

DIPLOMAMUNKA

Zölei-Szénási Ráhel

2014

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Fizikus Tanszékcsoport

Fizikus MSc

DIPLOMAMUNKA

Pitvarfibrillációs EKG jelek analízise

Analysis of ECG Signals during Atrial Fibrillation

Zölei-Szénási Ráhel

Témavezető: Dr. Gingl Zoltán

Műszaki Informatika Tanszék

Belső konzulens: Dr. Makra Péter

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

2014

Tartalmi összefoglaló

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb tartós szívritmuszavar. A pitvarfibrilláció aktivációs frekvenciáját legelterjedtebben a frekvenciatartománybeli analízissel határozzák meg, mindazonáltal, ez számos esetben nem nyújt megbízható eredményt. Ez a hiányosság vezetett el az időtartománybeli analízis bevezetéséhez. Bár az ilyen irányú kísérletek ígéretesnek bizonyultak, számos korlátjuk maradt. A II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ munkatársaival együttműködésben, kutatócsoportunk feladata volt, hogy olyan időtartománybeli analízist dolgozzon ki, amely megbízható eredményt nyújt, elkerülve a frekvenciaanalízisnél fellépő problémákat (dupla-potenciál, a jel amplitúdó és ciklushossz változása, felvett jelminta hossza, távoli kamrai jelek áthallása), továbbá szélesebb alkalmazhatósággal bír, mint a korábban kidolgozott időtartománybeli analízist alkalmazó módszerek.

Kutatásom során egy javított időtartománybeli algoritmust dolgoztam ki, melyben bevezettem két új indikátort, melyekkel a jel és a módszer megbízhatósága jól jellemezhető. Az általam kidolgozott jelfeldolgozási módszer szélesítette az időtartománybeli analízis alkalmazhatóságát, hiszen számos esetben – amikor a frekvenciatartománybeli analízis eredménye kétséges, illetve más időtartománybeli analízisek a korlátaik miatt nem használhatóak – továbbra is megbízhatóan alkalmazható viszonylag alacsony jel/zaj viszonyú jelek esetében is. Az általam tervezett algoritmus, a frekvenciatartománybeli analízist kiegészítve, egy rendkívül hasznos eszköz lehet az orvosi gyakorlatban és a további orvosi kutatások támogatásában (frekvencia gradiens tanulmányozása a bal és jobb pitvar között, magas aktivációs frekvenciájú régiók azonosítása és azok pitvarfibrillációban betöltött szerepének vizsgálata).

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, frekvenciatartománybeli analízis, időtartománybeli analízis, duplapotenciál, domináns frekvencia, aktivációs frekvencia

Tartalomjegyzék

Tartalmi összefoglaló	2
Tartalomjegyzék	3
Irodalmi áttekintés	4
A. <i>A pitvarfibrilláció</i>	4
B. <i>A jelfeldolgozás rövid elméleti áttekintése</i>	5
a. Jelek osztályozása [6]	5
b. Időbeli ablakok tulajdonságai és alkalmazásuk [6].....	6
c. Szűrők tulajdonságai és alkalmazásuk.....	7
C. <i>Frekvenciatartománybeli analízis</i>	7
D. <i>Időtartománybeli analízis</i>	9
Célkitűzés	13
Javított jelfeldolgozási módszer kidolgozása	14
A. <i>Az időtartománybeli analízis újragondolása</i>	14
B. <i>Megfelelő indikátor megválasztása</i>	17
C. <i>A program automatizálása</i>	18
a. Jól és kevésbé jól detektálható jelek esetén alkalmazott módszer.....	19
b. Gyorsított módszer a jól detektálható jelek esetére.....	20
D. <i>Validálás</i>	21
E. <i>A főprogram erőforrásigényének alapvető optimalizálása</i>	23
Eredmények.....	25
További vizsgálati lehetőségek.....	31
A. <i>Kamrai áthallás</i>	31
B. <i>Frekvencia gradiens</i>	32
C. <i>Driver régiók azonosítása</i>	33
Összefoglalás.....	34
Köszönetnyilvánítás	36
Nyilatkozat	37
Irodalomjegyzék	38

Irodalmi áttekintés

A. A pitvarfibrilláció

A ritmuszavarok közül a leggyakoribb a pitvarfibrilláció, melynek lényege, hogy a szív szabályos ütemét biztosító szinusz csomó mellett a pitvarokból eredő szabálytalan elektromos tevékenység is beindul, és átveszi a szívösszehúzódások vezérlését. A pitvarfibrilláció során a szinusz csomó működése kiesik. A kamrák túl gyorsan és legtöbbször szabálytalan ritmusban húzódnak össze, ezért előfordulhat, hogy a pitvarban a vér felgyülik, megalvad és vérrög keletkezik [1].

A pitvarfibrilláció jelentős kockázatot jelent több betegség esetén, például a stroke és a szív-érrendszeri betegségek miatti halálozás valószínűségét is nagymértékben növeli. Várhatóan – az elkövetkező 36 évben – a betegszám megduplázódhat, az USA-ban 2,5-szeres növekedésre számítanak (jelenleg is már több mint 3,03 millió beteg van, ez a szám 2050-re akár 7,5 millióra is emelkedhet). Magyarországon, 2002 és 2009 között a lakosság 2,37-2,67%-át érintette a betegség az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatai szerint. A pitvarfibrilláció kiváltó oka a legtöbb esetben nem visszafordítható, ezért akinél egyszer jelentkezik, annak ezzel kell tovább élnie [2].

A pitvarfibrilláció két fő szempont alapján csoportosítható. Az egyik az etiológiai, a másik pedig a pitvarfibrilláció időbeli eltérése. Az etiológiai megközelítés a betegséget két alcsoportra bontja: a strukturális eltérésekkel nem bíró, valamint a más szerkezeti eltéréssel párosuló szívekben fellépő pitvarfibrillációra. Az aritmia időbeli eltérését szintén két fő alcsoportra oszthatjuk: az először detektáltra, illetve az ismételten jelentkezőre. Ezeket további 3 alcsoportra oszthatjuk:

- paroxizmális: átmeneti szívritmuszavar, 7 napon belül magától megszűnik
- perzisztens: tartós szívritmuszavar, magától nem szűnik meg, ezért beavatkozást igényel (gyógyszerek, illetve kardioverzió)
- permanens: folyamatos szívritmuszavar, nem szüntethető meg beavatkozással, egy évnél tovább tart.

A permanens pitvarfibrilláció kezelésekor több szempontot kell megfontolnia az orvosoknak, s ezek alapján a következő két lehetőség közül kell választaniuk:

megpróbálják-e fenntartani a szinuszritmust vagy elfogadják az aritmiát és a kamra összehúzódnási ütemét próbálják kontrollálni. A vizsgálatok azt mutatják, hogy 70 éves kor felett a két módszer közel azonos mértékben válik javára a betegnek, azonban fiatal korban a szinuszritmus kontrollja csökkenti a stroke kockázatát. Mindkét esetben gyógyszerekkel érik el a megfelelő hatást [3].

A pitvarfibrilláció fő okai eltérőek a fejlődő és a fejlett országokban. A fejlődő országokban a reumás láz következtében kialakult szívbillentyű betegség a legjellemzőbb, míg a fejlett országokban a magas vérnyomás, a szívér elmeszesedés, a kéthegyű billentyű betegség (mitral stenosis) és a cukorbetegség (diabetes mellitus) a leginkább felelős. Az elmúlt években több, korábban még fel nem ismert rizikófaktorral találtak, mint például a dohányzás, a túlzott alkoholfogyasztás, a tüdőbetegségek és a pajzsmirigy-túlműködés [4].

A pitvarfibrilláció mechanizmusa máig nem teljesen tisztázott. Két elmélettel próbálták eddig leírni:

- kaotikus elektromos folyamatok eredménye;
- az ún. rotorok által elindított és a driver (vezető) régiók által fenntartott folyamat eredménye.

Az elmúlt évek kísérleti eredményei inkább az utóbbi elméletet támasztották alá (bal pitvar felől a jobb pitvar felé tapasztalható frekvenciagradiens, a pulmonális vénák közelében koncentrálódó magas domináns frekvencia értékek stb.), azonban továbbra sem sikerült a folyamatot teljes mértékben leírni és magyarázni [5].

B. A jelfeldolgozás rövid elméleti áttekintése

a. Jelek osztályozása [6]

A jeleket több szempont szerint csoportosíthatjuk. Az egyik fő csoportosítási szempont a jelet létrehozó kölcsönhatások kimenetele a megfigyelő szemszögéből. Ennek megfelelően beszélhetünk determinisztikus és sztochasztikus jelekről. Determinisztikus jelek esetén a jelet létrehozó kölcsönhatások kimenetele egyértelműen meghatározottnak tekinthető. Akkor is determinisztikusnak tekintünk egy jelet, hogy ha nem teljesen egyértelmű a kimenetel, de a valószínűségi viszonyokról sem rendelkezünk információkkal, így nem tudunk valamilyen feltételezett valószínűségi eloszlást

alkalmazni. Sztochasztikus jelek esetén a jelet létrehozó kölcsönhatások eredménye véletlenszerű, ennek fő oka, hogy a kölcsönhatások oka nem tisztázott azok nagy száma és bonyolultsága miatt. Ezekben az esetekben a jelek leírásához valószínűségi eloszlást használunk, és vizsgáljuk a valószínűségi jellemzőiket (például szórás, átlag stb.).

A másik fő csoportosítási szempont, hogy a jel folytonos vagy diszkrét pontokban mintavételezett. Folytonos jelek esetén a leírásra hatékony matematikai apparátus áll rendelkezésünkre, azonban a digitális jelfeldolgozás nem teszi lehetővé a folytonos rögzítést, csak bizonyos időközönkénti mérésekre van lehetőségünk (diszkrét jelek). A korábbiaknak megfelelően a pitvarfibrilláció során rögzített elektrogramok diszkrét és sztochasztikus jelek.

b. Időbeli ablakok tulajdonságai és alkalmazásuk [6]

A digitálisan mintavételezett jelek esetében számos probléma felmerülhet mind a rögzítés, mind pedig az analízis során. Ezek közül most röviden a vizsgált regisztrátum véges hosszának hatását foglalom össze. A frekvenciatartománybeli vizsgálat során gyors Fourier-transzformációval határozzák meg egy adott jelszakasz spektrumát. Ez olyan, mintha időtartományban a jelet egy T hosszúságú ablakkal szoroznánk. Az időtartománybeli szorzás a frekvenciatartományban konvolúciónak felel meg, ez pedig a jel valódi spektrumának torzulását eredményezi. Ez a torzulás javítható a megfelelő ablak megválasztásával, azonban meg nem szüntethető, mivel a jel „csonkítása” mindenféleképpen információvesztést okoz.

