7663	0,7663	0,7663	0,7663	0,7664	0,7671	0,7664	0,7304
16	0,6523	0,6513	0,6523	0,6513	0,6523	0,6523	0,6513	0,6513	0,6523	0,6488	0,6521	0,6565	0,6084
17	0,5751	0,5839	0,5751	0,5751	0,5751	0,5751	0,5751	0,5751	0,5874	0,5752	0,5760	0,5935	0,5404
18	0,5789	0,5789	0,5929	0,5929	0,5789	0,5896	0,5825	0,5896	0,5929	0,5931	0,5836	0,5963	0,5519
19	0,3562	0,3562	0,3502	0,3829	0,3727	0,3829	0,3562	0,3561	0,3562	0,3730	0,3830	0,3841	0,3367
20	0,3119	0,3119	0,3119	0,3333	0,3333	0,3352	0,3071	0,3119	0,3353	0,3121	0,3368	0,3369	0,2906
21	0,2628	0,2438	0,2693	0,2438	0,2674	0,2437	0,2628	0,2438	0,2674	0,2694	0,2703	0,2703	0,2402

9-8. táblázat: Az elektrokardiográfiai inverz megoldás (Tikhonov-regularizáció) pontossága a szimmetrikus LQ módszer alkalmazásával, a kamrai aktiváció időpillanataira vonatkozóan, különböző regularizációs paraméterek (γ) mellett. A pontosság mértéke a lineáris korrelációs együttható.

Időpillanat	$\gamma = 10^{-17}$	$\gamma = 10^{-16}$	$\gamma = 10^{-15}$	$\gamma = 10^{-14}$	$\gamma = 10^{-13}$	$\gamma = 10^{-12}$	$\gamma = 10^{-11}$	$\gamma = 10^{-10}$	$\gamma = 10^{-9}$	$\gamma = 10^{-8}$	$\gamma = 10^{-7}$	$\gamma = 10^{-6}$	$\gamma = 10^{-5}$
1	0,9148	0,9148	0,9187	0,9148	0,9147	0,9147	0,9148	0,9147	0,9148	0,9121	0,9079	0,8828	0,8467
2	0,9762	0,9762	0,9762	0,9765	0,9765	0,9768	0,9765	0,9762	0,9765	0,9765	0,9757	0,9743	0,9691
3	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9771	0,9775	0,9770	0,9754	0,9708
4	0,9410	0,9422	0,9410	0,9410	0,9410	0,9422	0,9410	0,9410	0,9410	0,9425	0,9409	0,9392	0,9331
5	0,9372	0,9372	0,9363	0,9372	0,9372	0,9363	0,9372	0,9363	0,9372	0,9362	0,9332	0,9308	0,9186
6	0,8823	0,8829	0,8815	0,8823	0,8815	0,8815	0,8815	0,8823	0,8815	0,8815	0,8811	0,8771	0,8683
7	0,8244	0,8244	0,8244	0,8244	0,8244	0,8244	0,8244	0,8244	0,8278	0,8241	0,8194	0,8053	0,7828
8	0,8182	0,8211	0,8211	0,8182	0,8211	0,8181	0,8211	0,8271	0,8210	0,8231	0,8147	0,7976	0,7701
9	0,8238	0,8238	0,8238	0,8253	0,8257	0,8238	0,8238	0,8253	0,8238	0,8251	0,8228	0,8123	0,7919
10	0,8768	0,8771	0,8769	0,8769	0,8771	0,8771	0,8772	0,8772	0,8771	0,8772	0,8768	0,8753	0,8678
11	0,8650	0,8645	0,8650	0,8650	0,8650	0,8645	0,8650	0,8645	0,8650	0,8650	0,8642	0,8604	0,8520
12	0,8609	0,8593	0,8593	0,8601	0,8609	0,8593	0,8609	0,8601	0,8601	0,8592	0,8587	0,8528	0,8400
13	0,8688	0,8688	0,8688	0,8688	0,8688	0,8688	0,8699	0,8688	0,8688	0,8687	0,8674	0,8607	0,8459
14	0,8576	0,8590	0,8590	0,8567	0,8590	0,8590	0,8567	0,8590	0,8567	0,8576	0,8562	0,8491	0,8323
15	0,7948	0,7952	0,7952	0,7948	0,7948	0,7948	0,7952	0,7952	0,7952	0,7952	0,7942	0,7750	0,7312
16	0,6775	0,6787	0,6775	0,6788	0,6788	0,6775	0,6775	0,6775	0,6775	0,6787	0,6765	0,6610	0,6089
17	0,6286	0,6407	0,6433	0,6287	0,6333	0,6333	0,6287	0,6287	0,6332	0,6395	0,6243	0,5977	0,5409
18	0,6375	0,6375	0,6410	0,6410	0,6410	0,6374	0,6374	0,6374	0,6374	0,6370	0,6263	0,6025	0,5528
19	0,4512	0,4512	0,4512	0,4616	0,4541	0,4512	0,4512	0,4512	0,4539	0,4498	0,4353	0,3944	0,3370
20	0,4180	0,4322	0,4355	0,4322	0,4322	0,4180	0,4248	0,4437	0,4317	0,4166	0,4007	0,3524	0,2908
21	0,3142	0,3142	0,3124	0,3106	0,3106	0,3142	0,3106	0,3124	0,3141	0,3099	0,3022	0,2755	0,2407