

Određivanje parametara elektrokardiograma značajnih za predviđanje postoperacijske fibrilacije atrijske

Sovilj, Siniša

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Electrical Engineering and Computing / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:168:489735>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[FER Repository - University of Zagreb Faculty of Electrical Engineering and Computing repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET ELEKTROTEHNIKE I RAČUNARSTVA

Siniša Sovilj

**ODREĐIVANJE PARAMETARA
ELEKTROKARDIOGRAMA ZNAČAJNIH ZA
PREDVIĐANJE POSTOPERACIJSKE
FIBRILACIJE ATRIJA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Doktorska disertacija je izrađena na Zavodu za elektroničke sustave i obradbu informacija Fakulteta elektrotehnike i računarstva Sveučilišta u Zagrebu te unutar Lausanne Heart Group tima na École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) u Švicarskoj.

Mentor: prof. dr. sc. Ratko Magjarević
Doktorska disertacija ima: 110 stranica
Disertacija br.:

Povjerenstvo za ocjenu doktorske disertacije:

1. Dr.sc. Stanko Tonković, redoviti profesor
Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva
2. Dr.sc. Ratko Magjarević, redoviti profesor
Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva
3. Dr.sc. Velimir Išgum
Klinički bolnički centar Zagreb

Povjerenstvo za obranu doktorske disertacije:

1. Dr.sc. Stanko Tonković, redoviti profesor
Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva
2. Dr.sc. Ratko Magjarević, redoviti profesor
Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva
3. Dr.sc. Velimir Išgum
Klinički bolnički centar Zagreb
4. Dr.sc. Božidar Ferek-Petrić
Medtronic B.V. Zagreb
5. Dr.sc. Igor Lacković, docent
Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva

Datum obrane disertacije: 07. lipnja 2010. godine

Zahvaljujem na suradnji i srdačnoj pomoći
kolegici mr.sc. Gordani Rajsman, dr.med.,
mentoru prof.dr.sc. Ratku Magjareviću i
komentoru prof. Adriaanu Van Oosteromu.

Predgovor

Postoperacijska fibrilacija atriya (AF) pojavljuje se u oko 40% pacijenata podvrgnutih operaciji aortokoronarnog premoštenja (*Coronary Artery Bypass Grafting - CABG*), s najvećom učestalošću pojavljivanja oko trećeg dana nakon operacije. Pacijenti koji razviju postoperacijsku AF tipično nemaju raniju povijest fibrilacije atriya. Postoperacijska fibrilacija atriya može stvoriti brojne komplikacije poput hemodinamske nestabilnosti, srčanog udara, cerebralnih i drugih tromboembolija; povećava morbiditet, trajanje i troškove liječenja.

U sadašnjoj kliničkoj praksi, pacijenti se tek simptomatski liječe u slučaju nastanka postoperacijske fibrilacije atriya. Studija doktorskog rada ima za cilj rano otkrivanje i identificiranje pacijenta sa visokim rizikom razvoja postoperacijske fibrilacije atriya (AF grupa), što bi osiguralo pravovremenu profilaktičku terapiju i smanjilo učestalost aritmije, dok bi pacijenti skloni održavanju sinusnog ritma (SR grupa) bili pošteđeni nuspojava antiaritmičkih lijekova.

Digitalizacijom elektrokardiograma dobiva se signal visoke vremenske i amplitudne razlučivosti, što nadalje omogućuje u kombinaciji sa novim metodama digitalne obrade signala (valična dekompozicija elektrokardiograma, korekcija fluktuacije nulte linije elektrokardiograma upotrebom kubne krivuljarne (splajn) interpolacije kroz točke početka P vala itd.) točniji, precizniji i dublji uvid u elektrokardiogram od dosadašnjih manualnih i često subjektivnih mjerenja na signalu. Točno, precizno i ponovljivo mjerenje različitih parametara i potencijalnih prediktora fibrilacije atriya poput razine PQ spojnice omogućuje dobivanje dodatnih informacija koje prije nisu bile dostupne vizualnom analizom signala.

Razvoj bioelektričkog (biofizikalnog) modela atriya kojim se matematički (računalno) modelira električka aktivnost atriya tijekom: normalnog sinusnog ritma, undulacije atriya i fibrilacije atriya omogućuje računalno testiranje različitih hipoteza o etiologiji različitih bolesti atriya, kao i bolju karakterizaciju atrijskih aritmija na osnovu samo površinskog elektrokardiograma. Iako je iz bioelektričkog modela inverzni problem tek je djelomično spoznat, bolje razumijevanje mehanizma fibrilacije atriya omogućuje odabir i mjerenje novih elektrofizioloških parametara i potencijalnih prediktora fibrilacije atriya koji su odgovorni za njezin nastanak i održavanje.

U konačnici određivanje parametara elektrokardiograma značajnih za nastanak fibrilacije atriya trebalo bi omogućiti odabir najprikladnijeg načina liječenja te aritmije.

Sadržaj

<i>Predgovor</i>	<i>iv</i>
<i>Sadržaj</i>	<i>v</i>
1 Atrijska fibrilacija	1
1.1 Što je AF?	1
1.2 Kliničko značenje AF	2
1.3 Simptomi AF	2
1.4 Dijagnostika AF	3
1.5 Terapija AF	6
1.6 Etiologija AF	9
1.6.1 Akcijski potencijal atriya	10
1.6.2 Mehanizam kruženja podražaja	12
1.6.3 Električno remodeliranje atriya	18
1.7 Diskusija	19
2 Predviđanje fibrilacije atriya	22
2.1 Cilj predviđanja AF	22
2.2 Predviđanja AF zasnovana na kliničkim podacima	23
2.3 Predviđanja AF zasnovana na elektrokardiogramu	24
2.3.1 Trajanje P vala standardnog elektrokardiograma	25
2.3.2 Trajanje P vala usrednjenog elektrokardiograma	29
2.3.3 Varijabilnost srčanog ritma	31
2.3.4 Ostala mjerenja na elektrokardiogramu	33
2.4 Diskusija	33
3 Metode snimanja i obrade signala	36
3.1 Snimanje elektrokardiograma	36
3.2 Predobrada elektrokardiograma	37
3.3 Smetnje i artefakti	40
3.4 Valićni (Wavelet) detektor	42
3.5 Detekcija karakterističnih dijelova EKG-a	49
3.5.1 Detekcija QRS kompleksa	49
3.5.2 Promjenjivi pragovi	51
3.5.3 Detekcija P vala	53
3.5.4 Detekcija pomaka nulte linije	54

3.6	Verifikacija rada detektora	55
3.7	Detekcija fibrilacije atrijske	59
3.8	Analiza glavnih osi elektrokardiograma	63
3.9	Mjereni parametri	66
3.9.1	Vremenski parametri	68
3.9.2	Amplitudni parametri	68
3.9.3	Valićni parametri	69
3.9.4	Ostali parametri	70
3.10	Novi parametar u predikciji AF – razina PQ sponice	70
3.11	Diskusija	75
4	<i>Statistička obrada rezultata</i>	76
4.1	Statistički uzorak	76
4.2	Univarijatna statistička analiza	77
4.3	Multivarijatni predikcijski modeli za predviđanje postoperacijske AF	84
4.4	Diskusija	89
5	<i>Zaključak</i>	91
	<i>Dodatak 1 - Antiaritmički lijekovi</i>	96
	<i>Dodatak 2 – Pregled dosadašnjih radova vezanih za predikciju AF</i>	97
	<i>Popis literature</i>	98
	<i>Određivanje parametara elektrokardiograma značajnih za predviđanje postoperacijske fibrilacije atrijske</i>	104
	<i>Determination of ECG Parameters Relevant for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation</i>	105
	<i>Životopis</i>	106
	<i>Curriculum vitae</i>	106

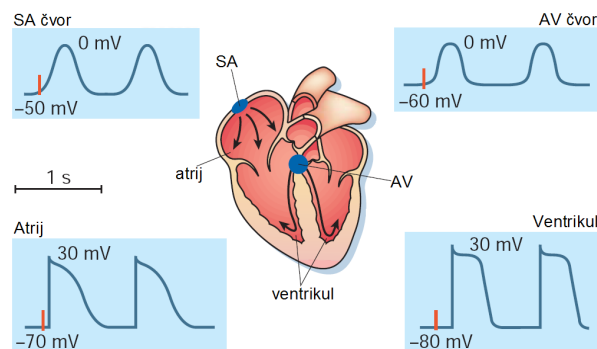
1 Atrijska fibrilacija

1.1 Što je AF?

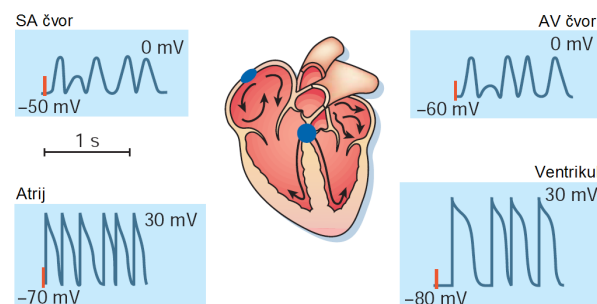
Atrijska fibrilacija (AF) je najučestalija supraventrikulska aritmija, te druga najučestalija aritmija nakon ekstrasistolije, karakterizirana brзом i iregularnom atrijskom aktivacijom, gdje atrijski mišić umjesto normalne kontrakcije u mirovanju od 60 - 72 kontrakcije / minuti (Slika 1-1) započinje nekoordinirano i brzo treperiti sa 400 – 600 kontrakcija / minuti (Slika 1-2) [74].

Tijekom AF pojavljuju se višestruki aktivacijski valovi koji kaotično kruže atrijem (Slika 1-2) te električnim podražajima zasipaju **atrioventrikulski (AV) čvor**. Veći dio iregularnih podražaja AV čvor filtrira, no dio i provede te se ventrikuli aktiviraju nepravilnim ritmom, a srčana frekvencija biva u rasponu tahikardije prosječnog iznosa 150 / minuti [7].

Učestalost pojavljivanja AF u općoj populaciji povećava se sa starenjem, od 0.5% u pedesetogodišnjaka do skoro 10 % u populaciji osamdesetogodišnjaka [74]. **Postoperacijska AF** specifični je oblik AF i pojavljuje se sa učestalošću 30 – 40 % kod pacijenata podvrgnutih operaciji **aortokoronarnog premoštenja** (*coronary artery bypass grafting - CABG*). Pacijenti koji razviju postoperacijsku AF tipično nemaju raniju povijest AF.



Slika 1-1. Električna aktivnost tijekom normalnog sinusnog ritma [74].



Slika 1-2. Električna aktivnost tijekom atrijske fibrilacije [74].

1.2 Kliničko značenje AF

Tijekom AF izostaje učinkovita atrijska kontrakcija, gubi se atrijska funkcija punjenja ventrikula krvlju, smanjujući minutni volumen srca za 15 – 30 %, što može uzrokovati nedostatnost opskrbe sistemske cirkulacije krvlju što nazivamo **srčano popuštanje** (zatajenje, dekompenzacija, insuficijencija). Atriji se većinom prošire zbog porasta tlaka u desnom i lijevom atriju. [64]

Ventrikuli rade prebrzo i nepravilno, osobito prilikom napora, što samo po sebi oštećuje ukupnu funkciju srčane crpke. Prebrza frekvencija rada ventrikula može u nekih bolesnika oštetiti miokard te prouzročiti aritmičnu kardiomiopatiju. Poremeti se rad mitralnih i trikuspidalnih valvula (zalistaka), što dovodi do nepravilnog zatvaranja valvula. [64]

Izostanak učinkovite kontrakcije atrija tijekom AF dovodi do zastoja (staze) krvi u atrijima, a naročito u aurikuli, te se često formira atrijski **tromb** (ugrušak, trombocitni čep), čime se značajno povećava rizik od **tromboembolijskih incidenata** (tromboemolije) 5 do 17 puta [76] što dovodi do srčanog udara ili **infarkta miokarda** (*myocardial infraction, heart attack*), moždanog udara ili **cerebrovaskularnog inzulta** (*cerebrovascular accident, stroke*), zatajenja rada i nekroze drugih organa (npr. bubrega, gastrointestinalnog trakta, pluća, očiju) te udova [7].

Fibrilacija atrija bolesnog srca udvostručuje smrtnost [83], produljuje trajanje i povećava troškove liječenja. Također, fibrilacija atrija najznačajniji je uzročnik ishemijskih moždanih udara u ljudi starijih od 75 godina [44], a gotovo 35 % bolesnika s AF berem jednom u životu pretrpi moždani udar [76].

1.3 Simptomi AF

AF često je asimptomatska, no mnogi pacijenti dožive simptome AF koji uključuju: **palpitacije** (ubrzane, snažne i iregularne srčane otkucaje), nelagodu u predjelu prsa, omaglice ili pak simptome **kongestivnog zatajenja srca** (*congestive heart failure*) poput: osjećaja nagle iznemoglosti, **dispneje** (otežanog, napornog disanje, gladi za zrakom) i **sinkope** (iznenadnog gubitaka svijesti, kolapsa, praćenog nemogućnošću održavanja uspravnog položaja). Simptomi su izraženiji kada je frekvencija ventrikula viša (140 – 160 otkucaja / minuti). Nadalje, pacijenti mogu pokazivati simptome i znakove sistemske tromboembolije [7].

U općoj populaciji, AF može biti potaknuta visokom tlakom, ishemijskim i neishemijskim kardiomiopatijama, bolestima mitralnih i trikuspidalnih zalistaka (valvula), hipertireozom, disbalansom elektrolita, poremećajem acidobazalnog statusa, respiratornom insuficijencijom te čak i prekomjernom konzumacijom alkohola. Razmjerno često javlja se uz infarkt miokarda i torakalne operacije. Rjeđe,

no mogući uzroci su i pulmonalna embolija, neke urođene atrijske i ventrikulske srčane mane, kronična opstruktivna bolest pluća, miokarditis i perikarditis.

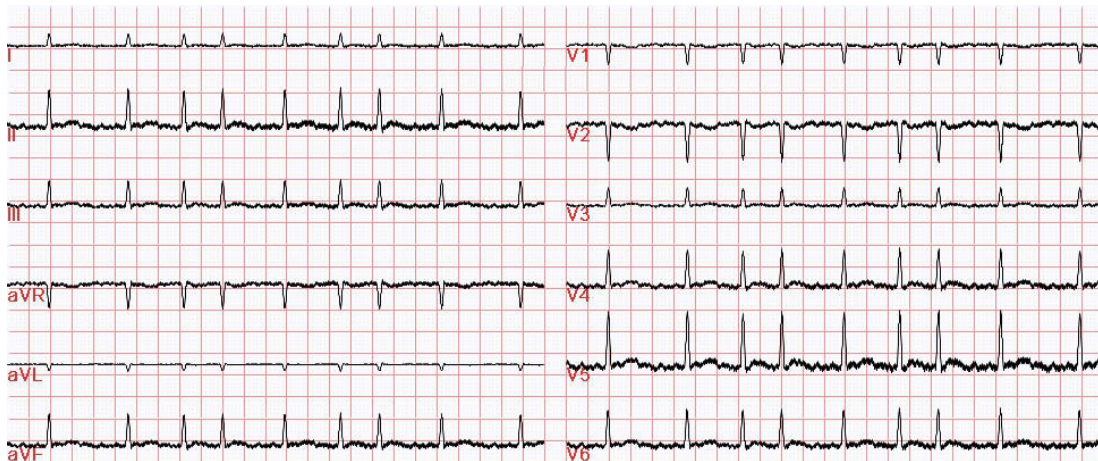
1.4 Dijagnostika AF

Dijagnosticiranje AF moguće je načiniti uređajem: **elektrokardiografom** (*electrocardiograph*), a procjenu kardiovaskularnog rizika i evaluaciju patološkog stanja uslijed AF: kardiološkim ultrazvučnim uređajem, odnosno **ehokardiografom** (*echocardiograph, cardiac ultrasound*).

Tijekom AF, unutar **elektrokardiograma** (EKG) očituje se: izostanak P vala, te prisutnost fibrilacijskih **f valova** između QRS kompleksa, dok je RR interval izrazito nepravilan i kaotičan (Slika 1-3). F valovi pojavljuju se vremenski neujednačeno, promjenjive su morfologije, niske amplitude, te trepere oko nulte linije elektrokardiograma sa vrlo visokom frekvencijom ponavljanja od 150 – 300 / minuti [7]. AV čvor imajući ulogu vratara filtrira i provodi tek manji dio fibrilacijskih atrijskih impulsa koji ga zasipaju, te najkraći RR interval tijekom AF odgovara periodu nepodražljivosti ili refraktarnosti AV čvora, a frekvencija ventrikula je tijekom fibrilacije atrijske u rasponu 110 – 160 / min [83].

Patološki podražaj često nastaje u tzv. izmještenom ili ektopičnom žarištu te kada je ono izmješteno daleko od SA točke, npr. ako je bliže AV čvoru val propagira u suprotnome smjeru te se atrijska aktivnost na elektrokardiogramu uočava kao P vala suprotnog, negativnog predznaka. Ako je ektopično žarište blizu AV čvora i ventrikula, depolarizacija ventrikula počinje u isto vrijeme kao i depolarizacija atrijske te je pojava P vala maskirana QRS kompleksom.

Transtorakalna ehokardiografija koristi se u procjeni veličine, oblika, funkcije srčanih struktura i njihovih defekata (npr. proširenja lijevog atrijske, nepravilnih kontrakcije i gibanja stijenci, nepravilnog rada zalistaka, kardiomiopatije), nadalje koristi se i u procjeni čimbenika rizika kardiovaskularnog događaja koji mogu dovesti do npr. moždanog udara (prisutnost tromba u atrijske, prisutnost aortalnog plaka – aortoskleroze). **Transezofagijska ehokardiografija**, u odnosu na transtorakalnu, je pogodnija, preciznija i točnija u procjeni mogućnosti tromboembolijskih komplikacija.



Slika 1-3. Epizoda atrijske fibrilacije snimljena 12 kanalnim elektrokardiografom.

AF koju nije moguće povezati sa poznatim uzročnicima bolesti kod pacijenata mlađih od 60 godina naziva se izolirana, **idiopatska AF** (*lone AF*). AF koja se pojavila naglo i traje kraće od 48 sati naziva se **akutna AF** (*acute AF*).

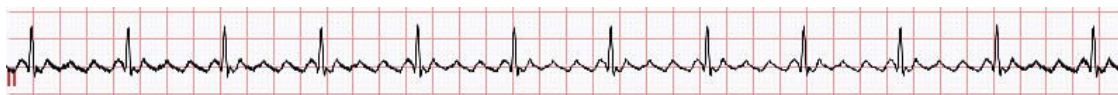
Undulacija atrijske ili treperenje atrijske (*atrial flutter - AFL*) predstavlja više organiziran oblik atrijske aritmije u usporedbi sa fibrilacijom atrijske, a nastaje kao posljedica kruženja jednog makro-kruža u atrijskoj, no hemodinamske posljedice slične su AF.

Paroksizmalna AF ili povremena (*paroxysmal AF*) predstavlja kratkotrajnu, opetovanu AF, koja traje kraće od 48 sati, spontano prelazi u sinusni ritam te se naglo ponovo pojavljuje. Često se u praksi paroksizmalnom naziva i ona fibrilacija koja konvertira u sinusni ritam ubrzo nakon primjene antiaritmika.

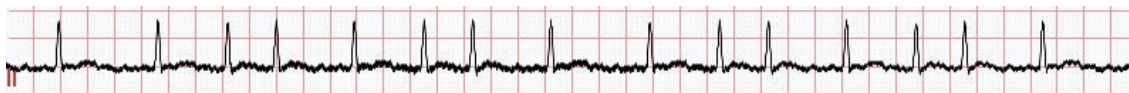
Perzistentna AF ili akceptirana (*persistent AF*) predstavlja AF koja traje više od tjedan dana, spontano ne prelazi u sinusni ritam, ali terapijom kardioverzije još se može konvertirati u sinusni ritam.

Permanentna AF ili trajna (*permanent AF, sustained AF*) naziv je AF koja se više ne može promijeniti u sinusni ritam. Što je AF duže prisutna, manja je vjerojatnost spontane konverzije, a razlog je pojava **atrijskog remodeliranja** (*atrial remodeling*) odnosno promijene elektrofizioloških svojstava atrijskog tkiva: dominantno skraćivanja refraktarnog vremena (vremena nepodražljivosti) i njegove nehomogene prostorne disperzije te smanjenja brzine provođenja atrijskih impulsa.

Stariji naziv, **kronična AF** odnosi se zajedno na perzistentnu i permanentnu AF [83].

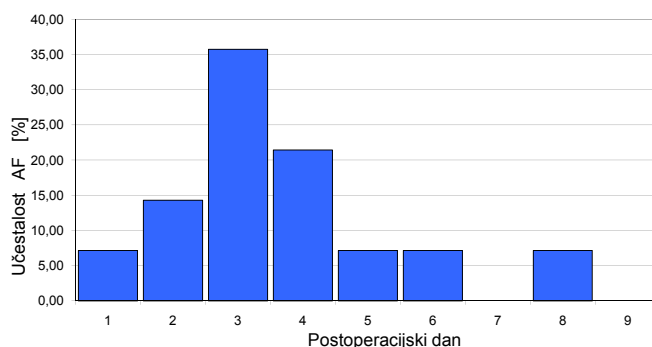


Slika 1-4. Primjer elektrokardiograma undulacije ili lepršanja atrijske (atrial flutter - AFL) snimljen II standardnim odvodom.



Slika 1-5. Primjer elektrokardiograma fibrilacije atrijske (atrial fibrillation - AF) snimljen II standardnim odvodom.

Postoperacijska AF specifični je oblik fibrilacije atrijske koja se pojavljuje postoperacijski, prosječno u 30-40 % pacijenata podvrgnutih operaciji ugradnje aortokoronarnih prenosnika. Učestalost pojavljivanja postoperacijske AF najveća je između 2. i 4. postoperacijskog dana nakon zahvata. Vjerojatnost pojavljivanja AF prvog dana manja je od 10 %, a vrlo rijetko pojavljuje se sve do devetog dana (Slika 1-6). Pacijenti koji razvijaju postoperacijsku AF u većini slučajeva uopće nemaju raniju, predoperacijsku povijest fibrilacije atrijske. Etiologija ili uzrok nastanka nije posve razjašnjen, no pretpostavlja se da je postoperacijska AF uzrokovana postoperacijskom traumom, upalom te prije svega ishemijom atrijske kao posljedicom operacijskog oštećenja miokarda [76].



Slika 1-6. Statistika učestalosti pojave postoperacijske AF prema postoperacijskom danu.

Paroksizmalna fibrilacija atrijske neugodnije je stanje od kronične fibrilacije. Undulacija atrijske se u pogledu opće hemodinamike ne razlikuje od fibrilacije jer je u oba stanja frekvencija ventrikula visoka, a djelovanje atrijske neusklađeno je s ventrikulima. No, postoje dvije bitne razlike: 1) undulacija atrijske je tek iznimno

trajno stanje. Ona se u pravilu smiri ili prijeđe u fibrilaciju, ili se gotovo uvijek može električki uspješno prekinuti malom energijom; 2) prema općem iskustvu, undulacija atrijska dovodi znatno rjeđe do embolije.

Povišenje frekvencije rada srca glavni je način povećanja minutnog volumena srca koji je potreban pri opterećenju da bi se mišićna opskrba krvlju. Stanovito umjereno povišenje od 20 do 30 otkucaja u minuti može imati kompenzacijski učinak, no nikako veliko povišenje broja otkucaja. Porast frekvencije je tek djelomice koristan, ali vrlo često je prevelik, dakle štetan. Porast frekvencije nije posljedica nekog svrsishodnog mehanizma, nego rezultat velikog broja atrijskih impulsa od kojih se veliki dio uspije probiti kroz AV-čvor. Frekvencije postignute u fibrilaciji previsoke su da bi se moglo govoriti o jednakom podnošenju napora kao u zdravih osoba, pogotovo jer se zna da se i u sinusnom ritmu minutni volumen u pravilu smanjuje kada frekvencija prijeđe 180/min, dok frekvencija od 248/min odgovara visokofrekventnim paroksizmalnim tahikardijama. U fibrilaciji atrijska vrlo često se izmjenjuju periodi ubrzanog i periodi sporijeg ventrikulskog ritma, s različitim utjecajem na hemodinamiku. [64]

Može se zaključiti: 1) gubitkom atrijske funkcije punjenja ventrikula, prebrzim i nepravilnim radom ventrikula, te poremećenim radom zalistaka, dolazi u fibrilaciji atrijska do smanjenja minutnog i udarnog volumena, te porasta tlaka u atrijskim; 2) Bolesnici bez strukturne bolesti srca većinom dobro podnesu fibrilaciju atrijska, pritom stanovito ubrzanje frekvencije ventrikula (za 20 do 30 otkucaja na minutu) može pridonijeti održavanju minutnog volumena; 3) Što je bolest teža, a frekvencija ventrikula viša, posljedice fibrilacije atrijska su ozbiljnije i veće; 4) U kroničnoj fibrilaciji atrijska hemodinamski se može dopustiti da frekvencija ventrikula u mirovanju iznosi do 90/min, a pri opterećenju do 140/min. 5) paroksizmalna fibrilacija atrijska je zbog naglih hemodinamskih promjena u mnogih bolesnika neugodnija od kronične. Tijekom paroksizmalne fibrilacije atrijska dolazi do pada minutnog i udarnog volumena, pada sistoličkog krvnog tlaka te do porasta plućnog kapilarnog i arterijskog tlaka.

1.5 Terapija AF

Prvi korak terapije AF kontrola je simptoma AF, odnosno prevencija tahikardije regulacijom frekvencije ventrikula, što uključuje smanjivanje srčane frekvencije na tipično < 80 / minuti u mirovanju i < 115 / minuti u naporu, sa antiaritmičkim lijekovima: **β blokatorima** (metoprolol, esmolol), **Ca^{2+} blokatorima** (verapamil, diltiazem), te (me)digoksinom ako je prisutno srčano zatajenje. U slučaju nedjelotvornosti kombinacije ili odvojeno β blokatora, Ca^{2+} blokatora i/ili digoksina, opcija je primjena **K^+ blokatora** amiodarona (vidi Dodatak 1 - Antiaritmički lijekovi).

Kod povećanog rizika od **tromboembolijskih komplikacija** (kada je AF prisutna > 48 h) te kod priprema za kardioverziju (farmakološku ili električnu) provodi se antikoagulacijska prevencija lijekovima poput heparina ili varfarina, dok acetilsalicilna kiselina ima tek polovicu učinkovitosti varfarina. Terapija se uglavnom tako dozira da vrijeme koagulacije ili protrobinsko vrijeme, mjereno kao INR (*international normalized ratio*) bude u rasponu 2.0 – 3.0. Općenito, antikoagulacijska terapija primjenjuje se ograničeno, u trajanju od četiri tjedna kod pacijenata sa idiopatskom AF, dok se kod pacijenata sa čestom povratnom, paroksizmalnom AF, te perzistentnom AF i permanentnom AF primjenjuje trajno, na neodređeno vrijeme. Terapija antikoagulacijskim lijekovima nosi rizik nuspojava izazvanih krvarenjem.

Ako je uslijed fibrilacije atrijske prisutno srčano zatajenje, hemodinamska nestabilnost i poremećaji koji pridonose nastajanju i održavanju AF, tada je drugi korak terapije AF: kontrola ritma putem **kardioverzije u sinusni ritam** unatoč potencijalnim nuspojavama terapije. Slabost miokarda lijeve klijetke, prevelik atrij te predugo trajanje AF smanjuje izgled za uspjeh kardioverzije no, uspješna kardioverzija povećava minutni volumen srca čime se uspostavlja hemodinamska stabilnost [83]. Kardioverziju je moguće izvesti: farmakološki (medikamentno) ili električki, no prije same kardioverzije nužno je: izliječiti bolest koja ju je eventualno izazvala (npr. hipertireozu, mitralnu grešku), i postići frekvenciju srčanog ritma ispod 100 - 120 / minuti.

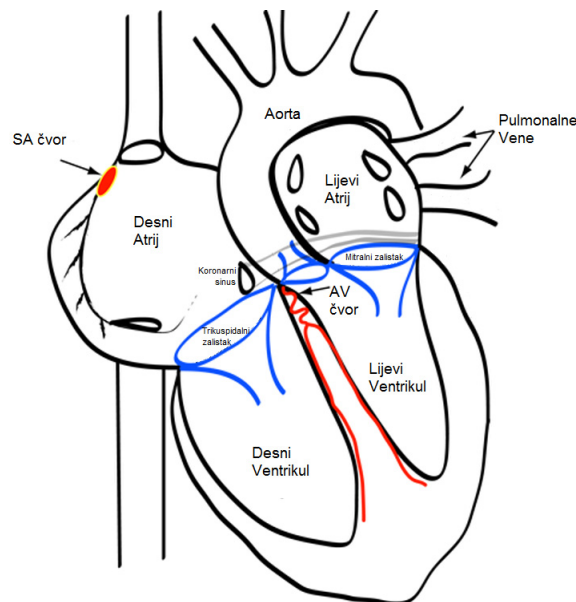
Farmakološka kardioverzija provodi se antiaritmickim lijekovima: skupine Ia (prokainamid, kinidin, dizopriamid), skupine Ic (flekainid, propafenon) i skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol) – vidi Dodatak 1 - Antiaritmicki lijekovi. Također isti antiaritmicki lijekovi koriste se za dugoročno održavanje sinusnog ritma (sa ili bez prethodne kardioverzije). Farmakološka kardioverzija ima uspješnost kardioverzije u sinusni ritam od 50 – 60 %. Sa dužim trajanjem AF opada vjerojatnost uspješne kardioverzije i održavanja sinusnog ritma. Iako je konverzija AF u sinusni ritam optimalna, mnogi antiaritmicki lijekovi (klase Ia, Ic, III) nose rizik nuspojava, nisu ograničeni djelovanjem na atrij već djeluju i na ventrikule, imaju nuspojave, a mogu djelovati i proaritmicki te čak povećavati mortalitet [7]. Aritmogeni mehanizmi na razini atrijske mogu se razlikovati između bolesnika, zbog čega dolazi do različitih, individualnih odgovora na identičan lijek.

Terapijski pristup u bolesnika s fibrilacijom atrijske ovisi o tome je li fibrilacija paroksizmalna ili kronična. Kod paroksizmalne fibrilacije atrijske liječenje treba usmjeriti na zaštitu od ponovnih napadaja aritmije koji, ako su dužeg trajanja, pospešuju razvoj kronične fibrilacije. Glavni je cilj liječenje kronične fibrilacije atrijske održavanje frekvencije ventrikula na vrijednostima od 80/min do 100/min u mirovanju, te do 150/min tijekom umjerenog opterećenja. [76]

do novih sigurnijih i učinkovitijih nefarmakoloških i farmakoloških terapija fino podešenih prema mehanizmu nastanka AF.

1.6 Etiologija AF

Normalan sinusni ritam generira i kontrolira spontanom depolarizacijom **sinus-atrijski (SA) čvor**, kao intrinzično najbrži prirodni stimulator u zdravom srcu (Slika 1-7, Slika 1-10). AF nastaje kada SA čvor prestane predvoditi normalni srčani ritam te mu predvođenje preuzima neki drugi dio atrija. Općenito, novo podražljivo mjesto koje preuzme predvođenje srčanog ritama naziva se izmješteno, **ektopično žarište** (*ectopic focus, ectopic foci*) (Slika 1-11). Tijekom AF, ektopično žarište vrlo često nalazi se u blizini spojišta pulmonalnih vena i lijevog atrija (Slika 1-7) [7]. Pretpostavlja se kako je AF nastaje uslijed ishemije, postoperativnog šoka, ili zbog upalnih procesima u samome atriju. Kao mogući uzročnici nastanka postoperacijske atrijske fibrilacije smatra se mogućnost kirurškog oštećenja atrijskog provodnog sustava, poslijeoperacijski perikarditis, prekid terapije betablokatorom te neodgovarajuća zaštita atrija za vrijeme kirurškog zahvata. Iako mehanizam nastanka fibrilacije atrija poslije operacije aortokoronarnog premoštenja nije sasvim objašnjen, većina autora se slaže da je riječ o operacijskom oštećenju miokarda, koje je prvenstveno ishemijskog porijekla.



Slika 1-7. Shematski prikaz srca. [35]

1.6.1 Akcijski potencijal atrija

Transmembranski potencijal (Slika 1-8) atrijskih stanica u mirovanju kreće se od -90 do -80 mV. Rastući brid akcijskog potencijala je brz, s nadvišenjem do $+40$ mV.

U mirovanju ionska pumpa održava visoku koncentraciju Na^+ i Ca^{2+} iona izvan stanice i K^+ iona unutar stanice. Stanica je nepropusna za Na^+ i Ca^+ ione, no propusna je za K^+ ione, koji postepeno izlaze iz stanice formirajući depolarizacijsku struju I_{K1} . Pozitivno nabijeni kationi K^+ izlazeći iz stanice ostavljaju unutrašnjost stanice negativno nabijenu. Kada potencijal membrane dosegne prag podražljivosti dešava se okidanje stanice i pozitivno nabijeni kationi Na^+ (dominantno za slučaj atrija i ventrikula) i Ca^{2+} (dominantno za slučaj SA čvora i AV čvora) brzo ulaze u stanicu provodeći **depolarizaciju** stanice i formiraju rastući brid akcijskog potencijala (Slika 1-8). Depolarizacijska struja natrijevih Na^+ kationa (I_{Na}) koja formira rastući brid akcijskog potencijala mijenja polaritet stanične membrane i osigurava stanici električnu energiju za daljnje provođenje impulsa.

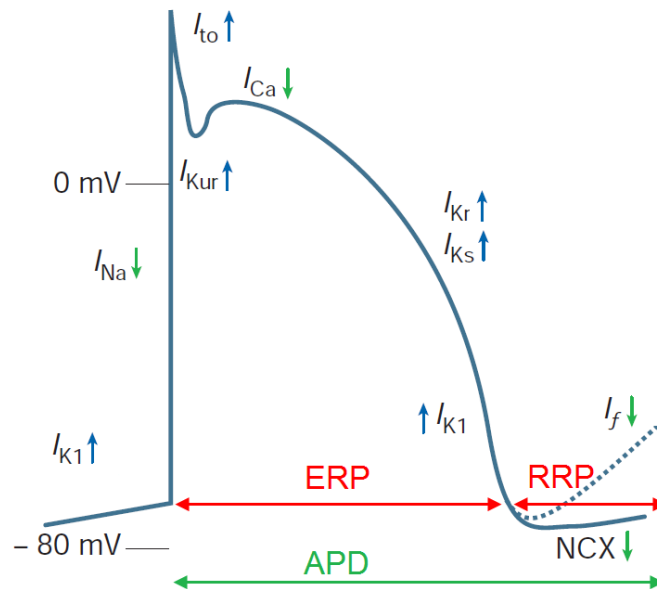
Prisutnost ili izostanak djelomične repolarizacijske struje kalijevih K^+ kationa (I_{to}) oblikuje nadvišenje (šiljak) rastućeg brida akcijskog potencijala. Slijedi relativno ravan dio akcijskog potencijala – **plato**, kojeg poglavito određuje balans ulazne depolarizacijske struje kalcijevih Ca^{2+} kationa (I_{Ca}) i serije repolarizacijskih struja kalijevih K^+ kationa koje su vremenski određene i podijeljene u tri grupe struja: vrlo brze (*ultra rapid*, I_{Kur}), brze (*rapid*, I_{Kr}) i spore (*slow*, I_{Ks}).

Spontano, u dijelu stanica koje predvode srčanu stimulaciju automatski se dešava nova depolarizacija te se formira depolarizacijska struje (I_f), dok se u ostalim stanicama paralelno dešava završna faza repolarizacije kojom se kationi natrija (Na^+) i kalcija (Ca^{2+}) izbacuju iz stanice putem Na^+K^+ pumpe (I_{K1}) i $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ (NCX) pumpe.

Vrijeme koje protekne od trenutka prelaska praga podražljivosti (okidanja) do trenutka povratka u stanje mirovanja naziva se **trajanje akcijskog potencijala** (*action potential duration - APD*).

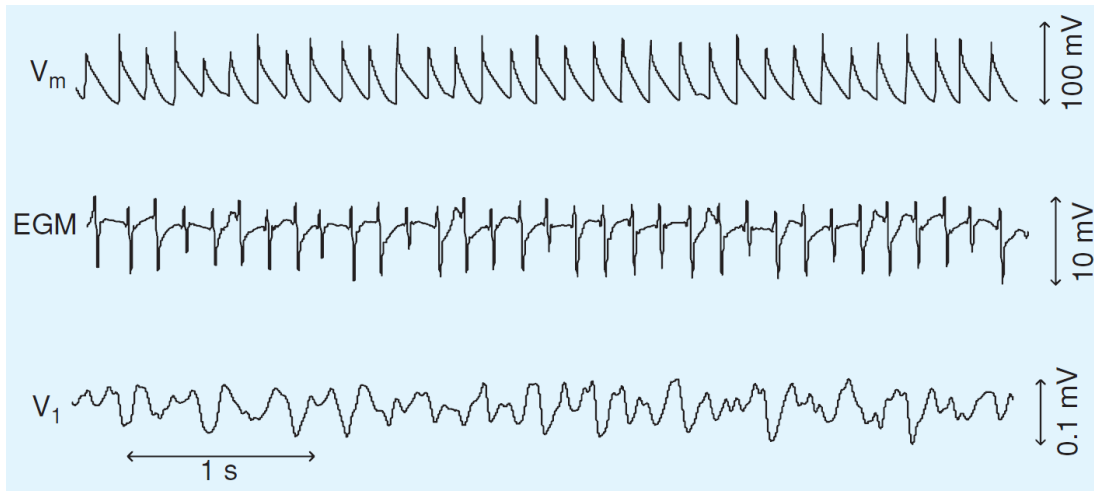
Nakon inicijalne depolarizacije i nastanka akcijskog potencijala, Na^+ ionski kanali kroz membranu su neaktivni što stanicu čini nepodražljivom do kraja repolarizacije stanice na potencijal od oko -60 mV, kada dolazi do oporavka Na^+ ionskih kanala i ponovne relativne podražljivosti stanice, a vrijeme koje je proteklo do tada naziva se **apsolutni ili efektivni refraktarni period** (*effective refractory period - ERP, absolute refractory period*) (Slika 1-8). Nakon završetka efektivnog refraktarnog perioda, dešava se naknada spora ili kasna depolarizacija stanice na potencijal mirovanja, a vrijeme koje protekne naziva se **relativni refraktarni period** (*relative refractory period - RRP*) jer je u tom periodu stanica djelomično ili relativno nepodražljiva (stanica je u mogućnosti ponovo stvarati akcijski potencijal, ali samo uz veći intenzitet podražaja).