Számos ablakot használnak ma a gyakorlatban, melyeknek más és más tulajdonságaik vannak, mint például a fő csúcs élesítése vagy az oldallengések amplitúdóinak csökkentése. Éppen ezért mindig a vizsgálati célnak megfelelő ablakot érdemes választani. Munkám során a Hanning-ablakot használtam, mivel a pitvarfibrillációs jelek valamelyest periodikus jeleknek tekinthetők, továbbá a legtöbb esetben megbízhatóan alkalmazható ismeretlen jelekre is. A Hanning-ablakot leíró függvény:

$$w_{HN}(t) = \left(1 + \cos\left(\frac{2\pi t}{T}\right)\right) \cdot w_N(t), \quad (1)$$

ahol t az idő, T az ablak hossza, $w_N(t)$ pedig a négyszög-ablak függvénye. Ez az ablaktípus a fő csúcs félértékszélességét megnöveli és az oldallengések amplitúdóit jól csökkenti.

c. Szűrők tulajdonságai és alkalmazásuk

A digitális szűrőket két fő célra használják. Az egyik, hogy több jelet szétválasszanak (például egy kismama és a magzata szívhangját). A másik pedig, hogy a valamilyen módon torzult jelet helyreállítsák. A szűrés során többnyire mind a bemenet, mind pedig a kimenet időtartományban van, ami a valós idejű jelfeldolgozáshoz szükséges. A szűrés időtartományban a jel és a szűrőmag konvolúcióját jelenti, ezt nevezzük véges súlyfüggvény (Finite Impulse Response, FIR) szűrőnek. Egy másik mód, amikor a kimenetet vizsgálva, rekurzív módon állítjuk elő a digitális szűrőt. Az ilyen módon előállított szűrőmag szinuszos összegeként írható fel, melyek amplitúdója exponenciálisan csökken, ezzel elnyújtva az súlyfüggvényt. Ezeket a szűrőket éppen ezért végtelen súlyfüggvény (Infinite Impulse Response, IIR) szűrőknek nevezzük. A súlyfüggvény integráltját átmeneti függvénynek, a gyors Fourier-transzformáltját átviteli függvénynek hívjuk. Az időtartománybeli szűréshez az előbbi, míg a frekvenciatartománybeli szűréshez az utóbbit érdemes használni a szűrők tervezésekor. Az átmeneti függvény megmutatja, hogy egy adott jelben hol történnek változások, ezzel jellegzetes szakaszokra bontva azt, ahogy az emberi szem és agy is teszi, mikor egy jelre nézünk. Az átviteli függvény pedig akkor használatos, ha az információ a jelet alkotó szinuszos amplitúdójába, frekvenciájába stb. van belefoglalva. Megkülönböztetünk alul-, felüláteresztő, sáv- és sávzáró szűrőt [7].

A pitvarfibrillációs elektrogramok vizsgálatára a gyakorlatban leginkább a Butterworth-szűrőt használják (IIR, sávszűrőként) [8]. Ennek a spektrumválasza a frekvencia levágás előtt és után nem hullámzik, cserébe a levágás kevésbé meredek, mint más szűrők esetében (például Chebysev).

C. Frekvenciatartománybeli analízis

A frekvenciatartománybeli analízis alapja, hogy a szívben fellépő pitvarfibrilláció szinuszos hullámok szuperpozíciójaként írható le, és a pitvarfibrillációt meghatározó aktivációs frekvencia a gyakorlatban a spektrum legnagyobb csúcsának feleltethető meg

(ezt nevezik domináns frekvenciának). Azonban az együttműködésben résztvevő orvos kutatócsoport és a mi kutatócsoportunk is azt tapasztalta, hogy ez az összefüggés nem mindig ennyire egyértelmű. Ahogy Jason Ng és társai rámutattak a [9] tanulmányukban, a kapott spektrum több tényezőtől is nagyban függ, amiknek felelős mérlegelésével lehet csupán a frekvenciatartománybeli analízis eredményét értékelni. A frekvenciatartománybeli analízishez a standard jelkondicionálási lépéseket alkalmazták, így a jeleket először egy sávszűrővel szűrték (levágási frekvenciák: 40/250 Hz), majd rektifikálták, azaz az abszolút értéküket vették, végül pedig egy aluláteresztő szűrőt alkalmaztak rájuk. Vizsgálták, hogy hogyan függ a spektrum a jelekben tapasztalható változó ciklushosszaktól és a változó amplitúdóktól, továbbá az ezek révén létrejövő komplex morfológiai jellegzetességektől. E vizsgálatokat szimulált elektrogramok segítségével végezték el.

A szimuláció során először az alábbi négy különböző esetet vizsgáltak meg részletesen:

- a) állandó amplitúdó és állandó aktivációs ráta,
- b) állandó aktivációs ráta és változó amplitúdó,
- c) állandó amplitúdó és változó aktivációs ráta,
- d) változó amplitúdó és változó aktivációs ráta.

Az a) esetben teljes egyezést tapasztaltak a szimulációs adatok és a domináns frekvencia között. A b) esetben, amikor azonos aktivációs időtartamok mellett a jel amplitúdóját változtatták hat különféle módon, akkor hat egészen különböző domináns frekvencia értéket kaptak (4,8 – 8,1 Hz közötti értékeket). A c) esetben más-más sorrendben felvett állandó aktivációs rátával bíró szakaszok sorrendjét felcserélve állították elő a vizsgálni kívánt jeleket. Ebben az esetben is más-más domináns frekvencia értéket kaptak a jelek spektrumából (5,3 – 7,0 Hz közötti értékeket). A d) esetben pedig akár biológiailag indokolatlanul magas értékek is kaphatók Ezek alapján a spektrális analízis megbízhatósága erősen megkérdőjelezhető. Amennyiben lehetőség van többszöri mérésre, az átlagolásokkal javítható a módszer megbízhatósága.

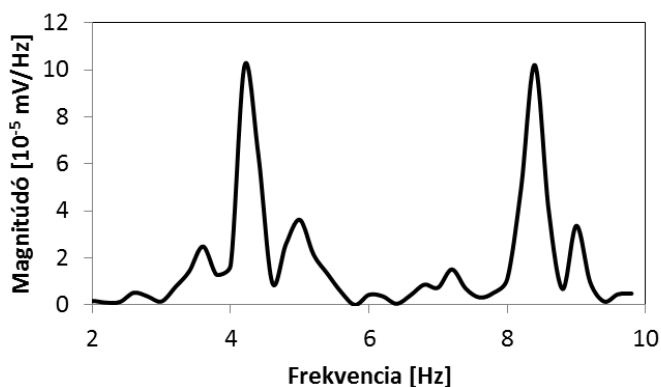
Ugyanezt a problémát a későbbi [10] közleményükben is megfogalmazták, s ennek kapcsán úgy látják, hogy mielőtt lokális kardioverzióra kerülne sor a spektrum legnagyobb magnitúdójú frekvenciája (azaz a domináns frekvencia) alapján, érdemes végig gondolni

számos kérdést, ugyanis a nem megbízható spektrumanalízis miatt lehetséges, hogy a beavatkozás ellenére a pitvarfibrilláció nem szűnik meg. Ilyen kérdések például:

- Vannak-e tisztán beazonosítható aktivációs eltérések (fragmentáció, jel/zaj viszony kérdése)?
- Az időtartománybeli analízis eredménye reflektál-e a spektrumanalízis eredményére?
- Mentese-e a jel a távoli kamrai depolarizációtól?

További problémákat vet fel a dupla (lásd *1. ábra*) és felhasadt potenciálok kérdése, a felvétel során fellépő zajok és a felvett jelminta hossza is [5, 9-10]. A spektrumanalízis során felmerülő kérdések mellett természetesen a domináns frekvencia fogalmának átgondolása is felmerült igényként, ahogy ezt Edward J. Ciaccio és társai javaslatként meg is fogalmazták a [11] közleményükben a következőképpen:

„A pitvarfibrilláció teljesítményspektrumában a legnagyobb periodikus komponens alaphérvenciája a domináns hérvencia és a harmonikus csúcsokkal való viszonya alapján azonosítható be.”¹



1. ábra: Egy pitvari elektrogram esetén a frekvenciatartománybeli analízisnél tapasztalható dupla potenciál

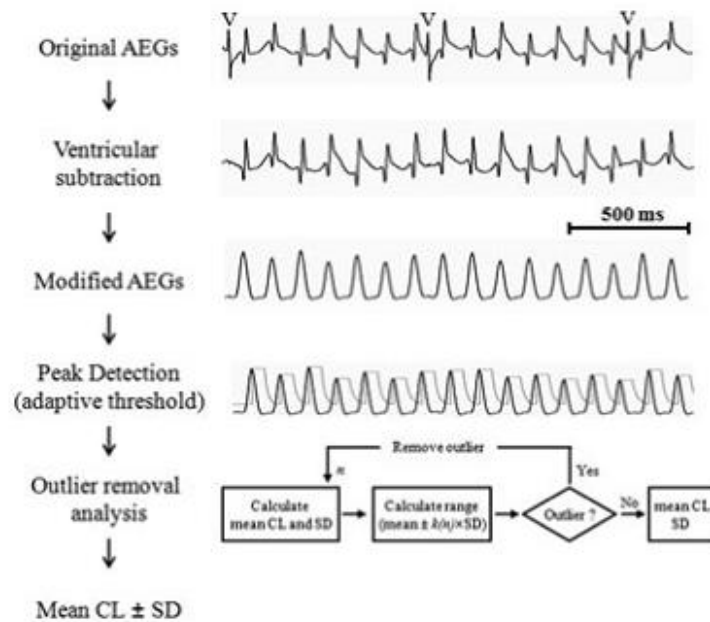
D. Időtartománybeli analízis

Az időtartománybeli analízis során a legnagyobb kihívást a detektálás jelenti, ugyanis a frekvenciatartománybeli analízisnél említett problémák többsége ebben az

¹ A szerző saját fordítása. Az eredeti közleményben: „The DF is the fundamental frequency of the largest periodic component in the AF power spectrum, and is identified based on its relationship with its harmonic peaks.”

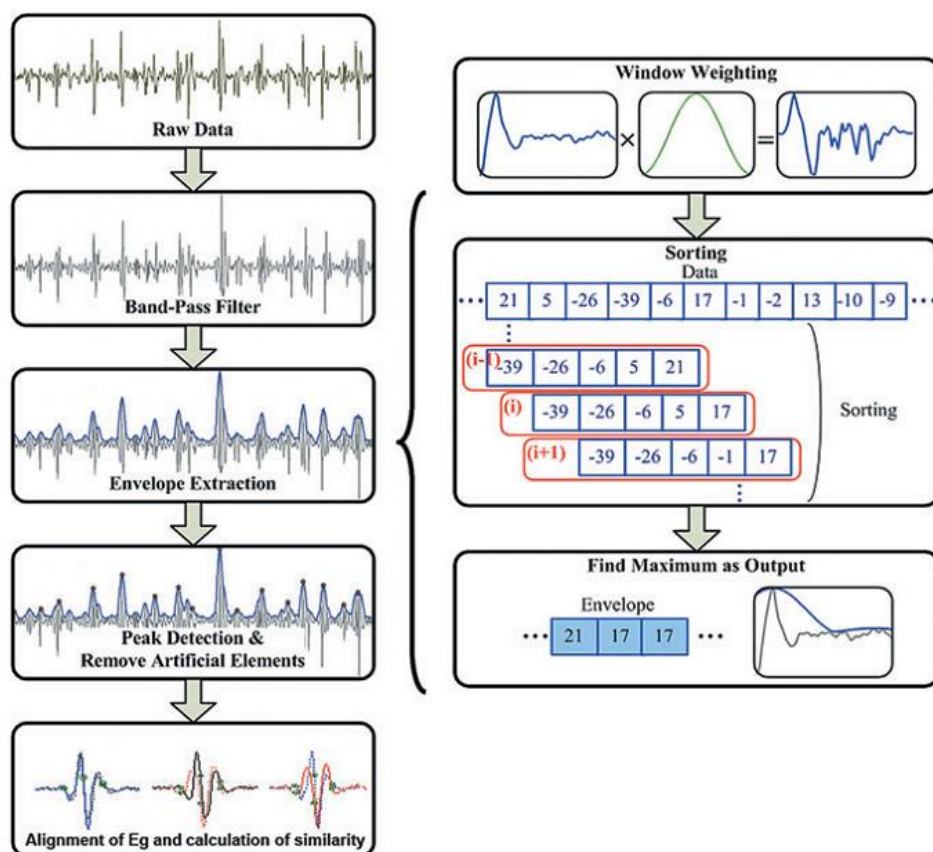
esetben is téves eredményekhez vezethet. Számos csoport vizsgálta, hogy hogyan lehetne a manuális csúcsdetektálást automatizált algoritmussal kiváltani, azonban eddig vagy csak nagy amplitúdójú, jó jel/zaj viszonyú jelek esetén, vagy pedig nagyon bonyolult algoritmusok segítségével értek el megbízható eredményeket [8, 11-13]. A legtöbb kutatócsoport többszűrős jelkondicionálást követően burkológörbét illesztett az elektrogramokra, majd pedig adaptív csúcsdetektálással határozta meg az aktivációk helyét. Az alábbiakban két eltérő módszert ismertetek.

Seungyup Lee és csoportja az általuk kifejlesztett módszert ciklushossz változás detektáló analízisnek – *cycle length variability detection analysis* (CLVD) – nevezte el [8]. Ebben először – ahogy a 2. ábrán látható – a jelből standard átlagolási technikával vonták ki a kamrai áthallás okozta jelet. Ehhez a tesztfelszíni mérések EKG jelét használták fel. Az így nyert jeleket egy harmadrendű Butterworth-szűrővel szűrték (levágási frekvenciák: 40/250 Hz), ezzel a magasabb frekvenciájú komponenseket – melyek a helyi depolarizációval kapcsolatosak – erősíteni, a légzés okozta fluktuációt pedig csökkenteni tudták. Mielőtt burkolót illesztettek volna az így kondicionált jelre, még egy aluláteresztő (levágási frekvencia: 20 Hz) szűrőt, végül pedig – a „leakage” effektus elkerülése érdekében – Turkey-ablakot is alkalmaztak rá. Az így nyert jelben adaptív csúcskereséssel detektálták a csúcsokat, melyek alapján meghatározták a ciklushosszakokat, és a kiszóródott pontoknak ítélt értékeket kizárva a további számításokból megkapták a ciklushosszak átlagát (a többszörös detektálás elkerülése érdekében az 50 ms tartományon belül detektált pontokból csak egyet tartottak meg). Ebben a közleményükben részletezik, hogy milyen szempontok szerint tekintenek bizonyos pontokat kiszóródóknak. A fentebbieket követően a CLVD-vel nyert eredményeiket összehasonlították a manuálisan leolvasott és a frekvenciatartománybeli analízis értékeivel. Bár jó egyezést találtak a három módszerre, a közlemény végén részletezik a módszer korlátait is. Az általuk kidolgozott módszer tesztelését mindössze két másodperces jelek esetében végezték el, s a vizsgálathoz csak jól detektálható – azaz nem fragmentált, jó jel/zaj viszonyú – felvételeket használtak. Mivel az időtartománybeli analízist nem automatizálták, így az orvosi gyakorlatban korlátozott lehet a hatékonysága.



2. ábra: A ciklushossz változást detektáló (CLVD) analízis és a jelfeldolgozás folyamatábrája, amelyet a pitvari elektrogramokra (AEGs) alkalmaztak. Az eredeti jelre (Original AEGs) kamrai szubszttrakciót végeztek (Ventricular subtraction), burkolót illesztettek és az így nyert jelben (Modified AEGs) egy adaptív küszöbértékkel (adaptive threshold) detektálták a csúcsokat (Peak Detection). Az átlagos ciklushossz (Mean CL) és a szórás (SD) meghatározása előtt eltávolították a kiszóródó pontokat (Outlier removal analysis) a közleményükben meghatározott feltételek szerint. Forrás: [8].

Yenn-Jiang Lin és társai szerettek volna olyan módszert kidolgozni, amely komplex töredezett jelek esetén is megbízható detektálást tesz lehetővé, ezért egy nem lineáris hullámalak analízist fejlesztettek ki. Ennek lényege, hogy a jelre a standard sávszűrést követően nem alkalmaznak aluláteresztő szűrőt a burkoló illesztése előtt, hanem helyette rendstatisztikát használva súlyozzák azt, majd pedig az úgynevezett hasonlósági index segítségével minimalizálják a téves detektálások számát. Bár a szerzőknek nem volt célja a ciklushossz meghatározása, a módszerrel kapcsolatban azonban megállapítható, hogy a mások által használt többszűrős eljárásokkal szemben ez – komplex töredezett jelalak esetén is – pontosabb burkoló illesztését teheti lehetővé [13].



3. ábra: A baloldali sávban a nemlineáris hullámak analízis folyamatábrája, míg a jobb oldali sávban egy példa látható a burkoló függvény sematikus működésére. Forrás: [13]

Mindent egybevetve, bár a szakirodalomban számos algoritmus és azok alkalmazása fellelhető, a módszerek korlátai vagy bonyolultságuk miatt azok hatékonysága és megbízhatósága továbbra is kérdéses maradt, ezért az orvosi gyakorlatban még mindig inkább a frekvenciatartománybeli analízist alkalmazzák a korábbi alfejezetben tárgyalt tévedési lehetőségek ellenére is.

Célkitűzés

Kutatásom során feladatom volt egy olyan javított időtartománybeli analízist végző algoritmus megvalósítása, amely – elkerülve a frekvenciatartománybeli elemzéseknél felmerülő problémákat – helyettesítheti vagy kiegészítheti a legelterjedtebben alkalmazott spektrumanalízist, továbbá szélesítheti az időtartománybeli vizsgálatok alkalmazhatóságát (kevésbé jó jel/zaj-viszony esetén is alkalmazható). Ezen túl meg kellett határoznom a pitvarfibrilláció aktivációs frekvenciáját időtartományban jól jellemző statisztikai mutatót és a módszer megbízhatóságának jellemzésére új mennyiséget kellett bevezetnem. A fejlesztés során figyelembe kellett vennem a szoftver későbbi orvosi gyakorlatban való alkalmazhatóságát, ezért a felhasználói felületet ennek megfelelően kellett alakítanom.

Javított jelfeldolgozási módszer kidolgozása

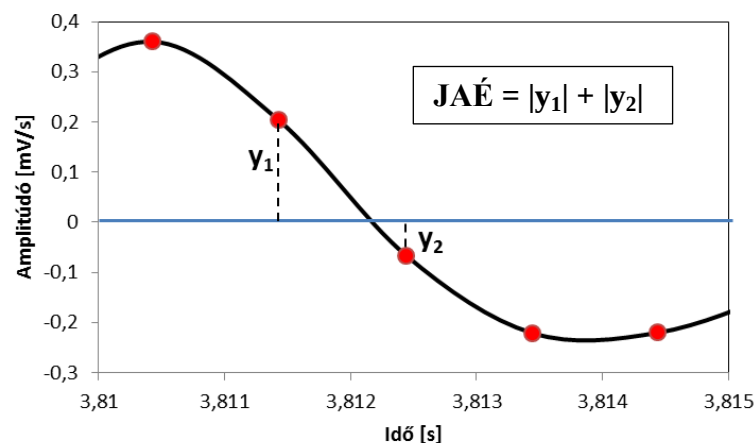
A. *Az időtartománybeli analízis újragondolása*

Kutatócsoportunk együttműködése a II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ munkatársaival hosszabb időre tekint vissza. A korábbiak során már elkészült egy a frekvenciatarománybeli analízist lehetővé tevő szoftver LabVIEW környezetben. Az ebből exportált program segítségével elért eredményeket a [14] közleményben foglalta össze a Csoport. A vizsgálatok során az irodalmi áttekintésben már említett problémákkal azonban a Klinika munkatársai is szembesültek (dupla potenciál, a változó amplitúdó és aktivációs ráta változásának hatása a spektrumra, távoli kamrai áthallás kérdése stb.), ezért egy olyan időtartománybeli jelfeldolgozási módszer kidolgozása volt a feladatom, amely megbízható eredményt nyújt és elkerülhetőek vele a spektrumanalízisnél felmerülő, korábban részletezett problémák.

A korábban, mások által fejlesztett időtartománybeli metódusokat áttekintve egy olyan megoldást próbáltam kidolgozni, melyben kevesebb jelkondicionálási lépéssel is nagy pontosságú detektálás érhető el akár kis amplitúdójú, illetve rosszabb jel/zaj viszonyú jelek esetében is. A fejlesztés során szem előtt tartottam, hogy a későbbiekben a szoftver az orvosi gyakorlatban is alkalmazható legyen, és ne kelljen külön futtatni a spektrumanalízist és az időtartománybeli vizsgálatokat, hanem azok egy programon belül elérhetőek legyenek. Ezért a programozás során megírt alprogramokat (subVI) a korábban említett, már meglévő főprogramba implementáltam. A fejlesztéshez és elemzéshez a Klinika munkatársai által, 28 páciens bevonásával rögzített pitvari elektrogramokat használtam fel (mintavételi frekvencia: 997 Hz), melyek pontos körülményeit a [14] tartalmazza. A kutatás során elért eredményeimből konferenciaközlemény is született, melyet publikálásra elfogadtak az IEEE 9th International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI 2014) nemzetközi konferencia szervezői [15].

A jelfeldolgozás első és legfontosabb lépéseit a „zero_detection.vi” nevű subVI-ban végeztem el. A standard időtartománybeli módszerekhez hasonlóan a pitvari elektrogramot egy harmadrendű Butterworth-szűrővel szűrtem (levágási frekvenciák: 40/250 Hz), majd pedig a LabVIEW beépített másodrendű centrális differenciáló függvényével

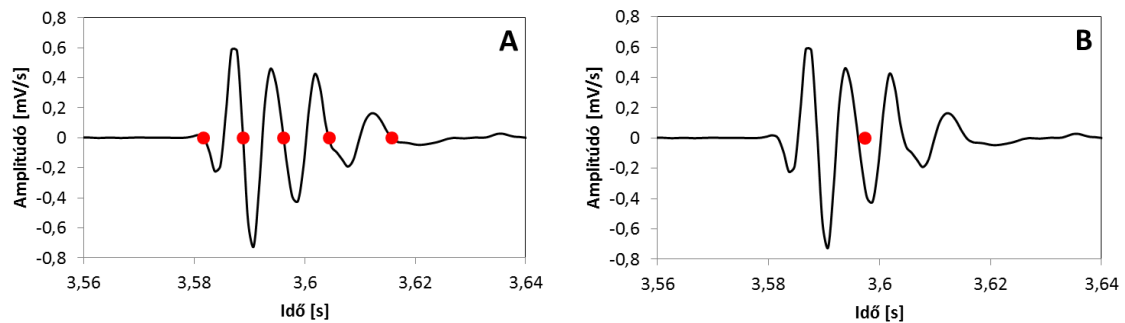
differentiáltam. Az így nyert jelalakban megkerestem a plusz-mínusz átmenetekhez tartozó szomszédos pontokat, s súlyozással meghatároztam a derivált nulla helyeit (plusz-mínusz átmenetek esetén ez az eredeti jel maximumhelyeit szolgáltatja). Ennél a pontnál vezettem be egy, a csúcsdetektálásoknál használatos paramétert, melyet **jelátmenet abszolút értékének** neveztem el. Ez a paraméter azt mondja meg, hogy a plusz-mínusz átmenetnél detektált pontok ordinátái abszolút értékének összege mennyi (lásd 4. ábra). Definiáltam továbbá a **minimális jelátmenet abszolút értéket**. Csak azok a plusz-mínusz átmenetek kerülnek regisztrálásra, melyek jelátmenet abszolút értéke ennél nagyobb, így ennek megfelelő beállításával elérhető a valódi aktivációk azonosítása. Az alprogramban ez a paraméter inputként szabadon állítható, azonban a főprogramból futtatva, a későbbiekben részletezett automatizálás miatt, egy másik subVI eredményét használja.