Promjena balansa depolarizacijskih i repolarizacijskih struja mijenja trajanje akcijskog potencijala, a time i trajanje refraktarnog perioda. Neki antiaritmički lijekovi sprečavaju AF na način da produljuju refraktarni period, što čine blokirajući specifično samo vrlo brze kalijeve I_{Kur} kanale koji su funkcijski prisutni u atriju, ali ne i u ventrikulima čime se otklanja rizik proaritmičkih nuspojava u ventrikulima.



Slika 1-8. Akcijski potencijal atrija sa označenim fazama prolaska ionskih struja kroz membranu stanice. Ionske struje koje ulaze u stanicu označene su zelenom strelicom usmjerenom dolje, ionske struje koje izlaze van iz stanice, označene plavom strelicom usmjerenom gore. Trajanje akcijskog potencijala (APD – *action potential duration*) jednako je trajanju apsolutnog ili efektivnog refraktarnog perioda (ERP – *effective refractory period*) i relativnog refraktarnog perioda (RRP – *relative refractory period*). [74]

U atrijskom tkivu miokarda registrirana su dva tipa akcijskog potencijala, od kojih jedan ima "plato", a drugi je trokutasta oblika bez platoa (Slika 1-9). U nekim ispitivanjima potencijali bez platoa nađeni su znatno češće kod atrijskog tkiva s fibrilacijom atrija. Snimanjem transmembranskih potencijala u atrijskom tkivu s fibrilacijom atrija utvrđeno je da su potencijali stanične membrane u mirovanju znatno smanjeni u usporedbi s potencijalima stanične membrane atrijskih stanica bez fibrilacije atrija. Nizak potencijal stanične membrane u mirovanju uzrokuje smanjenu brzinu porasta rastućeg brida i smanjenje amplitude akcijskog potencijala, što dovodi do smanjene brzine provođenja što stvara uvjete za kruženje podražaja [76].

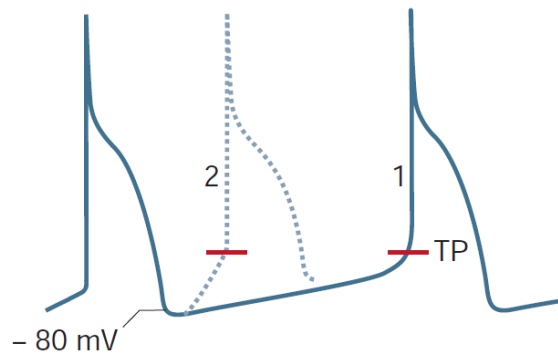


Slika 1-9. Valni oblici napona: transmembranskog akcijskog potencijala (V_m), intrakardijalnog elektrograma (EGM) i površinskog elektrokardiograma prekordijalnog odvoda (V_1) tijekom epizode AF u trajanju od 5 sekundi dobiveni bioelektričkim (biofizikalnim) modelom atrijske unutar Lausanne Heart grupe. [50]

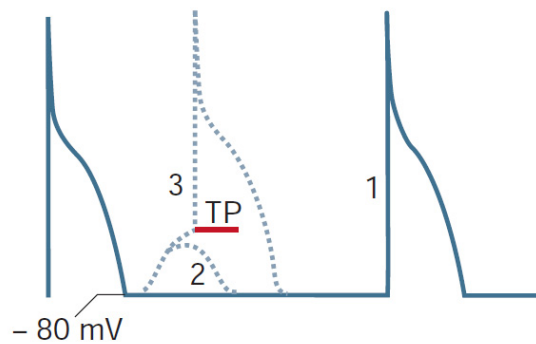
1.6.2 Mehanizam kruženja podražaja

AF se održava **mehanizmom kruženja podražaja** (*reentry*) kojim nepravilni impulsi propagiraju kružno kroz dva dijela tkiva različitih vodljivosti i refraktarnosti (nepodražljivosti), te na taj način održavaju aritmiju (Slika 1-12).

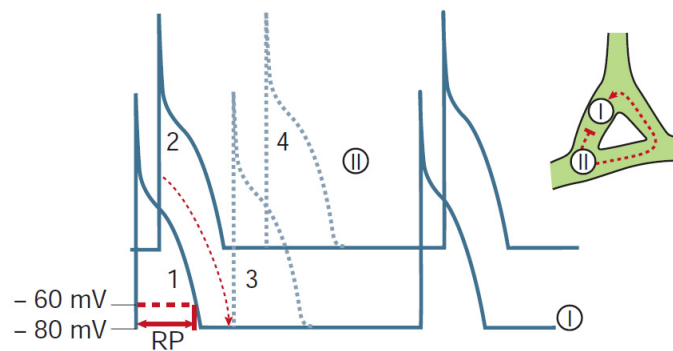
Ektopični kompleks (Slika 1-12) nastao u zoni II tijekom refraktarnog perioda akcijskog potencijala u zoni I neće moći aktivirati zonu I, ali će propagirati alternativnim putem prema zoni I te ju aktivirati po završetku refraktarnog perioda. Potom, ektopični impuls će napusti zonu I i krenuti prema zoni II čime se nastavlja proces kruženja nepravilnih impulsa i održavanja aritmije.



Slika 1-10. Formiranje normalnog akcijskog potencijala: (1) iz potencijala u mirovanju od -80 mV spontanom depolarizacijom stanice dostiže se prag podražljivosti (crvena linija sa oznakom TP - *threshold potential*), nakon čega se dešava okidanje i formiranje normalnog akcijskog potencijala; (2) kada se poveća frekvencija depolarizacije (npr. uslijed akutne ishemije u nekom dijelu miokarda izvan SA čvora) mehanizmom povišenog automatizma povećava se i učestalost okidanja te učestalost ektopičnih akcijskih potencijala. [74]



Slika 1-11. Formiranje ektopičnog akcijskog potencijala mehanizmom povišenog automatizma: (2) kasna depolarizacija može dosegnuti prag podražljivosti (3) i formirati ektopični akcijski potencijal prije očekivanog normalnog akcijskog potencijala (1). [74]



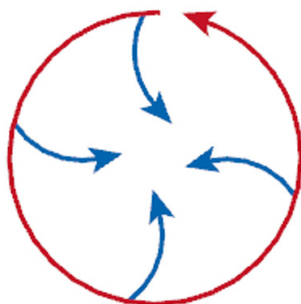
Slika 1-12. Mehanizam kruženja podražaja (*re-entry*): preuranjena, ektopična aktivacija (2) u zoni II onemogućuje širenje impulsa (1) iz zone I kroz zonu II, te alternativnim putem kruži, aktivira (3) zonu I po završetku njenog refraktarnog (nepodražljivog) perioda (crvena linija sa oznakom RP – *refractory period*). Proces se ponavlja ovaj put preuranjenom aktivacijom (3) u zoni I, te se kruženje nastavlja aktivacijom (4) u zoni II. [74]

Intrakardijalnim snimanjem slijeda atrijske fibrilacije u ljudi pokazano je da fibrilacija atrijske većinom nastaje kao posljedica mnogostrukih malih valova koji lutaju oko prirodnih anatomskih prepreka i područja funkcijskog bloka u provođenju, ali da u nekim slučajevima ona može nastati od izdanaka samo jednog kružnog vala (Slika 1-13).

Snimanjem aktivacije atrijske za vrijeme fibrilacije atrijske neki autori su zapazili dva različita oblika kruženja podražaja: a) slučajno kruženje podražaja i b) kruženje vodećeg kruga. Slučajno kruženje podražaja je kruženje u kojem val aktivacije, ovisno o stupnju refraktarnosti neprekidno zauzima atrijsko tkivo koje je sposobno za podražaj, dok se ponovno podraživanje istog područja odvija preko drugog vala aktivacije. Pri slučajnom kruženju val aktivacije mijenja svoj oblik i veličinu za svaki kružni ciklus. Pri kruženju vodećeg kruga aktivacijski val kruži oko središnjeg područja (prepreka) koje je stalno refraktarno. Kruženje vodećeg kruga odvija se najkraćim mogućim putem, gdje stimulirajuća djelotvornost vala aktivacije dovoljna da podraži tkivo, koje je još u fazi refraktarnosti. Za takvo kruženje karakteristično je da čeon dio kružnog vala neprestano hvata "rep" relativne refraktarnosti. Budući da u kruženju vodećeg kruga nema vremenskog otvora u kojem je tkivo potpuno oporavljeno, duljina kružnog puta je jednaka duljini vala aktivacije. Frekvencija kruženja vodećeg kruga obrnuto je proporcionalna trajanju refraktarnog perioda. Ako je refraktarni period produžen, impuls je primoran potražiti duži kružni put, što usporava tahiaritmiju. Ako takav kružni put nije dostupan, kruženje, a time i aritmija, naglo će se prekinuti.

Ako je zbog kraćeg refraktarnog perioda i/ili sporog provođenja duljina preuranjenog vala atrijskog impulsa kratka, već su i mala područja intraatrijskog bloka dovoljna za izazivanje kružnih tokova. Za preuranjeni val atrijskog impulsa

veće duljine za nastanak kruženja podražaja potrebno je veće područje intraatrijskog bloka. Budući da je pojava intraatrijskog bloka u provođenju vjerojatnija na lokalnom nego na širem području miokarda, izazivanje fibrilacije atrijske vezano je za okolnosti u kojima je prisutna kratka duljina vala atrijskog impulsa. Za bolesni atrij koji ima izrazito nehomogenu raspodjelu brzina provođenja i refraktarnih perioda, postoje različite duljine valova atrijskih impulsa koje postoje na različitim mjestima i koje se mijenjaju ovisno o srčanoj frekvenciji i pravcu širenja. U takvim okolnostima nije uvijek jednostavno dokazati povezanost između duljine vala i nastanka fibrilacije atrijske. Činjenica da je kritična duljina vala atrijskog impulsa odgovorna za nastanak kruženja podražaja upućuje na to da se i svojstva antiaritmičnih lijekova trebaju razmatrati u tom smislu. Stoga se lijekovi koji skraćuju duljinu vala atrijskog impulsa smatraju aritmogenim, dok lijekovi koji produžuju duljinu vala atrijskog impulsa imaju antifibrilacijska svojstva.

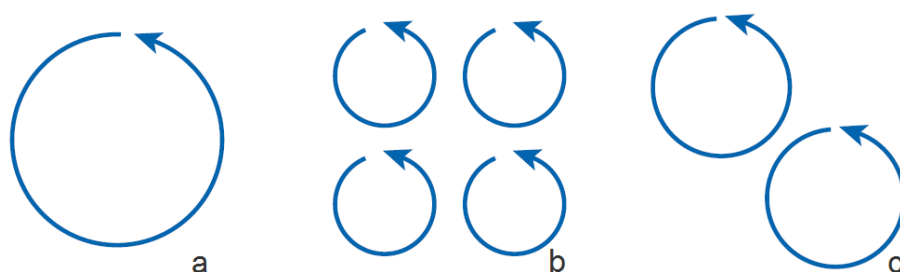


Slika 1-13. Kruženje podražaja u obliku vodećeg kruga. Kruženje nastaje oko područja koje je neprestano refraktarno. Čeoni val podražuje područje koje je netom izašlo iz relativne refraktarnosti. [74]

Hipoteza višestrukih krugovima pretpostavlja se da čeoni val aktivacije u svom širenju oko vlakana refraktarnog tkiva (mjesto lokalnog bloka u provođenju) dijeli na više manjih valova koji su nakon toga međusobno potpuno neovisni u daljoj aktivaciji. Nastali manji val može povećati ili smanjiti brzinu širenja, podijeliti se ili spojiti u koliziji sa susjednim valom, te mijenjati veličinu i smjer, ovisno o tome nailazi li na više ili manje podražljivo, odnosno refraktarno tkivo. Postojanost fibrilacije atrijske ovisi o broju pojedinačnih valova, koji su istodobno prisutni u atriju. Ako je njihov broj veći, mala je vjerojatnost da će se oni svi pojaviti u istoj fazi stanične refraktarnosti ili ekscitabilnosti i zbog toga ugasiti. Međutim ako je njihov broj malen, oni se u jednom trenutku mogu ugasiti ili spojiti u jedan val, što dovodi do stvaranja sinusnog ritma ili prijelaza u undulaciju atrijske [76].

Broj malih valova koji mogu istodobno biti prisutni u atriju određen je veličinom atrijske mase i duljinom vala atrijskih impulsa koji kruže (Slika 1-14). **Duljina vala** atrijskih impulsa umnožak je atrijske refraktarnosti i brzine provođenja

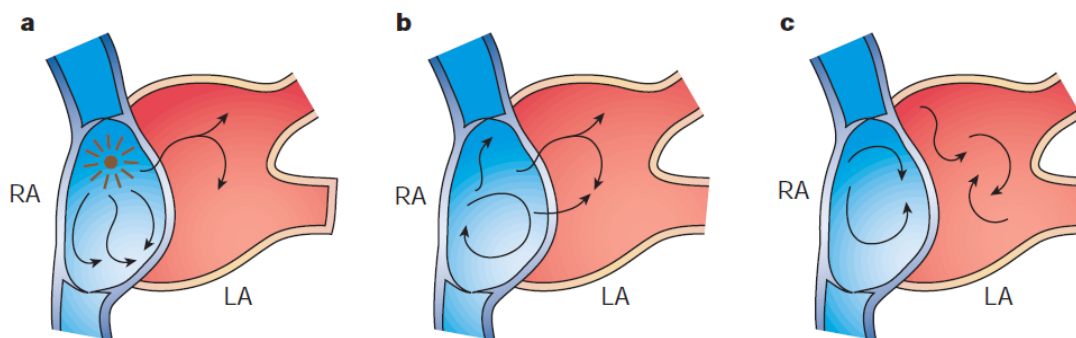
($DV[cm] = RP[ms] \cdot BP[cm/ms]$, DV – duljina vala; RP – refraktarni period; BP – brzina provođenja atrijskih impulsa). Sporije provođenje (manja brzina provođenja) i kraće vrijeme atrijske refraktarnosti olakšavaju nastanak kruženja podražaja. Dakle, duljina vala najkraća je duljina koja može održavati kruženje i fibrilaciju atrijske. Skraćivanje duljine vala povećava broj fibrilacijskih valova koji mogu nastati, stoga je tradicionalni pristup fibrilaciji atrijske bio farmakološko produljenje refraktarnog perioda (time i duljine vala) čime bi se smanjivao broj fibrilacijskih valova. No, navedena hipoteza ne uspijeva objasniti efikasnost zaustavljanja AF upotrebom antiaritmičkih lijekova koji blokiraju Na^+ kanale čime smanjuju brzinu provođenja atrijskih impulsa, što bi prema hipotezi trebalo pospješiti AF povećanjem broja fibrilacijskih valova.



Slika 1-14. Mehanizmi povratnog kruženja podražaja: a) normalni sinusni ritam (atrij normalne veličine i normalna duljina vala), b) fibrilacija atrijske (atrij normalne veličine, ali skraćena duljina vala), c) prekidanje fibrilacije atrijske (farmakološko produljenje duljine vala).

[74]

Kruženje impulsa može se dešavati u pojedinačnim krugovima što izaziva pojavu treperenja ili undulacije atrijske (*atrial flutter - AFL*) ili u višestrukim, vremenski i prostorno nestabilnim i promjenjivim krugovima što rezultira pojavu fibrilacije atrijske (Slika 1-15). Trajanje refraktarnog perioda ključ je u određivanju načina kruženja, npr. duži refraktarni period duže zadržava tkivo nepodražljivim čime se povećava vjerojatnost da će impulsi u kruženju naići u trenutku kada je tkivo još nepodražljivo i na taj način nestati, što je često i temelj antiaritmičnih terapija zasnovanih na povećanju refraktarnosti tkiva.



Slika 1-15. Modeli fibrilacije atrijske: (a) pojava ektopičnog žarišta, (b) kruženje impulsa u pojedinačnim krugovima (*single reentrant circuit*), (c) kruženje impulsa u višestrukim krugovima (*multiple reentrant circuits*). (RA- desni atrij, LA – lijevi atrij). [74]

Elektrofiziološke karakteristike undulacije atrijske, paroksizmalne fibrilacije atrijske i trajne fibrilacije atrijske slične su, ali ne i istovjetne. Undulaciju atrijsku određuju najmanje dva velika povratna kruga – jedan oko trikuspidalnog ušća, a drugi oko ušća donje šuplje vene. Paroksizmalnu fibrilaciju atrijsku određuju dva ili više povratnih krugova s kratkom dužinom ciklusa i sporom kondukcijom na razini atrijske, što uz nejednoliku refraktarnost dovodi do pojave novih povratnih krugova. Za kroničnu fibrilaciju atrijsku odgovorni su višestruki povratni krugovi. Pojava ritmičkih oscilacija u fibrilaciji atrijske govori u prilog aktivacije ektopičnog centra koji nastaje mehanizmom povišenog automatizma. [76]

Razlika između paroksizmalne i kronične fibrilacije atrijske je samo kvantitativna i odnosi se na broja valova koje su uključeni na početak i tijekom kruženja. Osim kritičnog broja malih valova (≥ 5) za održavanje fibrilacije atrijske važna je i duljina atrijskog vala. Što je duljina vala atrijskog impulsa kraći, to je veća vjerojatnost da će fibrilacija atrijske održati i obrnuto.

Povišen tonus parasimpatikusa dovodi do skraćivanja valne duljine atrijskog impulsa, što pridonosi nastajanju velikog povratnog kruga, dok povišeni tonus simpatikusa pogoduje nastajanju ektopičnog centra mehanizmom povišenog automatizma te pridonosi nastajanju malih povratnih krugova. U nekim istraživanjima zapaženo je da se refraktarni period atrijske bolesnika s fibrilacijom atrijske ne može prilagoditi promjenama srčane frekvencije. Pri brzom srčanom radu odnosno pri visokim frekvencijama (150 do 170/min) raspon refraktarnog perioda bio je sličan rasponu u normalnih bolesnika, dok pri sporom srčanom radu, odnosno nižim frekvencijama (60 do 80/min) nije došlo do produženja refraktarnog perioda kao kod normalnih ispitanika [76].

1.6.3 Električno remodeliranje atrija

Nastankom AF mijenjaju se elektrofiziološka svojstva atrijskog tkiva što nadalje pogoduje nastajanju i održavanju aritmija, a naziva se **električno remodeliranje** (*electrical remodeling*). Fibrilacija atrija deseterostruko povećava frekvenciju atrija, što sa svakim novim akcijskim potencijalom neprirodno povećava koncentraciju kalcijevih Ca^{2+} kationa (*Ca²⁺ overload*) i ugrožava održivost stanice. Kratkoročno, stanica pokušava privremeno ispraviti nakupljanje kalcijevih kationa s mehanizmom djelomičnog smanjenja propusnosti I_{Ca} kanala u omjeru proporcionalnom povećanju koncentracije kationa. Dugoročno, nakon perioda od više sati stanica trajno smanjuje propusnosti I_{Ca} kanala. I kratkoročni i dugoročni mehanizam smanjenja koncentracije kalcijevih kationa ima za posljedicu skraćenje trajanja akcijskog potencijala i skraćenje refraktarnog perioda, što pospješuje započinjanje i održavanje fibrilacije atrija. Također, smanjenje propusnosti I_{Ca} kanala slabi kontrakciju atrija što dovodi do zastoja (staze) krvi u atrijima i često dovodi do tromboembolijskih incidenata nakon završetka AF. Nadalje, kao posljedica smanjenja propusnosti I_{Ca} kanala i I_{Na} kanal smanjuje svoju propusnost što vodi smanjenju brzine provođenja atrijskih impulsa, što također pospješuje AF [74].

Području pulmonalnih vena često je izvorište ektopičnih žarišta koja uzrokuju atrijske tahikardije tijekom kojih se također dešava električno remodeliranje, čime atrijske tahikardije ne samo da započinju već i učestvuju u održavanju AF.

Neki autori su u svojem istraživanju izazivali fibrilaciju atrija na zdravom životinjskom srcu pomoću vanjskog defibrilatora koji je bio nužan za održavanje fibrilacije te su utvrdili da se uzastopnom stimulacijom, trajanje izazvane fibrilacije atrija postupno produžavalo, sve dok se konačno nije razvila kronična fibrilacija atrija. Osim progresivnog produžavanja paroksizma fibrilacije atrija povećavala se i frekvencija fibrilacije atrija. Ispitujući uzorke koji si doveli do produženog trajanja fibrilacije atrija i brže frekvencije fibrilacije atrija, autori su utvrdili da ponovljeno izazivanje (održavanje) fibrilacije atrija ne uzrokuje znatnije promjene u brzini intraatrijskog provođenja, nego da znatno mijenja trajanje refraktarnog perioda atrija. Kao posljedica te promjene nastaje znatno skraćivanje duljine atrijskog vala za vrijeme fibrilacije atrija i nakon konverzije u sinusni ritam, što olakšava ponovno izazivanje fibrilacije atrija. Zaključak autora je da fibrilacija atrija dužeg trajanja (kronične) skraćivanjem refraktarnog perioda atrija i skraćivanjem duljine atrijskog vala stvara uvjete za nastanak i održavanje fibrilacije atrije. Činjenica da se u modelu na životinjama sa zdravim srcem, kronična fibrilacija atrija mogla izazvati za samo nekoliko dana pokazuje da strukturne promjene atrija nisu prijeko potrebne za nastanak fibrilacije atrija.

Paroksizmalna fibrilacija atrija pojavljuje se iznenada, dok je između napadaja prisutan sinusni ritam. Paroksizmalna fibrilacija atrija može započeti zbog jednog ili dva nestabilna kružna vala koji za vrijeme krivudanja stvaraju cikluse

veoma kratkih duljina, nakratko nestaju i ponovno se oblikuju. Kako su duljine tih ciklusa toliko kratke da ih ostali dio atrijskog tkiva ne može slijediti s aktivacijom 1:1, inducira se fibrilacija atrijska. Održavanje paroksizmalne fibrilacije atrijska odvija se na isti način na koji je aritmija nastala, dok napadaj fibrilacije prestaje u trenu kada nestabilni kružni val nestane i ne uspije se ponovo oblikovati. Poznato je da paroksizmalna fibrilacija atrijska prethodi razvoju kronične fibrilacije atrijska. Prijelaz paroksizmalne u kroničnu fibrilaciju može biti zbog napredovanja osnovne bolesti ili sama fibrilacija atrijska stvara promjene atrijskog tkiva koje potiču njezinu nepovratnost.

1.7 Diskusija

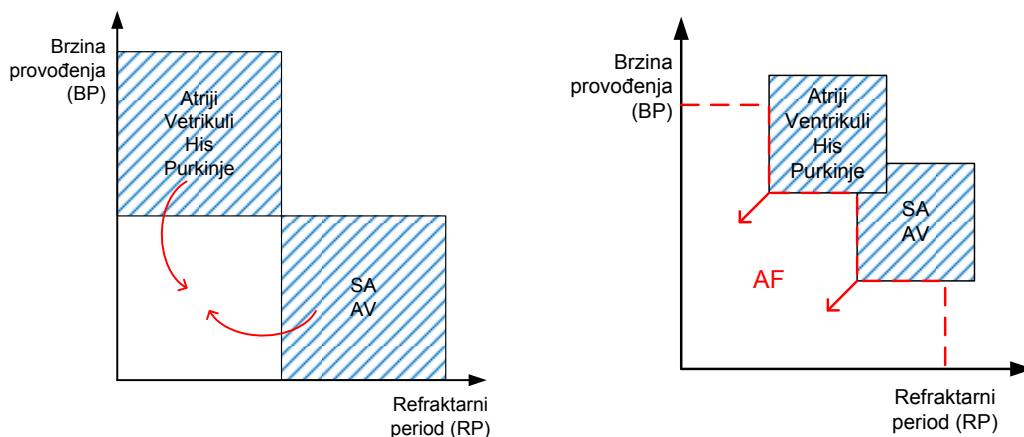
Općenito, postoje dva tipa ionskih kanala u srčanom tkivu (Slika 1-8). **Brzi kanali** (djelatni dio atrijska, ventrikuli, Hisov snop i Purkinjeova vlakna) imaju visoku gustoću brzih natrijevih ionskih Na kanala, te akcijskih potencijal ne karakterizira spontana dijastolička depolarizacija, ali karakterizira brza depolarizacija (time i velika brzina provođena impulsa), te kratki period refraktarnosti (nepodražljivosti) koji koincidira točno sa završetkom repolarizacije čime se omogućava provođenje brzih impulsa pri visokim srčanim frekvencijama. **Spori kanali** (SA čvor, AV čvor) imaju nisku gustoću natrijevih ionskih Na kanala, te akcijskih potencijal karakterizira brza spontana dijastolička depolarizacija (čime predvode spontanu srčanu stimulaciju), te ih karakterizira spora depolarizacija (time i mala brzina provođena impulsa), te dugi period refraktarnosti (nepodražljivosti) koji je produljen nakon završetka repolarizacije čime se onemogućava repetitivno provođenje brzih impulsa pri visokim srčanim frekvencijama (Slika 1-16).

Jacquemet i autori [50] razvili su **bioelektrički (biofizički) model** atrijska kojim su matematički (računalno) modelirali električke signale atrijska tijekom: normalnog sinusnog ritma, undulacije atrijska i fibrilacije atrijska (Slika 1-9) te su uspjeli postići visoku podudarnost sa stvarnim kliničkim signalima. Cilj razvoja takvog računalnog modela je testiranje različitih hipoteza o etiologiji različitih bolesti atrijska, kao i bolja karakterizacija atrijskih aritmija na osnovu samo površinskog elektrokardiograma kada se u potpunosti spozna inverzni model. Autori su prvo razvili matematički model kinetike membrane čime su simulirali valni oblik transmembranskog potencijala, te su kasnije elektrofiziološke studije na toj razini dale uvid kako različite farmakološke intervencije utječu na kinetiku membrane i sam transmembranski potencijal. Nadalje, različite morfološke studije dostupne u literaturi dale su autorima detaljne informacije kako su stanice atrijska povezane i kakvih su svojstava, dok su trodimenzionalnu geometriju atrijska i čitavog toraksa rekonstruirali iz snimaka dobivenih magnetskom rezonancijom. Vjerodostojnost modela autori su testirali usporedbom podudaranja simuliranih električkih signala sa

onima dobivenim invazivnim intrakardijalnim kliničkim snimanjem atrijske fibrilacije (AF) kao i sa snimaka površinskog elektrokardiograma. [50]

Autori su poduzeli različite matematičke analize kako bi se stvorili uvjeti za induciranje undulacije atrijske i fibrilacije atrijske u modelu, jer veliki broj povezanih stanica atrijske ($\sim 2 \cdot 10^8$), različiti tipovi iona i ionskih kanala, kao i kompleksnost anatomije atrijske otežava simuliranje modela. Simulacija normalnog sinusnog ritma nije autorima bila problem, no za pokretanje undulacije atrijske i fibrilacije atrijske autori su imali simulacijski protokol koji se sadržavao: a) promjenu svojstava tkiva i b) stimuliranje (*pacing*). [50]

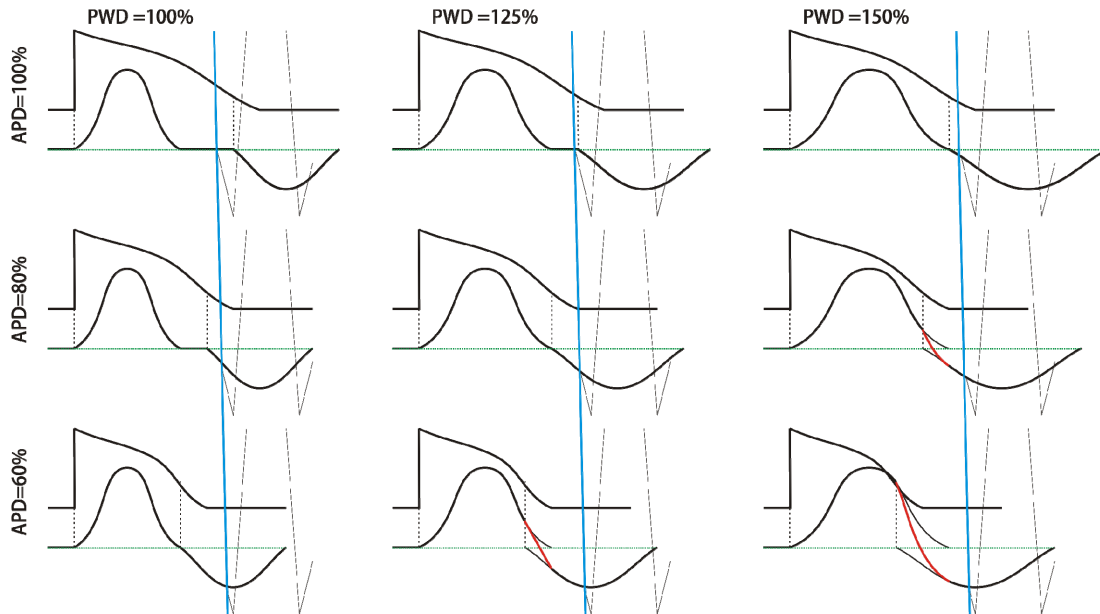
Promjena svojstava tkiva koja je inducirala undulaciju atrijske odnosilo se na smanjenje brzine provođenja i skraćivanje trajanja akcijskog potencijala, a time i refraktarnog vremena atrijske. Za induciranje fibrilacije atrijske autori su još dodatno unijeli heterogenost trajanja akcijskog potencijala (time i refraktarnog perioda). Da bi fibrilaciju atrijske održali i nakon induciranja autori su uključili i stimulaciju u blizini spojišta pulmonalnih vena i lijevog atrijske u trajanju od 11 sekundi, nakon čega se fibrilacija atrijske nadalje samostalno održavala [50]



Slika 1-16. Općeniti odnos brzine provođenja impulsa i refraktarnog perioda za srčano tkivo: sa brzim natrijevim ionskim kanalima (atriji, ventrikuli, Hisov snop, Purkinjeova vlakna), sa sporim natrijevim ionskim kanalima (SA čvor, AV čvor). Crvene strelice označavaju slučaj smanjenja brzine provođenja i/ili skraćivanja refraktarnog perioda.

Prema vodećim kliničkim studijama može se zaključiti kako su preduvjeti za nastanak i održavanje AF:

- elektrofiziološka **nehomogenost** atrijskog miokarda s anizotropijom (brzina širenja akcijskog potencijala u raznim je smjerovima različita),
- skraćivanje i disperzija **refraktarnog perioda** (perioda nepodražljivosti), te
- razmjerno spora **provodljivost** depolarizacije u odnosu na veličinu atrijske (Slika 1-16) [83].



Slika 1-17. Pojednostavljeni model odnosa trajanja akcijskog potencijala (*action potential duration - APD*) i trajanja P vala (*P wave duration - PWD*).

Nadalje, utvrđeno je još nekoliko elektrofizioloških činitelja koji pogoduju nastanku i održavanju AF mehanizmom kruženja, a to su: atrijske stanice s niskim transmembranskim potencijalom membrane u mirovanju, a time i smanjenom amplitudom akcijskog potencijala, akcijski potencijal bez platoa te nemogućnost adaptacije refraktarnog perioda u širem rasponu srčanih frekvencija.

2 Predviđanje fibrilacije atrijske

Broj kirurških terapija koronarne bolesti je u trajnom porastu, a operacijska tehnika se usavršila. Usprkos povišenoj uspješnosti nerijetko se javljaju komplikacije u ranom poslijeoperacijskom tijeku. Od komplikacija najbrojniji su supraventrikularni poremećaji ritma, a posebice fibrilacija atrijske čija se učestalost javlja u rasponu od 5-40%, a prosječno u 30% operiranih bolesnika koji do operacije nisu imali fibrilaciju atrijske.

Iako se fibrilacija atrijske može javiti neposredno nakon operacije, najčešće se javlja između drugog i četvrtog dana, a vrlo rijetko sve do devetog poslijeoperacijskog dana i nije kroničnog karaktera. U slučaju pojave postoperacijske AF koja u najpovoljnijem ishodu promiče bez dodatnih komplikacija i spontano prestaje, AF i dalje povećava troškove uslijed dodatnog liječničkog tretmana i produljenog bolničkog boravaka.

2.1 Cilj predviđanja AF

Cilj studije doktorskog rada razvoj je modela za predviđanja pojave postoperacijske fibrilacije atrijske prije njezina nastanka te automatizirana identifikacija pacijenata s visokim rizikom pojave postoperacijske AF.

Predviđanje pojave AF prije njezina nastanka omogućilo bi prikladniju i efikasniju profilaktičku terapiju, npr. profilaktički tretman intravenozno amiodaronom nije učinkovit ako ga dobivaju svi pacijenti.

Pravovremena administracija antiaritmičkih lijekova pacijentima identificiranim kao sklonima budućem razvoju postoperacijske fibrilacije atrijske - **AF grupa**, mogla bi biti smanjena učestalost aritmije. Pacijenti procijenjeni kao nesklonima razvoju postoperacijske fibrilacije atrijske i sa tendencijom održavanja sinusnog ritma - **SR grupa**, bili bi pošteđeni nuspojava antiaritmičkih lijekova. Također, troškovi hospitalizacije bili bi smanjeni.

Primjena nekih medikamenata postiže svoj preventivski učinak tek 24 sata nakon primjene te je razlog potrebi za tako uranjenom detekcijom. Rano otkrivanje rizika pojave atrijske fibrilacije, prije njezina nastanka, pridonijelo bi pravovremenom tretmanu odgovarajućim medikamentima. Kako su atrijske fibrilacije kod pacijenata nakon aortokoronarnog premoštenja najučestalije drugi ili treći dan, optimalna detekcija trebala bi biti načinjena 24 sata prije eventualne pojave fibrilacije, odnosno prvi ili drugi dan nakon učinjene operacije.

2.2 Predviđanja AF zasnovana na kliničkim podacima

Ranije studije pokušale su pronaći povezanost fibrilacije atrijske i operacije aortokoronarnog premoštenja, tražeći moguće **prediktore** (faktore rizika, čimbenike, uzročnike) postoperacijske AF u različitim demografskim i kliničkim podacima promatranim predoperacijski, intraoperacijski ili postoperacijski (Tablica 2-1).

Tablica 2-1. Demografski i klinički faktori rizika i potencijalni prediktori AF.

<p>Predoperacijski:</p> <p>godina, spol, ranija povijest AF, hipertenzija, stenoza desne koronarne arterije, kronična opstruktivna bolest pluća (<i>COPD</i>), korištenje lijekova poput digoksina, prestanak korištenja β-blokatora, raniji infarkt miokarda, pušenje, dijabetes mellitus, niska ejeleksijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF), dimenzija lijevog atrijske</p>
<p>Intraoperacijski:</p> <p>trajanje zahvata ugradnje aortalne prenosnice (<i>cross-clamp time</i>), broj prenosnica ili graftova (<i>graft number</i>), položaj prenosnice ili grafta (<i>graft position</i>), izbor manje invazivnih zahvata (<i>off-pump CABG</i>)</p>
<p>Postoperacijski:</p> <p>trajanje mehaničke ventilacije, postoperacijska pneumonija, korištenje aortalne balonske pumpe, ukupna količina administriranih fluida</p>

Od brojnih promatranih parametara izdvojena su samo tri koja prema pojedinim studijama utječu na pojavu fibrilacije atrijske: starosna dob, spol bolesnika i terapija betablokatorom.

Starenjem, za svakih dodatnih deset godina sklonost poslijeoperacijskoj fibrilaciji atrijske raste 50 %. Starenje uzrokuje dilataciju srčanog mišića, atrofiju miokarda, smanjenje provodljivosti srčanog tkiva i fibrozu atrijske, što uzrokuje povećanje rizika pojave AF nakon operacije. [76]

U muškaraca fibrilacija atrijske javlja se 2,4 puta češće nego u žena, a razlog spolne razlike leži u različitim osobinama ionskih kanala, te utjecaju hormona na autonomnu kontrolu srčanog ritma. No rezultati su nedosljedni te više različitih autora ima oprečne rezultate. [76]

Primjena betablokatora već prvog poslijeoperacijskog dana ima opravdanje jer smanjuje za 0,4 puta mogućnost pojave fibrilacije atrijske. Više radova izvijestilo je kako nagli prekid korištenja betablokatora tijekom operacije vrlo vjerojatno pospješuje pojavu AF nakon operacije. [76]

Niti jedan od demografskih i kliničkih faktora rizika nije postigao dovoljno visoku razinu značajnosti da bi bio implementiran u kliničkoj praksi kao nezavisni prediktor postoperacijske AF [42].