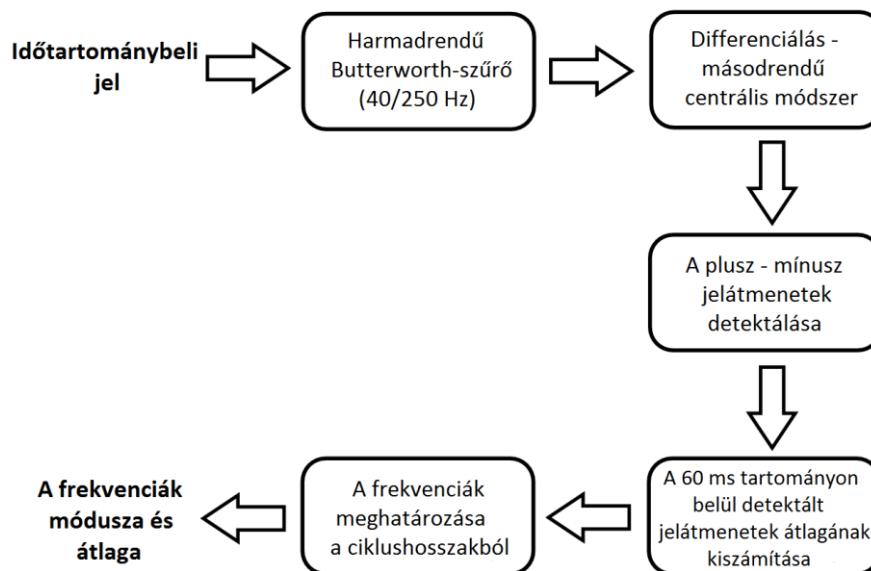
4. ábra: A jelátmenet abszolút értékét (JAÉ) szemléltető grafikon. A jel deriváltjának (fekete vonal) plusz-mínusz átmeneténél, a numerikus differenciálásból származó két piros pont ordinátái abszolút értékének összege a jelátmenet abszolút értéke.

A többszöri detektálások elkerülése érdekében a detektálás során előállított tömbből csoportosítottam azokat a pontokat, amelyek között egyenként kevesebb, mint 60 ms telt el, s azok átlagát használtam az eredeti jel adott csúcsának jelölésére (lásd 5. ábra). Az így kapott aktivációk időbeli távolságainak reciprokával megkaptam az adott jelben előforduló aktivációs frekvenciákat. Ez a vizsgálat a jel tetszőleges szakaszára elvégezhető, melyet inputként a főprogram felhasználói felületén lehet beállítani (ez megegyezik a spektrumanalízisnél alkalmazott ablakhosszal, így a két módszer eredményei összevethetők). A LabVIEW beépített statisztikai függvényeivel kiszámítottam a beazonosított aktivációs frekvenciaértékek átlagát, móduszát és szórását (ezekre a mennyiségekre a dolgozat további részében átlag, módusz és szórás néven fogok

hivatkozni). Az alprogramban arra is lehetőség van, hogy a szórás értékének felhasználásával (szórás szorozva az ún. **bandwidth** értékkel, ami 0 és 1 között változtatható) a módusz körül tetszőleges szélességű sávban jelöljünk ki értékeket, így megnézhezzük és megtudjuk, hogy a pontok mekkora hányada kerül adott tartományon belülre. A 6. ábrán látható a fentebbiekben vázolt jelfeldolgozási módszer sematikus ábrája.



5. ábra: Példa a többszörös detektálás elkerülése érdekében végzett átlagképzésre. Az A grafikonon egy aktiváció deriváltja (fekete vonal) és a detektált plusz-mínusz átmenetek láthatóak (piros pontok), melyek 60 ms tartományon belül vannak egymáshoz képest. A B grafikonon e detektált pontok átlaga látható (piros pont), amely a további számítások során az aktivációt reprezentálja.



6. ábra: A jelfeldolgozási módszer sematikus ábrája

B. Megfelelő indikátor megválasztása

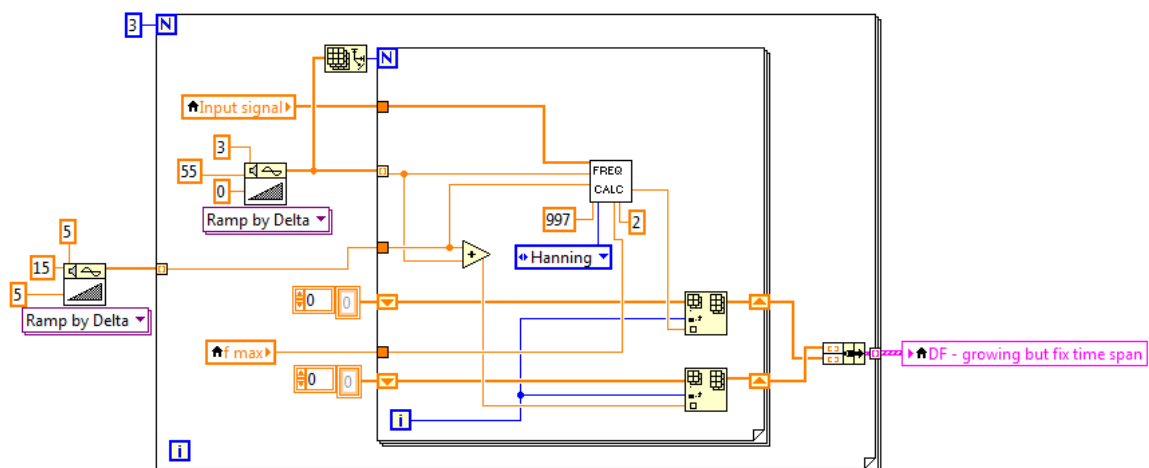
A fejlesztés második lépéseként, amikor már a „zero_detection.vi” elkészült, a *minimális jelátmenet abszolút értékét* még manuálisan állítottam be és azt vizsgáltam, hogy a detektálással nyert pontok átlaga és módusza, hogyan függ a vizsgált jelhossztól és jelszakasztól, továbbá mennyire reflektálnak a frekvenciatartománybeli analízissel kapott domináns frekvencia értékekre. Az alábbiakban az ezen vizsgálatokhoz fejlesztett „stability_investigation.vi” subVI-t mutatom be.

Az alprogramot úgy alakítottam ki, hogy a felhasználó kiválaszthassa a vizsgálat szempontjából számára érdekes lehetőségek tetszőleges kombinációját, melyet mind az alprogramban, mind pedig a főprogramban, legördülő menü formájában meg lehet adni. A lehetőségek, melyek tetszőlegesen kombinálhatók:

- Frekvenciatartománybeli analízissel kapott domináns frekvencia időfüggése adott jel esetén, három különböző hosszúságú ablakhosszt vizsgálva (5, 10, 15 másodperces ablakok)
- Az időtartománybeli analízissel kapott aktivációs frekvenciák átlagának időfüggése adott jel esetén, három különböző hosszúságú jelhosszal vizsgálva (a frekvenciatartománybeli analízissel való összevethetőség érdekében szintén 5, 10, 15 másodperces szakaszokat értékelve)
- Az időtartománybeli analízissel kapott aktivációs frekvenciák móduszának időfüggése adott jel esetén, három különböző hosszúságú jelhosszal vizsgálva (a kapott domináns frekvenciákkal és az aktivációs frekvenciák átlagával való összevethetőség érdekében szintén 5, 10, 15 másodperces szakaszokat értékelve)

A stabilitásvizsgálatot végző subVI-ban a domináns frekvencia időfüggésének meghatározásához felhasználtam a korábbi együttműködés során, a kutatócsoport által megalkotott „FrequencyAnalysis.vi” nevű alprogramot. Ezt két egymásba ágyazott for ciklusban alkalmaztam, melyek közül a belsővel kvázi mintavételeztem a teljes jelet, a külsővel pedig a kvázi mintavételezéshez használt jelhosszt/ablakhosszt változtattam (lásd 7. ábra). Ennek a kimenete egy x-y grafikonon látható, így a főprogramból is elérhető az alprogram meghívása esetén. Az eredmények értékelhetőségéhez a spektrumanalízis esetén

élettani szempontból racionális frekvenciahatárokat (alsó határnak 2 Hz, felső határnak 11,5 Hz) határoztam meg, melyek közül egyébként a felső határ a főprogramból tetszés szerint változtatható. A futásidő lerövidítése jelenleg a kvázi mintavételezések számának csökkentésével érhető el.



7. ábra: Az 5, 10, 15 másodperces jelhosszak (fix time span) stabilitásvizsgálatára írt program ("stability_investigation.vi") részlete. A jel „mintavételezése” 3 másodpercenként történik a jel első 55 másodpercére. A domináns frekvencia stabilitásvizsgálata során Hanning ablakfüggvényt alkalmaztam.

A *minimális jelátmenet abszolút értékének* manuális beállítását követően, a vizsgálatot számos jól detektálható jelre elvégezve úgy tapasztaltam, hogy mind a domináns frekvencia, mind pedig az aktivációs frekvenciák módusza időben közel állandó és jó egyezést mutat (60 másodpercnél nem hosszabb jelekre vizsgálva), azonban az aktivációs frekvenciák átlaga eltér valamennyire tőlük (ennek részletezését lásd az Eredmények c. fejezetben). Ennek megfelelően az időtartománybeli analízis megfelelő indikátorának az aktivációs frekvenciák móduszt választottam.

C. A program automatizálása

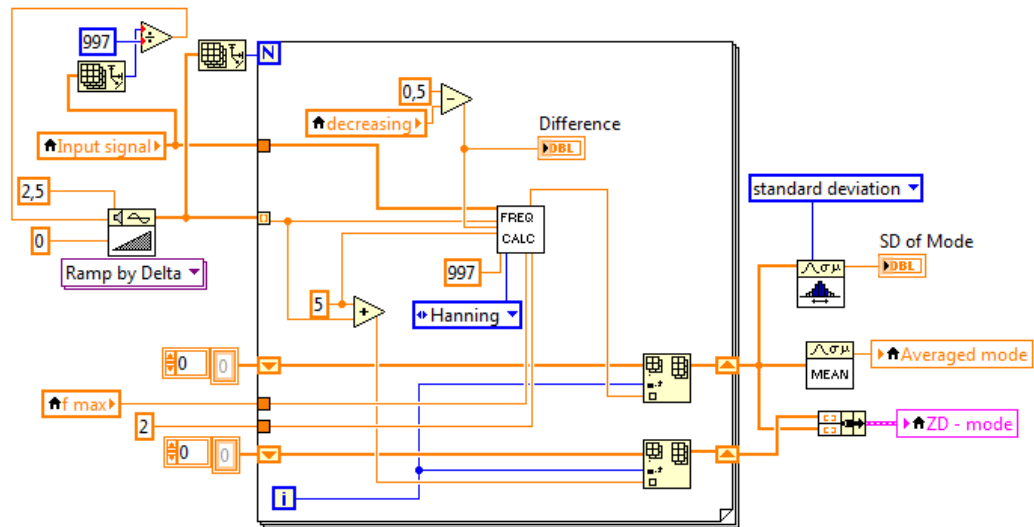
Miután megállapítottam, hogy a jól (nagy amplitúdójú, nem töredezett, jó jel/zaj viszonyú) és kevésbé jól detektálható jelek esetén is az aktivációról aktivációra számított ciklushosszak reciprokának módusza (aktivációs frekvenciák módusza) jellemzi a legjobban az adott jelszakaszt, a *minimális jelátmenet abszolút értékének* kézzel történő beállításának kiküszöbölésén kezdtem el dolgozni. Két szempontot tartottam szem előtt a fejlesztés során:

- a művelet mind a jól, mind pedig a kevésbé jól detektálható jelek esetén automatizált legyen;
- jól detektálható jelek esetén az erőforrásigényt, amennyire lehet, csökkentssem.

Ennek megfelelően kezdtem meg az „optimal_difference.vi” alprogram összeállítását. Az optimális *minimális jelátmenet abszolút érték* meghatározásához felhasználtam a stabilitásvizsgálatnál alkalmazott elvet, azaz a „FrequencyAnalysis.vi” és a „zero_detection.vi” felhasználásával kiszámítottam 5 másodperces jelhosszakra az adott jelszakaszra jellemző aktivációs frekvenciák móduszát (a teljes jelet 2,5 másodpercenként „mintavételezve”). Ezeket egy tömbben tároltam, majd meghatároztam a LabVIEW beépített statisztikafüggvényeivel e tömb elemeinek átlagát és szórását. Az optimális *minimális jelátmenet abszolút értékének* azt a lehető legkisebb szóráshoz tartozó elemet választottam, amelyre a móduszok átlaga legalább 3,5 Hz (ennél alacsonyabb frekvenciájú pitvarfibrilláció nem szokott előfordulni).

a. Jól és kevésbé jól detektálható jelek esetén alkalmazott módszer

A teljes automatizáltságot az szolgálja, ha a szoftver a lehető legmegbízhatóbb eredményt nyújtja bármiféle előzetes manuális vizsgálat nélkül is. Éppen ezért szerettem volna egy olyan módszert kidolgozni, ami tekintet nélkül a jel minőségére (viszonylag alacsony jel/zaj viszonyig) univerzálisan használható. A manuális tesztelés során különböző jeleknél tapasztalt *minimális jelátmenet abszolút értékek* alapján beállítottam egy felső és egy alsó korlátot (0,5/0,001 egység). A felső korláttól indulva – egy while ciklust használva – a program ciklusonként 0,0009 egységgel csökkenti a *minimális jelátmenet abszolút értéket* (a csökkentés aktuális mértékét elneveztem *Decreasing* változónak, aminek az induló értéke 0,05 egység). Ezután a stabilitásvizsgálatnál vázolt módon egy for ciklusban kiszámítja az adott *minimális jelátmenet abszolút értékeknél* detektálható csúcsokra számított aktivációs frekvenciák móduszait, majd ezek átlagát és szórását egy-egy tömbben tárolja, az aktuális móduszokat pedig egy x-y grafikonon megjeleníti (a tömböket legeneráló program részletet lásd a 8. ábrán).



8. ábra: Az automatizáláshoz szükséges tömbök értékeit (átlagolt módusz = Averaged mode, móduszok szórása = SD of Mode) generáló programrészlet. A vizsgálatot tetszőleges hosszúságú jelre el tudja végezni, a jel „mintavételezése” 2,5 másodpercenként történik. A „zero_detection.vi” alprogramot a „FrequencyAnalysis.vi” subVI-ba implementáltam. A jelre számított móduszok adott Difference értéktől függő alakulása a ZD-mode nevű x-y grafikonon követhető a program futása közben.

A megfelelő tömbök előállítását követően egy while ciklusban törli a program a tömbökből a téves eredményre vezető elemeket (például ha a szórás értéke nulla, az adott szóráshoz tartozó frekvenciaérték 3,5 Hz-nél kisebb, vagy ha az adott szórásértékhez tartozó frekvencia nem értelmezett). Ezután pedig kiválasztja a legkisebb szóráshoz tartozó *minimális jelátmenet abszolút értéket* és beírja a *Difference* változóba, a *Decreasing* változót pedig a kezdeti értékére állítja vissza.

b. Gyorsított módszer a jól detektálható jelek esetére

Az előző pontban leírt módszer jól detektálható jelek esetén indokolatlanul nagy számításigénnyel és így futásidővel jár, ezért fontosnak tartottam, hogy az a módszer a lehető legtöbb esetben kiváltható lehessen egy másik, rövidebb futásidejűvel.

Ez a gyorsított metodika a detektálás és az aktivációról aktivációra számított ciklushosszak reciprokával nyert móduszok átlaga és szórása meghatározásának módjában azonos, azonban a *Decreasing* lépésköze (és nem csak a kezdő értéke) kezdetben 0,05 egység, amíg értelmezhető érték nem adódik a móduszok átlagára. Ha a *Decreasing* változó aktuális értékéből adódó *minimális jelátmenet abszolút értéke* eléri a 0,1 egységet,

és még mindig nem adódik számérték, akkor a lépésköz 0,001 egységre csökken. Ha van számérték, akkor a program megvizsgálja, hogy két egymás után következő aktuális szórásérték egymáshoz képest hogyan változik. Amennyiben csökkenő tendencia figyelhető meg, akkor folytatja a folyamatot. A tapasztalataim alapján 0,7 szórásértéknél már megbízható detektálás érhető el, ezért amennyiben a tendencia nem változik és a *minimális jelátmenet abszolút érték* 0,001 egység alá csökken, akkor a program megáll ennél az értéknél. Az ehhez tartozó *minimális jelátmenet abszolút értéket* beírja a *Difference* változóba, a *Decreasing* változót pedig kinullázza. A folyamat akkor is leáll, ha a *minimális jelátmenet abszolút érték* 0,001 egységnél nagyobb, de a tendencia megváltozik, azaz a szórásérték a *minimális jelátmenet abszolút értéke* csökkentésével növekedni kezdene és a szórás értéke kisebb, mint 0,7.

A felhasználó szabadon kiválaszthatja, hogy a két módszer közül melyiket szeretné használni. Mivel az első módszer megbízhatóbb eredményt nyújt, ezért az adatok kimentésénél (ahol az összes csatorna együttes kimentésére van egyelőre csak lehetőség) ezt a választási lehetőséget nem hagytam meg.

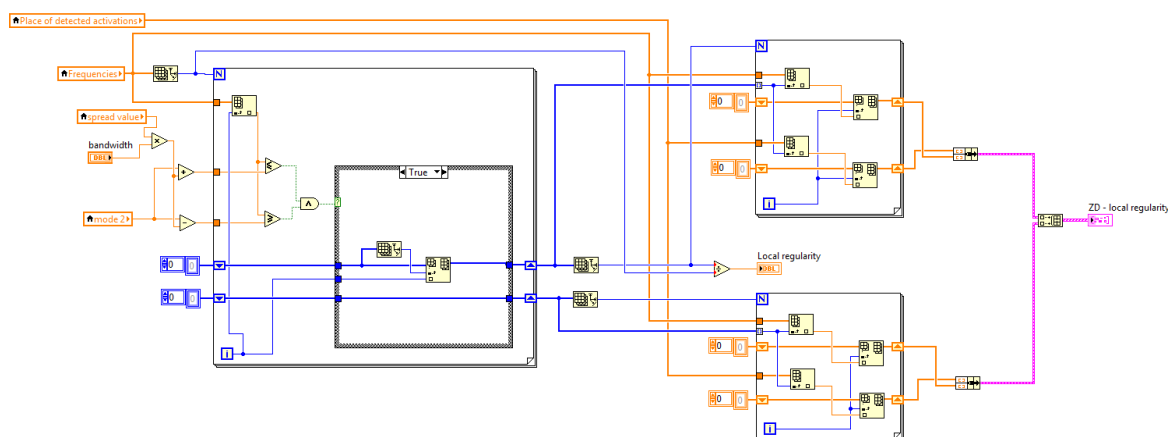
D. Validálás

Bár a detektálás a *minimális jelátmenet abszolút értékének* manuális beállítása esetén megbízhatónak tűnt, azonban azt is ellenőrizni kellett, hogy a program automatizálásakor megfogalmazott alapelv – azaz, hogy a jel egyes 5 másodperces szakaszaira számított móduszok szórását kell figyelembe venni az optimális *minimális jelátmenet abszolút érték* meghatározásához – helytállónak bizonyul-e. Ennek igazolásához a frekvenciatartománybeli analízisnél használt regularitási indexet vettem alapul, ami azt fejezi ki, hogy a domináns frekvenciának megfelelő csúcs alatti terület a teljes spektrum alatti terület hányad része.

Az időtartományban általában a detektált pontok szórását szokták ennek megfeleltetni. Véleményem szerint azonban ez nem reflektál teljes mértékben a spektrumanalízisnél használt indexre, ugyanis a szórás értéke nem ad információt arról, hogy a detektált pontok mekkora hányada tér el jelentősen a fő mutatószámtól (átlagtól vagy módusztól). Éppen ezért bevezettem az időtartománybeli analízisre két másik

mutatószámot, az ún. **local regularity indexet** és **global regularity indexet**, amelyek jobban jellemzik a módszer megbízhatóságát.

A *local regularity indexet* az adott jelszakaszra, a számított módusza és a detektált pontok szórása ismeretében határoztam meg a „zero_detection.vi” subVI kiegészítésével. A módusz plusz-mínusz a szórás fele sáv szélességben lévő pontokat a móduszhoz tartozó aktivációs frekvenciáknak tekintetem, ezek számát meghatározva és elosztva az összes detektált pont számával adódik az index. A *local regularity indexet* tetszőleges hosszúságú jelre ki lehet számítani, ami a főprogram felhasználói felületén adható meg. Emellett természetesen keskenyebb és szélesebb sáv is kijelölhető a *bandwidth* csúszkával (a *local regularity indexet* meghatározó programrészletet lásd a 9. ábrán).



9. ábra: A *local regularity index* értékét meghatározó programrészlet (*local regularity*). A meghatározott frekvenciákat a detektálási helyük függvényében ábrázolja a program úgy, hogy a *bandwidth* és a pontok szórása (*spread value*) alapján különböző színnel jelöli a kívánt sávon belüli és a sávon kívüli frekvenciákat.

A *global regularity index* kiszámításához alkottam meg a „regularity.vi” alprogramot. Ebben a stabilitásvizsgálathoz hasonlóan, az automatizálással nyert *Difference* paramétert felhasználva – 5 másodperces jelhosszakra 2,5 másodperceként – kiszámítja a program a móduszt, meghatározza a móduszok átlagát és szórását. Az átlagot a *global mode* változóba menti, ami a teljes jelet jellemző érték, a szórást pedig a *local regularity indexnél* ismertetett módon felhasználva (az egyes módusz értékeket tekintve „detektált” pontoknak) adódik a *global regularity index*. A *bandwidth* változó értéke megegyezik a *local regularity index* esetén beállítottal.

E változók bevezetésével az automatizált program megbízhatóságának tesztelését jól detektálható, nagy amplitúdójú pitvari elektrogramokon kezdtem meg, melyek esetében a frekvenciatartománybeli analízis eredménye is megbízható (a regularitási index 0,5 feletti). Az Eredmények c. fejezetben később részletezettek alapján pedig kevésbé jól detektálható (fragmentált, kis amplitúdójú és rosszabb jel/zaj viszonyú) jelek vizsgálatával folytattam.

E. A főprogram erőforrásigényének alapvető optimalizálása

Az eredeti, a kutatócsoport által kifejlesztett programban a megfelelő számításokat végző alprogramokat egy while ciklusba helyezték, így lehetővé téve a felhasználó számára a grafikus felületen keresztüli folyamatos vizsgálatot (állítható paraméterek, grafikonok, mentési lehetőség stb.). Kezdetben az időtartománybeli vizsgálatokhoz fejlesztett subVI-okat ebbe a while ciklusba implementáltam, azonban ez annyira megnövelte a számítási időt, hogy a program gyakorlatilag kezelhetetlenné vált. Ahhoz, hogy ezt a problémát megoldjam, de közben a már kiszámított változók értékei se vesszenek el, az eset- és prioritáskezelést lehetővé tevő struktúrákat alkalmaztam.