Multivarijantni statistički modeli, poput **logističke regresije**, koji su se sastojali od više predoperacijskih, intraoperacijskih i postoperacijskih faktora rizika nisu znatnije poboljšali diskriminaciju pacijenata i predikciju fibrilacije atrijske. Npr. logistički model koji se sastojao od četiri predoperacijske varijable (godiste, ežekcijska frakcija lijevog ventrikula, indeksa površine tijela, korištenja digoksina), i jedne postoperacijske varijable (korištenje aortalne balonske pumpe) nije postigao osobitu diskriminacijsku kvalitetu, te je površina ispod **ROC krivulje** (*ROC – receiver operating curve*) bila manja od 0.690, što sugerira da odabrani klinički i demografski podaci jednostavno u sebi ne sadrže dovoljno informacije za učinkovitu kliničku primjenu. [42]

2.3 Predviđanja AF zasnovana na elektrokardiogramu

Novije studije pokazale su kako metode i algoritmi zasnovani na analizi površinskog elektrokardiograma imaju veću učinkovitost u predikciji postoperacijske AF [42]. Predikcija postoperacijske AF bazirana na EKG-u obično se zasniva na:

1. trajanju P vala **standardnog II** ili **prekordijalnog V1** odvoda EKG-a,
2. trajanju P vala **usrednjenog EKG-a** (*signal averaged ECG - SAEKG*),
3. **varijabilnosti srčane frekvencije** (*heart rate variability - HRV*).

Iako metode zasnovane na analizi elektrokardiograma pokazuju visoke predikcijske vrijednosti u pogledu osjetljivosti i specifičnosti, razlog kliničke ne primjene vjerojatno leži u činjenici da i dalje nisu u potpunosti pouzdane.

Općenito, metode za mjerenje trajanja P vala nisu jednoznačno definirane, nisu niti pragovi za klasifikaciju P vala kao produženog. Ponavljanje studija često ne daje jednake rezultate, teško ih je međusobno usporediti jer nisu načinjene nad istim podatkovnim skupovima, te im je potencijalna klinička primjena još uvijek nejasna.

Rezultati predikcije postoperacijske AF različitih studija uspoređeni su (Tablica 2-2). Ove studije izvedene su na populaciju u kojoj su svi pacijenti bili podvrgnuti operaciji aortokoronarnog premoštenja (CABG) [4, 16-17, 19, 75, 92-93, 101, 108]. Neke studije sa naizgled sličnim podacima uspoređuju pacijente prije i poslije operacije [2, 6, 28, 39], a neke uspoređuju pacijente sklone AF sa kontrolnom grupom zdravih pacijenata [56, 95] te se rezultati takvih studija ne mogu se međusobno uspoređivati sa predviđanjem postoperacijske AF zasnovane samo na podacima dobivenim nakon CABG operacije.

Tablica 2-2. Usporedba rezultata studija u predikciji postoperacijske AF zasnovanih na EKG-u. (Sn = Osjetljivost, Sp = Specifičnost, PP = Pozitivna prediktivnost, NP = Negativna prediktivnost, Toč = Točnost, AF/N = veličina AF grupe naspram veličine čitave populacije N).

Studija	Signal	Sn (%)	Sp (%)	PP (%)	NP (%)	Toč (%)	AF/N
Buxon et al. 1981	II odvod	66	70	48	83	68.8	29/99
Zaman et al. 1997	SAECG	63	74	49	84	70.9	16/64
Stafford et al. 1997	SAECG	73	48	34	83	54.7	51/189
Aytemir et al. 1999	SAECG	68	88	76	83	80.8	19/53
Chang et al. 1999	II odvod	-	-	37	83	68.8	37/120
Passman et al. 2001	V1 odvod	58	70	39	83	67.1	64/152
Caravelli et al. 2002	SAECG	84	73	85	70	84.6	56/129
Vassilikos et al. 2003	SAECG	91	65	-	-	73.8	17/50
Naša Studija	II odvod	85.8	85.4	72.7	92.8	85.3	14/50

2.3.1 Trajanje P vala standardnog elektrokardiograma

Produljenje trajanja P vala u površinskom elektrokardiogramu ukazuje na postojanje oštećenja u intraatrijskom provođenju impulsa. Usporeno provođenja atrijskih impulsa preduvjet je za razvoj atrijskih aritmija s kruženjem podražaja, dok skraćenje refraktarnog perioda čini atrijsko tkivo osjetljivijim na preuranjene depolarizacije unutar atrijske. Na ovaj način moguće je dosljedno izdvojiti informaciju o patološkoj aktivaciji atrijskog tkiva na temelju mjerenja načinjenih na P valu, poput mjerenja trajanja P vala, disperzije mjerene vrijednosti trajanja P vala, prostorne brzine širenja podražaja, indeksa terminalnog dijela P vala, duljine izoelektričkog intervala itd.

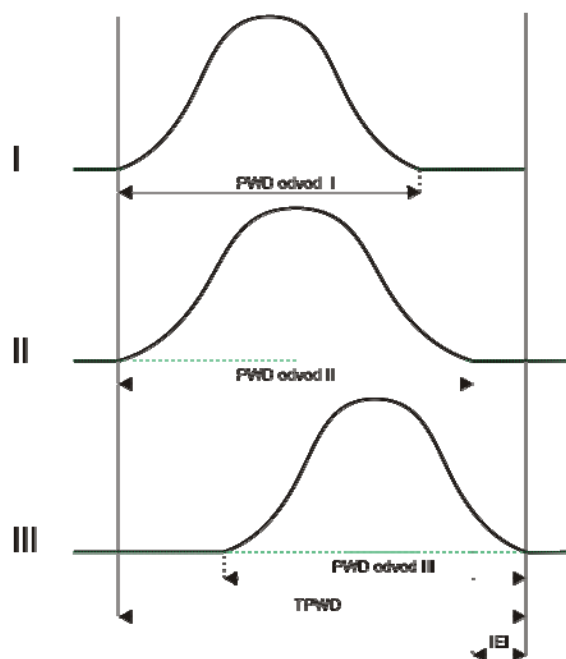
Nekoliko studija pokušalo je predvidjeti postoperacijsku AF mjerenjem trajanja P vala u odvodima standardnog 12 kanalnog EKG-a, tipično II odvod ili prekordijalni V1 odvod. Rezultati su kontraverzni.

Buxton i Josephson prvi su u svojim radovima izvijestili kako pacijenti koji razviju postoperacijsku AF imaju produljeno trajanje P vala u standardnom EKG-u prije pojave AF [16]. U novijim radovima produljeno trajanje P vala (> 100 ms) u II odvodu predstavljalo je nezavisni prediktor AF koji upućuje u 2.9 puta veći rizik

pojave postoperacijske AF u usporedbi sa skupinom koja je imala kraće trajanje P vala (< 100 ms) [19]. Buxton i Josephson definirali su oštećenje u intraatrijskom provođenju kao produljeno trajanje P vala (> 110 ms) u barem jednom od standardnih odvoda površinskog EKG-a. Ostali autori obično su podesili pragove za određivanje trajanja P vala kao produženog prema svojim podacima maksimizirajući osjetljivost i specifičnost vlastitih istraživanja.

Ključan problem u mjerenju trajanja P vala predstavlja standardiziranje pouzdanog označavanja i detekcije početka i kraja P vala, bilo manualnog ili automatiziranog. U nekim radovima točke početka i kraja P vala se definiraju kao prvi ili zadnji otklon od bazne ili nulte linije [2, 6, 19, 28], u drugim radovima početak i kraj P vala se definiraju kao točke u kojima amplituda signala prijeđe neki fiksni prag [56, 92].

Ovisno o odabranom odvodu standardnog elektrokardiograma, moguće je različito izmjeriti trajanje P vala u različitim odvodima (Slika 2-1), te se stoga u većini radova uzima maksimalno trajanje P vala kao mjeru trajanja P vala. Pioniri u ovim istraživanjima, Buxton i Josephson definirali su trajanje P vala kao interval između prvog uočenog početka P vala i zadnjeg završetka P vala u sva tri standardna odvoda, što su nazvali **ukupnim trajanjem P vala svih odvoda** (*TPWD – total P wave duration*) [16]. Isti autori definirali su novi parametar u vremenskoj domeni definirajući ga kao razliku između ukupnog trajanja P vala u svim odvodima (TPWD) i maksimalnog trajanja P vala, nazivajući ovaj parametar **izoelektričkim intervalom** (*IEI – isoelectric interval*). Maksimalno trajanje P vala najčešće odgovara trajanju P vala u II odvodu. Statistički značajno veće trajanje izoelektričkog intervala pojavljivalo se u AF grupi u usporedbi sa SR grupom pacijenata. Elektrofiziološko značenje ovog parametra nije u potpunosti ustanovljeno, no autori su ponudili objašnjenje kako je produženje izoelektričkog intervala u AF grupi rezultat neistovremenosti atrijske aktivnosti koja je posljedica anatomskih i elektrofizioloških promjena koje pospješuju pojavu AF. [16] Međutim, izoelektrički interval nije dobar prediktor AF ako se ne koristi u kombinaciji sa trajanjem P vala, kojem povećava specifičnost u modelima predikcije AF.



Slika 2-1. Shematski prikaz različitog trajanja P vala u različitim standardnim odvodima I, II i III površinskog EKG-a. Trajanje P vala (*PWD – P wave duration*), ukupno trajanje P vala svih odvoda (*TPWD – total PWD*), izoelektrični interval (*IEI – isoelectric interval*).

Promatrajući samo jedan odvod, neke studije su pronašle statistički značajnu razliku u trajanju P vala među grupama, te također i korelaciju sa trajanjem P vala usrednjenog EKG-a [4, 29], dok studije Stafford-a i Caravelli-a ne podupiru ova zapažanja [17, 93].

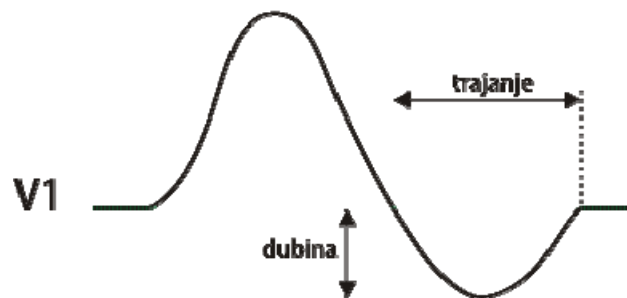
Passman i autori u svojem su radu identificirali trajanje P vala u prekordijalnom V1 odvodu kao nezavisni prediktor postoperacijske AF. [75]

Tsikouris i autori mjerili su predoperacijski i postoperacijski novi parametar u predikciji postoperacijske AF nazvan **disperzija trajanja P vala** (*P wave dispersion*) koji predstavlja razliku između maksimalnog i minimalnog trajanja P vala unutar standardnog 12 kanalnog elektrokardiograma. Različito trajanje P vala u različitim odvodima indikator je nehomogenosti u atrijskoj vodljivosti u različitim dijelovima atrijske, što je jedan od uzročnika pojave postoperacijske AF. Isti autori također su pronašli kako je disperzija trajanja P vala najveća drugog i trećeg dana poslije operacije, te su uočili kako trajanje P vala nakon CABG-a nije vremenski konstantno, već da se dinamički mijenja, te da je najveće trećeg dana nakon CABG-a, što koincidira sa danom najveće učestalosti postoperacijske AF [100].

Varijanca trajanja P vala (*P wave variance*) definirana je kao kvadrat standardne devijacije trajanja mjerenih P valova. Poput disperzije trajanja P vala, ovaj parametar indicira varijabilnost u provođenju atrijskih podražaja, te je za razliku od disperzije P vala ponovljiv i manje ovisan o morfologiji P vala.

Stafford i autori analizirali su trajanje P vala unutar II odvoda, ukupno trajanje P vala svih odvoda (*TPWD – total P wave duration*), te **indeks terminalnog**

dijela P vala (*P terminal force*) koji je definiran kao produkt trajanja negativnog dijela P vala (ispod izoelektrične linije, mjereno u sekundama) i njegove negativne amplitude (mjereno u voltima) unutar prekordijalnog V1 odvoda (Slika 2-2), te predstavlja indikator poremećaja u lijevom atriju. Isti autori nisu uspjeli pronaći nikakvu signifikantnu razliku u ovim mjerenim varijablama kod pacijenata koji su razvili postoperacijsku AF i onih koji je nisu razvili. [93]



Slika 2-2. Shematski prikaz mjerenja indeksa terminalnog dijela P vala (*P terminal force*) definiranog kao umnožak trajanja završnog (negativnog) dijela P vala i njegove amplitude (dubine) unutar prekordijalnog V1 odvoda.

Passman i autori pokazali su kako produženo trajanje PR intervala mjenog prekordijalnim V1 odvodom predstavlja prediktor postoperacijske AF [75]. Prekordijalni V1 odvod odabran je s razlogom jer u prostornoj orijentaciji terminalni ili završni dio P vala sadrži **kasne atrijske (mikro)potencijale** (*atrial late potentials*) koji se ne mogu opaziti u standardnom I, II ili III odvodu. Kasni atrijski potencijali predstavljaju kasnu depolarizaciju atrijskog tkiva koja se pojavljuje nakon prolaska kružnog podražaja u atriju, te se indiciraju rizik pojave postoperacijske AF.

Bollman i autori spektralno su analizirali fibrilacijske valove kod pacijenata sa paroksizmalnom i perzistentnom AF [10-11]. Ustanovili su kako se frekvencija fibrilacije signala (dobivenog suptrakcijom QRST kompleksa iz elektrokardiograma) povećava unutar prvih 5 minuta po početku AF, te da se ista frekvencija smanjuje u unutar zadnjih 5 minuta prije završetka AF. Nadalje, slično kako se frekvencijskom analizom terminalnog dijela QRS kompleksa uspješno detektiraju kasni potencijali ventrikula koji indiciraju nehomogenu ventrikulsku aktivaciju uslijed oštećenog miokarda, tako su autori pokušali spektralnom analizom P vala detektirati visokofrekvencijske komponente spektra koje bi ukazivale na prisutnost kasnih atrijskih potencijala uslijed razlomljenosti atrijske aktivacije. Stafford i autori usporedili su frekvencijskom analizom spektralni sadržaj čitavog P vala u odnosu na terminalni dio P vala, te također odnose spektralnih snaga visoko i nisko frekvencijskih komponenti P vala. Ustanovili su kako je povećanje visokofrekvencijskih komponenti P vala u terminalnom dijelu P vala indikator rizika pojave postoperacijske AF [94].

2.3.2 Trajanje P vala usrednjenog elektrokardiograma

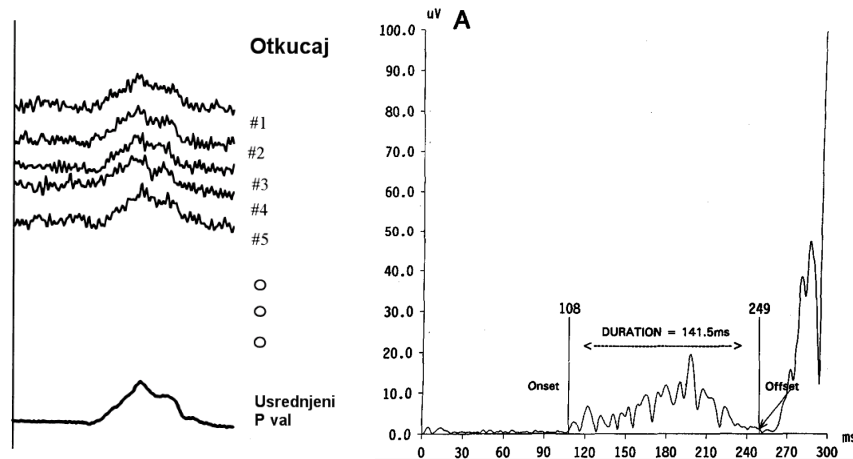
Elektrokardiogram visoke razlučivosti (*high resolution ECG*) omogućuje detekciju signala čija je amplituda reda veličine $1\mu\text{V}$ zahvaljujući tehnici **usrednjavanja signala** (*signal averaging technique*). Zbog toga se tako dobiveni signali ponekad nazivaju **mikopotencijalima** (*micropotentials*).

Pri usrednjavanju se pretpostavlja da je morfologija karakterističnih dijelova elektrokardiograma fiksna i da se slabo mijenja s vremenom. Akvizicija elektrokardiograma provodi se kroz duži vremenski period jer je potrebno prikupiti dovoljno velik broj otkucaja srca koji su nužni pri usrednjavanju.

Kao **referentna točka** za usrednjavanje (*fiducial point, trigger for alignment*) koristi se R zubac elektrokardiograma. R zubac je nužno detektirati precizno i točno inače će se komponente niske amplitude i visoke frekvencije razmazati usrednjavanjem i trajno izgubiti. Kada se usrednjava P val, kao referentnu točku za okidanje i usrednjavanje osim R zupca moguće je koristiti i vrh P vala.

Očekuje se da usrednjeni elektrokardiogram sadrži visoko-frekvencijske komponente u svome spektru pa frekvencija uzorkovanja prilikom akvizicije mora biti minimalno 1 kHz.

Korištenje ove nove tehnike najzapaženije je u praćenju **kasnih mikropotencijala** (*late potentials*). Kasni mikro-potencijali uočavaju se kod pacijenta sa infarktom miokarda. Kod tih pacijenata ventrikulska depolarizacija traje nešto duže te se njezina aktivnost uočava i nekoliko milisekundi nakon završetka QRS kompleksa. Produljeno trajanje ventrikulske aktivnosti posljedica je kašnjenja i fragmentacije depolarizacije stanica miokarda koje okružuju odumrlo tkivo. Na ovaj je način moguće identificirati pacijente visokog rizika pojave novog infarkta i aritmija opasnih po život. Slični kasni potencijali mogu se uočiti i u atriju, te indiciraju rizik pojave fibrilacije atrijske.



Slika 2-3. Usrednjeni P val dobiven usrednjavanjem većeg broja otkucaja (slika lijevo). Primjer usrednjenog P vala dobivenog usrednjavanjem ortogonalnih odnosa X, Y i Z (slika desno). [84]

Usrednjeni P val visoke razlučivosti (*singal averaged high resolution P wave*) dobiva se korištenjem R zupca ili vrha P vala kao točke za okidanje i usrednjavanje segmenta. Prosječna duljina segmenta ili vremenskog prozora iznosi oko 300 ms te obuhvaća P val i PR interval. Usrednjeni P val dobiven okidanjem na vrh P vala ima značajnije kraće trajanje i veće amplitude signala, u usporedbi sa standardnim načinom dobivanja usrednjenog P vala okidanjem na R zubac, što se tumači varijabilnošću PQ intervala koju okidanje na R zubac uključuje.

Usrednjavanjem se potiskuje i smanjuje utjecaj šuma jer ne postoji korelacija između šuma i elektrokardiograma, dok se dijelovi čija se morfologija ponavlja pojačavaju. Kako je prilikom usrednjavanja korišten signal uzorkovan sa 1000 Hz moguće je ostvariti razlučivost od 1ms [32, 34, 84].

Odnosi elektrokardiografa koji se koriste u usrednjavanju mogu biti **ortogonalni** X, Y i Z ili standardni I, II i III. U prvom slučaju računa se amplituda srčanog vektora koja se računa formulom: $\sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$.

Kako bi se uklonili artefakti usrednjavanja (poput ektopičnih otkucaja, promjene morfologije P vala i sl.) prije usrednjavanja korisno je koristiti **predložak P vala**, tako da se odbace P valovi niskog iznosa kros-korelacije ($<0,95$) sa predloškom. Proces usrednjavanja moguće je završiti kada broj usrednjenih P vala dosegne određen broj otkucaja ili kroz neki određeni vremenski period usrednjavanja. Ponekada se mjeri razina šuma na intervalu od završetka P vala do početka Q vala. Taj segment elektrokardiograma smatra se izoelektričnom linijom kod nekih autora. Kada razina šuma na tome segmentu dostigne npr. $0.3 \mu V$ završava proces usrednjavanja.

Engel i autori načinili su usrednjavanje P vala korištenjem ortogonalnih X, Y i Z odnosa [33]. Definirali su kasne atrijske potencijale kao razliku između u trajanju

dva P vala dobivena korištenjem dva filtra različitih graničnih frekvencija. Međutim, u njihovom radu prisutnost kasnih atrijskih potencijala nije se pokazala kao statistički značajan parametar u predikciji AF, što je protumačeno vrlo niskom amplitudom tih potencijala jer područje u kojem nepravilni podražaj kruži zbog svoje nedovoljne mase ne može biti detektiran površinskim snimanjem. No, Fukunami i autori u sličnom istraživanju, mjereći terminalni dio usrednjenog P vala ustanovili su kako AF grupa pacijenata ima nižu amplitudu i produljeno trajanje tog dijela P vala u usporedbi sa SR grupom pacijenata. Terminalni dio usrednjenog P vala mjerili su kao **efektivnu vrijednost posljednjih 10, 20 i 30 ms** (LP₁₀, LP₂₀, LP₃₀) filtriranog P vala [39].

Nekoliko daljnjih studija predložilo je trajanje P vala usrednjenog EKG-a kao neovisni prediktor postoperacijske AF [4, 17, 56, 93, 95, 101], jer njegovo produljeno trajanje odražava nepravilno i usporeno provođenje atrijskog tkiva, no i dalje nije postignut konsenzus za klasifikaciju temeljenu na produženom trajanju P vala usrednjenog EKG-a te pragovi variraju od 122 do 155 ms. Osjetljivost metoda zasnovanih na trajanju P vala usrednjenog EKG-a kretala se u rasponu od 68 – 86 %, uz specifičnost od 39 – 88 %, dok su vrijednosti pozitivne prediktivnosti varirale u rasponu od 34 – 76 %, te 83 – 85 %.

Primijećeno je da točnost predikcije raste kada je produženo trajanje usrednjenog P vala (>140 ms) upareno sa nekim drugim faktorom rizika: niskom ejelektivskom frakcijom lijevog ventrikula (<40%) ili niskom koncentracijom magnezija u krvnom serumu (<0.7 mmol /l) [42].

2.3.3 Varijabilnost srčanog ritma

Nekoliko predikcijskih studija analiziralo je **varijabilnost srčanog ritma** (*heart rate variability*) s ciljem da se odredi potencijalna uključenost disfunkcije autonomne kontrole srčanog ritma u nastanak postoperacijske AF. Pretpostavljalo se da povećan simpatički ili vagalni tonus autonomnog živčanog sustava može izazvati početak AF.

Dimmer i autori pronašli su u spektru srčanog ritma signifikantno niži omjer nisko-frekvencijskih i visoko-frekvencijskih komponenti u AF grupi u usporedbi sa SR grupom [30].

Hogue i autori uočili su i snižavanje, ali i povećanje varijabilnosti srčanog ritma prije početka AF u pacijenata poslije CABG, što je tumačeno povećanim simpatičkim tonusom prije pojave AF kod jedne podskupine AF pacijenata, te povećanim vagusnim tonusom i disfunkcijom autonomne kontrole srčanog ritma kod druge podskupine AF pacijenata [46]. Pokazalo se da je predikcija izvediva prije samog početka AF, međutim to je prekasno za primjenu efikasne profilaktičke terapije [30, 46].

Neke studije pokušale su pronaći prediktore postoperacijske AF u predoperacijskom elektrokardiogramu analizirajući varijabilnost srčanog ritma u 24-satnim holterskim zapisima prije CABG operacije. Autori su računali postotak sukcesivnih RR intervala čija je razlika veća od 6 %, tzv. vagalni indeks, te su pronašli kako je signifikantno niži u pacijenata koji su razvili postoperacijsku AF, dok je u isto vrijeme varijabilnost srčanog ritma bila gotovo identičan u AF i SR grupi. Zaključeno je kako izolirano smanjenje modulacije vagalnog tonusa uzrokuje autonomnu nejednakost u srčanom ritmu pacijenata sklonih razvoju postoperacijske AF. [38]

Jideus i autori nije u svojem radu uspio ponoviti prethodne rezultate, te nije ustanovio razliku u predoperacijskoj varijabilnosti srčanog ritma između AF grupe i SR grupe. No isti autori ustanovili su kako smanjenje varijacije cirkadijalnog perioda povećava sklonost razvoju postoperacijske AF, no sve ranije studije varijabilnosti srčanog ritma bile su izvedene na 24 - satnim holterskim snimkama elektrokardiograma koje ne pokrivaju varijacije cirkadijalnog perioda [51]. Nadalje, mjerenja je teško standardizirati, tehnički provesti i primijeniti u kliničkoj praksi.

Standardizirana, predoperacijska analiza varijabilnosti srčanog ritma nije uspjela pouzdano identificirati pacijente s visokim rizikom razvoja postoperacijske AF u kratkotrajna, 24-satna holterskim EKG snimkama. Varijable poput srčane frekvencije, standardne devijacije normalnih RR intervala (*SDNN – standard deviation of normal-to-normal RR interval*), efektivna vrijednost razlike RR intervala (*RMSSD – root mean squared differences of adjacent RR intervals*), postotka sukcesivnih NN intervala koji se razlikuju više od 50 ms (*pNN50*) itd., nije se signifikantno razlikovao između AF i SR grupe.

Maier i autori usporedili su odvojene analize varijabilnosti srčanog ritma na RR intervalima koji su sadržavali ektopične otkucaje te na NN intervalima koji su sadržavali samo normalne otkucaje srca [65]. Očekivano, bolji rezultat u predikciji AF postignut je korištenjem RR intervala, koji su očito zbog sadržaja ektopičnih otkucaja kao okidač AF bolje identificirali AF grupu.

Vikman i autori koristeći mjere spektralne analize varijabilnosti srčanog ritma poput: ukupne spektralne snage, snage nisko-frekvencijskih komponenata (*LF – low frequency power*), snage visoko-frekvencijskih komponenata (*HF – high frequency power*), te omjera LF /HF itd., nisu pokazale signifikantnu razliku između AF i SR grupe [103]. Isti autori mjerili su i **entropiju RR intervala** kao mjeru repetitivnosti intervala, te su ustanovili kako smanjenje entropije odražava smanjenje kompleksnosti dinamike RR intervala što su povezali sa rizikom pojave AF. Isti rezultati uočeni su mjerenjem entropije nad RR intervalima (koji uključuju normalne i ektopične otkucaje) kao i na NN intervalima (koji ne uključuju ektopične već samo normalne otkucaje). Entropija RR intervala ukazuje na smanjenje kompleksnosti dinamike RR intervala što upućuje na poremećaje u regulaciji ritma SA čvora, ali

također ukazuje i na prisutnost odnosno odsutnost ektopičnih otkucaja koji su često prethodnici pojavi fibrilacije atrijske.

Može se zaključiti kako analiza varijabilnosti srčanog ritma nije u dosadašnjim radovima pokazala uspješnost u predikciji postoperacijske AF.

2.3.4 Ostala mjerenja na elektrokardiogramu

Neki autori pokušali su prediktore postoperacijske AF pronaći u amplitudi P vala u različitim odvodima standardnog 12 kanalnog elektrokardiograma [19]. Značajna statistička razlika između AF i SR grupe nije pronađena, no navedena mjerenja amplitude načinjena su na elektrokardiogramu otisnutom na papiru i upitne su amplitudne razlučivosti i preciznosti, te nadalje, nikakvo ispravljanje nulte (bazne) linije nije bilo uključeno čime su načinjene velike pogreške u točnosti mjerenja amplitude.

Clavier i autori prezentirali su metodu automatizirane detekcije i analize P vala zasnovanu na skrivenom Markovljevom modelu (*HMM – hidden Markov model*) i valičnoj transformaciji [21-22]. Segmentiranje elektrokardiograma je izvedeno korištenjem koeficijentata valične transformacije kao sekvence stanja skrivenog Markovljevog modela, čime su autori izveli robusnu, kvalitetnu i ponovljivu detekciju karakterističnih dijelova P vala te mjerenje različitih, novih parametara P vala. Isti autori su vrednovali prediktivnost nekoliko novih parametara, poput parametara oblika (*shape parameters*) kojim su procjenjivali oblik i simetričnost oblika P vala. Parametar oblika predstavljao je nominalnu (kategorijsku) prediktorsku varijablu koja je imala pet stanja: simetričan P val, bimodalni P val, bifazični P val, P val sa sporom brzinom porasta i P val sa sporom brzinom pada signala.

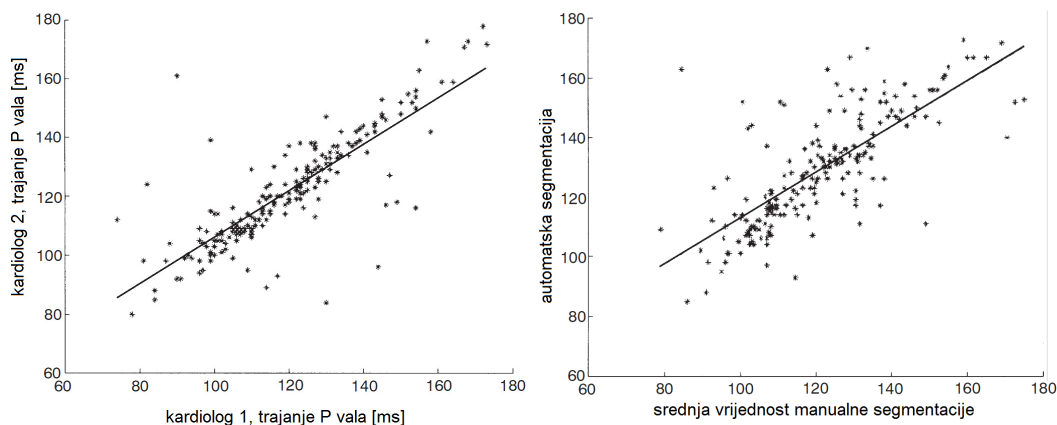
Clavier i autori mjerili su još nekoliko kontinuiranih prediktorskih varijabli poput spektralnih parametara P vala te valičnu entropiju P vala. Spektralni parametri P vala dobiveni su iz kontinuirane valične transformacije P vala kao srednja energija P vala u različitim spektralnim pojasevima (valičnim skalama). Valična entropija P vala predstavljala je mjeru disperzije energije P vala po različitim valičnim skalama. Nadalje, autori su Fisherovom diskriminantnom analizom pokušali hijerarhijski odrediti statistički značajne parametre u predikciji postoperacijske AF, no nisu uspjeli kvalitetno interpretirati dobivene rezultate. Autori su zaključili kako trajanje P vala ima manju prediktivnost u usporedbi s parametrima oblika P vala i spektralnim parametrima P vala koje su predložili. [22]

2.4 Diskusija

Ograničenja svih metoda zasnovanih na analizi trajanja P vala leže u činjenici kako nema točnog i jedinstvenog kriterija za određivanje točke početka i točke kraja P vala. Korištenje različitih definicija, čini usporedbu metoda i rezultata između

različitih grupa teškom. Automatska detekcija P vala obično daje pouzdanije i ponovljive rezultate, međutim detekcija P vala uslijed: niske amplitude, odnosa signal – šum i promjenjive morfologije mnogo se teže implementira u algoritme za detekciju u usporedbi sa automatskom detekcijom QRS kompleksa.

Clavier i autori usporedili su detekciju i segmentaciju P vala načinjenu manualno (ručno) od strane dva iskusna kardiologa međusobno (Slika 2-4, lijevo), te su srednju vrijednost manualnog mjerenja dva kardiologa usporedili sa automatskom detekcijom i segmentacijom koju su proveli vlastitim algoritmom (Slika 2-4, desno). U prvoj usporedbi gdje su manualnu detekciju i mjerenja trajanja P vala načinila dva različita kardiologa (kardiolog 1 i kardiolog 2), autori su ustanovili koeficijent korelacije od 79 % između njihovih mjerenja, te standardnu devijaciju trajanja P vala oko linearne regresijske linije iznosa 11 ms. U drugoj usporedbi automatske detekcije i segmentacije sa manualnom detekcijom i segmentacijom dvaju kardiologa, autori su ustanovili koeficijent korelacije od 77 %, te standardnu devijaciju između automatskog i manualnog mjerenja trajanja P vala od 13 ms. Može se zaključiti da novije automatske metode detekcije i segmentacije P vala imaju malo rasipanje mjerenja u usporedbi sa referentnim manualnim mjerenjima. [22]



Slika 2-4. Prikaz rasipanja manualnog mjerenja trajanja P vala dva kardiologa (slika lijevo), te prikaz rasipanja automatskog mjerenja u usporedbi sa srednjim manualnim mjerenjem trajanja P vala dva kardiologa. [22]

U novijim radovima automatska detekcija P vala izvodi se upotrebom robusnijih, multirezolucijskih metoda obradbe signala poput valične dekompozicije elektrokardiograma, gdje se nakon uspješnog određivanja karakterističnih točaka početka, kraja i vrha P vala računaju brojni parametri potencijalno korisni u diskriminaciji pacijenata sklonih razvoju AF.

Sve navedene metode koje imaju visoke prediktivne vrijednosti mjerene visokom: osjetljivošću, specifičnošću, pozitivnom i negativnom prediktivnošću moraju biti i ponovljive. Nedostatak ponovljivosti može prouzročiti razliku u

estimiranom trajanju P vala od više od 10 %, što u potpunosti može onemogućiti diskriminaciju AF i SR grupe pacijenata. Prema istraživanju Stafforda i autora trajanje usrednjenog P vala vrlo je ponovljiva mjera, međutim nisu sve numeričke mjere izvedene iz usrednjenog P vala ponovljive, poput npr. spektralne analize, prostorne brzine, itd. jer su vrlo ovisne o promjenljivoj morfologiji usrednjenog P vala. [92]

Izvjestan napredak napravljen je u predikciji postoperacijske AF, međutim zbog svoje nepouzdanosti još uvijek niti jedna metoda nije prihvaćena u kliničkoj praksi. Glavni razlog nepouzdanosti leži u nepouzdanoj detekciji karakterističnih dijelova P vala.

Nadalje, usporedba metoda i rezultata predikcije nije u potpunosti vjerna i poštena jer je svaka predikcija AF izvršena nad različitim skupovima podataka, različite kvalitete i dužine signala, sa različitom brojnošću pacijenata, itd. Korektnije i ispravnije bilo bi usporediti metode predikcije AF nad jedinstvenom bazom elektrokardiograma pacijenata koji su u razvili postoperacijsku AF, no ona u ovom trenutku nije dostupna.

3 Metode snimanja i obrade signala

3.1 Snimanje elektrokardiograma

Elektrokardiogrami pacijenata snimani su u suradnji sa **Kliničkim bolničkim centrom Zagreb** (KBC Rebro), **Klinikom za kardijalnu kirurgiju**.

Drugi odvod standardnog 12 kanalnog elektrokardiografa korišten je za snimanje elektrokardiograma, kontinuirano u razdoblju od 48 sati nakon operacije ugradnje srčanih premosnica. Dužina snimanja predstavljala je ograničenje u akviziciji i razlog je snimanju samo jednog odvoda. Drugi standardni odvod odabran je jer je u njemu atrijska aktivnost bila najuočljivija u smislu najuočljivije prostorno – vremenske varijacije atrijske aktivnosti, mjerene odnosom amplitude P vala i amplitude R zupca.

Razmatrane su mogućnosti i drugih odvoda, posebice **ortogonalnih** X, Y i Z, mjerenih preko **Frankove mreže** otpora čime bi se kvalitetnije mogao odrediti položaj srčanog vektora u prostoru, no zbog tehničkih i praktičnih razloga snimanje ortogonalnih odvoda nije bilo moguće.

Snimanje EKG-a izvedeno je korištenjem fiziološkog monitora **HP Patient Monitor 78330A** i akvizicijske kartice **Measurement Computing CIO-DAS08/JR** koja posjeduje 8 asimetričnih ulaza, ulazne dinamike ± 5 V i najveće brzine uzorkovanja za sve kanale zajedno od 40 kHz. Monitor je korišten u "dijagnostičkom" načinu rada jer tada pokriva šire frekvencijsko područje (od 0,05 Hz do 100 Hz) za razliku od "monitoring" načina rada koji pokriva uže frekvencijsko područje (od 0,5 Hz do 50 Hz). Monitor je posjedovao izlazni konektor na kojem se nalazio bipolarni analogni signal elektrokardiograma u rasponu od – 5,0 V do +5,0 V. Analogni signal je bilo moguće pojačati u rasponu od 0,2 V/mV do 5,0 V/mV. Podesivo pojačanje zahtijevalo je kalibriranje elektrokardiografa prije svakog snimanja novog pacijenta. Kalibracija na početku zapisa izvršena je korištenjem naponske reference od 1 mV.

Pri digitalizaciji elektrokardiograma korišten je samo jedan asimetrični ulaz, uzorkovan frekvencijom od 1000 Hz, čime je dobivena **vremenska razlučivost** od 1 ms. Uz 12-bitnu analogno-digitalnu pretvorbu **amplitudna razlučivost** je iznosila 0,488 μ V. Za jedan sat kontinuiranog snimanja elektrokardiograma jednog pacijenta bilo je potrebno 7,2 MB podatkovnog prostora, a za jedan dan oko 180 MB, što je u konačnici po pacijentu, za dva dana snimanja iznosilo prosječno 360 MB. U binarnom obliku pohranjeno je više od 17 GB digitaliziranih elektrokardiograma visoke vremenske i amplitudne razlučivosti, ukupnog trajanja više od 2500 sati.

Simultano sa akvizicijom elektrokardiograma, medicinsko osoblje je odvojeno pratilo pacijente te je fibrilaciju atrijske detektiralo odvojeno korištenjem **Philips CMS Patient Monitoring System**.

Pacijenti su bivali priključeni na sustav za snimanje neposredno nakon operacije, odnosno prilikom dolaska u jedinicu intenzivne skrbi nakon operacije, te su bili snimani sve do svog odlaska iz jedinice intenzivne skrbi. Stoga se broj snimljenih sati po pacijentu razlikuju od pacijenata do pacijenta no prosječno iznosi 48 sati. Zapis o pojavi atrijske fibrilacije snimljen je samo ako se ona pojavila unutar vremenskog intervala od 48 sati nakon operacije (unutar 1. ili 2. dana nakon operacije), te pojavu AF nije bilo moguće zabilježiti ako se pojavila u trenutku kada se pacijent već nalazio izvan jedinice intenzivne skrbi; U tom slučaju postoji samo informacija o pojavi AF u navedenom poslijeoperacijskom danu dobivena od strane medicinskog osoblja koje je EKG pacijenta pratilo i nakon izlaska iz jedinice intenzivne skrbi.

3.2 Predobrada elektrokardiograma

Prije same analogno digitalne pretvorbe analogni signal je prolazio stupanj za prilagodbu signala. Niskopropusno ili pojasnopropusno filtriranje nužno je zbog uklanjanja neželjenog signala koji se nalazi izvan širine frekvencijskog pojasa od interesa (*bandwidth* - BW). Tako se sprečava **preklapanje spektra** (*aliasing*) koje se dešava ako je frekvencija uzorkovanja f_s manja od dvostruke širine frekvencijskog pojasa željenog signala ($f_s < 2 \cdot BW$).

Ako se želi postići obrada signala u stvarnog vremenu (*real time*), signal uzorkovan frekvencijom f_s mora se obraditi u intervalu uzorkovanja kraćem od $1/f_s$ te se mora proslijediti ili pohraniti prije dolaska novog uzorka. Tipičan primjer takve obrade jest npr. digitalno filtriranje ili razlaganje signala po valićnim (wavelet) skalama.

Većina današnjih analogno digitalnih pretvornika ima ugrađen **sklop za uzimanje ili praćenje i zadržavanje signala** (*sample & hold* - *SHA*, *track & hold* – *THA*). Sklop omogućuje zadržavanje signala tijekom analogno digitalne pretvorbe čime povećava najveću moguću frekvenciju uzimanja uzorka bez pogreške. Najveća frekvencija je sada određena ograničenjima sklopom za praćenje i zadržavanje signala. Npr. dobar sklop za praćenje i zadržavanje može uzeti signal u $2\mu\text{s}$, što daje frekvenciju uzorkovanja od 100 kSPS (*samples per second* - *SPS*) i omogućava obradu signal ulazne frekvencije do 50 kHz.

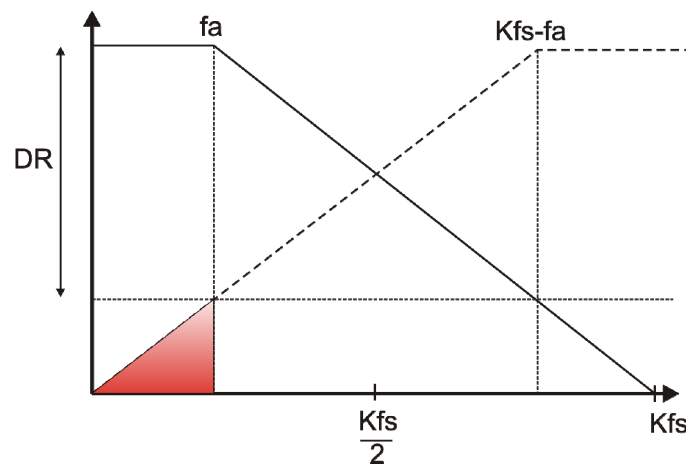
Pojasnopropusno antialiasing filtriranje osigurava da se uzorkovani signal nalazi u prvom **Nyquistovom pojasu** (od 0 Hz do $0,5 f_s$). U suprotnome, bilo koja frekvencijska komponenta, signal ili šum, koji se nalazi van prvog Nyquistovog pojasa bila bi zbog aliasinga preslikana u prvi Nyquistov pojas.

Najveća frekvencija korisnog signala dobivenog elektrokardiografom nalazi se u pojasu od 0,05 Hz do najveće frekvencije $f_a = 100$ Hz (Slika 3-3). Signal se

uzorkuje sa 1000 Hz što je puno više od minimalne Nyquistove frekvencije. Visoka frekvencija uzorkovanja ili **pretipkavanja** (*oversampling*) osim veće vremenske razlučivosti omogućuje jednostavnije projektiranje analognog antialiasing filtra šireg prijelaznog područja, manje kompleksnosti i "blažih" zahtjeva.

Projektiranje analognog antialiasing filtra se također olakšava ako se pretpostavi da u pojasu gušenja ($f_s - f_a$) nikada neće pojaviti signal pune skale. Npr. ako se pretpostavi da maksimalni signal u pojasu gušenja nikada neće prijeći X dB ispod pune skale, tada se atenuacija u pojasu gušenja može smanjiti za DR - X dB (Slika 3-1). Na tržištu postoje mnogobrojni proizvođači integriranih analognih filtara koji pojednostavljaju projektiranje analognog antialiasing filtra.

Maksimalna pogreška koju idealni pretvornik čini tijekom konverzije iznosi $\pm 1/2$ LSB. **Kvantizacijska pogreška uzorkovanja** bilo kojeg izmjeničnog signala može se aproksimirati pilastim signalom amplitude od vrha do vrha iznosa $q = 1$ LSB. Izvodom se dobiva da je efektivna vrijednost kvantizacijskog šuma iznosa $q/\sqrt{12}$. U konačnici **omjer signal – šum** (*signal to noise ratio - SNR*) mjeren unutar pojasa od DC do $f_s/2$ iznosi: $SNR = 6,02 \cdot N + 1,76$ dB, gdje N predstavlja broj korištenih bitova u analogno digitalnoj pretvorbi. U našem slučaju korištena je 12-bitna amplitudna razlučivost što daje omjer signal – šum od $SNR = 74$ dB. Ako bi se signal promatrao u nekom užem pojasu BW koji je uži od onog od DC do $f_s/2$, što se može dobiti digitalnim filtriranjem šuma izvan BW pojasa, omjer signal-šum može je još povećati.



Slika 3-1. Projektiranje analognog antialiasing filtra blažih zahtjeva zbog povećanja frekvencije uzorkovanja ili pretipkavanja (*oversampling*). Oznake: gornja granična frekvencija antialiasing filtra (f_a), koeficijent pretipkavanja (K), atenuacija u pojasu gušenja (DR), prijelazni pojas (od f_a do $Kf_s - f_a$).

Modernije izvedbe elektrokardiografa koriste uz **pretipkavanje** (*oversampling*) i **usrednjavanje signala** (*averaging*). Time se povećava efektivna

amplitudna razlučivost pretvornika i omjer signal – šum SNR, no zahtijeva se korištenje mikroprocesora za izračun usrednjavanja te se smanjuje propusnost pretvornika (npr. $40 \text{ ksps} / 16 = 2500 \text{ sps}$). Pretipkavanje i usrednjavanje primjenjivo je i efektno u povećanju SNR omjera samo ako se dominantan šum može modelirati kao "bijeli" šum koji ima uniformnu distribuciju gustoće spektra snage na frekvencijskom pojasu od interesa. Ako je spektralna gustoća kvantizacijskog šuma veća od bijelog šuma (npr. termičkog), pretipkavanje i usrednjavanje neće biti od koristi, što je često slučaj kada je dostupan pretvornik preniske amplitudne razlučivosti.

Povećanje efektivnog broja bit-ova (*effective number of bits - ENOB*) može se ostvariti uzorkovanjem signala i većom frekvencijom od potrebne f_s koja je kod nas iznosila 1000 Hz . Za svaki dodatni bit w u amplitudnoj razlučivosti signal mora biti dodatno uzorkovan frekvencijom f_{os} koja je 4 puta veća od prethodne: $f_{os} = 4^w \cdot f_s$. Tako npr. za povećanje efektivnog broja bitova amplitudne razlučivosti za $w = 2 \text{ bita}$, sa 12 bita na 14 bita trebalo bi signal uzorkovati sa $f_{os} = 4^2 \cdot 1000 \text{ Hz} = 16 \text{ kHz}$. Slijedi usrednjavanje i decimacija signala na željenu frekvenciju $f_s = 1000 \text{ Hz}$ uz efektivnu razlučivost od 14 bita. Svaki dodatni bit povećava omjer signal – šum SNR za dodatnih 6 dB što slijedi iz jednadžbe: $SNR(\text{dB}) = (6,02 \cdot ENOB) + 1,76$. Jednadžba naravno vrijedi samo za signal pune dinamike na ulazu. Dinamički raspon ulaznog signala mora dosezati naponsku referencu pretvornika, no ako ju ne doseže iznos omjera signal – šum SNR bit će manji od izračunatog.

Snimanje svakog novog pacijenta započinjalo je korekcijom pojačanja elektrokardiografa tako da se postigne optimalna dinamika signala koja je iznosila $2/3$ maksimalne dinamike signala. Slijedila je kalibracija korištenjem naponske reference od 1 mV čime je omogućeno kasnije mjerenje podešenog pojačanja elektrokardiografa.

Ako se pretpostavi da je na elektrokardiografu namješteno najveće pojačanje od $5,0 \text{ V/mV}$ i uz naponsku referencu 12 – bitnog analogno digitalnog pretvornika $U_{\text{ref}} = 10 \text{ V}$ dobije se maksimalna teorijska amplitudna razlučivost:

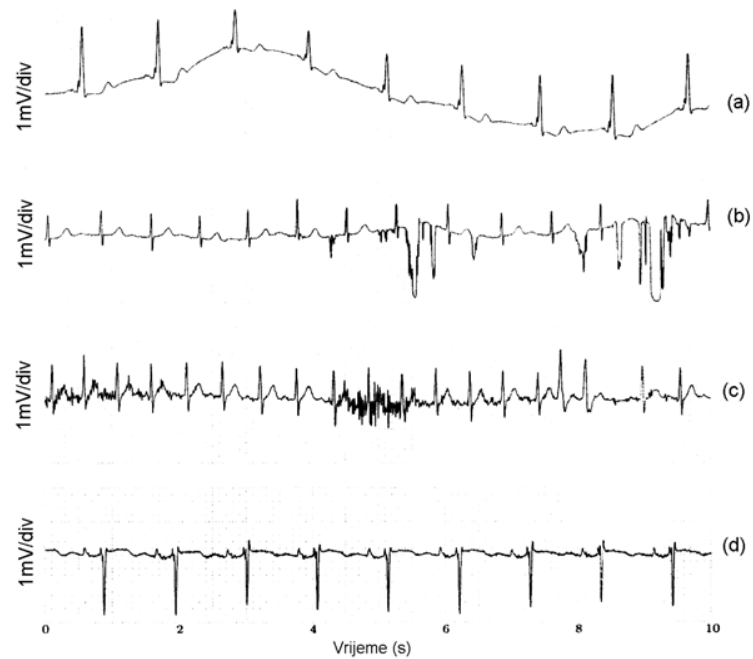
$$\Delta = \frac{10 \text{ V}}{2^{12} \cdot 5,0 \text{ V/mV}} = 0,488 \mu \text{ V} .$$

3.3 Smetnje i artefakti

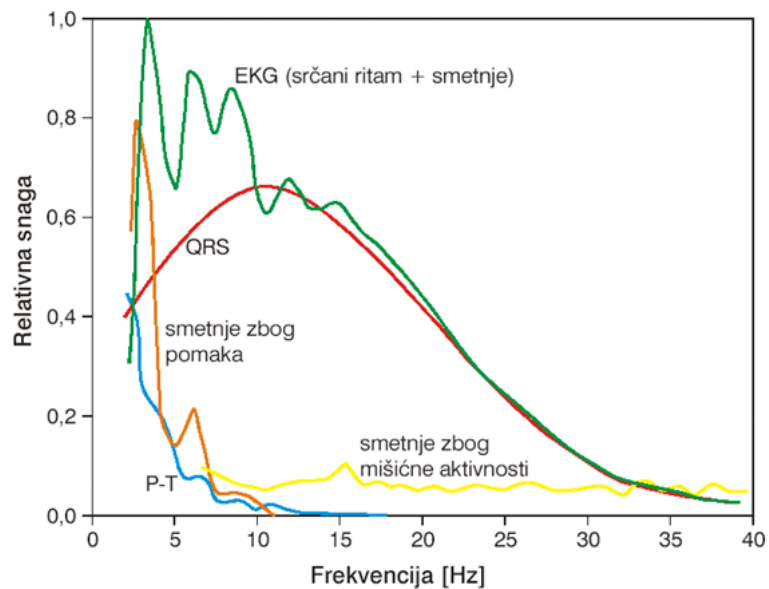
Algoritmi digitalne obrade digitaliziranog elektrokardiograma omogućuju poboljšanje loše kvalitete signala. Važno je poznavati spektralna svojstva elektrokardiograma te najčešćih artefakata i smetnji koji se pojavljuju u signalu (Slika 3-3) kako bi se mogla kompenzirati njihova prisutnost.

Najčešće smetnje i artefakti koji se pojavljuju unutar elektrokardiograma:

- **Fluktuacija nulte linije** (*baseline wander*). Frekvencija artefakta je ispod 1 Hz. Izoelektrička ili nulta linija se ne može odrediti. Nastaje uslijed pomaka tijela, lošeg kontakta elektroda ili disanja pacijenta. Amplituda fluktuacije često je veća od amplitude QRS kompleksa nekoliko puta.
- **Artefakti izazvani pomakom elektroda** (*electrode motion artifacts*). Nastaju uslijed rastezanja kože na kojoj su postavljene elektrode što dovodi do promjene impedancije. Artefakti nalikuju onima nastalim fluktuacijom nulte linije. Spektralni sadržaj ovih artefakata preklapa se sa spektrom PQRS kompleksa. Artefakti se najčešće pojavljuju u rasponu od 1 do 10Hz. Manifestiraju se kao valovi velike amplitude i ponekad se pogrešno interpretiraju kao QRS kompleks te su glavni uzrok pogrešnih detekcija R zupca.
- **Interferencija mreže frekvencije 50Hz** (*powerline interference*). Interferenciju uzrokuje neadekvatno uzemljenje opreme. Uglavnom se lako uklanja linearnim ili nelinearnim filtriranjem.
- **Elektromiografske smetnje** (*electromyographic noise*). Smetnju uzrokuje električka aktivnost kontrakcije skeletnih mišića. Frekvencijske komponente šuma preklapaju se sa spektrom QRS kompleksa, ali su proširene i na više dijelove spektra.
- **Respiracijska aktivnost** (*respiratory activity*). Aktivnost utječe na mjerenje srčane frekvencije, ali utječe i na promjenu morfologije. Pomicanje grudi, uzrokovano disanjem, modulira amplitudu QRS kompleksa. Uzrok moduliranja amplitude je promjena položaja srca i promjena vodljivosti pluća.



Slika 3-2. Najčešći artefakti i šumovi unutar elektrokardiograma. (a) fluktuacija nule linije, (b) pomak elektroda, (c) elektromiografska smetnja (d) modulacija amplitude QRS kompleksa uzrokovana respiracijom. [84]



Slika 3-3. Spektar snage: elektrokardiograma (QRS kompleks, P val, T val), smetnji i artefakata.

3.4 Valićni (Wavelet) detektor

Za izračun različitih parametra P vala primijenjena je automatska detekcija P vala korištenjem algoritma temeljenog na **valićnoj (wavelet) dekompoziciji** i transformaciji signala, kao robusnoj multirezolucijskoj metodi analize signala. Automatska detekcija i mjerenje P vala je ponovljiva i točnija metoda od manualnog načina analize, te omogućava kontinuiranu detekciju, mjerenje i praćenje različitih parametara P vala.

Multirezolucijske prednosti valićne transformacije omogućavaju razlikovanje QRS kompleksa od P ili T valova visoke amplitude, šuma, fluktuacije nulte linije i artefakta. Točna i pouzdana detekcije QRS kompleksa najvažniji je zadatak u automatskoj analizi elektrokardiograma. Nakon detekcije QRS kompleksa moguće je detaljnije obrađivati ostale dijelove signala.

Tehnike detekcije QRS kompleksa koje nemaju multirezolucijski uvid u signal poput valićnog detektora susreću se sa dva tipična problema koja im degradiraju radne značajke: 1) frekvencijski pojas QRS kompleksa različit je kod različitih subjekata ili čak kod različitih otkucaja srca istog subjekta i 2) frekvencijski pojasevi QRS kompleksa i šuma se preklapaju. Prilagođeni filtri donekle mogu poboljšati odnos signal – šum, ali i dalje ostaju osjetljivi na varijabilnost spektra QRS kompleksa unutar različitih otkucaja srca istog subjekta tokom snimanja.

Detekcije P vala vrlo je teška jer je to val najmanje amplitude i često je maskiran prevelikom šumom. Jedna od poboljšanih metoda detekcije P vala koristi ezofagijsku elektrodu čim se dobiva P val vrlo velike amplitude.

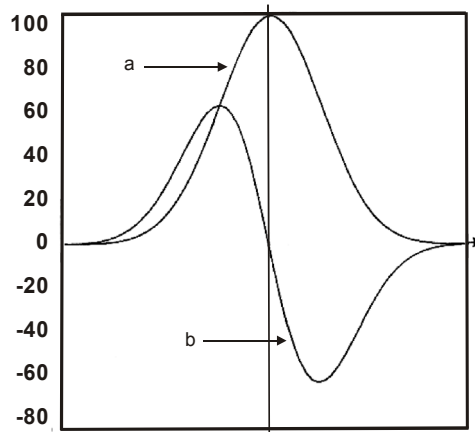
Valićna transformacija vrlo je primjenjivana metoda **vremensko-frekvencijske analize** u novije vrijeme. Signal se razlaže na elementarne blokove koji su dobro lokalizirani u vremenu i frekvenciji. Valićna transformacija je linearna transformacija. Signal se dekomponira na različite skale (rezolucije, spektralne pojaseve) i za razliku od Fourierove transformacije koja samo detektira prisutnost određenih frekvencija, valićna transformacija omogućuje i lokalizaciju frekvencija u vremenu.

Za detekciju QRS kompleksa i P vala, korištena je dijadska valićna transformacija (*dyadic wavelet transform*). Kao **osnovni valić (mother wavelet)** korišten je "kvadratični krivuljarni (splajn) valić s konačnom i neprekinutom domenom" (*quadratic spline wavelet with compact support*) (Slika 3-4). Detektor je rađen prema prijedlogu detektora Li, Zeng & Tai uz više vlastitih modifikacija [60].

Lokalni maksimumi valićne transformacije na različitim valićnim skalama mogu se koristiti za određivanje točaka brzih promjena u signalu elektrokardiografa. **Prolazak kroz nulu (zero-crossing)** valićne transformacije na svih sedam dekompozicijskih skala bio je kriterij koji je određivao detekciju R zupca. Prolazak

kroz nulu prve skale 2^1 predstavljao je marker koji je korišten za označavanje vrha R vala u EKG-u.

Detekcija P vala je učinjena nakon detekcije R zupca ponovnim pretraživanjem signala u vremenskom prozoru od 200ms koji prethodi R zupcu. Početak i kraj P vala detektirani su pronalaženjem para modula maksimuma sa suprotnim predznacima u transformiranom signalu [60, 66-68].



Slika 3-4. Osnovni valić. (a) Gaussova funkcija distribucije vjerojatnosti, (b) prva derivacija Gaussove funkcije predstavljaju osnovni valić. Taj osnovni valić još se naziva "kvadratični krivuljarni (splajn) valić s konačnom i neprekinutom domenom". [82]

Kao osnovni valić $\Psi(x)$ odabran je "kvadratični krivuljarni (splajn) valić s konačnom i neprekinutom domenom". Da bi neka funkcija $\Psi(x)$ bila valić mora zadovoljiti:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \Psi(x) dx = 0 \quad (3.1)$$

Kontinuirana valićna transformacija (*continuous wavelet transform - CWT*) signala $f(x)$ definira se:

$$\begin{aligned} W_s f(x) &= f(x) * \Psi_s(x) \\ &= \frac{1}{\sqrt{s}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \Psi^* \left(\frac{x-t}{s} \right) dt \end{aligned} \quad (3.2)$$

gdje je s varijabla skale (*scale factor*). $\Psi_s(x) = \frac{1}{\sqrt{s}} \Psi \left(\frac{x}{s} \right)$ predstavlja osnovni valić $\Psi(t)$ razvučen (*dilation*) za iznos neke kontinuirane i realne varijable skale s , dok t predstavlja varijablu pomaka. Kontinuirana valićna transformacija ima beskonačno mnogo skala i nije praktično primjenjiva.

Ako se varijabla skale diskretizira na način $s = 2^j$ ($j \in Z$) tada se valićna transformacija naziva **dijadska valićna transformacija** (*dyadic wavelet transform - DyWT*).

$$W_{2^j} f(x) = \frac{1}{\sqrt{2^j}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \Psi^* \left(\frac{x-t}{2^j} \right) dt \quad (3.3)$$

Da bi ravnomjerno pokrila cijelo frekvencijsko područje signala, Fourierova transformacija dijadskog valića $\Psi_{2^j}(x)$ mora zadovoljiti relaciju:

$$\sum_{j=-\infty}^{+\infty} |\hat{\Psi}(2^j \omega)|^2 = 1 \quad (3.4)$$

gdje je oznaka simbolom $\hat{\Psi}$ predstavlja Fourierovu transformaciju.

Dijadska valićna transformacija digitalnog signala $f(n)$ računa se prema Mallatovom algoritmu. To je jedan vrlo praktični algoritam koji se koristi i kod **brze valićne transformacije** (*fast wavelet transformation - FWT*) i koji brzo daje valićne koeficijente [60, 66-68].

Mallatov algoritam opisan je na sljedeći način:

$$S_{2^j} f(n) = \sum_{k \in Z} h_k S_{2^{j-1}} f(n - 2^{j-1} k) \quad (3.5)$$

$$W_{2^j} f(n) = \sum_{k \in Z} g_k S_{2^{j-1}} f(n - 2^{j-1} k) \quad (3.6)$$

gdje je:

h_k - koeficijenti niskopropusnog filtra $H(\omega)$,

g_k - koeficijenti visokopropusnog filtra $G(\omega)$,

S_{2^j} - komplementarna funkcija razlaganja ("funkcija skale")

W_{2^j} - funkcija razlaganja ("valićna funkcija"), diskretna dijadska valićna transformacija skale 2^j

Niskopropusni i visoko propusni filter koji se koriste u računanju dijadske valićne transformacije definirani su:

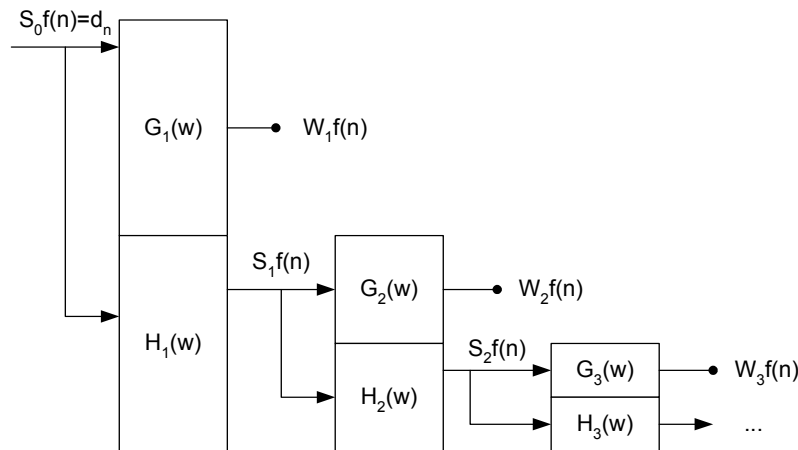
$$H(\omega) = e^{i\omega/2} (\cos(\omega/2))^{2n+1} \quad (3.7)$$

$$G(\omega) = 4ie^{i\omega/2} \sin(\omega/2) \quad (3.8)$$

Impulsni odzivi zadanih filtara $H(\omega)$ i $G(\omega)$ dani su tablicom.

Tablica 3-1. Impulsni odziv filtera niskopropusnog H i visokopropusnog G koji odgovaraju "kvadratični krivuljarni (splajn) valić s konačnom i neprekinutom domenom"

n	H	G
-1	0,125	
0	0,375	-2,0
1	0,375	2,0
2	0,125	



Slika 3-5. Realizacija dijadske valićne transformacije kao sloga filtera prema shemi Mallata. $S_{2^0} f(n) = d_n$ odgovara ulaznom digitalnom signalu elektrokardiograma.

Digitalni filtri $H(\omega)$ i $G(\omega)$ definirani su jednadžbama:

$$H(\omega) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_k e^{-ik\omega} \quad (3.9)$$

$$G(\omega) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} g_k e^{-ik\omega} \quad (3.10)$$

Numerička implementacija algoritma temelji se na pretpostavci da je valić $\Psi(x)$ prilikom dekompozicije signala karakteriziran diskretnim filtrima H i G.

Ako se sa H_p i G_p označe filtri koji se dobiju umetanjem $2^p - 1$ nula između svakog koeficijenta filtra H i G. Transfer funkcija dobivenih filtera je $H(2^p \omega)$ i $G(2^p \omega)$.

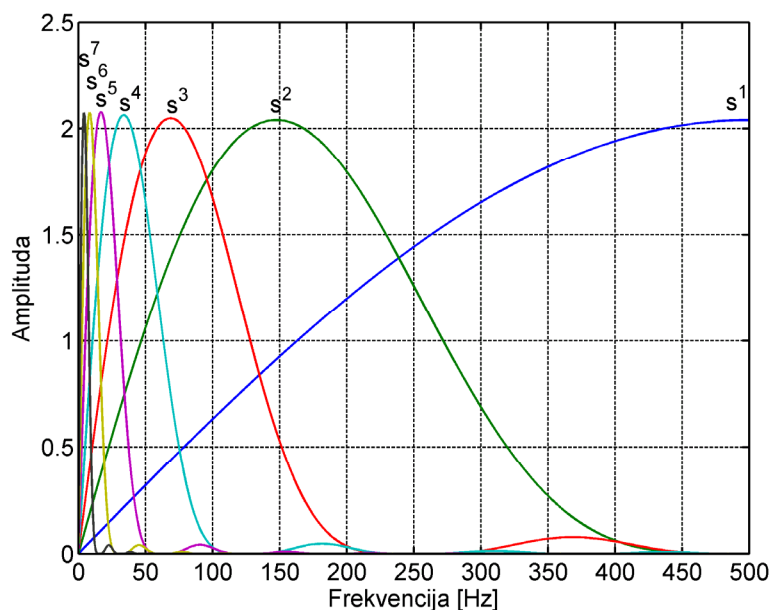
Sljedeći algoritam računa diskretnu dijadsku transformaciju diskretnog ulaznog signala $S_{2^p} f(x) = d_n$.

```

j = 0
while (j < J)
   $W_{2^{j+1}}f(x) = \frac{1}{\lambda_j} \times S_{2^j}f(x) * G_j$ 
   $S_{2^{j+1}}f(x) = S_{2^j}f(x) * H_j$ 
  j = j+1
end

```

Na svakoj skali 2^j uzorci $S_{2^j}f(x) * G_j$ se dijele sa λ_j da se izvede kompenzacija jer zbog diskretizacije, valićni koeficijenti za skokovitu pobudu nemaju istu amplitudu modula maksimuma na svim skalama. Vrijednosti koeficijenata λ_j za skalu j dane su redom: $\lambda_j = [1,95 \ 1,122 \ 1,036 \ 1,011 \ 1,0 \ 1,0]$. Kompleksnost algoritma za izračun diskretne dijadske valićne transformacije iznosi $O(N \log N)$, i konstanta kompleksnosti je proporcionalna broju koeficijenata različitim od nule u impulsnim odzivima filtera H i G [60, 66-68, 82].



Slika 3-6. Amplitudno - frekvencijski odziv sa normaliziranom amplitudom ekvivalentnih digitalnih filtera za različite valićne skale.

Skale valićne transformacije predstavljaju signal filtriran sa ekvivalentnim digitalnim filtrima. Granične frekvencije i centralna frekvencija ekvivalentnih digitalnih filtera za različite valićne skale prikazane su tablicom. Za viši iznos frekvencije uzorkovanja potrebno je razložiti signal na veći broj skala, odnosno veći broj pojasnih propusta.

Diskretna Fourierova transformacija valićne transformacije definirana je:

$$\begin{aligned}
\hat{W}_{2^j} f(\omega) &= \hat{f}(\omega) \hat{\Psi}(2^j \omega) \\
&= G(\omega) \hat{f}(\omega) \hat{\Phi}(\omega) & j=1 \\
&= G(2\omega) H(\omega) \hat{f}(\omega) \hat{\Phi}(\omega) & j=2 \\
&= G(2^{j-1}\omega) H(2^{j-2}\omega) \dots H(\omega) \hat{f}(\omega) \hat{\Phi}(\omega) & j>2
\end{aligned} \tag{3.11}$$

gdje je $\Phi(\omega)$ funkcija skale, i $\hat{f}(\omega)\hat{\Phi}(\omega)$ je diskretna Fourierova transformacija elektrokardiografskog signala d_n ($n \in Z$).

Kako je valićna transformacija signala $f(n)$ na skali 2^j jednaka filtriranom signalu d_n propuštenom kroz pojasni propust ekvivalentnog digitalnog filtra $Q^j(\omega)$ definiranog:

$$Q^j(\omega) = \begin{cases} G(\omega) & j=1 \\ G(2\omega)H(\omega) & j=2 \\ G(2^{j-1}\omega)H(2^{j-2}\omega)\dots H(\omega) & j>2 \end{cases} \tag{3.12}$$

Ekvivalentni digitalni filter $Q^j(\omega)$ predstavlja digitalni filter FIR tipa te ima linearnu fazu.

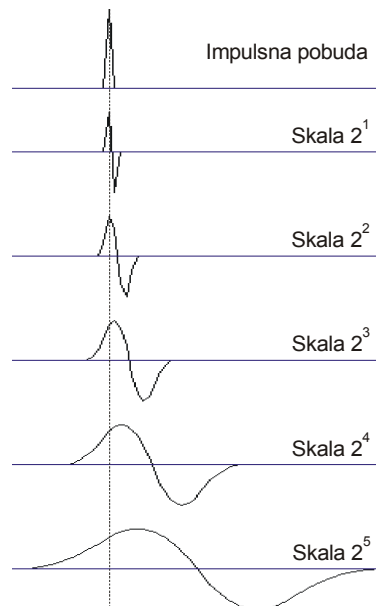
Tablica 3-2. Gornja i donja granična te centralna frekvencija ekvivalentnih filtara za različite valićne skale. [86, 88]

valićna skala	3-dB donja i gornja granična frekvencija [Hz]	centralna frekvencija [Hz]
$s=2^1$	250,9 ~ 500,0	500,0
$s=2^2$	61,5 ~ 235,4	148,4
$s=2^3$	34,2 ~ 104,5	69,3
$s=2^4$	17,6 ~ 52,7	35,2
$s=2^5$	6,8 ~ 28,3	17,6
$s=2^6$	4,9 ~ 14,6	9,8
$s=2^7$	1,9 ~ 7,8	4,9

Ekvivalentni filter $Q^j(\omega)$ asimetričan i njegovo kašnjenje za skalu j iznosi $2^j + 2^{j-1} - 1$ uzoraka u algoritmu. U slučaju monofaznog, simetričnog vala, njegovo vrh kasnit će točno $2^j + 2^{j-1} - 1$ uzoraka za prolaskom kroz nulu koja se nalazi između para negativnog minimuma – pozitivnog maksimuma. U slučaju da monofazni val nije simetričan onda navedeno kašnjenje približno točno. Što je skala veća, veća je pogreška između stvarnog i izračunatog kašnjenja. Na prvoj skali, ta pogreške nema.

Tablica 3-3. Duljine niskopropusnog H i visokopropusnog G filtra te duljina i grupno kašnjenje ekvivalentnog filtra Q za različite valične skale [86, 88]

valična skala	duljina filtra H i G	duljina ekvivalentnog filtra Q	kašnjenje ekvivalentnog filtra Q
$s=2^1$	4	4	1,5
$s=2^2$	7	10	4,5
$s=2^3$	13	22	10,5
$s=2^4$	25	46	22,5
$s=2^5$	49	94	46,5
$s=2^6$	97	190	94,5
$s=2^7$	193	382	190,5



Slika 3-7. Dekompozicija tipične impulsne pobude na nekoliko dijadskih valična skala. Povećanjem skale j povećava se i kašnjenje za impulsnom pobudom valične skale za iznos

$$2^j + 2^{j-1} - 1. \text{ [110]}$$

Singulariteti signala obično nose najvažnije informacije. Mallat je u više svojih radova pokazao vezu između valične transformacije i singulariteta u signalu. Ako se kao osnovni valić $\Psi(x)$ koristi "kvadratični krivuljarni (splajn) valić s konačnom i neprekinutom domenom" tada na nižim skalama maksimum modula valične transformacije $|\mathcal{W}_s f(x)|$ predstavlja lokacije oštarih, brzih promjena u signalu.

3.5 Detekcija karakterističnih dijelova EKG-a

3.5.1 Detekcija QRS kompleksa

QRS kompleks proizvodi par negativnog minimuma i pozitivnog maksimuma $Wf(2^j, \tau)$ u valićnoj transformaciji sa prolaskom kroz nulu između njih. Taj par ekstrema još se kraće naziva **modul maksimuma** (*modulus maxima*) jer se definiše kao bilo koja točka $Wf(2^j, \tau)$ za koju vrijedi $|Wf(2^j, \tau)| < |Wf(2^j, \tau_0)|$ kada τ nalazi lijevo ili desno u okolišu točke τ_0 . Da bi se pronašao prolazak kroz nulu prvo se upotrebom **pragova** (*thresholds*) mora detektirati navedeni par modula maksimuma. Prolazak kroz nulu odgovara ostrim i brzim promjenama u signalu [53, 60, 66-68, 82, 110].

Većina energije u spektru QRS kompleks leži između 3 Hz i 40 Hz. Granične frekvencije ekvivalentnog valićnog filtarskog sloga pokazuju da se najveća dio spektralne energije nalazi između skala 2^6 i 2^3 . Zato detekcija započinje sa skalom 2^6 gdje se nalazi najveći energetska udio QRS kompleksa. Nakon toga se detekcija nastavlja na nižoj skali 2^5 , ali samo u uskom okolišu u kojem se očekuje pojava ekstrema. Detekcija se analogno nastavlja na niže skale do najniže skale 2^1 . Kada se ekstrem detektira i na najnižoj skali, detektirana točka se upotrebljava kao anotacija. Anotacije ekstrema na najnižim skalama najpreciznije određuju položaj točke na elektrokardiogramu [53, 60, 66-68, 82, 110].

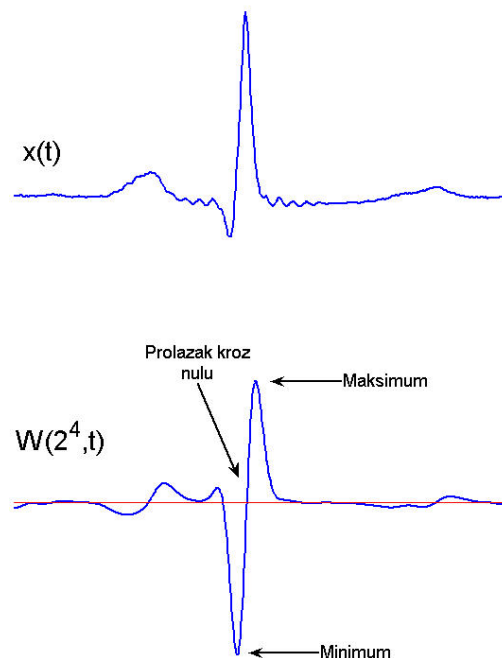
Energijski udio artefakata nastalih pomicanjem elektroda što se očituje kao fluktuacija nulte linije elektrokardiograma najuočljivije su iznad skale 2^6 , tako da ne utječu na detekciju QRS kompleksa.

QRS kompleks odgovara modulima maksimuma sa suprotnim predznacima. R zubac se određuje kroz sljedeće korake: (1) Točka koja prijeđe prag Th_j i koja je ekstrem pohranjuje se u varijablu $modmax^j$ koja sadržava poziciju i iznos ekstrema na skali 2^j . Detekcija počinje od najviše skale 2^6 . Ako postoji više ekstrema, odabire se onaj sa najvećim iznosom valićnog koeficijenta. (2) Poznavanjem razlike grupnog kašnjenja između skala, u susjedstvu na nižoj valićnoj skali od prethodne pokušava se naći isti prethodno detektirani ekstrem. Ekstrem se pohranjuje u varijablu $modmax^j$ prema skali kojoj odgovara, do najniže skale 2^1 [53, 60, 66-68, 82, 110].

Način detekcije koji započinje višom, najgrubljom skalom te se pomiče prema nižim, finijim skalama smanjuje utjecaj artefakata i šuma viših frekvencija koji su prisutni na nižim skalama. Više, grublje skale imaju manji broj ekstrema pa pretraživanjem nižih skala samo u ograničenom susjedstvu umanjuje problem odabira ekstrema koji odgovara R zupcu.