Az általam fejlesztett alprogramokat kivettem a főprogram while loopjából és egy timed loopba helyeztem. Ahhoz, hogy adott érték változásakor adott alprogramok futhassanak le, egy eseményeket kezelő event structure-t hoztam létre. Az általa kezelt esetek az alábbiak:

- csatornaváltás a *Signal* legördülő menüből (a felhasználó vált a különböző pontokban mért pitvari elektrogramok között);
- stabilitásvizsgálat a biztosított lehetőségek választott kombinációjára a *Select* legördülő menü használatával;
- az adott csatorna jelének más időpillanattól való vizsgálata a *Time* csúszka változtatásával.

Az eredeti főprogram while loopját lecseréltem timed loopra, és prioritásban hátrébb soroltam, mint az eseménykezelőt tartalmazó timed loopot, így valamely esemény kezelése késedelem nélkül, gyorsabban futhat le.

Az automatizálás így is nagy erőforrás igényű, ezért e munka folytatásának további céljai közül az optimalizálás a legfontosabb, amit az alprogramok egymáshoz fűződő

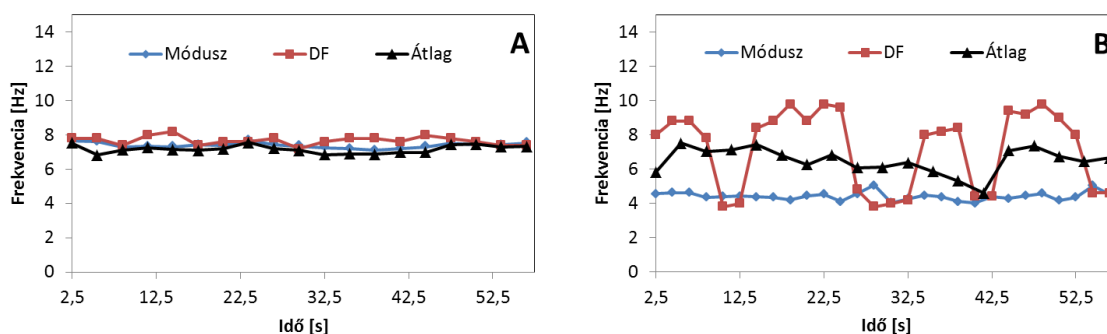
viszonyának átalakításával, a kívánt pontossághoz megkövetelt számítások mennyiségének felmérésével és a már egyszer kiszámolt értékek letárolásával (például look up table segítségével) lehetne megvalósítani.

Eredmények

I. Időtartománybeli analízis esetén a módusz jobb indikátor, mint az átlag

Bár a szakirodalomban főleg az átlagot tartják az időtartománybeli analízis megfelelő indikátorának, azok a módszerek a legtöbb esetben csak jól detektálható jelek esetén alkalmazhatók, így nyilvánvalóan a módusz és az átlag jó egyezést mutat (nincs kitüntetett szerepe egyiknek sem). Az is előfordult, hogy a detektált pontok közül a szerzők által meghatározott bizonyos feltételek szerint kiszóródó pontokat egyszerűen kivették a mintából [8].

Úgy gondolom, hogy bár az átlag a leggyakrabban alkalmazott mutató, mégis nehéz olyan feltételrendszert kidolgozni, amivel garantálható a kevésbé jól detektálható jelek esetén is, hogy a megmaradó pontok átlaga valóban a pitvarfibrilláció aktivációs frekvenciáját jellemezze. Ez a módusz esetén nem jelent problémát, ugyanis egy-egy téves detektálás esetén is a kiszóródó pontok nem rontják el annak értékét. Ez különösen a kevésbé jól detektálható jelek esetében fontos, ugyanis ott több téves detektálás lehet, így az átlagot – ha nem tudunk megfelelő feltételrendszert kidolgozni a kiszóródó pontok meghatározásához – eltolhatják a valódi aktivációs frekvencia értékéhez képest (lásd a 10. ábrán).

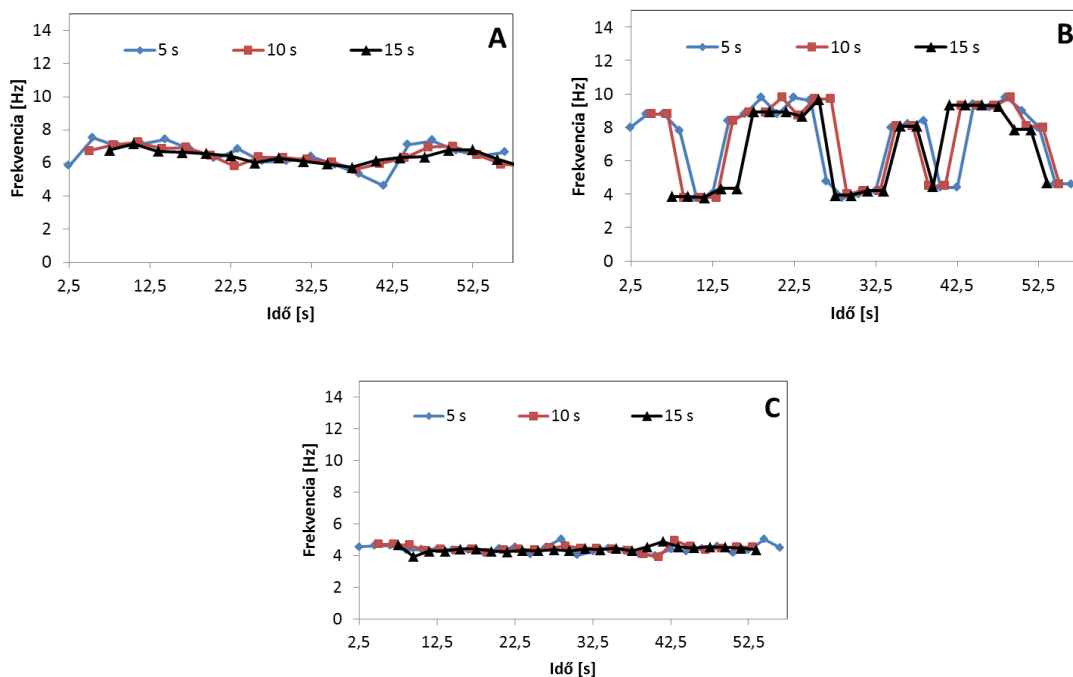


10. ábra: Az időtartománybeli vizsgálatok során számított módusz és átlag összevetése a frekvenciatartománybeli analízis domináns frekvencia eredményeivel jól detektálható (A grafikon) és kevésbé jól detektálható (B grafikon) jel esetén. A B grafikonon jól látható, hogy a domináns frekvencia legtöbbször 4 és 8 Hz között váltakozik (dupla potenciál esete), tehát a módusz által mutatott 4 Hz körüli érték valóban az aktivációs frekvencia értékét szolgáltatja, míg az átlag nem.

II. Az időbeli analízissel nyert frekvenciaértékek – az egymást követő aktivációkra számított ciklushosszak reciprokának módusza – kevésbé függenek a vizsgálni kívánt jelhossztól

Ahogy a *Megfelelő indikátor megválasztása* c. fejezetben már szó volt róla, ahhoz, hogy a frekvenciatartománybeli analízis eredményével egyező mutatót találjak az időtartománybeli vizsgálatok esetére, először jól detektálható jelekre kellett összevetnem a kétféle elemzésből származó értékeket. Ezen túl az is nagyon érdekes kérdés, hogy az aktivációs frekvencia időben stabil-e akár frekvencia-, akár időtartományban nézve. Ehhez a „stability_investigation.vi” alprogramot használtam, melyben 5, 10 és 15 másodperc hosszúságú ablakra/jelhosszra végeztem el a korábbiakban részletezett módon a domináns frekvencia, valamint az aktivációs frekvencia meghatározását és azok ábrázolását az idő függvényében.

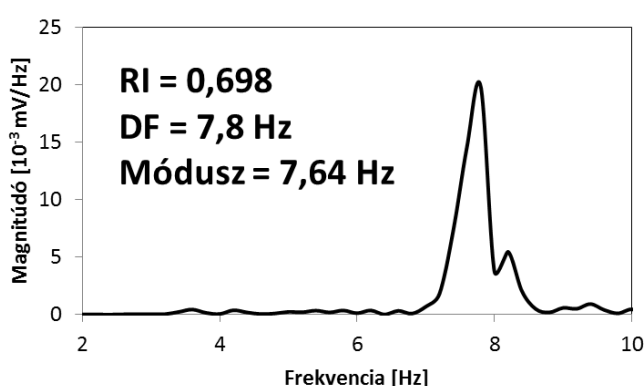
Ahogy az a 10. ábrán is látható volt, jól detektálható jelek esetén, a háromféle érték jó egyezést mutat, azonban kevésbé jól detektálható jelek esetén, ahol frekvenciatartományban a változó amplitúdó és ciklushossz miatt több csúcs jelenik meg és ezek súlya változik az idővel, csak a módusz értékei maradnak stabilak, az átlag is eltolódik. Emellett pedig az is megállapítható, hogy az ablakhosszak/jelhosszak változtatása is a módusz értékeire van a legcsekélyebb hatással (lásd a 11. ábrán).



11. ábra: Az átlag (A grafikon), a domináns frekvencia (B grafikon) és a módusz (C grafikon) függése a vizsgált (5, 10, 15 másodperces) ablakhossztól/jelhossztól kevésbé jól detektálható jel esetén

III. A nagyon jó jel/zaj viszonyú és a frekvenciatartományban magas regularitási indexű jelek esetén az időtartománybeli analízis eredménye jó egyezést mutat a spektrumanalízisével

Az automatizáló algoritmus teszteléséhez 5 másodperces ablakhosszra/jelszakaszra végeztem vizsgálatokat. Ahhoz, hogy megbizonyosodjam az időtartománybeli analízishez írt program megbízhatóságáról, olyan jeleken kellett tesztelnem először, amikre a spektrumanalízis is megbízható (a regularitási index nagyon magas, azaz 0,5 feletti). Erre egy példa látható a 12. ábrán.



12. ábra: Példa egy jól detektálható jel spektrumára, ahol a frekvenciatartománybeli regularitási index (RI) nagyon magas. A spektrumanalízisben a domináns frekvencia (DF) értéke közel azonos az időtartománybeli analízissel nyert módusz értékével

Az automatizálási módok mindegyikét több jelen kipróbáltam. Ahogy az a 10. ábra A jelű grafikonján is látható volt, a domináns frekvencia értékeire – az idő függvényében is – jól reflektál a detektált aktivációkra számított ciklushosszak reciprokának módusza. A vizsgálatok alapján a jól detektálható jelek esetén a gyorsított automatizálás is megbízható eredményt nyújt, így nincs szükség a hosszabb és erőforrás-igényesebb automatizáló program alkalmazására. Mivel az automatizálási mód kiválasztására lehetőség van a főprogramban, így a klinikai gyakorlatban az orvosok a pitvari elektrogramok láttán eldönthetik, hogy melyiket alkalmazzák az időtartománybeli vizsgálatukhoz, ezzel pedig nagyban gyorsíthatják a munkájukat.

IV. Az időtartománybeli analízis a frekvenciatartományban kisebb regularitási indexű jelek esetén is megbízható eredményt nyújt

A nagy regularitási indexű jelek esetén tapasztaltak alapján a vizsgálatot alacsonyabb regularitási indexű jelekkel folytattam. Ebben az esetben is mindkét automatizáló algoritmust kipróbáltam az orvos kutatócsoport által rögzített jelekre. A tapasztalatok szerint ezekben az esetekben a gyorsított algoritmus nagy lépésköze nem teszi lehetővé a pontos detektálást, ezért ezekben az esetekben az eredeti automatizáló algoritmus alkalmazása javasolt, amely viszont megbízható eredményeket nyújt.