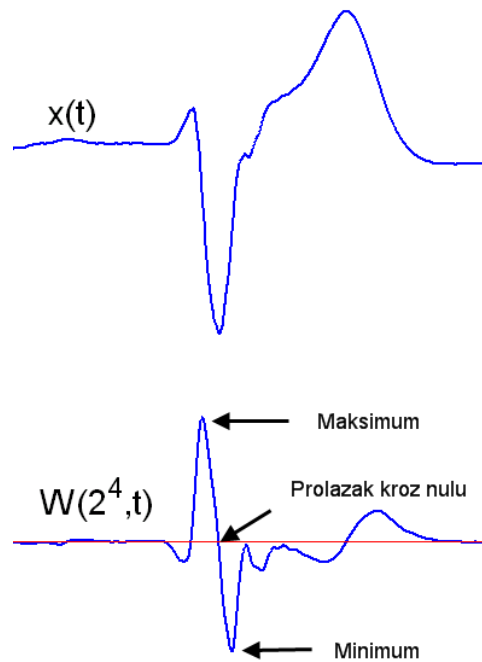
Nakon detekcije para modula maksimuma, prije traženja prolaska kroz nulu potrebno je provjeriti da li par zadovoljava neke **vremenske kriterije**. Fiziološki je poznato da normalni QRS kompleks najduže može trajati 150ms, no udaljenost modula maksimuma nešto je kraća jer oni označavaju udaljenost točke najbržeg porasta i najbržeg pada R zupca. Odabrani je interval od maksimalnih 120ms i minimalnih 10ms u kojem se mora nalaziti par modula maksimuma.

Nakon selekcije para koji zadovoljava vremenski kriterij prolazak kroz nulu lako se određuje pretraživanjem intervala od negativnog minimuma do pozitivnog maksimuma. Taj programski odsječak ponavlja se za sve skale na kojima je detektiran par modula maksimuma koji zadovoljavaju vremenski kriterij. Prolazak kroz nulu na najnižoj, najfinijoj skali 2^1 koristi se kao anotacija na elektrokardiogramu.



Slika 3-8. Elektrokardiogram i njegova valična transformacija na 2^4 skali. Par negativni minimum – pozitivni maksimum odgovaraju brzim promjenama u signalu, odnosno točkama najbržeg porasta i najbržeg pada R vala. Prolazak kroz nulu odgovara samom R zupcu.

U slučaju pojave **ekstrasistole** moguće ju je razlikovati od pojave normalnog QRS kompleksa jer pozitivni maksimum prethodi negativnom minimumu. Kako je i kod nekih drugih morfologijama u elektrokardiogramu moguće da pozitivni maksimum prethodi negativnom minimumu navedeni kriterij nije dovoljan za klasifikaciju ekstrasistola, ali omogućava kvalitetno izdvajanje samo sinusnog ritma.



Slika 3-9. Pojava ekstrasistole u elektrokardiogramu.

U slučaju pojave više modula maksimuma moguće je odabrati samo jednog, a drugi postaje suvišan. U slučaju pojave dva negativna minimuma MIN1 i MIN2 u blizini pozitivna maksimuma, sa apsolutnim vrijednostima koeficijenata A_1 i A_2 te udaljenostima od maksimuma L_1 i L_2 , pravilo za odluku kojeg treba odbaciti glasi: 1) ako je $A_1/L_1 > 1.2 A_2/L_2$ tada je MIN2 višak i obrnuto, 2) ako je $A_2/L_2 > 1.2 A_1/L_1$ tada je MIN1 suvišan. U slučaju da se MIN1 i MIN2 nalaze na istoj strani, onaj udaljeniji od maksimuma je suvišan pa makar imao veću amplitudu [53, 60, 66-68, 82, 110]. Slična procedura se upotrebljava i u slučaju postojanja jednog negativnog minimuma i dva pozitivna maksimuma.

3.5.2 Promjenjivi pragovi

Za detekciju para modula maksimuma koriste se pragovi Th_j koji su promjenjivi. Pragovi se prilagođavaju signalu. Za izračun korekcije pragova koristi se parametar A_j^{m+1} koji predstavlja estimaciju modula maksimuma idućeg QRS kompleksa. Ako je detektirani modul maksimum dva puta veći od trenutne vrijednosti parametra $\left|Wf(2^j, modmax_j)\right| \geq 2A_j^m$ vrši se korekcija estimacije parametra na sljedeći način:

$$A_j^{m+1} = \left(\frac{7}{8}\right)A_j^m + \left(\frac{1}{8}\right)\left|Wf(2^j, modmax_j)\right| \quad (3.13)$$

u suprotnome parametar ostaje nepromijenjen:

$$A_j^{m+1} = A_j^m . \quad (3.14)$$

Dobivena vrijednost parametra A_j^m koristi se za proračun **promjenjiva praga** (*adaptive threshold*) koji se nalazi na 30% njezine vrijednosti:

$$Th_j = 0.3 A_j^{m+1} \quad (3.15)$$

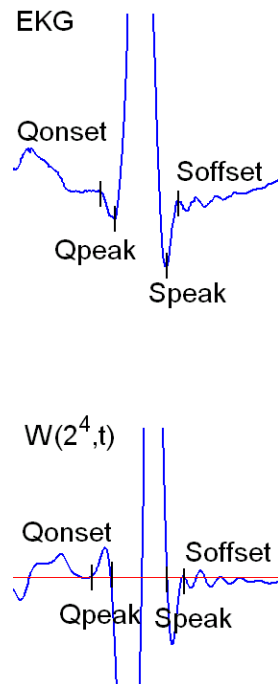
Da bi se unaprijedila točnost detekcije koristi se činjenica da se nakon QRS kompleksa minimalno 200ms zbog refraktarnog perioda ne može pojaviti novi QRS kompleks. U tome intervalu se ne pretražuje signal i ne pokušava se pronaći novi QRS kompleks [53, 60, 66-68, 82, 110].

Nakon detekcije R zupca, detektiraju se početak (*onset*) i završetak (*offset*) QRS kompleksa. Početak QRS kompleksa odgovara početku Q vala. Ako Q val ne postoji onda je to početak R vala. Završetak QRS kompleksa odgovara završetku S vala. Ako S vala nema onda je to završetak R vala.

Q i S valovi imaju male amplitude i najveći spektralni udio imaju na višim frekvencijama. Pronalaze se uglavnom na nižim, finijim valičnim skalama, tako da pretraga započinje skalom 2^4 prema niže.

Početak QRS kompleksa odgovara početku Q vala. Q val na valičnim skalama čini prvi pozitivni lokalni maksimum koji prethodi negativnom minimumu R zupca. Prvi prolazak kroz nulu tog vala na valičnim skalama odgovara zupcu Q vala (*Qpeak*), dok drugi prolazak kroz nulu odgovara početku Q vala (*Qpeak*).

Kraj QRS kompleksa odgovara kraju S vala. S val na valičnim skalama čini prvi negativni lokalni minimum koji slijedi nakon pozitivnog maksimuma R zupca. Prvi prolazak kroz nulu tog vala na valičnim skalama odgovara zupcu S vala (*Speak*), dok drugi prolazak kroz nulu odgovara kraju S vala (*Soffset*).



Slika 3-10. Detekcija početka (*onset*) i završetka (*offset*) QRS kompleksa. QRS kompleksa traje od točke *Qonset* do točke *Soffset*

3.5.3 Detekcija P vala

Detekcija T i P valova vrlo je slična. Spektralno se nalaze u području od 0.5 Hz do 10 Hz. U tome području se nalaze i artefakti nastali fluktuacijom nulte linije te artefakti nastali pomicanjem kojih najviše ima od 0.5 Hz do 7 Hz [53, 60, 66-68, 82, 110].

Detekcija započinje skalom 2^5 u vremenskom prozoru od 200ms koji prethodi početku QRS kompleksa odnosno početku Q vala (*Qonset*). P val čini par modula maksimuma suprotnih predznaka, slično R valu. Početak i kraj P vala odgovara početku i kraju tog para.

Vrh P vala pronalazi se kao točka prolaska kroz nulu između para negativnog minimuma i pozitivnog maksimuma.

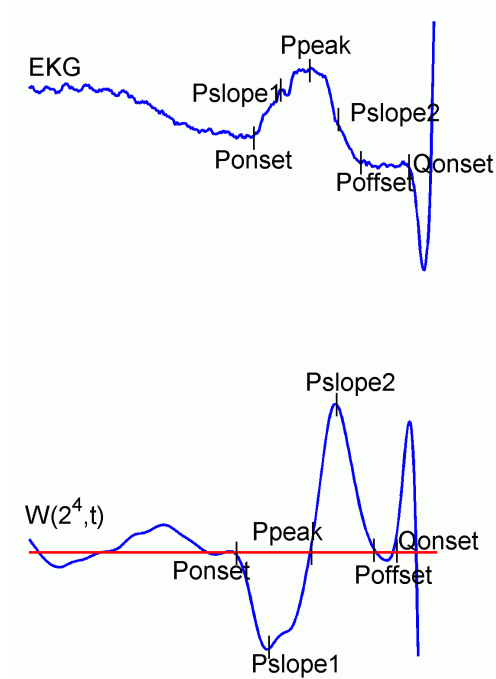
Početak P vala odgovara prvoj točki prolaska kroz nulu lijevo od negativnog minimuma. Ponekad je takvu točku teško pronaći pa se detektira prolazak kroz prag čiji je iznos 5% amplitude negativnog minimuma.

Kraj P vala odgovara prvoj točki prolaska kroz nulu desno od pozitivnog maksimuma. I tu točku ponekad je teško pronaći jer uopće ne prolazi kroz nulu već joj se samo vrlo približi, zato se također koristi prag čiji je iznos 5% amplitude pozitivnog maksimuma.

Detekcija T vala i njegovih karakterističnih točaka slična je detekciji P vala s tom razlikom da ga se pretražuje u vremenskom prozoru koji slijedi poslije kraja QRS kompleksa, odnosno završetka S vala.

Detekcije P vala završava pronalaženje karakterističnih točaka, odnosno njegovih: početka (*Ponset*), vrha (*Ppeak*) i kraja (*Poffset*), te točke najbržeg porasta signala (*Pslope1*) i točke najbržeg opadanja signala (*Pslope2*) na svim skalama valićne dekompozicije. Detektirane točke koriste se za izračun različitih parametara P vala čiji se vremenski trendovi kasnije prezentiraju.

Detektor P vala u svome programskom toku prvo pronalazi karakteristične točke na 5. valićnoj skali jer je unutar njezina pojasnog propusta P val najuočljiviji. Nakon uspješne detekcije algoritam detektira istu točku, na nižoj valićnoj skali, ali samo u njezinom bliskom susjedstvu, gdje se očekuje pojavljivanje tražene točke. Procedura se završava kada su sve točke pronađene na svim skalama i na 1. valićnoj skali. Točka koja je detektirana na najnižoj skali koristi se kao anotacija u EKG signalu.

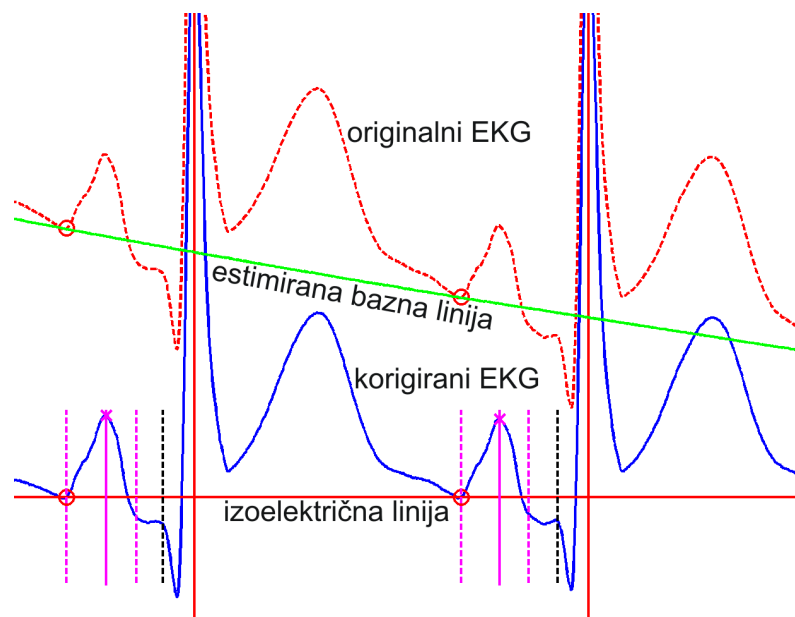


Slika 3-11. Segment P vala elektrokardiograma i odgovarajuća 4. skala dijadske valićne transformacije sa 5 anotiranih karakterističnih točaka. Markirane točke na EKG signalu odgovaraju markiranim točkama transformiranog signala.

3.5.4 Detekcija pomaka nulte linije

Važan aspekt obrade EKG-a je identifikacija pomaka **nulte linije** (izoelektričke, bazne, referentne linije) EKG-a i naknadna korekcija njezinog pomaka (drfta), što predstavlja nužan uvjet za točno i precizno mjerenje amplitude

bilo kojeg dijela EKG-a (npr. razina PQ spojnice, amplituda P vala itd.). Estimacija i korekcija načinjena je korištenjem **kubne krivuljarne (splajn) interpolacije** (*cubic spline baseline interpolation*) slijedno, kroz točke početka P vala (*Ponset*). Početak P vala predstavlja najbolju točku za kubnu krivuljarnu (splajn) interpolaciju jer predstavlja najstabilniju, električki najneaktivniju točku u čitavom elektrokardiogramu (Slika 3-12) [49].



Slika 3-12. Primjer estimacije i korekcije nulte linije. Originalni EKG signal (crvena, crtkana linija), estimirani nulta ili bazna linija (zeleno, puna linija), korigirani EKG signal (plavo, puna linija), izoelektrična linija nakon korekcije (crvena, puna linija).

Nakon estimacije bazne linije, dobivenu estimiranu baznu liniju potrebno je oduzeti od originalnog elektrokardiograma (koji sadrži drift bazne linije), nakon čega se dobiva korigirani elektrokardiogram (bez drifta bazne linije) sa točno definiranom **izoelektričkom linijom**, koja postaje referentna (nulta) linija za bilo koje amplitudno mjerenje (Slika 3-12).

3.6 Verifikacija rada detektora

Verifikacija rada detektora bitan je dio u razvoju algoritama obrade bioelektričkih signala. Verifikacija se zahtjeva prije nego što se algoritam implementira u kliničkom okruženju. Kod evaluacije algoritma za detekciju otkucaja srca problem je jednostavan jer nakon manualne obrade signala od strane liječnika uspoređuje slaganje sa automatskom obradom algoritma za detekciju. Mnogo je teže evaluirati rad algoritma koji računa set parametara koji točno diskriminiraju signale

dobivene od grupe zdravih subjekata i signale dobivene od grupe subjekata koji pate od određene bolesti.

Procjena rada algoritma se izvodi u terminu sposobnosti točne diskriminacije između dvije grupe. Najčešće korištene mjere u verifikaciji rada detektora su: **osjetljivost** (*sensitivity*) i **pozitivna prediktivnost** (*positive predictivity*).

Tablica 3-4. Definicije mjera u verifikaciji rada detektora

Mjera	Definicija
osjetljivost	$\frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FN}}$
pozitivna prediktivnost	$\frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FP}}$

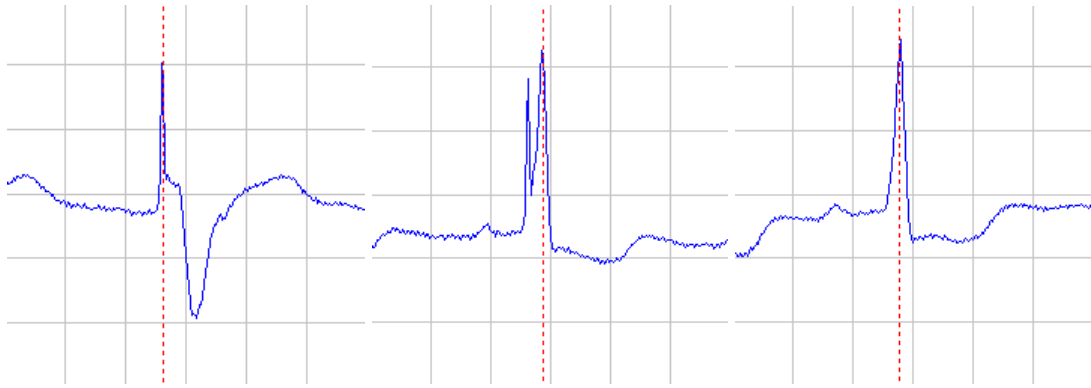
N_{TP} = broj točno detektiranih (*true positive*)

N_{FP} = broj pogrešno detektiranih (*false positive*)

N_{FN} = broj propuštenih detekcija (*false negative*)

Najčešće korištena baza signala za verifikaciju rada algoritma za detekciju i obradu elektrokardiograma je **MIT/BIH baza aritmija**. Tablica 3-5 su prikazane radne značajke algoritma na različitim zapisima baze.

Zapis 104 sadrži velik broj pogrešnih i propuštenih detekcija. Odabir prekordijalnih odvoda V2 i V5 jedan je od razloga, no najznačajniji je vrlo česta promjena morfologije elektrokardiograma što uzrokuje teško prilagođavanje adaptivnih pragova signalu. Snimani pacijent imao je ugrađeni srčani elektrostimulator te je velik broj otkucaja stimuliran ili objedinjen sa R zupcem. Morfologija stimuliranih, objedinjenih i normalnih otkucaja potpuno je različita.



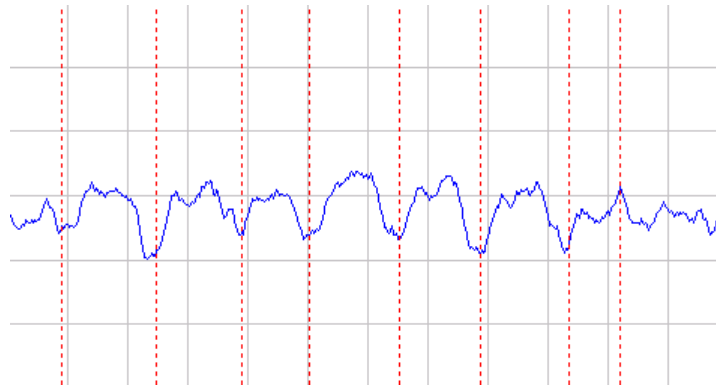
Slika 3-13. Zapis 104, sniman prekordijalnim V5 odvodom, sa neprestanom promjenom u morfologije signala uzrokovane ugrađenim srčanim elektrostimulatorom.

Zapis 108 sniman je na II odvodu. Zbog patologije srca i neuobičajenog položaja srčanog vektora ima izrazito velik P val i S zubac, dok je R zubac jedva izražen. U signalu takvog oblika teško je detektirati R zubac nedovoljno izražene amplitude.



Slika 3-14. Zapis 108, sniman II odvodom, sa izrazito niskom amplitudom R zupca.

Zapis 207 sniman je II odvodom. Pacijent ima više epizoda fibrilacije ventrikula, koje je bilo teško pravilno i jednoznačno anotirati jer QRS kompleks ne postoji te ne postoji niti definicija što bi trebalo biti detektirano prilikom pojave fibrilacije ventrikula. Referentne anotacije se ne poklapaju sa testnim što prividno povećava broj lažnih i propuštenih detekcija.



Slika 3-15. Zapis 207 sniman II odvodom, sadrži više epizoda fibrilacije ventrikula.

Tablica 3-5. Radne značajke algoritma za detekciju i obradu elektrokardiograma načinjeni na MIT/BIH bazi digitaliziranih potencijala srca.

Zapis	Ukupno otkucaja	FP (pogrešna detekcija)	FN (propuštena detekcija)	Pogrešne detekcije FP+FN	Pogrešne detekcije %
100	2273	0	0	0	0
101	1863	2	1	3	0,1610
102	2187	0	0	0	0
103	2084	0	0	0	0
104	2211	27	58	85	3,8444
105	2567	31	20	51	1,9868
106	2027	2	25	27	1,3320
107	2137	0	5	5	0,2340
108	1760	43	50	93	5,2841
109	2530	2	2	4	0,1581
111	2124	3	1	4	0,1883
112	2539	1	0	1	0,0393
113	1789	6	2	8	0,4471
114	1873	7	1	8	0,4271
115	1953	0	0	0	0
116	2412	0	1	1	0,0393
117	1535	2	0	2	0,1302
118	2275	1	0	1	0,0438
119	1987	1	0	1	0,0503
121	1863	0	2	2	0,1073
122	2476	0	0	0	0
123	1518	0	3	3	0,1976
124	1609	10	6	16	0,9944
200	2599	3	2	5	0,1923
201	1854	1	1	2	0,1078
202	2136	16	3	19	0,8979

203	2973	15	34	49	1,6482
205	2645	11	3	14	0,5293
207	2332	10	49	59	2,5300
208	2951	21	15	36	1,2199
209	3005	1	0	1	0,0332
210	2650	14	5	19	0,7169
212	2748	0	0	0	0
213	3251	2	1	3	0,0922
214	2260	12	2	14	0,6194
215	3362	1	0	1	0,0297
217	2208	7	7	14	0,6340
219	2154	0	0	0	0
220	2048	0	0	0	0
221	2427	0	1	1	0,0412
222	2483	1	4	5	0,2013
223	2589	24	0	24	0,9270
228	2053	19	17	36	1,7535
230	2256	0	0	0	0
231	1571	0	0	0	0
232	1779	5	0	5	0,2810
233	3079	0	4	4	0,1299
234	2753	0	1	1	0,0363
	109758	301	326	626	0,5713

Tablica 3-6. Verifikacija rada detektora.

Mjera	Definicija	Vrijednost [%]
osjetljivost	$\frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FN}}$	99,703
pozitivna prediktivnost	$\frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FP}}$	99,726

Verifikacija rada detektora provedena je nad svim signalima koje sadrži MIT-BIH baza signala. Radne značajke detektora mjerene sa osjetljivošću od 99,703% i sa pozitivnom prediktivnošću od 99,726% vrlo su visoke.

3.7 Detekcija fibrilacije atrijske

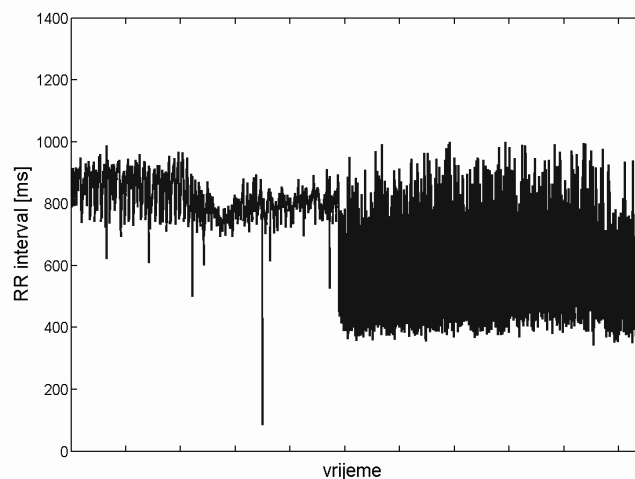
Kontinuirano praćenje elektrokardiograma omogućuje i automatsku detekciju fibrilacije atrijske te točno određivanje trenutka njezina nastanka, kao i trenutka njezina završetka u slučaju paroksizmalne fibrilacije atrijske. Intrakardijalno snimanje elektrokardiograma atrijske kvalitetno izdvaja atrijsku aktivnost i omogućuje jednostavnu detekciju pojave atrijske fibrilacije, no nije pogodno za ambulantnu

primjenu. Dobri rezultati detekcije atrijske fibrilacije ostvaruju se ukoliko se snima ezofagijski elektrokardiogram, s obzirom na anatomsku blizinu jednjaka i lijevog atrija. Najviše pažnje posvećeno je automatskoj detekciji atrijske fibrilacije u površinskom elektrokardiogramu.

Postoji nekoliko pokušaja realizacije učinkovite metode za automatsko prepoznavanje atrijske fibrilacije u obradi dugotrajnih Holter elektrokardiogramskih zapisa. Većina se temelji na analizi varijabilnosti RR intervala računajući funkciju spektralne gustoće snage, a neke koriste i neuronske mreže primijenjene na zapis RR intervala. Prepoznavanje atrijske fibrilacije i dalje je problem i predložene metode zahtijevaju poboljšanja jer u dosad objavljenim radovima osjetljivost se kreće u rasponu od 82,4% do 96,6%, a specifičnost od 92% do 92,3% [31, 72].

Metodu valične dekompozicije signala moguće je u stvarnom vremenu primijeniti na zapis RR intervala, na sličan način kako se koristi i u analizi elektrokardiograma. Valičnom dekompozicijom zapisa o trajanju RR intervala moguće je precizno lokalizirati trenutak pojave visoke varijabilnosti trajanja, ali i njen eventualni završetak. Sama valična dekompozicija nije dovoljna za klasifikaciju pojave atrijske fibrilacije već se koristi samo za lokalizaciju njezina početka i eventualnog kraja.

Visoka varijabilnost u trajanju RR intervala, ako nije izazvana pogrešnom detekcijom ili ektopičnim otkucajima, povezana je s pojavom fibrilacije atrija.

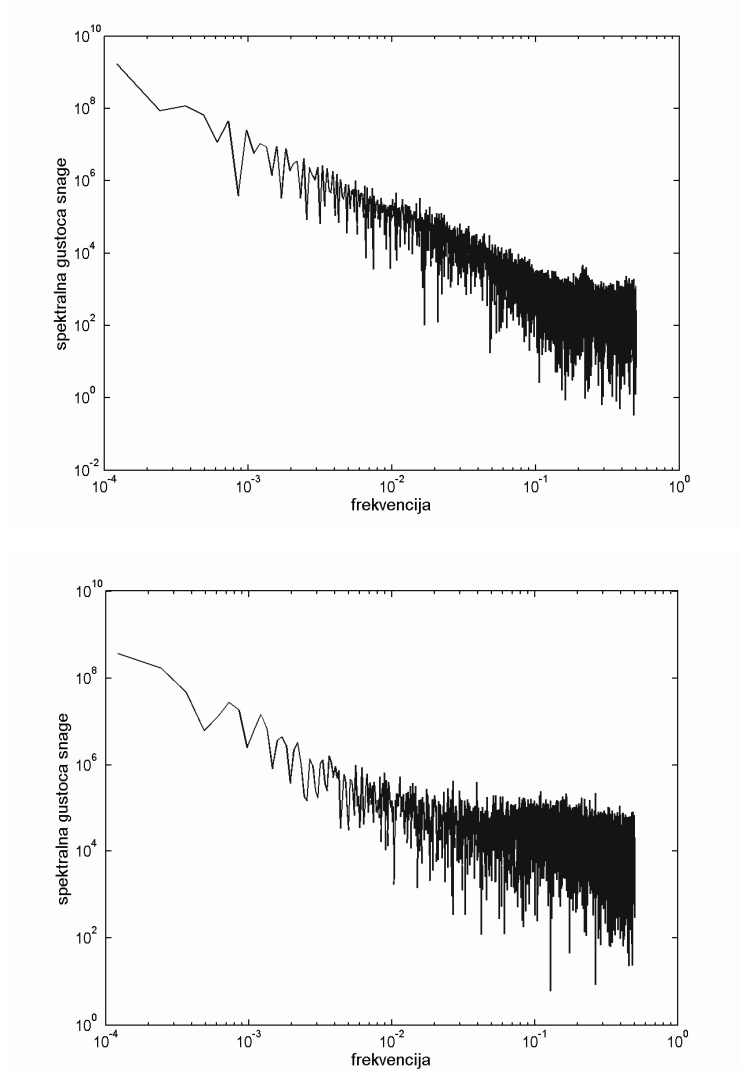


Slika 3-16. Varijabilnost RR intervala nakon pojave kronične atrijske fibrilacije (Pacijent 10). Slikom je prikazan vremenski odsječak trajanja 2 sata. Valična dekompozicijom RR intervala ovakvog oblika moguće je odrediti točan početak fibrilacije ali i njezin eventualni završetak.

Automatsku detekciju atrijske fibrilacije provodili smo na zapisima elektrokardiograma trajanja jednog sata. Izračunata je spektralna gustoća snage na zapisu trajanja RR intervala. Promatrana spektralna gustoća snage u logaritamsko-

logaritamskom mjerilu za normalni sinusni ritam ima trend linearnog opadanja sa koeficijentom $1/f^\beta$. U slučaju pojave fibrilacije atrijske spektralna gustoća snage ima dva različita nagiba: jedan unutar višeg frekvencijskog pojasa (10^{-2} - 10^{-1} Hz) i drugi unutar nižeg frekvencijskog pojasa (10^{-4} - 10^{-3} Hz). Nagib krivulje spektralne gustoće snage na višim frekvencijama je manji ($\beta \approx 0$) od nagiba krivulje koja se zapaža pri normalnom sinusnom ritmu ($\beta \approx 1$).

Spektralna gustoća snage varijabilnosti srčane frekvencije (Pacijent 10) prikazana je Slikom Slika 3-17 gdje se zapažaju dva različita nagiba krivulje spektralne gustoće snage na nižim frekvencijama (10^{-4} - 10^{-3} Hz) te na višim frekvencijama (10^{-2} - 10^{-1} Hz) unutar sata u kojem pacijent počinje razvijati fibrilaciju atrijske.



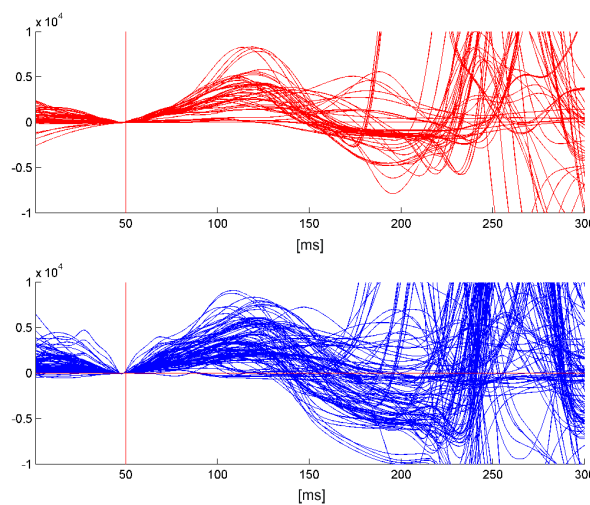
Slika 3-17. Spektralna gustoća snage varijabilnosti srčane frekvencije (Pacijent 10). Spektralna gustoća je računata korištenjem Fourierove transformacije i crtana je u logaritamsko-logaritamskom mjerilu. Gornja slika odnosi se na sat prije razvoja atrijske fibrilacije dok je Pacijent 10 još imao sinusni ritam. Donja slika odnosi se na sat u kojem pacijent počinje razvijati atrijsku fibrilaciju.

Standardne metode estimacije spektra snage primjenjive su na signalima koji su uniformno uzorkovani za razliku od zapisa trajanja RR intervala. Ako zapis trajanja RR intervala sadrži propuštene detekcije ili netočne RR intervale uzrokovane smetnjama ili ektopičnim otkucajima, estimacija spektralne gustoće može biti netočna. Zbog toga se prije estimacije spektralne gustoće snage provodi programsko izbacivanje RR intervala koji najvjerojatnije predstavljaju pogrešku nastalu uslijed djelovanja ektopičnih otkucaja, pogrešne ili propuštene detekcije. Razvijene su metode estimacije gustoće spektra koje se direktno primjenjuju na zapise uzorkovane nejednakim periodima otipkavanja poput Lombvog periodograma, no karakterizira

ih visoka računalna kompleksnost te nisu primijenjene u obradi elektrokardiograma u stvarnome vremenu.

3.8 Analiza glavnih osi elektrokardiograma

Analiza glavnih osi elektrokardiograma korištena je u pokušaju pronalaženja morfologije P vala koja je karakteristična za AF grupu, odnosno za SR grupu (Slika 3-18). Višedimenzionalni signal predstavljali su detektirani P valovi koji su poredani prema referentnoj liniji početka P vala, nakon čega je provedena dekompozicija takvog višedimenzionalnog signala.



Slika 3-18. Prva glavna os (*principle component*) u prvom satu trajanja 300 ms za 15 minutne segmente EKG-a za pacijente AF grupe (crveno) i za pacijente SR grupe (plavo). Kao referentna točka korišten je početak P vala (crvena linija), a glavna os je obuhvaćala segment signala 50 ms prije i 250 ms poslije početka P vala.

Općenito, metode **slijepe separacije signala** (*blind source separation*) provode filtriranje i/ili separaciju signala bez ili sa vrlo malo prethodnog, a priori znanja o rasporedu spektralnih komponenata u signalu. Metode slijepe separacije signala temelje se na statističkoj analizi signala kako bi se "otkrila" nova funkcija baze promatranog signala, odnosno skup osi (vektora) na koje će se transformacijom signal projicirati.

Navedenij metodi transformacije signala pripadaju: **metoda analize glavnih osi** (*principal component analysis - PCA*) i **metoda analize nezavisnih komponenata** (*independent component analysis - ICA*).

Objektive metode PCA i ICA nastoje pronaći nezavisni skup vektora (osi) na koje će transformirati signal, ali za razliku od klasičnih linearnih transformacija, vektori baze nisu fiksni već se izvode iz samih podataka.

Glavni cilj PCA metode je "dekorelirati" komponente signala na način da se korelirane komponente signala projiciraju na novih skup ortogonalni osi (svojstvenih vektora), koje se još nazivaju **glavne osi ili komponente** (*principal components*). Nakon projekcije korelirane komponente signala postaju nekorelirane, no ako nemaju gaussovu razdiobu nisu nužno i nezavisne, te ih je teško smisleno interpretirati jer i dalje predstavljaju linearnu kombinaciju nepoznatih nezavisnih komponenti signala. PCA metodu je pogodno upotrebljavati za smanjenje dimenzionalnosti podataka.

Kod ICA metode projekcijske osi nisu nužno ortogonalane, ali su projekcije signala statistički nezavisne, te negaussove razdiobe čime je moguće dobiti suvisliji prikaz podataka pogodan za kvalitetniju i smislenu interpretaciju signala.

Metoda analize glavnih osi (PCA) poznata je još pod nazivom: **singularna dekompozicija** (*singular value decomposition - SVD*), **Hotelling** transformacija (nazvana po Harold Hotellingu) te **Karhunen – Loève** transformacija (KLT, nazvana po Kari Karhunen-u i Michel Loèveu). [18]

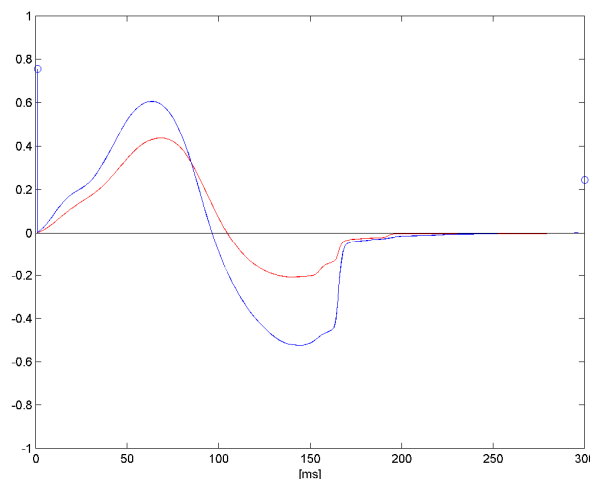
Višedimenzionalni signal predstavljen je matricom \mathbf{X} dimenzije $N \times M$ koja je predstavljala M detektiranih P valova, u vremenskom prozoru dužine zapisa N koji je u našem slučaju iznosio 300 ms. Glavne osi ili komponente višedimenzionalnog signala izračunavale su se korištenjem **singularne dekompozicije**, koja izvodi dekompoziciju signala \mathbf{X} na ortogonalnu matricu \mathbf{U} , dijagonalnu matricu \mathbf{S} i drugu ortogonalnu matricu \mathbf{V} .

Moguće je provesti dekompoziciju oblika: $\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}^T$, gdje je \mathbf{S} dijagonalna matrica singularnih vrijednosti s_i , dimenzije čiji su elementi dijagonale $s_i = \sqrt{\lambda_i}$ poredani u silaznom redosljedju, a predstavljaju korijen od svojstvenih vrijednosti (*eigenvalue*) λ_i kovarijancijske matrice $\mathbf{C} = \mathbf{X}^T\mathbf{X}$. Prikaz navedenih svojstvenih vrijednosti u silaznom redosljedju ($\lambda_1 > \lambda_2 > \dots > \lambda_M$) naziva se **spektar singularnih vrijednosti** (*singular spectrum, eigenspectrum*). Zbroj svojstvenih vrijednosti odgovara ukupnoj varijanci signala, a time je moguće odrediti za svaku glavnu os koliki postotak ukupne varijance predstavlja. Što je manji iznos svojstvene vrijednosti, to je manja energija signala projicirana na svojstveni vektor, što se često može povezati sa smetnjama u signalu. Matrica \mathbf{V} dimenzije $M \times M$ sadrži u stupcima svojstvene vektore matrice \mathbf{C} i čini bazu koja razapinje M – dimenzionalni vektorski prostor (glavne osi). Matrica \mathbf{U} dimenzija $N \times N$ također čini ortogonalnu bazu i razapinje N – dimenzionalni vektorski prostor.

Nakon određivanja glavnih osi \mathbf{V} provodi se projekcija originalnog signala \mathbf{X} u novi vektorski prostor razapet glavnim osima. Projekcija se dobiva kao: $\mathbf{Z} = \mathbf{U}^T\mathbf{X} = \mathbf{S}\mathbf{V}^T$. Na taj način moguće je otkriti karakteristične morfologije u elektrokardiogramu, što je u ovom radu učinjeno konkretno za P val (Slika 3-18).

Osim određivanja karakterističnih morfologiju u signalu, nakon provedene singularne dekompozicije signala \mathbf{X} moguće je zadržati samo npr. p najznačajnijih (signifikantnih) svojstvenih vektora, čime se može provesti djelomična ili parcijalna singularna rekonstrukcija elektrokardiograma: $\mathbf{Y} = \mathbf{U}\mathbf{S}_p\mathbf{V}^T$, gdje matrica \mathbf{Y} dimenzije $N \times M$ i predstavlja elektrokardiogram separiran od smetnje (filtriranje signala). Kako postoji inverz matrice svojstvenih vektora \mathbf{S} , korištenjem svih glavnih osi moguće je provesti rekonstrukciju signala bez gubitaka iz dobivene projekcije \mathbf{U} jednostavnim množenjem matrica \mathbf{USV}^T . U slučaju djelomične rekonstrukcije, inverz matrice \mathbf{S}_p ne postoji, te transformacija provodi filtriranje, te je dio informacija izgubljen, jer je matrica \mathbf{S}_p singularna.

Važno je napomenuti da se svojstveni vektori mijenjaju s vremenom jer se temelje na morfologiji EKG-a koja je također promjenjiva s vremenom. Također patološki otkucaji i odabir odvoda utječe na traženu funkciju baze. Uobičajeno je izvesti "globalnu" bazu vektora (*global set of principal eigenvectors, KL basis function*) koja se dobiva singularnom dekompozicijom reprezentativnog uzorka otkucaja. Nakon toga se provodi projiciranje svakog novog otkucaja srca na dobiveni "globalni" prostor baznih vektora, čime se za artefakte i patološke otkucaje dobivaju nepravilni iznosi svojstvenih vrijednosti čime je moguće provoditi i **klasifikaciju otkucaja** (kao normalnih, odnosno patoloških ili artefakata). [18]



Slika 3-19. Glavne osi dobivene singularnom dekompozicijom P valova svih pacijenata, u prvom satu nakon operacije, podijeljene prema grupama: AF grupa (crveno), SR grupa (plavo). Svojstvene vrijednosti (*eigenvalues*) za prve dvije osi ili komponenti označene su plavim kružićem. Što je relativna svojstvena vrijednost prve komponente veća, znači da je veći broj P valova s njom u korelaciji.

Traženje glavnih osi ili komponenti P vala zahtjeva isključivanje dijelova signala koji sadrže R zubac, što je u ovome radu učinjeno traženjem početka QRS kompleksa (Q vala), te se promatra samo vremenski prozor trajanja 300 ms od početkom P vala (*Ponset*), dok se ostatak prozora nakon početka Q vala (*Qonset*) popunjen nulama. Slika 3-19 pokazuje prvu glavnu os ili komponentu samo P vala s kojom je najviše P valova u korelaciji. Što je relativna svojstvena vrijednost (*eigenvalue*) prve komponente veća, znači da je veći broj P valova s njom u korelaciji. A ako je druga komponenta vrlo mala, to bi značilo da se morfologija P vala malo mijenja.

U ovom radu provedena je analiza glavnih osi te je uočena velika promjenjivost morfologije P vala, te nije uočena stalna, karakteristična morfologija P vala osobita samo za AF grupu ili za SR grupu.

3.9 Mjereni parametri

Za svaki pojedinačni P vala izračunat je vektor koji se sastojao od 40 različitih mjerenih parametara, a dio njih prikazan je tablicom (Tablica 3-7) i slikama (Slika 3-20 i Slika 3-21). Srednja vrijednost i standardna devijacija računata je za svaki pojedini parametar u vremenskim razmacima od 15 minuta za čitavo trajanje snimanja.

Tablica 3-7. Mjereni parametri.

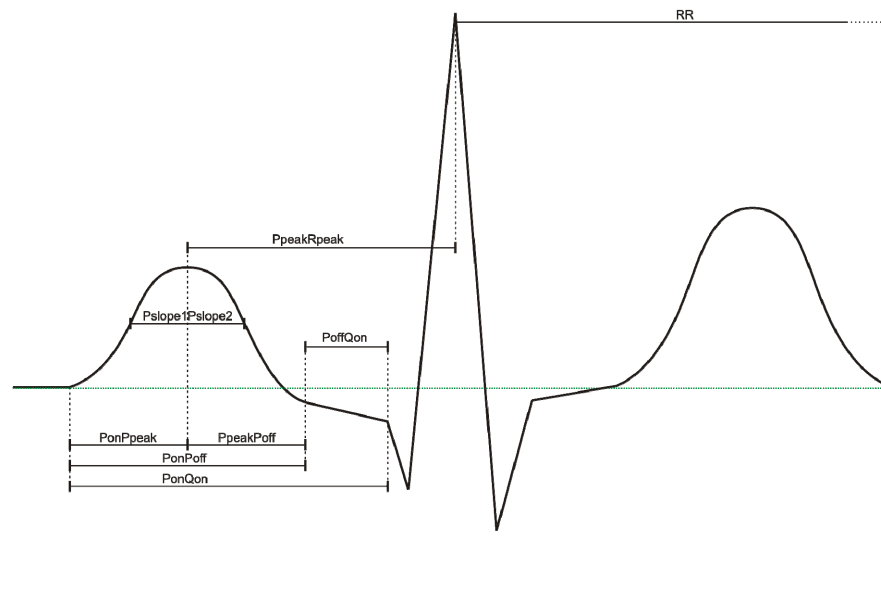
Parametar	Opis
Vremenski parametri:	
<i>PonPoff</i>	Trajanje P vala
<i>PonPpeak</i>	Trajanje 1. polovice P vala
<i>PpeakPoff</i>	Trajanje 2. polovice P vala
<i>PoffQon</i>	Trajanje PQ spojnice
<i>PonQon</i>	Trajanje PQ intervala
<i>PpeakRpeak</i>	Trajanje PR intervala
<i>Pslope1Pslope2</i>	Trajanje Pslope1 – Pslope2 intervala
<i>RR, HR</i>	Trajanje RR intervala i srčana frekvencija
Amplitudni parametri:	
<i>PQlevel</i>	Razina PQ spojnice (segmenta)
<i>Pamp, Ramp</i>	Amplituda P vala i amplituda R zupca
<i>Qonamp</i>	Elevacija točke početka Q vala (Qonset)
<i>Poffamp</i>	Elevacija točke završetka P vala (Poffset)
Amplitudno - vremenski parametri:	
<i>Pslope1</i>	Najveći nagib rastućeg brida P vala
<i>Pslope2</i>	Najveći nagib padajućeg brida P vala
<i>Aonoff</i>	Površina ispod P vala
<i>relPslope1Pslope2</i>	Omjer nagiba rastućeg i padajućeg brida
Valični parametri:	
<i>Wenergy</i>	Energija P vala na 5 različitih valičnih skala
<i>relWenergy</i>	Relativna energija u odnosu na ukupnu
<i>Wentropy</i>	Entropija, mjera disperzije energije
Normalizirani vremenski parametri:	
<i>PonPoff_RR</i>	Trajanje P vala (normirano sa RR)
<i>PonQon_RR</i>	Trajanje PQ intervala (normirano sa RR)
<i>PpeakRpeak_RR</i>	Trajanje PR intervala (normirano sa RR)
Normalizirani amplitudni parametri:	
<i>relPQlevel_Pamp</i>	Razina PQ spojnice (normirano sa Pamp)
<i>relPQlevel_Ramp</i>	Razina PQ spojnice (normirano sa Ramp)
<i>relPamp_Ramp</i>	Relativni odnos amplitude P vala i R zupca

P val odražava sekvencu depolarizacije desnog i lijevog atrija. Na većini odvoda pozitivnog je polariteta, gladak je i monofazne morfologije. Kod zdravih ispitanika amplituda mu je na površinskom elektrokardiogramu ispod 300 μV , a trajanje mu je ispod 120 ms. Spektar P vala nalazi se u području ispod 10-15 Hz, no korištenjem tehnike usrednjavanja P vala moguće je zamijetiti i više spektralne

komponente [53, 60, 66-68, 82, 84, 110]. Fiziološko značenje odabranih mjerenih parametara objašnjeno je u daljnjem tekstu.

3.9.1 Vremenski parametri

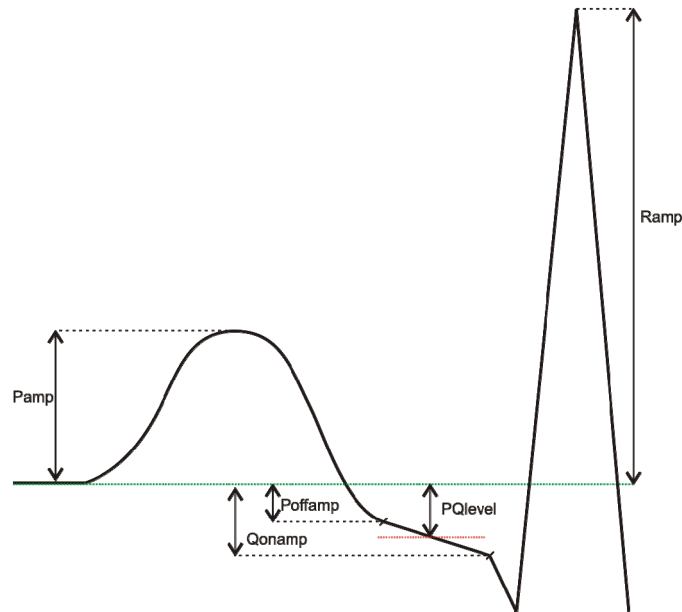
Trajanje P vala ($PonPoff$) vezano je za brzinu propagiranja atrijskih impulsa kroz atrij kao i za veličinu atrija. Trajanje prve i druge polovice P vala ($PonPpeak$, $PpeakPoff$) indicira simetričnost oblika P vala. Trajanje PQ segmenta ($PonQon$) sastoji se dijelom od trajanja atrijske depolarizacije i od vremena kašnjenja AV čvora te traje sve do početka ventrikulske depolarizacije.



Slika 3-20. Vremenski parametri.

3.9.2 Amplitudni parametri

Naponska razina PQ spojnice ($PQlevel$) definirana je kao srednja vrijednost signala u intervalu između kraja P vala ($Poffset$) i početka Q vala ($Qonset$). Razina PQ spojnice povezana je sa aktivnošću atrijske repolarizacije, te sam PQ interval nije električki neaktivan i ne predstavlja izoelektričku liniju EKG-a kako se često tvrdi [49].



Slika 3-21. Amplitudni parametri.

3.9.3 Valićni parametri

Valićna dekompozicija EKG-a može se promatrati kao filtracija signala filtarskom bankom koja se sastoji od pojasnopropusnih filtara (tzv. valićne skale, frekvencijski pojasevi) [1, 60]. Različiti dijelovi spektra sadrže različite dijelove P vala, zbog čega je mjerena energija P vala na različitim valićnim skalama (W_{energy} , E_j), kao i omjer energije svake skale i ukupne energije P vala ($relW_{energy}$, $relE_j$).

Energija E_j na valićnoj skali j računa se kao suma kvadrat valićnih koeficijenata $W_j(k)$ unutar vremenskog intervala od početka P vala $Ponset_j$ do kraja P vala $Pend_j$.

Relativni energijski udio $relE_j$ na valićnoj skali j računa se naknadno kao postotni udio P vala na svakoj pojedinačnoj valićnoj skali u ukupnoj energiji P vala E_{total} .

Entropija ($W_{entropy}$) predstavlja mjeru disperzije P vala na različitim dijelovima spektra.

$$E_j = \sum_{k=Ponset_j}^{Pend_j} |W_j(k)|^2$$

$$E_{total} = \sum_j E_j$$

$$relE_j = \frac{E_j}{E_{total}}$$

$$Wentropy = -\sum_j relE_j \cdot \ln(relE_j)$$

3.9.4 Ostali parametri

Točke najvećeg pozitivnog nagiba rastućeg brida (*Pslope1*) i najvećeg negativnog nagiba padajućeg brida (*Pslope2*) P vala lako se određuju valičnom transformacijom. Nagibi P vala ovise: o brzini propagiranja atrijskih impulsa kroz atrij, o amplitudi P vala i eventualno preuranjenoj repolarizaciji atrija. Udaljenost između te dvije točke (*Pslope1Pslope2*) predstavlja udaljenosti od točke najbržeg porasta P vala do točke najbržeg pada P vala.

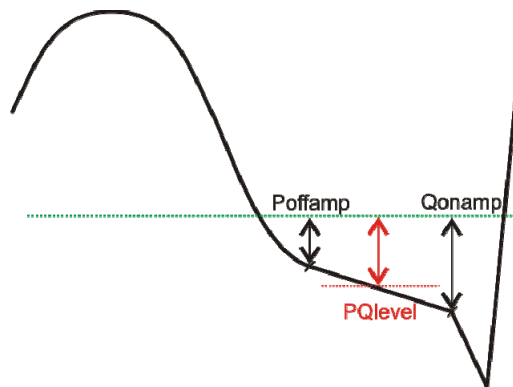
Većina vremenskih parametara u korelaciji je sa trajanjem RR intervala (srčanom frekvencijom), stoga je izvedena njihova normalizacija sa srednjim trajanjem RR intervala u svakoj 15-minutnoj epizodi (*PonPoff_RR*, *PonQon_RR*, *PpeakRpeak_RR*).

Relativan položaj srca prema poziciji elektroda utječe na vrijednost svih mjerenih amplitudnih parametara. Kako bi se kompenzirao ovaj efekt neki mjereni amplitudni parametri normalizirani su sa amplitudom P vala kao i sa amplitudom R vala (*relPQlevel_Pamp*, *relPQlevel_Ramp*, *relPamp_Ramp*).

3.10 Novi parametar u predikciji AF – razina PQ sponice

Kliničko značenje **razine PQ spojnice** (segmenta) nije do sada u potpunosti istraženo. Depresija ili elevacija PQ spojnice karakteristična je kao i klasično mjerena devijacija razine ST spojnice, te je često povezivana sa **akutnim perikarditisom**, što su u svojim pionirskim radovima vezanim uz razinu PQ spojnice prvi pokazali Spodick i autori [91]. Isti autori zaključili su kako su promjene u razini PQ spojnice vjerojatno izazvane oštećenjima u subepikardijalnom dijelu atrija uslijed upalnog procesa izazvanog perikarditisom. Ovu tvrdnju poduprli su činjenicom da je srčani vektor tijekom PQ spojnice bio orijentiran u točno suprotnom smjeru od srednjeg srčanog vektora P vala, te da je pojava analogna pojavi oštećenja subepikardijalnog dijela ventrikula i pomaku orijentacije srčanog vektora tijekom ST spojnice. Autori su također upozorili kako depresija PQ spojnice u njihovim elektrokardiogramima može dovesti do optičke iluzije o elevaciji ST spojnice, ako se

oprezno ne uzme u obzir da baznu (nultu) izoelektričku liniju čine intervali između kraja T vala i početka P vala.



Slika 3-22. Novi parametar u predikciji AF – razina PQ spojnice (PQlevel).

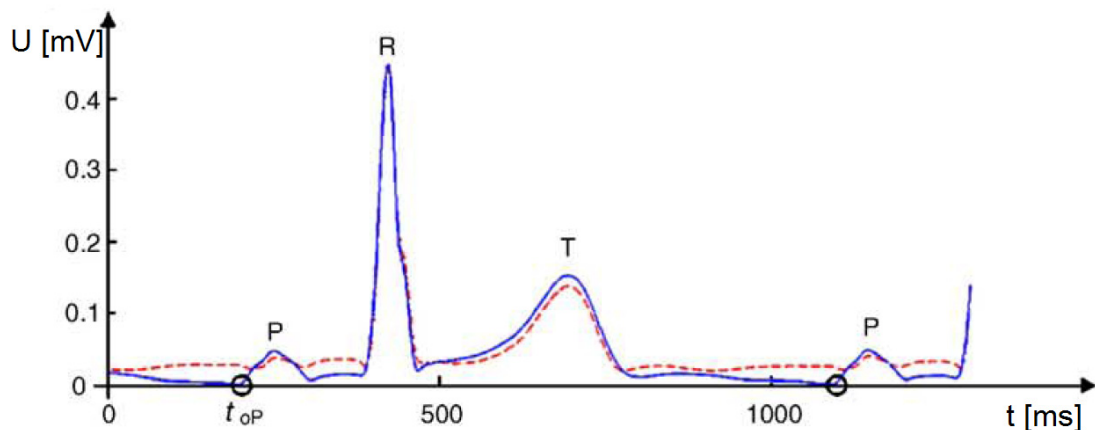
Yoshihiro i autori istražili su kliničku povezanost razine PQ spojnice sa relativno asimptomatskom pojavom izljeva krvi u osrčje (perikardijalna efuzija, tamponada) koja se najčešće dijagnosticira ehokardiografom. Male količine perikardijalne efuzije često se uočavaju u poslijeoperativnom tijeku kao posljedica perikardiotomije. Autori su zaključili kako je depresija PQ segmenta relativno učestao indikator za klinički vrlo asimptomatsku perikardijalnu efuziju, te da je dobar indikator upalnih procesa izazvanih perikarditisom. Autori su na elektrokardiogramima zapisanim na milimetarskom papiru definirali depresiju PQ spojnice kao depresiju veću od 0,5 mm od TP spojnice, koja se predstavljala referentnu baznu (nultu, izoelektričku) liniju. Depresije PQ spojnice je morala zadovoljiti još jedan dodatni kriterij, a to je pojava depresije u standardnim i pojačanim odvodima (u više od dva odvoda: I, II, aVL, aVF) i prekordijalnim odvodima (u više od dva odvoda: V3, V4, V5, V6). U usporedbi sa elevacijom ST spojnice koja se pojavila u 12 % pacijenata sa perikardijalnom efuzijom, depresija PQ spojnice pojavila se u 42 % pacijenata. Isti autori zaključuju kako su generatori depresije PQ spojnice: akutni perikarditis, povećana simpatička stimulacija te preopterećenje lijevog atrija kao posljedice zatajenja lijevog ventrikula. Nadalje isti autori navode i kako depresija PQ segmenta reflektira nepravilnu atrijsku repolarizaciju koja je posljedica upalnih procesa u subepikardijalnom dijelu atrija. [106-107]

Iz medicinske literature [61] poznat je glavni elektrokardiogramski kriterij za dijagnozu atrijskog infarkta, a to je elevacija PQ segmenta u lijevim prekordijalnim odvodima sa proporcionalnom depresijom PQ segmenta u desnim prekordijalnim odvodima, ili pak elevacija PQ spojnice u prekordijalnom V1 odvodu sa recipročnim depresijama PQ spojnice u standardnim odvodima II ili III. [73]

Mjerenjem **površinskih potencijala srca** (*body surface mapping*) sa 64 - kanalnim elektrokardiografskim akvizicijskim sustavom te sa istodobnim mjerenjem ortogonalnih odvoda X, Y i Z vektorelektrokardiograma Ihara i autori [49] uočili su kako PQ interval (segment mjeren od kraja P vala do početka QRS kompleksa) i nije električki neaktivan kako se često smatra, već da se tijekom PQ interval može uočiti aktivnost atrijske repolarizacije pod uvjetom da se ispravno provede estimacija i ispravljanje drifta bazne (nulte) linije. Autori navode i kako se obično i neupitno smatra da se atrijska repolarizacija isključivo podudara sa QRST kompleksom, te da je time i u potpunosti maskirana. Nadalje, autori navode i kako su amplitude atrijska aktivnost mjerene na toraksu reda veličine 100 μV , a tijekom PQ spojnice još i niže, te je nužno posebnu pozornost posvetiti identifikaciji izoelektričke linije elektrokardiograma. Za promatranje električke aktivnosti atrijska Ihara i autori su promatrali **krivulju efektivnog napona** (*root-mean-square curve, RMS curve*) koja

se definira kao efektivni napon svih elektroda zajedno:
$$RMS(t) = \sqrt{\frac{1}{64} \sum_{i=1}^{64} U_i^2(t)},$$

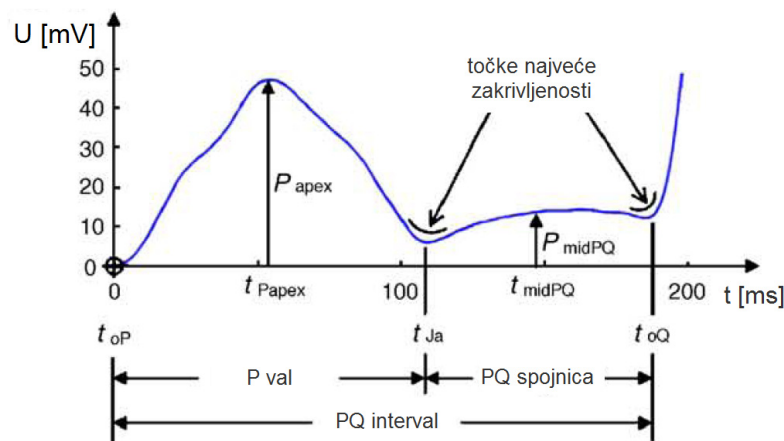
gdje i predstavlja broj mjerene elektrode. Ova funkcija je uvijek pozitivna te omogućava uvid u depolarizaciju i repolarizaciju čitavog srca na način da je neovisna o odabranom odvodu. Primjer krivulje efektivnog napona dobivene 64 – kanalnim elektrokardiografskim sustavom prikazana je slikom (Slika 3-23).



Slika 3-23. Krivulja efektivnog napona dobivena 64 – kanalnim snimanjem površinskih potencijala srca. Crtkana - crvena linija predstavlja originalni signal efektivnog napona, dok puna – plava linija označava isti signal dobiven korekcijom drifta bazne linije sa splajn interpolacijom kroz točke početka P vala (označene crnom kružnicom i oznakom t_{oP}). [49]

Ihara i autori [49] usredotočili su se na efektivni napon srca tijekom PQ intervala kojeg su definirali kao segment elektrokardiograma koji započinje atrijskom depolarizacijom u točki početka P vala (t_{oP}), a završava početkom ventrikulske depolarizacije u točki početka Q vala (t_{oQ}). Autori napominju kako se

PQ interval često spominje, no kako se često vrlo neprecizno naziva PR intervalom [62]. Nadalje, autori vrijednost maksimuma amplitude (apeksa) P vala označavaju (P_{apex}), dok završetak atrijske depolarizacije detektiraju kao točku najveće zakrivljenosti silaznog brida krivulje P vala nakon apeksa, te istu označavaju kao atrijsku J_a – točku slično kao što se označava J – točka nakon završetka QRS kompleksa (Slika 3-24). Trajanje P vala računaju kao trajanje intervala od početka P vala (t_{oP}) do kraja atrijske depolarizacije (t_{Ja}), dok trajanje PQ spojnice (segmenta) računaju kao trajanje intervala od kraja atrijske depolarizacije (t_{Ja}) do početka ventrikulske depolarizacije (t_{oQ}). [49]



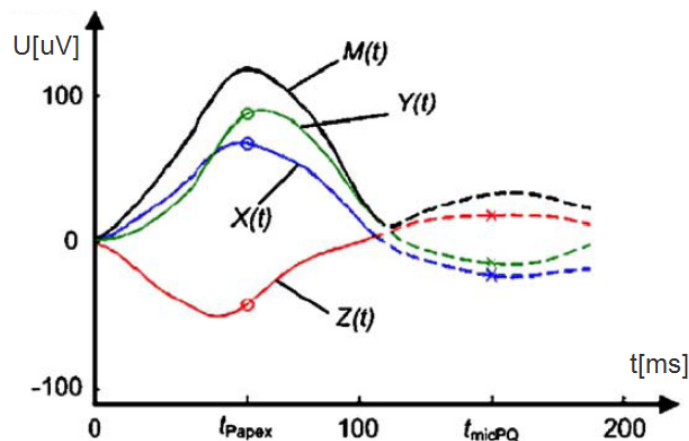
Slika 3-24. Krivulja efektivnog napona srca tijekom trajanja PQ intervala koji uključuje: trajanje P vala i trajanja PQ spojnice (segmenta). Trajanje P vala odražava električnu aktivnost tijekom atrijske depolarizacije, dok trajanje PQ spojnice odražava električnu aktivnost tijekom atrijske repolarizacije do početka ventrikulske depolarizacije koja ju nadalje maskira. [49]

Ihara i autori [49] promatrali su tijekom trajanja PQ intervala i ortogonalne X, Y i Z odvode vektorkardiografa, te iznos (magnituda) vektora koji je predstavljao efektivnu vrijednost napona sume kvadrata svih ortogonalnih odvoda:

$$M(t) = \sqrt{X(t)^2 + Y(t)^2 + Z(t)^2}$$
 Primjer ortogonalnih X, Y i Z odvoda vektorkardiografa dobivenih tijekom PQ intervala, te magnituda vektora M prikazan je slikom (Slika 3-25). Autori su primijetili kako zbog početka ventrikulske depolarizacije dijelovi PQ spojnice nisu do kraja vidljivi, ali pokazuju smjer koji je polaritetom suprotan od onog tijekom trajanja P vala, a amplitude napona imaju tendenciju smanjenja poslije trenutka $t = t_{\text{midPQ}}$ i kreću se prema manjim vrijednostima (Slika 3-25).

Ihara i autori [49] zaključuju kako atrij tijekom PQ spojnice (segmenta) nije električki neaktivan, što se danas rijetko spominje. Obično PQ interval nije dovoljno dug kako bi obuhvatio i kraj atrijske repolarizacije, jer je ona sa početkom Q vala nadalje maskirana ventrikulskom depolarizacijom, no zapažanja tijekom i nakon

vremena kada je $t = t_{\text{midPQ}}$ ukazuju na smanjenje magnitude vektora M , te njegovu konvergenciju prema nultom (baznom) potencijalu što bi indiciralo završetak atrijske repolarizacije (Slika 3-25). Ova zapažanja podupiru i novija istraživanja atrijske repolarizacije zasnovana na modelu koja sugeriraju da je trajanje akcijskih potencijala u aatriju kraće od onih koje se uobičajeno uzimaju kao referentna [24]. Prema ovim zapažanjima može se zaključiti kako PQ spojnica u površinskom elektrokardiogramu ne predstavlja izoelektričku liniju, već odražava električku aktivnost atrijske repolarizacije.



Slika 3-25. Primjer ortogonalnih X, Y i Z odnosa dobivenih tijekom PQ intervala, te magnitude vektora M koji je dobiven kao korijen sume kvadrata ortogonalnih odnosa. Oznakom kruga označeni su trenuci kada je $t = t_{\text{apex}}$, dok su oznakom križa označeni trenuci kada je $t = t_{\text{midPQ}}$. Punom linijom prikazana je električka aktivnost tijekom atrijske depolarizacije, dok je crtkanom linijom prikazana električka aktivnost tijekom atrijske repolarizacije. [49]

U doktorskom radu razina PQ spojnice odabran je kao potencijalni prediktor postoperacijske AF sa razlogom. U brojnim radovima kao uzrok postoperacijske AF navodi se uranjena repolarizacija atrijske koja je pak posljedica skraćenja i disperzije refraktarnog vremena atrijske. Skraćen refraktarni period skraćuje i trajanje akcijskog potencijala, te uranjena i nepravilna repolarizacija započinje ranije i mijenja amplitudu terminalnog (završnog) dijela P vala, što je hipotetski moguće registrirati i mjeriti razinom PQ spojnice.

Razinu PQ spojnice nije moguće točno izmjeriti ako prije mjerenja nije načinjeno ispravljanje pomaka (drifta) bazne (nulte) linije elektrokardiograma, što je u ovom doktorskom radu načinjeno upotrebom kubne krivuljarne (splajn) interpolacije kroz točke početka P vala (kao električki najneaktivnije točke elektrokardiograma), nakon čega je estimirana bazna linija oduzeta od originalnog elektrokardiograma (sa driftom bazne linije), te je dobiven korigirani elektrokardiogram (bez drifta bazne linije) sa točnom referentnom, izoelektričkom linijom.

3.11 Diskusija

U većini ranijih studija, snimljeni EKG bio je ograničen na svega nekoliko minuta, te u većini slučajeva nije specificirano vrijeme u kojem je akvizicija izvedena u odnosu na referentni završetak CABG operacije. Također, snimanje je često izvršeno na papiru brzinom 25 mm/s, upitane amplitudne i vremenske razlučivosti, te više autora čak navodi kako su za povećanje razlučivosti koristili „stakleno povećalo“ [106-107], što je neusporedivo sa razlučivošću digitaliziranih elektrokardiograma.

U istraživanju doktorskog rada, EKG je snimljen u visokoj amplitudnoj i vremenskoj razlučivosti, a trajanje snimanja je produženo na 48 sati, sa ciljem praćenja značajnih trendova potencijalnih prediktora AF kroz vrijeme kao i evaluacije kvalitete predikcije AF u vremenu.

Praćenje predoperacijskih, operacijskih i postoperacijskih kliničkih faktora moglo bi poboljšati prediktivnost modela, no ova studija bila je primarno fokusirana na predviđanje postoperacijske AF zasnovane samo na EKG-u.

Valićna detekcija je robusna na artefakte i promjene u morfologiji EKG signala unutar jednog i među više različitih mjerenih subjekata. Razlog robusnosti detekcije leži u mogućnosti multirezolucijskog uvida u signal upotrebom valićnih skala koje razlažu signal po različitim pojasnopropusnim područjima te kriterija detekcije koji obuhvaća sve dekompozicijske skale.

Elektrokardiogrami su bili segmentirani korištenjem osobno projektiranog QRS i P val detektora zasnovanog na dijadskoj valićnoj dekompoziciji EKG-a, čime je ostvarena robusna detekcija, visoka točnost i preciznost u određivanju početka, vrha i kraja svakog pojedinog vala [60]. Točnost detekcije QRS kompleksa testirana je na standardnoj MIT-BIH Arrhythmia Database anotiranih EKG signala. QRS detektor je ostvario ponovljiv i visok iznos osjetljivosti od 99,70 % te visok iznos pozitivne prediktivnosti od 99,73 % u detekciji i označavanju QRS kompleksa .

U detekciji i segmentaciji P vala algoritam identificira 5 karakterističnih točaka: početak P vala (*Ponset*), amplituda apeksa P vala (*Ppeak*), završetak P vala (*Poffset*), točku maksimalnog nagiba rastućeg brida P vala (*Pslope1*) i točku maksimalnog nagiba padajućeg brida P vala (*Pslope2*) [88]. Ove karakteristične točke korištene su u daljnjim mjerenjima različitih parametara P vala, njihovih postoperacijskih trendova.

4 Statistička obrada rezultata

4.1 Statistički uzorak

Pacijenti bez prijašnje povijesti atrijskih aritmija podvrgnuti su konvencionalnoj operaciji aortokoronarnog premoštenja (*on-pump CABG*), sa tipično dvije ili tri premosnice. Akvizicija postoperacijskog EKG-a odobrena je od strane institucije (Kliničke bolnice Zagreb, Klinike za kardijalnu kirurgiju) i pacijenata.

Snimljeni su elektrokardiogrami **50 pacijenata**, od kojih je **14 pacijenata (28 %)** razvilo AF tijekom ili nakon snimanja, dok **36 pacijenata (72 %)** nije razvilo AF, niti tijekom snimanja niti nakon snimanja. Učestalost pojave fibrilacije atrijske poslije operacije aortokoronarnog premoštenja prikazana je histogramom (Slika 1-6). Može se uočiti da je učestalost pojave postoperacijske AF na Klinici za kardijalnu kirurgiju Kliničke bolnice Zagreb (Rebro) u skladu sa svjetskim prosjekom ili čak za nekoliko postotaka bolja od njega.

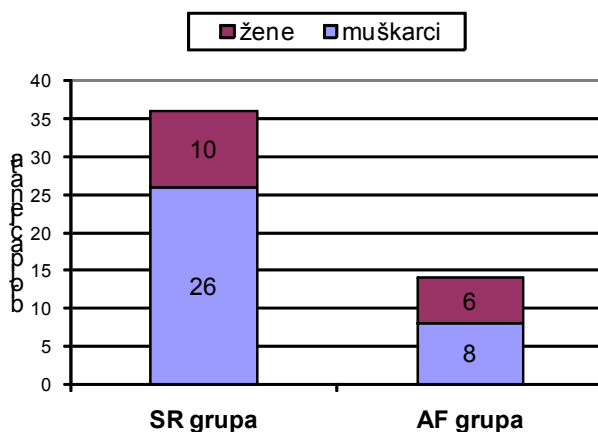
U statističkoj obradi kao AF je bila definirana fibrilacija atrijska kao i/ili pojava treperenje atrijske (*atrial flutter*) u trajanju dužem od jedan sat. Detekcija pojave AF određena je i zabilježena od strane medicinskog osoblja koje je pratilo pacijenata nakon operacije. Za pacijente koji su razvili AF tijekom snimanja, u obradu je ušao samo EKG tijekom kojeg je pacijent bio u sinusnom ritmu.

Populacija pacijenata sastojala se od 70 % muškaraca i 30 % žena, prosječne starosti $64,8 \pm 6,3$. U grupi koja je razvila postoperacijsku atrijsku fibrilaciju (AF grupa) sastojala se od 58 % muških pacijenata i 42 % ženskih pacijenata prosječne starosti $65,9 \pm 3,5$. Pacijenti koji su ostali u sinusnom ritmu (SR grupa) sastojali su se od 72 % muških pacijenata, 28 % ženskih pacijenata, prosječne starosti $60,9 \pm 6,4$ (Tablica 4-1). Može se uočiti kako su operaciji aortokoronarnog premoštenja većinom podvrgnuti muškarci (68 % muškarci, naspram 32 % žene), te da u nešto većem broju razvijaju postoperacijsku fibrilaciju atrijsku (58% muškarci, naspram 42 % žene).

Iako AF grupu čine prije svega stariji pacijenti ($65,9 \pm 3,5$), razlika u godina starosti između AF i SR grupe statistički je testirana nezavisnim t - testom, no nije pronađena statistički značajna razlika.

Tablica 4-1. Populacija pacijenata uključenih u studiju.

Grupa	Muškarci	Žene	Godine starosti
AF grupa	58%	42%	$65,9 \pm 3,5$
SR grupa	72%	28%	$60,9 \pm 6,4$
Populacija	68%	32%	$64,8 \pm 6,3$



Slika 4-1. Populacija pacijenata uključenih u studiju razdvojena prema spolu i grupi.

U populaciji pacijenata podvrgnutih operaciji pred-operacijska e젝cijska frakcija lijevog ventrikula kretala se između 45 % i 60 %. Postoperacijski indikatori perikarditisa nisu bili pronađeni. Beta blokatori rutinski su korišteni nakon operacije kako bi se smanjilo opterećenje srca i potrošnja kisika, ali nisu korišteni ciljano kao profilaktička terapija u suzbijanju atrijske aritmije, dok su anti-aritmijski lijekovi korišteni samo kada bi zbog AF uslijedio vrlo brzi odgovor i ritam ventrikula.

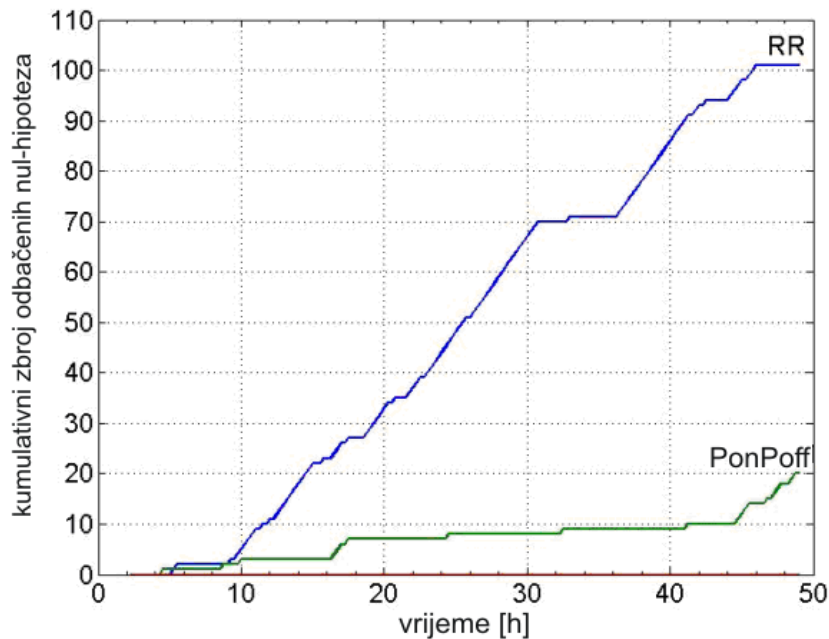
4.2 Univarijatna statistička analiza

Podatkovni uzorak koji se statistički obrađivao sastojao se od 50 pacijenata. Za svakog pacijenta, zbog velike količine podataka 48-satni elektrokardiogram podijeljen je na 15 minutne epizode / segmente u kojima se računala srednja vrijednost i standardna devijacija svakog pojedinog mjerenog parametra, čime su dobivene ukupno 192 epizode / segmenta po pacijentu.

Za svaku epizodu, segment po segment, proveden je **dvostruki nezavisni t-test** (*two sample t-tests*) sa pragom statističke značajnosti $p < 0,05$ za normalno distribuirane podatke, te **neparametarski Wilcoxonov test sume rangova** (*Wilcoxon rank sum test, Mann-Whitney U test*), također sa postavljenom pragom statističke značajnosti $p < 0,05$ za podatke koji nisu bili raspodijeljeni po normalnoj distribuciji. Ovi testovi korišteni su za testiranje univarijatne razlike u medijanu (Wilcoxonov test sume rangova) ili srednjoj vrijednosti (nezavisni t-test) između grupa, po svakoj pojedinoj epizodi i nad svih 40 mjerenih parametara.

Za svaki pojedini parametar (Tablica 3-7), te nad sve 192 sukcesivne epizode rezultat statističkih testova (nezavisni t-test i Wilcoxonov test sume rangova) je bodovan sa 1 kada je odbačena nul-hipoteza i kada je uočena značajna statistička razlika među grupama, ili je bodovan sa 0 u suprotnom. Za svaki mjereni parametar računat je kumulativni zbroj bodova unutar 192 testirane epizode (Slika 4-2).