Meg kell jegyeznem, hogy a kisebb regularitási indexű jelek esetén a spektrumanalízis, ahogy már az *I.-es és II.-es* pontokban látható volt, nem nyújt megbízható eredményt, hiszen a domináns frekvencia értéke nagyban függ attól, hogy a rögzített jel mely szakaszát és milyen jelhosszra vizsgáljuk. Éppen ezért, véleményem szerint, nagyon fontos eredmény az, hogy az általam kidolgozott időtartománybeli analízis – az automatizálás módjával és a megfelelő indikátor megválasztásával – a szakirodalomban olvasható algoritmusoknál kevesebb jelkondicionálást használva, akkor is megbízható eredményt nyújt, amikor a Csoportunk által fellelt időtartománybeli analízisek és a frekvenciatartománybeli analízis már nem.

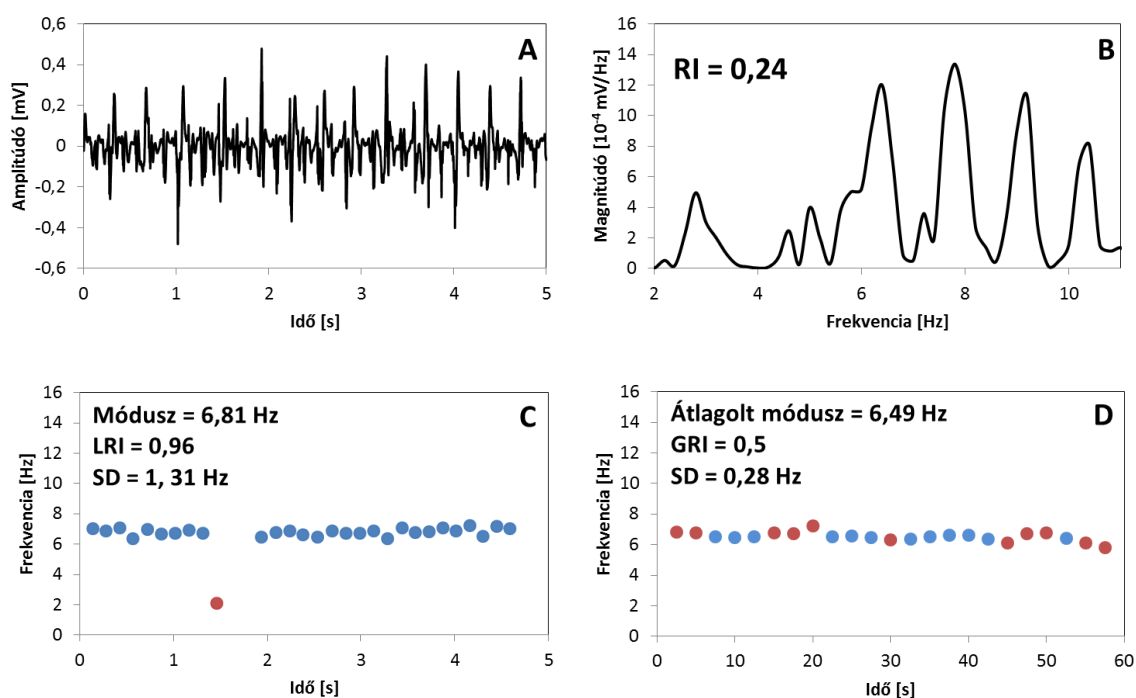
V. A bevezetett global regularity index és local regularity index közül az utóbbi jellemzi jobban az időtartománybeli analízis megbízhatóságát

A kétfajta index bevezetésére azért volt szükség, mert véleményem szerint a szakirodalomban használt szórás nem pontosan azt fejezi ki, amit a frekvenciatartománybeli analízisnél alkalmazott regularitási index (a domináns frekvenciához tartozó csúcs alatti terület és a teljes spektrum alatti terület hányadosa). Ahogy már korábban a *Validálás* c. alfejezetben szóltam róla, a szórás értékéből nem következtethetünk arra, hogy a detektált pontok mekkora hányada tér el jelentősen a fő mutatószámától (jelen esetben a módusztól). Egyetlen egy nagymértékben eltérő pont is nagy szórásértéket eredményezhet, így egy időtartománybeli jelfeldolgozási módszer megbízhatóságát ez önmagában nem igazolja, és nem is nem cáfolja.

A *global regularity index*, ahogy már az előző fejezetben bevezettem, a teljes jelre 2,5 másodpercenként 5 másodperces jelhosszakra kiszámított móduszok átlagával és a szórással kapcsolatos fogalom, azaz a móduszok átlaga plusz-mínusz a szórás fele szélességű sávban lévő pontok számának és az összes számított pont számának hányadosa. Ez a teljes jel esetére adhat egy, az eredmény megbízhatóságát jellemző számot.

A *local regularity index* az a mutató, ami leginkább összevethető a spektrumanalízisnél alkalmazott regularitási indexel, ugyanis ebben az esetben ugyanazon 5 másodperces jelszakasz időtartománybeli indikátorához történik a viszonyítás. A *local regularity indexet* úgy kapjuk, hogy az adott jelszakaszra számított módusz plusz-mínusz a szórás fele szélességű sávban lévő pontok számát, elosztjuk az összes számított pont számával. A sáv szélességét a főprogramból is lehet változtatni a *bandwidth* csúszkával, így az alkalmazott feltétel szigorítható vagy éppen lazítható a felhasználó által.

A két új mutató bevezetését követően először frekvenciatartományban nagy regularitási indexű jelekre vizsgáltam a frekvenciatartománybeli és a két időtartománybeli index viszonyát. A vizsgálatok során azt tapasztaltam, hogy ezen jelek esetében a teljes jelre a móduszok szórása minimális, így az általam meghatározott (*bandwidth* kontrollal beállított) 0,5-ös szorzó túlságosan keskeny sáv kijelölését teszi lehetővé, így a *global regularity index* nagyon jól detektált jel esetén is alacsony értéket adhat. A *local regularity index* viszont hasonlóan magas értékű, mint a spektrumanalízis regularitási indexe.



13. ábra: Példa egy frekvenciatartománybeli analízis esetén problémás jel időtartománybeli analízisének megbízhatóságára. Az eredeti jel (A grafikon) spektrumának (B grafikon) regularitási indexe alacsony, több közel azonos nagyságú csúcs is látható. Az általam kidolgozott időtartománybeli analízis esetén a detektálás után meghatározott frekvenciák módusza és a detektált pontok local regularity indexe (LRI) egyértelműsíti, hogy a spektrumban látható három csúcs közül a 6,5 Hz körüli érték van csak jelen valójában a pitvarban mért adott ponton (C grafikon). A teljes jelre ez a frekvencia csak nagyon kis mértékben változik, 60 másodpercen belül jelentős eltérés az aktivációs frekvenciában, és így az egyes jelszakaszok móduszában, nem detektálható (D grafikon), a global regularity index (GRI) a nagyon keskeny sáv ellenére is nagy. A grafikonokon feltüntettem a szórás értékeket (SD) is, melyek véleményem szerint nem vethetők össze a spektrumanalízis regularitási indexével

A vizsgálatot tovább folytatva a kevésbé jól detektálható jelekkel (lásd 13. ábra), a detektálási hibák, illetve az eredeti jel töredezettsége és a zaj következtében fellépő problémák miatt, a szórás értéke megnövekedett a teljes jelre számított értékekben is. Annak köszönhetően, hogy az algoritmus önmagát hangolja, a *global regularity index* és a *local regularity index* rendre nagyobb értékeket szolgáltatott, mint a frekvenciatartománybeli analízis regularitási indexe.

További vizsgálati lehetőségek

Az alábbiakban néhány, az általam kifejlesztett algoritmus segítségével a későbbiekben vizsgálható, orvosi szempontból fontos kutatási lehetőséget, és célt vázolok fel.

A. Kamrai áthallás

A mérések során, végig rögzített helyzetű elektródák esetében, felmerülhet annak lehetősége, hogy a távoli kamrai áthallás miatt az algoritmus beütésként értelmezi a kamra jelét is, ezzel pedig az időtartománybeli analízis eredményét elronthatja. Éppen ezért érdemes ennek hatását a későbbiekben alaposan megvizsgálni. Ehhez fel kell használni a testfelszíni EKG jeleket, melyekből megtudható a QRS komplexum helyzete (a szívkamra összehúzódását jelző jelszakasz, ami a legnagyobb csúcsoknak felel meg a regisztrátumban). Az adott, állandó helyzetű csatorna jelével összevettem ezeket a helyeket, s a detektált QRS-komplexumok csúcspontja előtt és után 40 ms tartományban a jelet kinulláztam (a 80 ms szélességű tartomány általában lefedi a QRS-komplexumot). Ezután újra elvégeztem a szűrést, deriválást, detektálást és a frekvenciák móduszának meghatározását. Így megtudható, hogy milyen mértékben befolyásolta az algoritmus eredményét a kamra jele, szükség van-e annak kitörlésére a vizsgált csatorna jeléből. Mások ennél sokkal bonyolultabb módszerekkel vizsgálták ezt a kérdést [16-17].

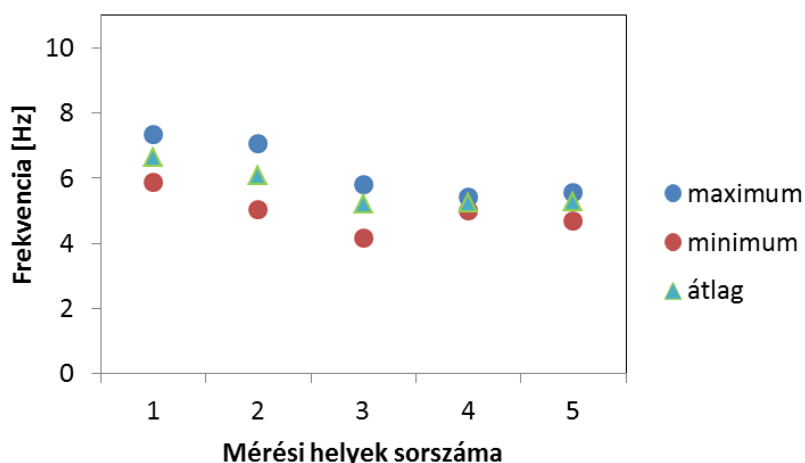
Mivel a módusz a leggyakrabban előforduló frekvenciát adja meg adott jelszakasz esetén, ezért azt várnám, hogy a pitvar követésére képtelen – így alacsonyabb frekvenciával összehúzódó – kamra beütései nincsenek komoly hatással az időtartománybeli analízis eredményére. Példaként egy beteg adataira kiszámítottam a relatív átlagos eltérést, azaz, hogy a kamra jelét tartalmazó adatsor módusza és a kamra jelét nem tartalmazó jel módusza különbségének abszolút értéke hányad része a kamra jelét tartalmazó adatsor móduszának átlagosan (lásd *1. táblázat*). Ez ebben a példában, 6 Hz körüli aktivációs frekvencia esetén minimum 0,27 Hz, maximum 1,32 Hz különbséget jelent a kamra jelét tartalmazó és a kamra jelét nem tartalmazó jel esetén kapott módusz között, de többnyire mindössze 0,5 Hz körüli az eltérés a két érték között átlagosan, ami azt mutatja, hogy nem befolyásolja jelentősen a kamrai áthallás az általam fejlesztett algoritmus által szolgáltatott értéket.