Rezultat statističkog testiranja prikazan je slikom (Slika 4-2), a prikazuje kumulativni zbroj (bod) postignut nakon statističkog testiranja unutar 192 epizode. Prikazani parametri postigli su visoku razinu statističke značajnosti, dok su svi ostali testirani parametri ispod te razine. Na taj način su trajanje RR intervala (*RR*) i trajanje P vala (*PonPoff*) određeni kao najperspektivniji nezavisni univarijatni prediktori postoperacijske AF.

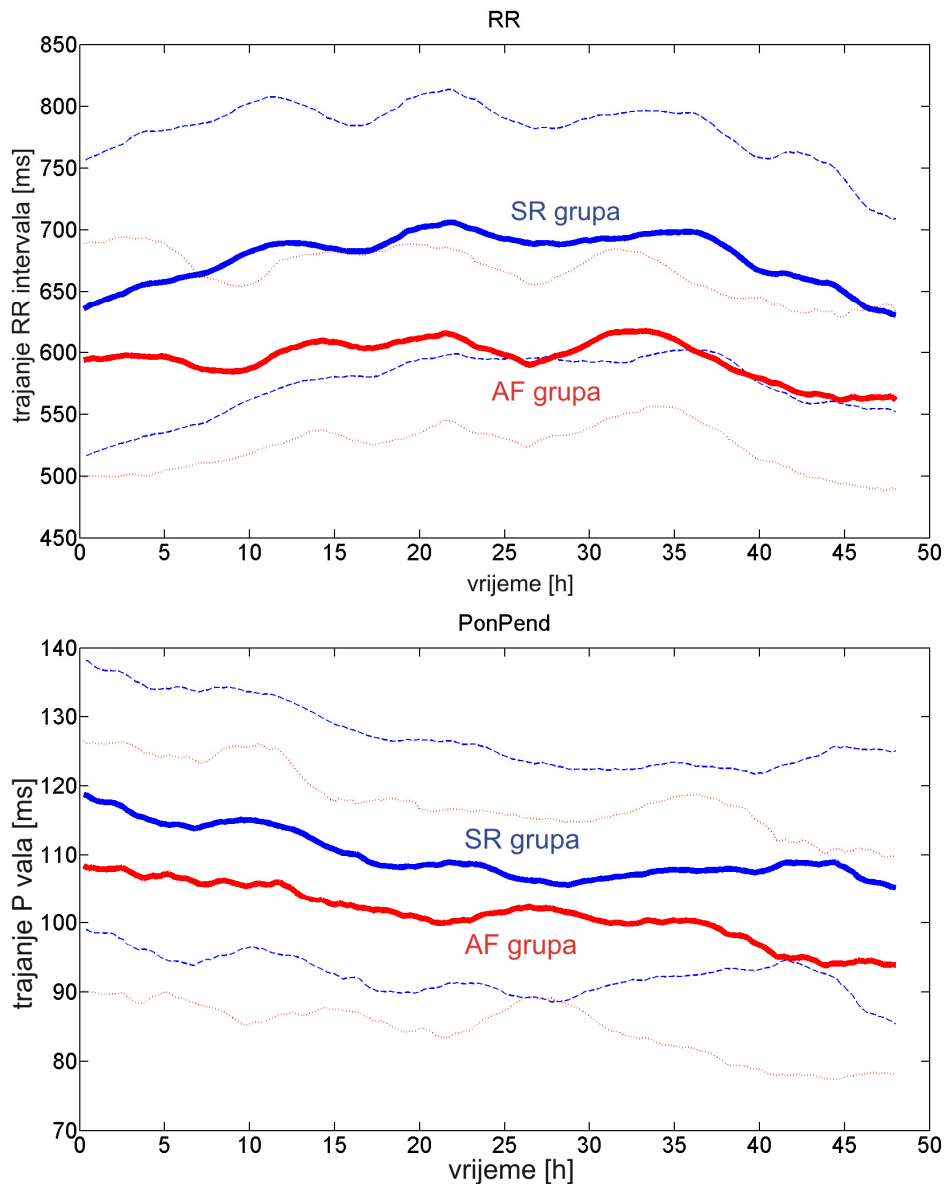


Slika 4-2. Kumulativni zbroj (bod) u odbacivanju nul-hipoteza (*score*) u vremenu. Prezentirani parametri pokazali su najveću statističku značajnost u statističkim testovima: nezavisni dvostruki t-test ($p < 0,05$) na normalno raspodijeljene podatke i ne parametarski Wilcoxon test sume rangova (Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$) za slučaj kada razdioba podataka nije bila normalna.

Tablica 4-2. Ukupan kumulativni zbroj odbacenih nul hipoteza (*score*), nakon statističkih testova provedenih nad svim 15 minutnim segmentima u vremenu od 48 sati nakon operacije.

Parametar	Kumulativni zbroj odbacenih nul-hipoteza (<i>score</i>)
RR	102
PonPoff	20
PQlevel	1

Za navedene parametre koji su pokazali statističku značajnost (*PonPoff* i *RR interval*), promatran je trend srednje vrijednosti i devijacije između grupa u vremenu (Slika 4-3). Pronađeno je kako je RR interval bio kraći unutar AF grupe (607 ± 104 ms, 99 ± 15 bpm), u usporedbi sa SR grupom (678 ± 77 ms, 88 ± 9 bpm). Trajanje P vala također je bilo kraće u AF grupi (110 ± 15 ms) u usporedbi sa SR grupom (118 ± 15 ms).



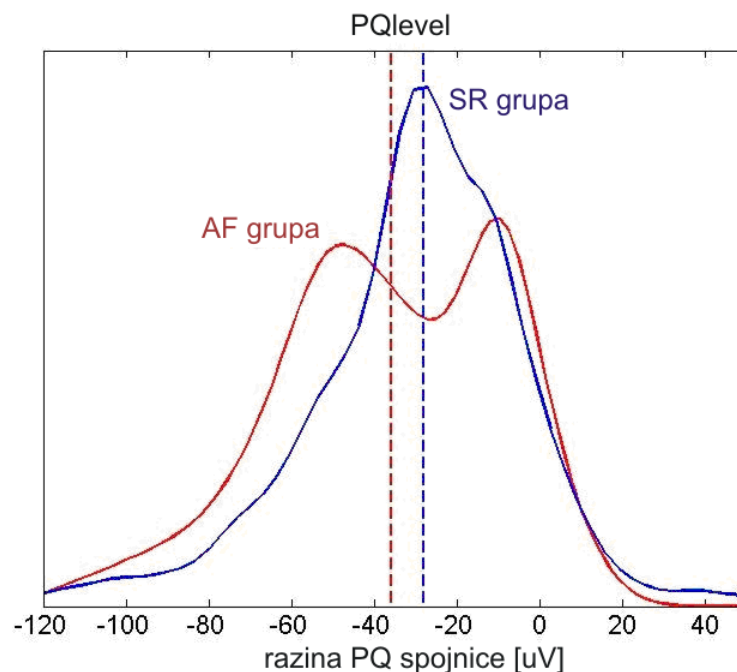
Slika 4-3. Trend srednje vrijednosti trajanja RR intervala i trajanja P vala za SR grupu (deblja, plava linija), AF grupu (deblja, crvena linija) tijekom 48 satnog trajanja snimanja nakon CABG operacije. Slike prikazuju i standardne devijacije za SR grupu (točkasta, plava linija) i AF grupu (točkasta, plava linija).

U standardnim statističkim testovi razina PQ spojnice nije postigla značajnu razliku u srednjoj vrijednosti ili medijanu između grupa. Ipak, pregledom i

estimacijom funkcije gustoće vjerojatnosti razdiobe za obje grupe uočena je **bimodalna razdioba** ovog parametra unutar AF grupe u usporedbi sa **unimodalnom razdiobom** unutar SR grupe (Slika 4-4, Slika 4-5).

Kao posljedica bimodalne razdiobe, unimodalni statistički testovi nisu razotkrili statistički značajnu razliku u srednjoj vrijednosti ili medijanu između grupa kada je u pitanju razina PQ spojnice.

Bimodalna razdioba unutar AF grupe, razotkriva dvije podgrupe AF pacijenata: AF1 i AF2 - jednu sa većom **depresijom razine PQ spojnice** ($-52 \pm 18 \mu\text{V}$) i drugu sa većom **elevacijom PQ spojnice** ($-7 \pm 9 \mu\text{V}$), u usporedbi sa razinom unutar SR grupe ($-29 \pm 30 \mu\text{V}$).

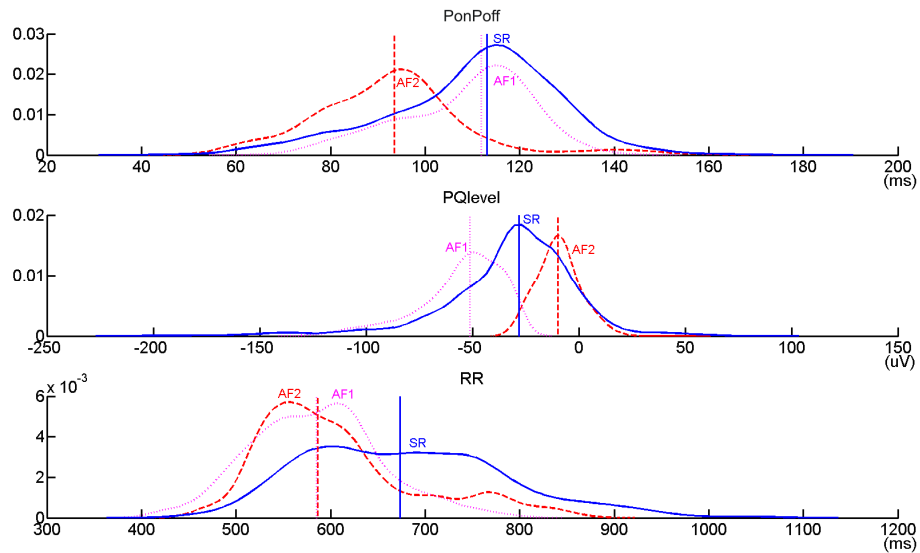


Slika 4-4. Estimacija funkcije gustoće vjerojatnosti razdiobe za razinu PQ spojnice. AF grupa (crvena, bimodalna razdioba), SR grupa (plava, normalna razdioba). Crtkane linije označavaju vrijednost medijana za svaku grupu.

Kako bi se razriješila ova kontradikcija, pacijenti bimodalne AF grupe podijeljeni su u dvije unimodalne grupe: **AF1 podgrupu** sa srednjom vrijednošću PQ segmenta nižom od $-27 \mu\text{V}$, te **AF2 podgrupu** sa srednjom vrijednošću PQ segmenta većom od $-27 \mu\text{V}$.

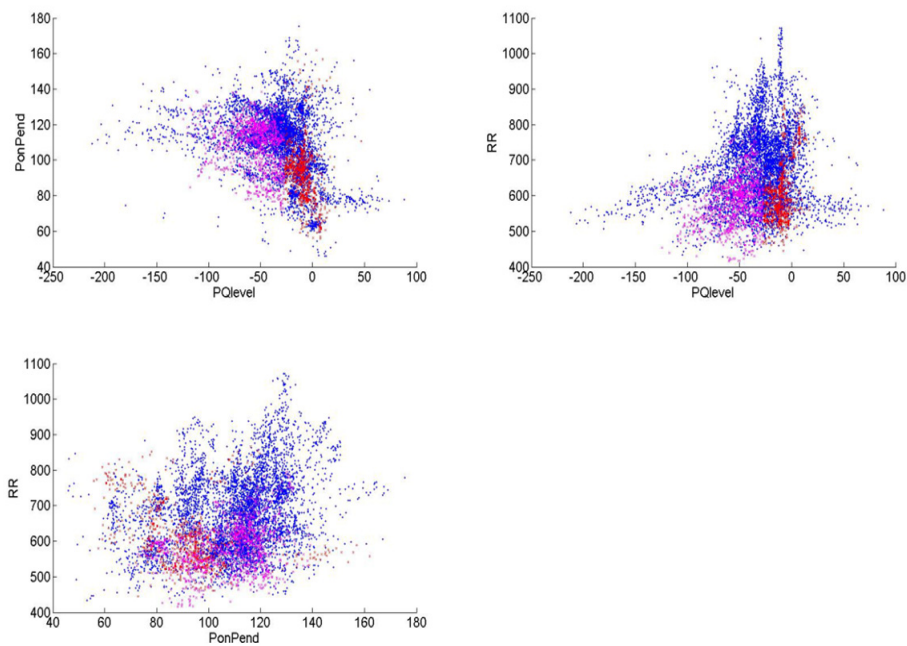
Zatim, za sve pacijenta iste (pod)grupe (AF1, AF2 i SR) estimirane su funkcije gustoće razdiobe za sve ostale dominantne prediktore: trajanje P vala (*PonPoff*), razina PQ spojnice (*PQlevel*) i trajanje RR intervala (*RR*) (Slika 4-5). Može se uočiti kako se za parametar trajanja P vala (*PonPoff*) AF grupa također ima

bimodalnu funkciju gustoće razdiobe. Gustoća razdiobe trajanja P vala za AF1 podgrupu poklapa se sa gustoćom razdiobe SR grupe, te se može zaključiti kako tu (AF1) podgrupu nije moguće razlikovati od SR grupe ako se trajanje P vala koristi kao nezavisni prediktor postoperacijske fibrilacije atrijske.



Slika 4-5. Estimirana funkcija gustoće vjerojatnosti razdiobe za tri dominantna prediktora: trajanje P vala (PonPoff), razinu PQ spojnice (PQ level) i trajanje RR intervala (RR), za: SR grupu (puna plava linija), AF1 podgrupu (točkasta, ružičasta linija), i AF2 podgrupu (crtkana, crvena linija). Vertikalne linije označavaju medijane za svaku pojedinu grupu i podgrupu.

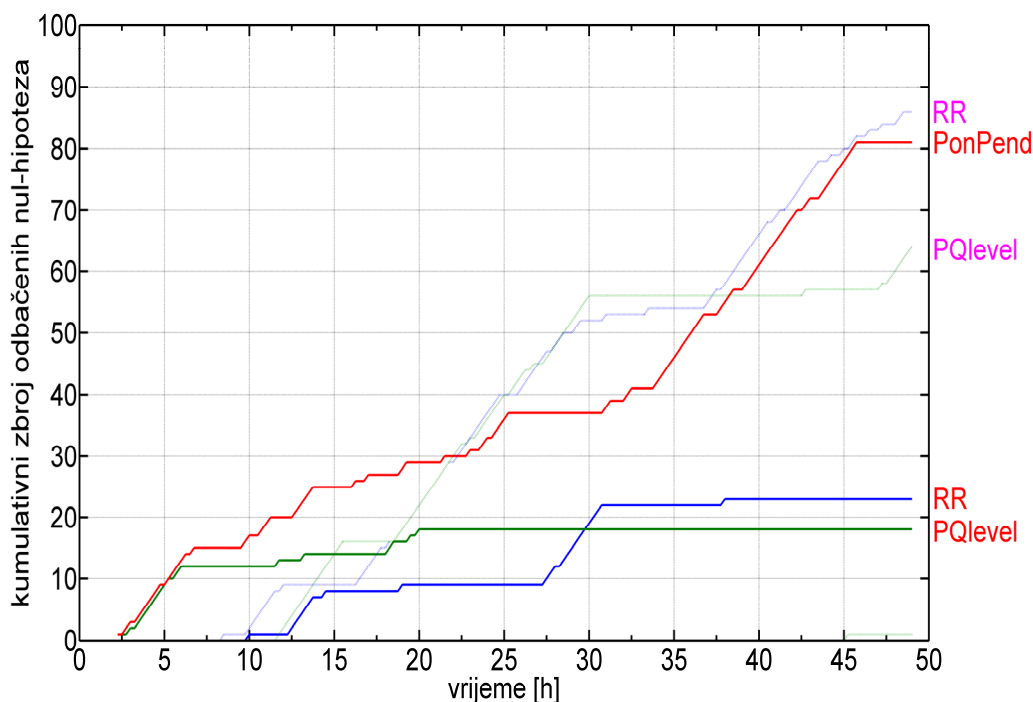
Međusobne ovisnosti tri dominantna parametra (trajanja P vala, razine PQ spojnice i RR intervala) za čitav skup podataka prikazane su slikom (Slika 4-6). Na prikazima međusobnih ovisnosti moguće je uočiti grupiranje vrijednosti u nakupine ili grozdove (*clusters*) za AF1 i AF2 podgrupe.



Slika 4-6. Prikaz međusobne ovisnosti tri dominantna parametra (trajanje P vala, razina PQ spojnice i RR interval) za čitav skup podataka za: SR grupu (plave točke), AF1 podgrupu (ružičaste točke), i AF2 podgrupu (crvene točke).

Univarijatna razlika u medijanu i/ili srednjoj vrijednosti između SR grupe i individualno AF1 i AF2 podgrupe nanovo je testirana korištenjem iste, ranije iznesene metodologije (uzastopnim izvođenjem statističkih testova: nezavisni dvostruku t-test sa pragom statističke značajnosti $p < 0,05$ na normalno raspodijeljene podatke i neparametarski Wilcoxon test sume rangova sa pragom statističke značajnosti $p < 0,05$ za slučaj kada razdioba podataka nije bila normalna).

Za SR-AF1 međugrupnu razliku statistički značajni prediktori su: trajanje RR intervala i razina PQ spojnice, dok su za SR-AF2 međugrupnu razliku sva tri prediktora značajna: trajanje P vala, trajanje RR intervala i razina PQ spojnice (Slika 4-7).



Slika 4-7. Rezultat nakon razdvajanja AF grupe na podgrupe AF1 (ružičasta slova parametara, crtkana linija na grafu) i AF2 (crvena slova parametara, puna linija na grafu) i statističke usporedbe podgrupa sa SR grupom. Prikaz predstavlja kumulativni zbroj (bod) u odbacivanju nul-hipoteza u vremenu. Prezentirani parametri pokazali su najveću statističku značajnost u statističkim testovima: nezavisni dvostruku t-test ($p < 0,05$) na normalno raspodijeljene podatke i ne parametarski Wilcoxon test sume rangova (Mann-Whitney U-test, $p < 0,05$) za slučaj kada razdioba podataka nije bila normalna.

Tablica 4-3. Ukupan kumulativni zbroj odbaćenih nul hipoteza (*score*), nakon statističkih testova provedenih nad svim 15 minutnim segmentima u vremenu od 48 sati nakon operacije. U statističkim testovima ispitala se međugrupna razlika između podgrupe AF1 i SR grupe, te razlika između podgrupe AF2 i SR grupe.

Parametar	Kumulativni zbroj odbaćenih nul-hipoteza da ne postoji razlika između AF1 i SR	Kumulativni zbroj odbaćenih nul-hipoteza da ne postoji razlika između AF2 i SR
RR	86	23
PonPoff	1	82
PQlevel	65	18

4.3 Multivarijatni predikcijski modeli za predviđanje postoperacijske AF

U istraživanju testirano je sedam linearnih modela zasnovanih na **Fisherovoj linearnoj diskriminantnoj analizi** (*Fisher Linear Discriminant Analysis - FDA*) i sedam nelinearnih modela zasnovanih na **klasifikacijskom stablu odluke** (*classification / regression tree - CRT*) kako bi se provela predikcija korištenjem tri najznačajnija parametra (trajanje RR intervala, trajanje P vala, razina PQ spojnice).

Prema broju parametara koje koriste modeli su podijeljeni na:

1. **univarijatne modele** koji su sadržavali samo jedan prediktor:
 - a. FDA1a model (RR interval),
 - b. FDA1b model (trajanje P vala),
 - c. FDA1c model (razina PQ spojnice),
 - d. CRT1a model (RR interval),
 - e. CRT1b model (trajanje P vala),
 - f. CRT1c model (razina PQ spojnice).
2. **bivarijatne modele** koji su sadržavali kombinaciju po dva prediktora:
 - a. FDA2a model (RR interval i trajanje P vala),
 - b. FDA2b model (RR interval i razina PQ spojnice),
 - c. FDA2c model (trajanje P vala i razina PQ spojnice),
 - d. CRT2a model (RR interval i trajanje P vala),
 - e. CRT2b model (RR interval i razina PQ spojnice),
 - f. CRT2c model (trajanje P vala i razina PQ spojnice).
3. **trivarijatne modele** koji su sadržavali sva tri prediktora:
 - a. FDA3 model (RR interval, trajanje P vala i razinu PQ spojnice),
 - b. CRT3 model (RR interval, trajanje P vala i razinu PQ spojnice).

Radi usporedbe predikcijskih modela u analizu su uključena i dva modela koja uopće ne provode predikciju već sve pacijente svrstavaju u AF grupu (NOMODEL AF) ili u SR grupu (NOMODEL SR).

Svi predikcijski modeli, linearni i nelinearni u ovoj studiji bili su prvo trenirani na slučajno odabranom **uzorku za učenje, treniranje** (*training / learning sample*) koji je sačinjavalo 10 % svih podataka. Nakon učenja ili treniranja modela ostalih 90% podataka od početka do kraja snimanja korišteno kao **uzorak za testiranje** (*testing sample*) kojim je provedeno vrednovanje i kros-validaciju modela. Takvim pristupom prezentirani rezultati ne predstavljaju „*post hoc*“ analizu jer su svi modeli vrednovani an uzorku za testiranje koji se razlikuje od uzorka za učenje ili treniranje.

Ispitana su svi ranije spomenuti modeli (Slika 4-8), te su kao najzanimljiviji odabrani i uspoređeni: a) linearni modeli za predikciju postoperacijske AF zasnovani na Fisherovoj linearnoj diskriminantnoj analizi: jedan bivarijatni linearni model

(FDA2a) i trivarijantni linearni model (FDA3), te b) nelinearni modeli za predikciju postoperacijske AF zasnovani na klasifikacijskom stablu odluke: jedan bivarijantni nelinearni model (CRT2a) i trivarijantni nelinearni model (CRT3). Kvaliteta predikcije provedena je na uzorku za testiranje te je vrednovana parametrima: osjetljivost, specifičnost, pozitivna prediktivnost, negativna prediktivnost i prikazana je tablicom (Tablica 4-4).

Svi spomenuti modeli: bivarijantni model (FDA2a, CRT2a) i trivarijantni model (FDA3 i CRT3) pokazala su trend monotonog rasta u predikcijske točnosti, a njihovi rezultati prikazani su tablicom (Tablica 4-4) i slikom (Slika 4-8).

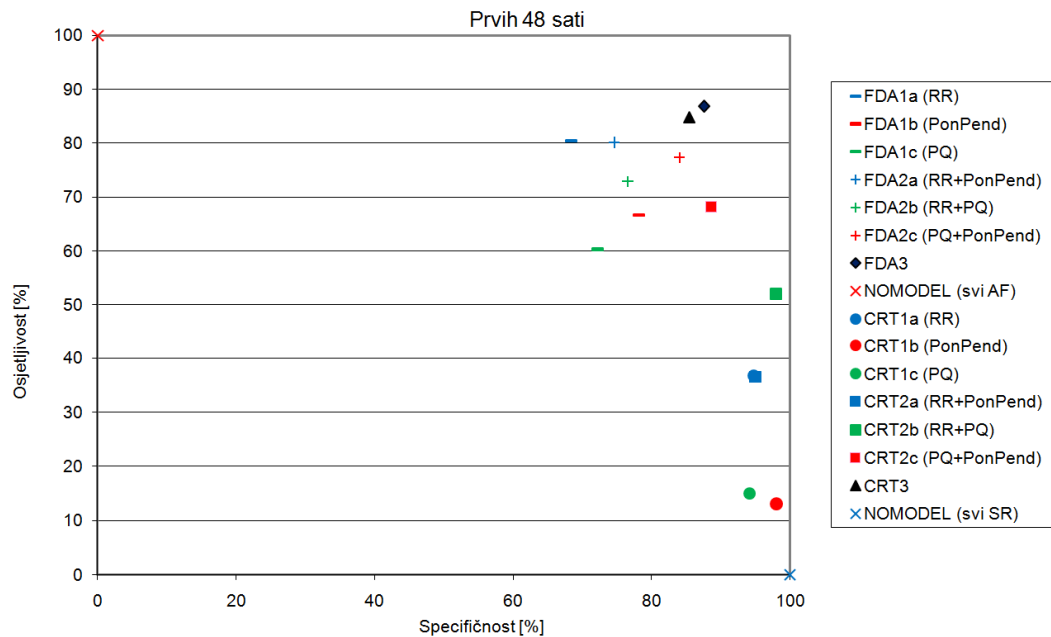
Razlika rezultata između bivarijantnih modela (FDA2a i CRT2a) i trivarijantnih modela (FDA3, CRT3) modela pokazuje da uključivanje razine PQ segmenta u analizu poboljšava diskriminaciju između grupa, kako korištenjem linearnih diskriminantnih metoda tako i korištenjem nelinearnih metoda zasnovanih na klasifikacijskom stablu odluke.

Tablica 4-4. Rezultati u pogledu predikcijske točnosti za modele zasnovane na Fisherovoj linearnoj diskriminantnoj analizi (bivarijantni FDA2a, trivarijantni FDA3) te za model zasnovan na klasifikacijskom stablu (bivarijantni CRT2a, trivarijantni CRT3).

	<i>FDA2a</i>	<i>FDA3</i>	<i>CRT2a</i>	<i>CRT3</i>
Osjetljivost	80,1 %	86,9 %	36,5 %	84,8 %
Specifičnost	74,5 %	87,6 %	94,9 %	85,4 %
Pozitivna prediktivnost	49,6 %	76,4 %	66,2 %	72,7 %
Negativna prediktivnost	95,9 %	93,7 %	84,7 %	92,8 %
Točnost	77,6 %	86,8 %	82,5 %	85,3 %

Linearni modeli zasnovani na Fisherovoj linearnoj diskriminantnoj analizi u svojoj klasifikaciji koriste diskriminantnu funkciju koja zapravo predstavlja separacijsku hiperravninu koja separira AF i SR grupu prema vrijednostima prediktora. Diskriminantna funkcija ima oblik: $f(\mathbf{x}) = \langle \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} \rangle + \mathbf{b}$, gdje $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^n$ predstavlja separacijsku hiperravninu, $\mathbf{b} \in \mathbb{R}$ predstavlja pomak hiperravnine, a $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ vektor sa vrijednostima prediktora. Tako npr. za novi ulazni vektor sa vrijednostima prediktora \mathbf{x} trenirani linearni diskriminantni model klasificira i pridružuje pacijenta AF grupi ako $f(\mathbf{x}) = \langle \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} \rangle + \mathbf{b} \geq 0$, ili pridružuje pacijenta SR grupi ako $f(\mathbf{x}) = \langle \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} \rangle + \mathbf{b} < 0$ [104].

Tako na primjer trenirani linearni model FDA3 ima sljedeće vrijednosti koeficijentata $\mathbf{w} = [0.1694 \quad 0.2657 \quad 0.6713] \cdot 10^{-4}$, te $b = [-0.0168]$, za ulazni vektor \mathbf{x} koji sadrži vrijednost RR intervala, razinu PQ spojnice i trajanje P vala.



Slika 4-8. Vrednovanje predikcijskih modela prema odnosu osjetljivosti i specifičnosti. Predikcijski modeli testirani su na uzorku za testiranje koji je obuhvaćao sve 90 % podataka od početka do kraja snimanja.

Klasifikacijsko / predikcijsko stablo odluke temelji se na logičkim ako-onda uvjetima, univarijatnim dijeljenjima, kojima se pokušava postići najveća moguća klasifikacijska / predikcijska točnost modela [13]. Algoritmi koji se koriste za konstrukciju klasifikacijskog stabla odluke rade u svakom svojem koraku na načelu odabira varijable koja najbolje separira npr AF i SR grupe ili klase. „Najbolje“ se definira kao vrijednost koliko dobro varijabla dijeli skup podataka u podskupove sa istim pripadnicima iste grupe ili klase. Različiti algoritmi koriste različite mjere na „najbolje“ dijeljenje prema pripadnosti grupi ili klasi. Mjera koja je korištena u ovom radu za odabir najboljeg dijeljenja naziva se Gini indeks (*Gini diversity index*).

Modeli zasnovani na klasifikacijskom stablu predstavljaju neparаметarske i nelinearne modele, te radi toga omogućuju otkrivanje nemonotonih odnosa između varijabli korištenjem višestrukih klasifikacijskih podjela na istoj varijabli [87, 89]. Predikcija postoperacijske AF zasnovana na klasifikacijskom stablu (CRT3) uključuje tri parametra: trajanje RR intervala, trajanje P vala i razinu PQ spojnice (Slika 4-9).

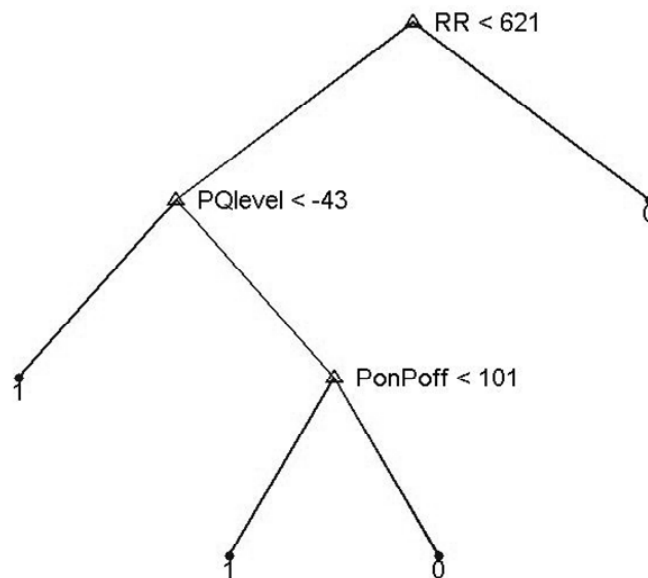
Nelinearni predikcijski model zasnovan na klasifikacijskom stablu treniran je također na slučajno odabranim podacima (10% od ukupnog podatkovnog skupa) te je naknadno testiran na čitavom ostalom dijelu podatkovnog skupa, nad svim pojedinačnim segmentima od početka do kraja snimanja.

Klasifikacijsko stablo CRT3 (Slika 4-9), korištenjem optimalno postavljenih pragova, klasificira pacijente kao sklone razvoju AF (grupa AF) ako imaju:

- višu srčanu frekvenciju ($RR < 621$ ms, $HR > 97$ /min) i veću depresiju razine PQ spojnice ($PQ \text{ level} < -43$ μV) ili i dalje
- višu srčanu frekvenciju ($RR < 621$ ms, $HR > 97$ /min) uz izraženiju elevaciju razine PQ spojnice ($PQ \text{ level} > -43$ μV) i kraće trajanje P vala ($PonPoff < 101$ ms).

U suprotnom slučaju, klasifikacijsko stablo CRT3 (Slika 4-9), klasificira pacijente sklone održavanju sinusnog ritma (grupa SR) ako imaju:

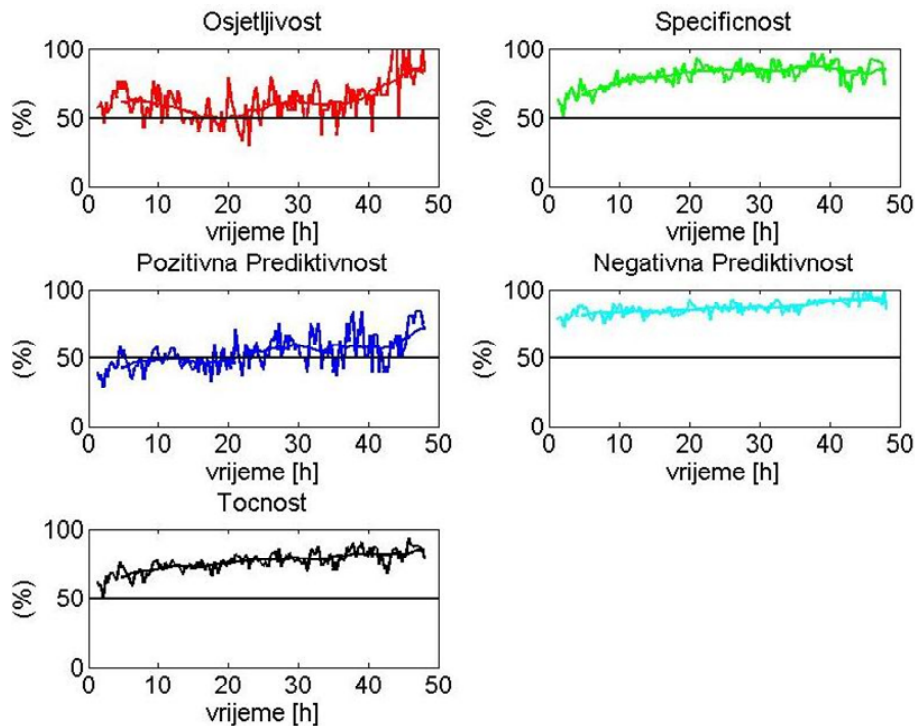
- normalnu srčanu frekvenciju ($RR > 621$ ms, $HR > 97$ /min) ili
- višu srčanu frekvenciju ($RR < 621$ ms, $HR > 97$ /min), uz veću elevaciju razina PQ spojnice ($PQ \text{ level} > -43$ μV) i dulje trajanje P vala ($PonPoff > 101$ ms).



Slika 4-9. Predikciji model zasnovan na klasifikacijom stablu (CRT3). Predikcije su označene kao: 1=AF grupa, 0=SR grupa. Ako je trajanje RR intervala < 621 ms i depresija razine PQ spojnice je < -43 μV tada se pacijent klasificira kao sklon skorom razvoju AF, u suprotnom ako je razina PQ segmenta > -43 μV i ako je trajanje P vala > 101 ms, pacijent je klasificiran kao sklon održavanju sinusnog ritma, a u suprotnom kao sklon skorom razvoju AF.

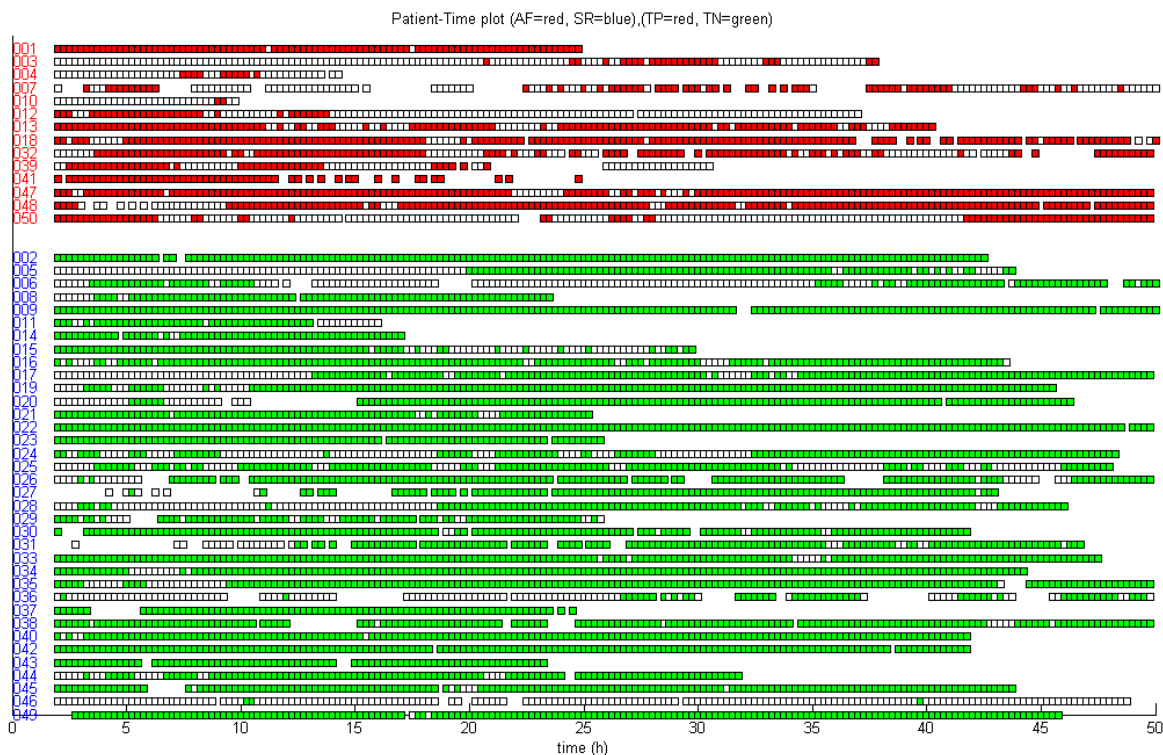
Kada je predloženi nelinearni model zasnovan na klasifikacijskom stablu (Slika 4-9) bio primijenjen na ostale epizode otkriven je trend porasta kvalitete predikcije u vremenu (Slika 4-10). U drugom danu nakon CABG operacije, nakon kojeg pojava AF postaje sve učestalija, i model postaje sve točniji u klasifikaciji

rizičnih pacijenata. U 48. satu nakon kraja CABG operacije, izvedba predikcije modela je najveća: srednja osjetljivost iznosi 84,8 %, specifičnost iznosi 85,4%, pozitivna prediktivnost je 72,7 %, a negativna prediktivnost 92,8 %. Ukupna točnost modela bila je 85,3 %.



Slika 4-10. Kvaliteta predikcije nelinearnog modela u vremenu, određena sa: osjetljivošću, specifičnošću, pozitivnom prediktivnošću, negativnom prediktivnošću i ukupnom točnošću. Deblja linija predstavlja trend dobiven izgladivanjem pomičnim prosjekom (koji je uključivao 16 točaka).