Csatorna\mérés sorszáma	relatív átlagos eltérés [%]				
	1.	2.	3.	4.	5.
CS 1,2	8,26	22,13	6,31	7,68	12,07
CS 3,4	9,42	8,11	13,63	11,28	7,98
CS 5,6	9,30	12,19	6,47	18,62	12,36
CS 7,8	14,77	10,58	6,85	7,92	7,93
CS 9,10	5,80	9,62	4,52	5,81	7,63

1. táblázat: A kamrai jel nélküli eredmény relatív átlagos eltérése a kamrát tartalmazó jel eredményéhez viszonyítva

B. Frekvencia gradiens

A frekvenciatartománybeli analízis segítségével több kutatócsoport, köztük az együttműködésünkben résztvevő kutatóorvos csoport is, tapasztalta, hogy a szívben frekvencia gradiens tapasztalható a pitvarfibrilláció során [14]. Az általam kifejlesztett algoritmussal, mivel az a frekvenciatartománybeli analízisnél felmerülő legtöbb problémát kiküszöböli, lehetőség van arra, hogy ezt a jelenséget közelebbről megvizsgáljuk, s megfelelő mennyiségű adatsor elemzésén keresztül a pitvarfibrilláció mechanizmusába is betekintést nyerhessünk. Ilyen frekvencia gradiensre látható egy példa a 14. ábrán.



14. ábra: Az egyes mérési helyeken felvett maximum, minimum és átlagos frekvenciák alakulása a szív különböző pontjain

C. Driver régiók azonosítása

Ahogy az irodalmi áttekintésben már szó volt róla, az eddigi kutatások alapján a pitvarfibrilláció kialakulásáért és fenntartásáért az ún. driver (vezető) régiókat teszik felelőssé. A legnagyobb aktivációs frekvenciájú területet tekintik a pitvarfibrilláció kiinduló pontjának, ahonnan valamilyen irányban (egyelőre nem meghatározott módon) frekvencia gradiens lép fel. A legnagyobb frekvenciájú terület beazonosítása azért is fontos, mivel a tapasztalatok szerint, ha a kiindulási helyen ablálják a szívet, akkor a pitvarfibrilláció nagy valószínűséggel megszüntethető és visszatérhet a szinusz csomó működése és ezzel együtt a normál szív működés.

Összefoglalás

A pitvarfibrilláció aktivációs frekvenciájának meghatározására a klinikai gyakorlatban a frekvenciatartománybeli analízist alkalmazzák legelterjedtebben, azonban számos kutatócsoport rámutatott már arra – amit mi is tapasztaltunk a vizsgálataink során – , hogy a spektrumanalízis eredményét számos tényező befolyásolhatja (változó amplitúdó, változó aktivációs ráta, távoli kamrai depolarizáció stb.), így szükség van egy megbízható időtartománybeli analízisre alkalmas eljárás kidolgozása. Éppen ezért kutatócsoportunk célja az volt, hogy olyan időtartománybeli analízist dolgozzunk ki, amely a lehető legkevesebb jelkondicionálással is megbízható eredményt nyújt, továbbá meghatározzuk a pitvarfibrilláció aktivációs frekvenciájának leginkább megfelelő mutatót időtartományban és definiáljunk egy, a frekvenciatartománybeli analízis regularitási indexéhez hasonló, a módszer megbízhatóságát jellemző indikátort. Az ehhez szükséges programfejlesztés és elemzés elkészítése és kiértékelése az én feladatomból volt.

A fejlesztést LabVIEW környezetben végeztem el, első lépésként a detektáláshoz szükséges alprogramot készítettem el, amelyet először manuálisan lehetett állítani. A tesztek alapján az aktivációkra számított ciklushossz reciprokainak módusza bizonyult annak a mutatónak, ami leginkább reflektált a pitvarfibrilláció aktivációs frekvenciájára. Ahhoz, hogy az együttműködésben résztvevő kutatóorvosok a klinikai gyakorlatban használni tudják a módszert, a programot automatizálni kellett. Ennek érdekében kétféle eljárást dolgoztam ki, melyek közül az egyik mind jól, mind pedig kevésbé jól detektálható jelek esetén alkalmazható (de nagyon erőforrás igényes), a másik pedig jól detektálható jelek esetén gyorsan szolgáltat megbízható eredményt. A felhasználó a főprogramban egy legördülő menü segítségével választhatja ki, hogy adott jel esetén melyik módszert szeretné használni. A domináns frekvenciának, az aktivációkra számított ciklushosszak reciprokai móduszának és átlagának időfüggésére egy stabilitásvizsgáló alprogramot fejlesztettem. Az elkészült alprogramokat a főprogramba implementáltam és a főprogram erőforrásigényének alapszintű optimalizálását is elvégeztem.

Az így elkészült – mind frekvencia-, mind időtartománybeli vizsgálatra alkalmas – főprogrammal végeztem el az időtartománybeli analízis validálását, mely során a frekvenciatartományban nagy regularitási indexű jelekre kapott domináns frekvencia

értékeket vettem viszonyítási alapul a módszer megbízhatóságának igazolására. A még jobb összevethetőség érdekében két új indexet is bevezettem. A tesztelés során bebizonyosodott, hogy a módusz jó mutató a pitvarfibrilláció aktivációs frekvenciájának jellemzésére, továbbá a kevésbé jól detektálható jelek esetén a módusz kevésbé érzékeny a vizsgált jelhosszra, mint a domináns frekvencia vagy az átlag. Az automatizálással a nagy regularitási indexű jelekre a domináns frekvencia és a módusz szintén jó egyezést mutatott, így az automatizáló program elve helyesnek bizonyult. A kevésbé jól detektálható jelek esetére pedig a további vizsgálatok azt mutatták, hogy az általam kidolgozott időtartománybeli analízis még akkor is megbízható eredményt nyújt a móduszt használva indikátorként, amikor a frekvenciatartománybeli analízis már nem (főként a dupla potenciálok miatt). Az általam bevezetett két index közül szép jelek esetén a *local regularity index* bizonyult a frekvenciatartományban használt regularitási indexhez hasonlóknak. Töredezetebb vagy rosszabb jel/zaj viszonyú jelek esetén mind a *local*, mind pedig a *global regularity index* megbízható indikátornak bizonyult.

Mindent egybevetve, az időtartománybeli analízis, amelyet kifejlesztettem, rendkívül hasznos eszköze lehet az együttműködésben résztvevő kutatóorvosok munkájának, de az erőforrásigénye miatt a továbbiakban mindenféleképpen optimalizálni kell a szoftvert az alprogramok közötti viszonyok átgondolásával, a kívánt pontosság eléréséhez szükséges számítások felmérésével (és minimalizálásával), továbbá a már kiszámított értékek letárolásával (például look up table használatával), hogy a már egyszer elvégzett számításokat szükség esetén más programrészletek is elérhessék.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Gingl Zoltánnak, Dr. Makra Péternek a téma ajánlásaért és a fejlesztés során nyújtott szakmai vezetésükért, továbbá Vadai Gergelynek és Nagy Tamásnak a LabVIEW használata során nyújtott tanácsaikért. Köszönettel tartozom a Műszaki Informatika Tanszék és a II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ munkatársainak a kutatáshoz szükséges infrastruktúra és a teszteléshez nélkülözhetetlen pitvari elektrogramok biztosításáért. Ez úton szeretném megköszönni férjemnek is a türelmét és támogatását, amellyel e dolgozat elkészültét támogatta.

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú *„Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program”* című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Nyilatkozat

Alulírott *Zölei-Szénási Ráhel, Fizikus MSc* szakos hallgató, kijelentem, hogy a diplomadolgozatban foglaltak saját munkám eredményei, és csak a hivatkozott forrásokat (szakirodalom, eszközök, stb.) használtam fel.

Tudomásul veszem azt, hogy a diplomamunkámat a Szegedi Tudományegyetem könyvtárában, a kölcsönözhető könyvek között helyezik el.

Szeged, 2014. május 13.

.....
Hallgató aláírása

Irodalomjegyzék

- [1] Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Katona L: A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon, *Orv. Hetil.*, 2012,153, 339–342
- [2] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 2010, 31, 2369-2429
- [3] V Markides, R J Schilling: Atrial Fibrillation: Classification, Pathophysiology, Mechanisms and Drug Treatment, *Heart*, 2003, 89, 939–943
- [4] A Bajpai, I Savelieva, AJ Camm: Epidemiology and Economic Burden of Atrial Fibrillation, *US Cardiology*, 2007,4(1),14-17
- [5] Sághy L, V B Traykov, Gingl Z, Pap R, Forster T: Frekvenciaanalízis pitvarfibrillációban, *Cardiologia Hungarica*, 2009, 39, 229-235
- [6] Dr. Schnell László: Jelek és rendszerek mérés technikája, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1985, 46-48. és 986-994. o.
- [7] Steven W. Smith: The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing, e-book: <http://www.dspguide.com/pdfbook.htm> , 14. és 20. fejezet
- [8] S Lee, K Ryu, AL Waldo, CM Khrestian, DM Durand, J Sahadevan: An algorithm to measure beat-to-beat cycle lengths for assessment of atrial electrogram rate and regularity during atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, vol. 24, no. 2, 199–206
- [9] J Ng, A H Kadish, J J Goldberger: Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation, *Heart Rhythm*, 2006, 3, 1295–1305
- [10] J Ng, J J Goldberger: Understanding and Interpreting Dominant Frequency Analysis of AF Electrograms, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18, 680-685
- [11] E J Ciaccio, A B Biviano, W Whang, A L Wit, H Garan, J Coromilas: New methods for estimating local electrical activation rate during atrial fibrillation, *Heart Rhythm*, 2009, 6, 21–32
- [12] F Ravelli, M Masè, A Cristoforetti, M Del Greco, M Centonze, M Marini, M Disertori: Anatomic Localization of Rapid Repetitive Sources in Persistent Atrial Fibrillation: Fusion of Batrial CT Images With Wave Similarity/Cycle Length Maps, *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2012, vol. 5, no. 12, 1211–1220

- [13] YJ Lin, MT Lo, C Lin, SL Chang, LW Lo, YF Hu, TF Chao, CH Li, YC Chang, WH Hsieh, FP Chung, HM Tsao, HY Chang, NE Huang, SA Chen: Nonlinear analysis of fibrillatory electrogram similarity to optimize the detection of complex fractionated electrograms during persistent atrial fibrillation, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, vol. 24, no. 3, 280–289
- [14] V B Traykov, R Pap, Z Gingl, S Chadaide, H M Haqqani, G Klausz, R Gallardo, T Forster, D J Callans, L Sághy: Role of Triggering Pulmonary Veins in the Maintenance of Sustained Paroxysmal Atrial Fibrillation, *Pace*, 2013,00, 1-10
- [15] R Zölei-Szénási, G Vadai, R Pap, Z Gingl: Enhanced Time-Domain Detection of the Activation Frequency of Atrial Fibrillation, *publikálásra elfogadva (konferencia időpontja: 2014. május 15-17.)*
- [16] A Ahmad, J L Salinet Jr, P Brown, J H Tuan, P Stafford, G Andre Ng, F S Schlindwein: QRS subtraction for atrial electrograms: flat, linear and spline interpolations, *Med Biol Eng Comput*, 2011, vol. 49, 1321–1328
- [17] J L Salinet Jr, J P V Madeiro, P C Cortez, P J Stafford, G Andre Ng, F S Schlindwein: Analysis of QRS-T subtraction in unipolar atrial fibrillation electrograms, *Med Biol Eng Comput*, 2013, vol. 51, 1381–1391