Vremenski dijagram uspješnosti detekcije u AF grupi i SR grupi prikazan je slikom (Slika 4-11). Prikazani kvadrati u dijagramu predstavljaju 15 minutne segmente tijekom čitavog snimanja od 48 sati. U gornjem dijelu dijagrama grupirani su pacijenti AF grupe, a u donjem dijelu dijagrama grupirani su pacijenti SR grupe. Popunjeni kvadrati u AF grupi predstavljaju segmente gdje je izvršena točna klasifikacija / predikcija u pacijenata sklonih fibrilaciji atrija (točno pozitivni, *true positive* - TP), dok popunjeni kvadrati u SR grupi predstavljaju segmente gdje je izvršena točna klasifikacija / predikcija pacijenata sklonih održavanju sinusnog ritma (točno negativni, *true negative* - TN).



Slika 4-11. Vremenski dijagram uspješnosti detekcije u AF grupi (crveni redni broj pacijenta) i SR grupi (plavi redni broj pacijenta). Svaki kvadrat predstavlja 15 minutni segment za vrijeme 48 satnog snimanja. Točna klasifikacija / predikcija u AF grupi (točno pozitivni, *true positive - TP*) označena je crvenim kvadratom. Točna klasifikacija / predikcija u SR grupi (točno negativni, *true negative - TN*) označena je zelenim kvadratom.

Produženo, višesatno praćenje EKG-a u ovoj studiji pokazalo je korisnost u razvoju metoda za predviđanje postoperacijske AF. Praćenjem samo drugog odvoda standardnog 12 kanalnog EKG-a (zahtjeva samo dvije elektrode i uzemljenje), postignuta je kvaliteta predikcije AF (Tablica 4-4) sumjerljiva sa studijama koje su koristile usrednjeni EKG - SAECG (Tablica 2-2) u kojima su korišteni ortogonalni odvodi vektorkardiografa (zahtijevaju postavljanje 7 elektroda i uzemljenje) [4, 17, 56, 93, 95, 101].

4.4 Diskusija

Prema teorijskim i eksperimentalnim rezultatima iz domene raspoznavanja uzoraka (*pattern recognition*) koju iznose Meisel i autori [71], odnos broja pacijenata (veličina uzoraka) po klasi M naspram broja parametara ili prediktora n (dimenzionalnost) trebao bi biti u rasponu $M/n \geq 3 \sim 5$ ili veći. Znači ako imamo manju AF klasu veličine od $M = 14$ pacijenata, najveći broj parametara (prediktora) koje koristimo u predikciji morao bi biti u rasponu od najviše $n \leq 3 \sim 5$ prediktora, u protivnom dobije se savršena separacija klasa, te je klasifikacijski model prenaučeni

predimenzioniran. U ovom radu broj prediktora nije bio problem jer u stablima odluke koja su korištena do sada broj prediktora u stablu nije bio veći od 3 parametra ili prediktora.

5 Zaključak

Cilj doktorske studije bio je razvoj predikcijskog modela za identifikaciju pacijenata sa visokim rizikom od razvoja fibrilacije atriya poslije operacije ugradnje aortokoronarnih prenosnica. Predikcija fibrilacije atriya prije njezina početka omogućila bi efikasniju profilaktičku terapiju. Pravovremena administracija antiaritmičkih lijekova pacijentima identificiranim kao sklonima budućem razvoju postoperacijske AF (AF grupa) mogla bi biti smanjena učestalost aritmije. Pacijenti procijenjeni kao nesklonima razvoju postoperacijske AF i sa tendencijom održavanja sinusnog ritma (SR grupa) bili bi pošteđeni nuspojava antiaritmičkih lijekova.

RR interval (srčana frekvencija), trajanje P vala i razina PQ spojnice definirani su u ovom radu kao tri parametri elektrokardiograma značajni za procjenu rizika nastanka postoperacijske fibrilacije atriya. Isti parametri mogli bi se primijeniti i općenito na procjenu rizika nastanka fibrilacije atriya u općoj populaciji. Za očekivati je da bi osjetljivost i specifičnost istog predikcijskog modela mogla biti veća od iznesene u ovom radu, a razlog leži u činjenici da je lakše klasificirati i razdvojiti pacijente sklone razvoju AF od populacije zdravih, što je pokazano i u dosadašnjim istraživanjima prikazanim u Dodatku 2 gdje su veću uspješnost i kvalitetu predikcije AF imale grupe autora koji su uspoređivali populaciju zdravih sa populacijom pacijenata sklonih razvoju AF, od grupe autora koja je pokušala predvidjeti postoperacijsku AF u populaciji pacijenata podvrgnutih operaciji aortokoronarnog premoštenja.

Uzroci visoke srčane frekvencije u postoperacijskom procesu mogu biti: postoperacijska infekcija, upala atriya, visoka temperatura, kompenzacija ishemije na nekom drugom mjestu, hipoksija, hipotenzija, hipovolemija ili perikarditis. Međutim, svi pacijenti sa upalnim markerima, groznicom, ili perikarditisom bili su isključeni iz studije i nisu ulazili u daljnju statističku obradu.

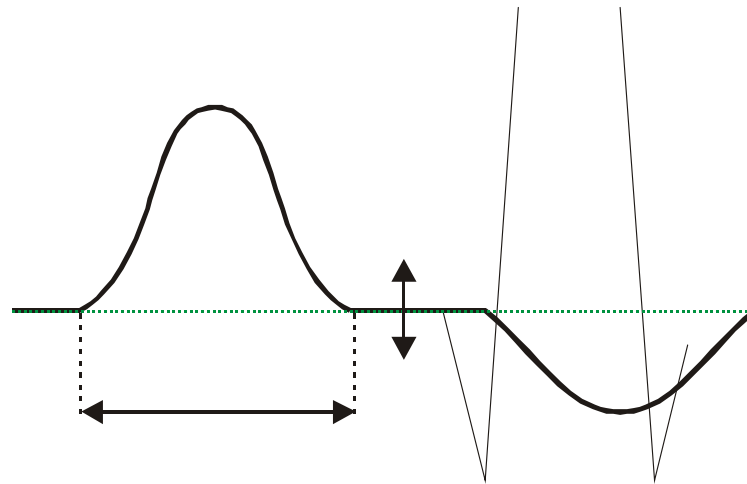
Smanjene brzine propagacije atrijskih impulsa uzrokuje produljenje trajanja P vala. Pretpostavlja se da skraćenje refraktarnog perioda i skraćenje trajanje transmembranskog akcijskog potencijala uzrokuje uranjenu atrijsku repolarizaciju što uzrokuje promjenu naponske razine PQ spojnice.

PQ spojnica se nalazi između kraja P vala i početka Q vala. Q val je početak ventrikulske depolarizacije, nakon čega je bilo koja atrijska aktivnost maskirana. Početak PQ spojnice nije električki neaktivan kako se često pretpostavlja, naprotiv može sadržavati dio atrijske repolarizacije prema novijim studijama [49], posebice ako je atrijska repolarizacija uranjena, što je slučaj kod pacijenata sklonim razvoju postoperacijske AF [99].

U konačnici, P val promatran II standardnim odvodom rezultat je preklapanja između dva efekta: 1) produženje trajanja P vala kao posljedice skraćenja brzine

provođenja atrijskih impulsa i 2) skraćanja trajanja P vala kao posljedice preklapanja atrijske depolarizacije i moguće uranjene atrijske repolarizacije uslijed skraćanja refraktarnog perioda atrijske. Kako se kod pacijenata sklonih razvoju AF mogu iskazati jedan, drugi ili oba efekta, teško je procijeniti koji od njih je imao veći utjecaj na trajanje P vala promatranog samo jednim bipolarnim odvodom.

Pretpostavljeno je da u drugom standardnom odvodu, spora brzina propagacije produžuje trajanje P vala, dok skraćenje refraktarnog vremena atrijske produljuje trajanje P vala. Isti fenomen, vjerojatno je i uzrok bimodalne razdiobe razine PQ spojnice unutar AF grupe što je prikazano slikom (Slika 4-4), te je također razlog postojanju dvije podgrupe AF1 i AF2 pacijenata unutar grupe sklone razvoju fibrilacije atrijske što je prikazano slikom (Slika 4-5).



Slika 5-1. Ilustracija fenomena: a) promjene trajanja P vala uslijed usporednog provođenja električkih impulsa kroz atrij, te b) promjene razine PQ spojnice uslijed skraćenog refraktarnog perioda i uranjene repolarizacije atrijske.

Prema dosadašnjim rezultatima može se sažeti: 1) AF1 podgrupa pacijenata u usporedbi sa SR grupom ima trajanje P vala u II odvodu „normalno“ ili isto kao i SR grupa, veću depresiju razine PQ spojnice i veću srčanu frekvenciju, 2) AF2 podgrupa pacijenata u usporedbi sa SR grupom ima kraće trajanje P vala, veću elevaciju razine PQ spojnice i također višu srčanu frekvenciju.

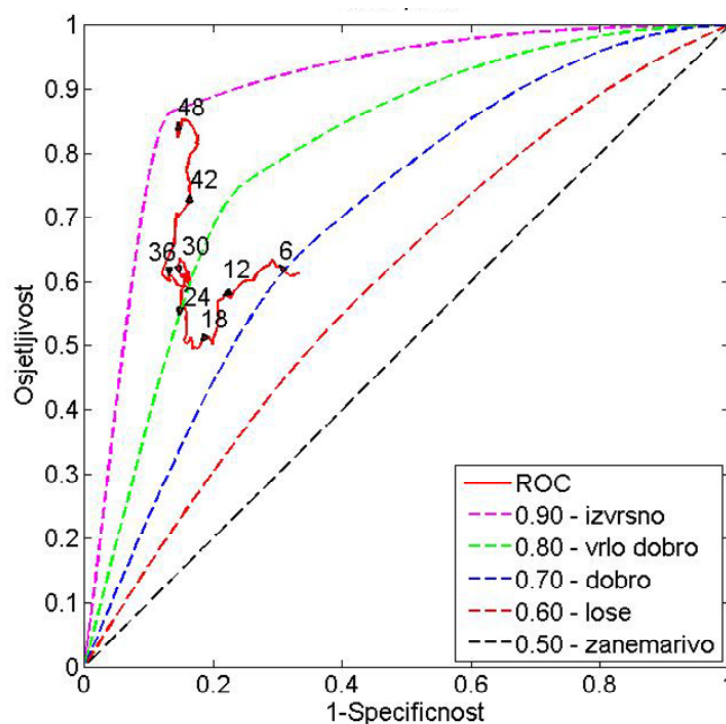
Statistički su vrednovani modeli za predviđanje postoperacijske fibrilacije atrijske zasnovani na analizi elektrokardiograma te je rezultat prikazan tablicom (Tablica 4-4) i slikom (Slika 4-8).. Trivarijantni linearni model zasnovan na Fisherovoj diskriminantnoj analizi postigao je na testnom uzorku: osjetljivost od 86,9 %, specifičnost od 87,6 %, pozitivnu prediktivnost od 76,4 %, negativnu prediktivnost od 93,7 %, te ukupnu točnost od 86,8 %. Trivarijantni nelinearni model zasnovan na klasifikacijskom stablu odluke postigao je na testnom uzorku:

osjetljivost od 84,8 %, specifičnost od 85,4 %, pozitivnu prediktivnost od 72,7 %, negativnu prediktivnost od 92,8 %, te ukupnu točnost od 85,3 %.

Uvrštavanjem dodatnog prediktora – razine PQ spojnice u bivarijatne modele povećalo je točnost linearnih modela sa 77,6 % na 86,8 %, dok je točnost nelinearnih modela povećana sa 82,5 % na 85,3 %. Time je pokazana učinkovitost i korisnost uključivanja novog parametra - razine PQ spojnice u bivarijatne modele koji su ranije sadržavali samo dva parametra: trajanje RR intervala (srčanu frekvenciju) i trajanje P vala.

Razvijeni predikcijski modeli (linearni i nelinearni) omogućuju predviđanje postoperacijske fibrilacije atrija u stvarnom vremenu (*real time*), što znači da ih je moguće koristiti odmah pri priključenju pacijenta na elektrokardiograf, te ne zahtijevaju odvojenu i naknadnu (*offline*) obradu nakon završetka snimanja.

Prema rezultatima ovog istraživanja optimalno vrijeme za predviđanje postoperacijske fibrilacije atrija predstavlja period 24 – 48 sati, odnosno drugi dan u odnosu na završetak operacije ugradnje aortokoronarnih prenosnica.



Slika 5-2. Točno pozitivni vs. lažno pozitivni. Puna crvena linija prikazuje rastući trend točnosti u kvaliteti predikcijske postoperacijske AF. Crne strelice prikazuju smjer trenda u vremenu. Brojevi pored strelica predstavljaju proteklo vrijeme u satima od završetka CABG operacije kao referentne točke.

Vremenski interval između trenutka kada je nenormalnost uočena i početka AF ovisi ponajviše o željenoj razini točnosti predikcije; npr. predikcija i procjena rizika izvedena u razdoblju od 24-48 sati nakon CABG kada je razina točnosti

predikcije viša, bila bi izvedena prekasno za 3/14 (21,4 %) pacijenata koji su već razvili AF u prethodnom razdoblju, no bila bi pravovremena za 11/14 (78,6 %) pacijenata koji su razvili AF u narednim danima. Stoga, rezultati ove studije sugeriraju da bi procjenu rizika i predikciju postoperacijske AF bilo optimalno provesti u razdoblju 24-48 sati nakon CABG operacije. U prethodnom razdoblju (prvih 24 sata nakon CABG operacije) za pretpostaviti je da mehanizmi koji uzrokuju postoperacijsku AF vjerojatno nisu još dovoljno razvijeni.

Primijećeno je kako je morfologija P vala vrlo nestabilna i promjenjiva u vremenu, posebice u AF grupi. U nekih pacijenata AF grupe abnormalnost P vala je primijećena na samom početku snimanja nakon operacije i bila je konzistentna kroz ostatak snimanja. U drugih pacijenata iz AF grupe detektirana nenormalnost P vala je bila više sporadična na početku snimanja i postajala je sve učestalija u kasnijim epizodama. Stoga je ustanovljeno kako kvaliteta predikcije raste s vremenom, i postiže svoj maksimum oko 48 sati nakon CABG operacije (Slika 4-10), što je također ilustrirano slikom (Slika 5-2) koja prikazuje odnos točno-pozitivna učestalost (osjetljivost) i lažno-pozitivna učestalost (1-specifičnost).

Predikcija postoperacijske AF u razdoblju 24-48 sati nakon operacije CABG, zadovoljava kriterij ranog otkrivanje i predviđanje AF, te ostavlja dovoljno vremena za provođenje efikasnije profilaktičke terapije.

Predstavljeni nelinearni predikcijski model zasnovan na klasifikacijskom stablu, kao i linearni predikcijski model zasnovan na Fisherovoj diskriminantnoj analizi namijenjen je kontinuiranom praćenju pacijenta poslije operacije koronarnog premoštenja. Pošto proces nastajanje postoperacijske AF predstavlja nestacionaran proces, promjenjiv po prirodi, kontinuirano praćenje otkriva njegovu vremensku dinamiku. Povećanje ili smanjenje vrijednosti najznačajnijih prediktora klasificiralo bi pacijenta kao sklonog ili pak otpornog na razvoj postoperacijske AF, podižući alarm u slučaju da praćene vrijednosti pojedinog pacijenata dosegnu pragove klasifikatora.

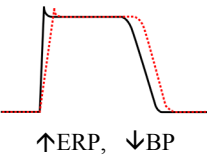
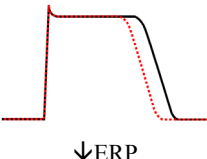
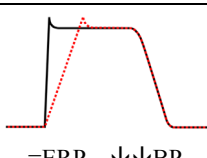
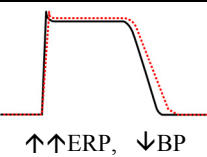
Buduća poboljšanja koja bi otklonila ograničenja predložene metode bila bi: uključivanje dodatnog standardnog odvoda EKG-a za točnije mjerenje trajanja P vala i razine PQ spojnice, akvizicija signala EKG-a trajanja dužeg od 48 sati nakon CABG operacije, projektiranje i testiranje drugih nelinearnih predikcijskih modela koji bi dalje poboljšali kvalitetu predikcije, te još većim dijelom obuhvatili nelinearnost i nestacionarnost procesa nastajanja AF.

Potpomognuti biofizikalnim modelom atrijske čija su električnu aktivnost simulirali računalom, Van Oosterom i Ihara [48] zaključili su kako je snimanje atrijske aktivnosti sa 12 standardnih odvoda suboptimalno. No isti autori željeli su iskoristiti postojećih 9 elektroda standardnog 12 kanalnog elektrokardiograma, te su predložili drugačije postavljanje elektroda kako bi se dobio signal kojeg nazivaju optimizirani atriokardiogram (*OACG – optimized atriocardiogram*) i koji predstavlja

signal koji optimalno opisuje električku aktivnost atrijske aktivnosti s obzirom da mu odvodi sadrže više nezavisnih informacija u svojim odvodima od standardnih odvoda. Korištenje optimiziranog atriokardiograma poboljšalo bi predikciju postoperacijske fibrilacije atrijske jer bi omogućilo točnije mjerenje trajanja P vala i razine PQ spojnice.

Dodatak 1 - Antiaritmički lijekovi

Antiaritmički lijekovi grupirani su u 4 glavne skupine (Vaughan Williams klasifikacija), prema dominantnim elektrofiziološkom mehanizmu kojim djeluju na stanicu [7].

Skupina	Mehanizam	Generički naziv	Učinak	Indikacije	EKG
Ia	Na ⁺ blokatori - umjereni	disopiramid prokainamid kinidin ajmalin	 ↑ERP, ↓BP	APB i VPB, SVT i VT, AF i AFL	
Ib	Na ⁺ blokatori - slabi - brža kinetika - (za niži HR)	lidokain meksiletin fenitoin	 ↓ERP	ventrikulske aritmije: VPB, VT, VF	produljuju: - P vala, - QRS kompleksa - PR intervala - QT intervala
Ic	Na ⁺ blokatori - snažni - spora kinetika - (za viši HR)	flekainid propafenon	 =ERP, ↓↓BP	APB i VPB, SVT i VT, AF i AFL, VF	
II	β blokatori	β ₁ /β ₂ neselektivni: karvedilol, nadolol propranolol, timolol β ₁ (kardio)-selektivni: acebutolol, atenolol betaksolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol	- nemaju direktno djelovanje na atrij - smanjuju simpatički tonus (srčanu ritam) i usporavaju provođenje kroz AV čvor	supraventrikulske aritmije: APB, ST, SVT, AF, AFL	snižavaju: - HR produljuju: - PR interval
III	K ⁺ blokatori	amiodaron azimilid bretilij tosilat dofetilid ibutilid sotalol	 ↑↑ERP, ↓BP	općenito tahikardije: SVT, VT, osim torsades de points	snižavaju: - HR produljuju: - QT interval
IV	Ca ²⁺ blokatori	diltiazem verapamil	smanjuju: - frekvenciju SA čvora - brzinu provođenja provećava: - refraktarnost - raspršenost	prekidanje SVT, i usporavanje brzih AF i AFL	snižavaju: - HR produljuju: - PR interval
Ostali		adenozin	usporava provođenje ili blokira AV čvor		
		digoksin (digitalis)	- atrij: ↓ERP, =BP - povećava raspršenost - AV čvor: ↓BP	kontraindiciran za AF	
		magnezij-sulfat	↑ APD	sprečavanje nastanka aritmija: VPB, VT, VF	produljuje: - QRS kompleks - QT interval

* atrijska ekstrasistola (APB), ventrikulska ekstrasistola (VPB), supraventrikulska tahikardija (SVT), atrijska fibrilacija (AF), undulacija atrija (AFL), ventrikulska tahikardija (VT), ventrikulska fibrilacija (VF), efektivni refraktarni period (ERP), trajanje akcijskog potencijala (APD), intraatrijska brzina provođenja (BP), srčana frekvencija (HR), umjereno smanjenje (↓), znatno smanjenje (↓↓), umjereno povećanje (↑), znatno povećanje (↑↑), neznatna promjena (=).

Dodatak 2 – Pregled dosadašnjih radova vezanih za predikciju AF

Radovi se odnose na usporedbu AF i SR grupa nakon operacije (crveno), usporedba grupa prije i poslije operacije (plavo), usporedba zdravih i pacijenata sklonih AF (crno).

Autori	Prediktor	SN [%]	SP [%]	PP [%]	NP [%]	AC [%]	Broj pacijenata, Tip analize	AF grupa/ Ukupno	Odvod	Ostalo	God.	Casopis
Buxton et al. [16]	110 ms (P tot)	83	43	38	86	54.71	99 poslije CABG: AF / SR	29 / 99 (29%)	odvod II & 3 standardna odvoda	-	1981	Chest
Buxton et al. [16]	110 ms (P tot)+IEI≥10ms	66	70	48	83	68.82	99 poslije CABG: AF / SR	29 / 99 (29%)	odvod II & 3 standardna odvoda	-	1981	Chest
Fukunami et al. [39]	120 ms (P dur SAECG)	95	48	70	-	-	42 PAF + 50 zdravih	-	SAECG	RMS of LP10, LP20, LP30 *atrijski kasni potencijali	1991	Circulation
Fukunami et al. [39]	3.5 μV (LP20)	95	54	73	-	-	42 PAF + 50 zdravih	-	SAECG	-	1991	Circulation
Fukunami et al. [39]	120 ms + 3.5 μV	91	76	83	-	-	42 PAF + 50 zdravih	-	SAECG	-	1991	Circulation
Steinberg et al. [95]	140 ms (P dur SAECG)	77	55	37	87	60.58	130, prije / poslije CABG	33 / 130 (25%)	3 ortogonalna odvoda	hipertrofija lijevog ventrikula, niža ejeckijska frakcija	1993	Circulation
Klein et al. [56]	155 ms (P dur SAECG)	69	79	65	82	75.44	45 prije / poslije CABG	16 / 45 (35%)	12 odvoda P okidanje & odvod II	hipertrofija lijevog ventrikula, godište, spol, hipertenzija, LVEF	1995	American Heart Journal
Klein et al. [56]	140 ms (P dur SAECG)	31	69	71	29	55.48	45 prije / poslije CABG	16 / 45 (35%)	12 odvoda P okidanje & odvod II	hipertrofija lijevog ventrikula, godište, spol, hipertenzija, LVEF	1995	American Heart Journal
Stafford et al. [92]	141 ms (P dur SAECG)	73	48	34	83	-	10 PAF + 10 zdravih	-	SAECG	Energija P vala u frekvencijskim pojasevima: 20, 30, 60-150 Hz	1997	American Heart Journal
Zaman [108]	P dur > 155 ms & serum Mg < 0.7 mmol / l	75	80	62	-	78	102 poslije CABG: AF / SR	27/102 (26%)	SAECG	-	1997	Heart
Klöter Weber [57]	P dur	62	85	-	-	74	107 poslije CABG: AF / SR	47/107 (38.3%)	odvodi: II & aVR	na papiru (II & aVR) sa povećalom	1998	European Heart Journal
Dilaveris et al. [28]	110 ms (P max)	88	75	84	-	-	60 PAF + 40 zdravih	-	12 odvoda	-	1998	American Heart Journal
Dilaveris et al. [28]	110+40 ms (P max + PWD)	75	92	95	-	-	60 PAF + 40 zdravih	-	12 odvoda	-	1998	American Heart Journal
Dilaveris et al. [28]	40 ms (PWD)	83	85	89	-	-	60 PAF + 40 zdravih	-	12 odvoda	-	1998	American Heart Journal
Chang et al. [19]	100 ms (P dur SAECG lead II)	-	-	37	83	-	120 poslije CABG: AF / SR	-	12 odvoda (odvod II)	godište, spol, dispregija P vala	1999	International Journal of Cardiology
Aytemir et al. [6]	36 ms (PWD)	77	82	85	-	-	90 PAF + 70 zdravih	-	12 odvoda	promjer lijevog atrija, ejeckijska frakcija lijevog ventrikula	2000	Pacing and Clinical Electrophysiology
Aytemir et al. [6]	106 ms (P max)	83	72	79	-	-	90 PAF + 70 zdravih	-	12 odvoda	promjer lijevog atrija, ejeckijska frakcija lijevog ventrikula	2000	Pacing and Clinical Electrophysiology
Aytemir et al. [6]	106+36 ms (P max + PWD)	70	92	92	-	-	90 PAF + 70 zdravih	-	12 odvoda	promjer lijevog atrija, ejeckijska frakcija lijevog ventrikula	2000	Pacing and Clinical Electrophysiology
Andrikopoulos et al. [2]	110 ms (P max)	88	75	-	-	-	60 PAF + 50 zdravih	-	12 odvoda	-	2000	Pacing and Clinical Electrophysiology
Andrikopoulos et al. [2]	40 ms (PWD)	83	85	-	-	-	60 PAF + 50 zdravih	-	12 odvoda	-	2000	Pacing and Clinical Electrophysiology
Andrikopoulos et al. [2]	120 ms2 (P var)	80	74	-	-	-	60 PAF + 50 zdravih	-	12 odvoda	-	2000	Pacing and Clinical Electrophysiology
Bitzen et al. [9]	23.5 ± 2.7 ms (P dur mjereno od polovice visine P vala)	-	-	-	-	-	60 PAF + 12 zdravih	-	12 odvoda	amplituda P vala	2007	Annals of Noninvasive Electrocardiology
Hakala [43]	razina atrijskih peptida & postoperacijska dimenzija atrija	-	-	-	-	-	88 poslije CABG: AF / SR	31/88 (35.2%)	odvodi: II & aVR	-	2002	European Journal of Cardiothoracic Surgery
Vassilikos [101]	MAX3Z, MAX3VM, HTN, EF	91	65	-	-	73.84	50 poslije CABG: AF / SR	17/50 (34%)	SAECG	-	2003	Pacing and Clinical Electrophysiology

P dur: trajanje P vala; SAECG: usrednjeni EKG; P tot: ukupno trajanje P vala; IEI: izoelektrični interval; P max: maksimum trajanja P vala; PWD: disperzija trajanja P vala; P var: varijanca trajanja P vala; PR: trajanje PR intervala, HTN – hipertenzija, EF – ejeckijska frakcija, SN: osjetljivost, SP: specifičnost, PP: pozitivna prediktivnost, NP: negativna prediktivnost, AC: točnost

Popis literature

1. Alfonso, V. and T. Nguyen, *ECG Beat Detection Using Filter Banks*. IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 1999. **46(2)**: p. 192-202.
2. Andrikopoulos, G., P. Dilaveris, and D. Richter, *Increased variance of P wave duration on the electrocardiogram distinguishes patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation*. PACE, 2000. **23**: p. 1127-32.
3. Aras, D., et al., *Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism*. International Journal of Cardiology, 2005. **99(1)**: p. 59-64.
4. Aytemir, K., S. Aksoyek, and N. Ozer, *Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: P wave signal averaged ECG, clinical and angiographic variables in risk assessment*. Int J Cardiol. , 1999. **69(1)**: p. 49-56.
5. Aytemir, K., S. Aksoyek, and A. Yildirim, *Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion by P wave signal-averaged electrocardiography*. Int J Cardiol., 1999. **70(1)**: p. 15-21.
6. Aytemir, K., et al., *P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. PACE, 2000. **23**: p. 1109-12.
7. Beers, *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (18th edition)*. 2006: Merck.
8. Bishop, C., *Neural Networks for Pattern Recognition*. 1995, New York: Oxford University Press.
9. Bitzen, A., et al., *Automatic p wave analysis over 24 hours in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation*. Ann Noninvasive Electrocardiol. , 2007. **12(4)**: p. 306-15
10. Bollman, A., et al., *Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to Ibutilide*. Am J Cardiol., 1998. **81**: p. 1439-45.
11. Bollman, A., et al., *Noninvasive assessment of fibrillatory frequency activity in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation using the Holter ECG*. Cardiovasc Res, 1999. **44(1)**: p. 60-6.
12. Borzak, S., et al., *Atrial Fibrillation After Bypass Surgery: Does the Arrhythmia or the Characteristics of the Patients Prolong Hospital Stay?* CHEST, 1998. **113**: p. 1489-1491.
13. Breiman, L., *Classification and Regression Trees*. 1993, Boca Raton: Chapman & Hall.
14. Budeus, M., et al., *Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: The role of chemoreflexsensitivity and P wave signal averaged ECG*. International Journal of Cardiology, 2006. **106(1)**: p. 67-74.
15. Burrus, C., R. Gopinath, and H. Guo, *Introduction to Wavelets and Wavelet Transforms*. 1998, New Jersey: Prentice Hall.
16. Buxton, A. and M. Josephson, *The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias*. Chest, 1981. **80**: p. 68-73.
17. Caravelli, P., et al., *P-wave signal-averaged electrocardiogram predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2002. **7(3)**: p. 198-203.

18. Castells, F., et al., *Principal component analysis in ECG signal processing*. Journal on Applied Signal Processing, 2007. **2007**(1): p. 98 - 119.
19. Chang, C., et al., *The role of P wave in prediction of atrial fibrillation after coronary artery surgery*. Int J Cardiol., 1999. **68**: p. 303-8.
20. Cicek, D., A. Camsari, and H. Pekdemir, *Predictive value of P-wave signal-averaged electrocardiogram for atrial fibrillation in acute myocardial infarction*. Ann Noninvasive Electrocardiol., 2003. **8**(3): p. 233-237.
21. Clavier, L., J. Boucher, and J. Blanc. *P-wave parameters for atrial fibrillation risk detection*. in *18th annual international conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology society, 1996*. 1996.
22. Clavier, L., et al., *Automatic P-wave analysis of patients prone to atrial fibrillation*. Medical Biological Engineering and Computing 2002 Jan. **40**(1): p. 63-71.
23. Coast, D., et al., *An Approach to Cardiac Arrhythmia Analysis Using Hidden Markov Models*. IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 1990. **37**(9): p. 826-835.
24. Courtemanche, M., R. Ramirez, and S. Nattel, *Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model*. Am J Physiol, 1998. **275**: p. H301.
25. Creswell, L., et al., *Hazards of postoperative atrial arrhythmias*. The Annals of Thoracic Surgery, 1993. **56**: p. 539-549.
26. Darbar, D., et al., *P wave signal-averaged electrocardiography to identify risk for atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol., 2002. **25**(10): p. 1447-53.
27. Dilaveris, P., et al., *Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol., 2000. **23**(3): p. 352-8.
28. Dilaveris, P., E. Gialafos, and S. Sideris, *Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation*. Am Heart J., 1998. **135**: p. 733-738.
29. Dimmer, C., L. Jordaens, and N. Gjorgov, *Analysis of the P wave with signal averaging to assess risk of atrial fibrillation after coronary bypass surgery*. Cardiology, 1998. **89**: p. 19-24.
30. Dimmer, C., et al., *Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. Am J Cardiol., 1998. **82**(1): p. 22-5.
31. Duverney, D., J. Gaspoz, and V. Pichot, *High accuracy of automatic detection of atrial fibrillation using wavelet transform of heart rate intervals*. Pacing Clin Electrophysiol, 2002. **25**: p. 457-462.
32. Ehlert, F., D. Korenstein, and J. Steinberg, *Evaluation of P wave signal-averaged electrocardiographic filtering and analysis methods*. Am Heart J. , 1997. **134**(6): p. 985-993.
33. Engel, T., N. Vallone, and J. Windle, *Signal-averaged electrocardiograms in patients with atrial fibrillation or flutter*. American Heart J, 1988. **115**: p. 592-597.
34. Escalona, O., et al., *Fast and reliable QRS alignment technique for high-frequency analysis of signal-averaged ECG*. Med Biol Eng Comput., 1993. **31**: p. 137-146.
35. Fisher, G.W. (2007) *Atrial Fibrillation Tutorial*.

36. Frost, L., et al., *Re-evaluation of the role of P-wave duration and morphology as predictors of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery*. European Heart Journal, 1996. **17**(7): p. 1065-1071.
37. Frost, L., et al., *Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting*. European Heart Journal, 1995. **16**(6): p. 825-831.
38. Frost, L., et al., *Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting*. Eur Heart J, 1995. **16**: p. 825–831.
39. Fukunami, M., et al., *Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram*. Circulation, 1991. **83**(1): p. 162-9.
40. Guo, Y., et al., *Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery*. Chinese Medical Journal, 2002. **115**(2): p. 232-234.
41. Guyton and Hall, *Textbook of Medical Physiology (11th edition)*. 2006: Elsevier Inc.
42. Hakala, T. and A. Hedman, *Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery*. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2003. **37**(6): p. 309-315.
43. Hakala, T., et al., *Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting by measuring atrial peptide levels and preoperative atrial dimensions*. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2002. **22**: p. 939 - 943.
44. Hart, R.G. and J.L. Halperin, *Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies*. Stroke, 2001. **32**: p. 803-808.
45. Hashimoto, K., D. Ilstrup, and H. Schaff, *Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1991. **101**: p. 56-65.
46. Hogue, C., et al., *RR Interval Dynamics Before Atrial Fibrillation in Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. Circulation, 1998. **98**: p. 429-434.
47. Holmqvist, F., et al., *Indices of electrical and contractile remodeling during atrial fibrillation in man*. Pacing Clin Electrophysiol., 2006. **29**(5): p. 512-9.
48. Ihara, Z., *Design and Performance of Lead System for the Analysis of Atrial Signal Components in the ECG*. 2006, École polytechnique fédérale de Lausanne: Lausanne.
49. Ihara, Z., A. Van Oosterom, and R. Hoekema, *Atrial repolarization as observable during PQ interval*. J Electrocardiol, 2006. **39**(3): p. 290-297.
50. Jacquemet, V., et al., *Analysis of electrocardiograms during atrial fibrillation*. IEEE Eng Med Biol Mag, 2006. **25**(6): p. 79-88.
51. Jideus, L., et al., *Diminished circadian variation in heart rate variability before surgery in patients developing postoperative atrial fibrillation*. Scand Cardiovasc J Electrocardiol, 2001. **35**: p. 238–244.
52. Jidéus, L., et al., *Diminished Circadian Variation in Heart Rate Variability before Surgery in Patients Developing Postoperative Atrial Fibrillation*. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2001. **35**: p. 238-244.

53. Kadambe, S., R. Murray, and G. Boudreaux-Bartels, *Wavelet transform-based QRS complex detector*. IEEE Trans Biomed Eng., 1999. **46(7)**: p. 838-848.
54. Kannel, W.B., et al., *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. Am. J. Cardiology, 1998. **82**: p. 2N-9N.
55. Kester, W., *The Data Conversion Handbook*. 2005: Elsevier/Newnes.
56. Klein, M., et al., *Use of P wave-triggered, P wave signal averaged electrocardiogram to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery*. Am Heart J., 1995. **129**: p. 895-901.
57. Klöter Weber, U., et al., *Selective versus non-selective antiarrhythmic approach for prevention of atrial fibrillation after coronary surgery: is there a need for pre-operative risk stratification*. Eur Heart J 1998. **19**: p. 794–800.
58. LePage, R., J. Boucher, and J. Blanc. *ECG segmentation and P-wave feature extraction: application to patients prone to atrial fibrillation*. in *23rd Annual Int. Conf. of the IEEE Medicine and Biology Society*. 2001. Istanbul.
59. Lewicki, P. and T. Hill, *Statistics - Methods and Applications*. 2006, Tulusa: StatSoft, Inc.
60. Li, C., C. Zheng, and C. Tai, *Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1995. **42**: p. 21-29.
61. Libby, P., *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. 8th edition ed. 2008, Philadelphia: Saunders Elsevier.
62. Macfarlane, P. and T. Lawrie, *Diagnostic criteria*. Comprehensive electrocardiology, ed. P. Macfarlane and T. Veitch Lawrie. 1989, Oxford: Pergamon Press.
63. Madan, P., et al., *Predicting major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention: The Texas Heart Institute risk score*. American Heart Journal, 2008. **in press**.
64. Maglaveras, N., I. Chouvarda, and G. Dakos, *Analysis of Atrial Fibrillation after CABG using Wavelets*. Computers in Cardiology, 2002. **29**: p. 89-92.
65. Maier, C., M. Bauch, and H. Dickhaus, *Screening and prediction of paroxysmal atrial fibrillation by analysis of heart rate variability parameters.*, in *Computers in Cardiology 2001*. 2001: Rotterdam. p. 129-132.
66. Mallat, S., *Zero-crossings of a wavelet transform*. IEEE Trans. Information Theory, 1991. **37**: p. 1019-1033.
67. Mallat, S., *Singularity Detection and Processing with Wavelets*. IEEE Trans. Information Theory, 1992. **38**: p. 617-643.
68. Mallat, S. and S. Zhong, *Characterization of Signals from Multiscale Edges* IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell., 1992. **14**: p. 710-732.
69. Malmivuo, J. and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. 1995, New York: Oxford University Press.
70. Martinez, W. and A. Martinez, *Computational Statistics Handbook with MATLAB*. 2002, New York: Chapman & Hall/CRC.
71. Meisel, S., *Computer-Oriented Approaches to Pattern Recognition*. 1972, New York: Academic Press.

72. Moody, G., *Spectral Analysis of Heart Rate Without Resampling*. Computers in Cardiology, 1993. **20**: p. 715-718.
73. Nagahama, Y., et al., *PQ Segment Depression in Acute Q Wave Inferior Wall Myocardial Infarction*. Circulation, 1995. **91**: p. 641-644.
74. Nattel, S., *New ideas about atrial fibrillation 50 years on*. Nature, 2002. **415**(6868): p. 219-26.
75. Passman, R., et al., *Predicting post-coronary bypass surgery atrial arrhythmias from the preoperative electrocardiogram*. Am Heart J., 2001. **142**: p. 806-810.
76. Petrač, D., *Fibrilacija atrija*. 1996 (in Croatian), Zagreb: Medicinska naklada.
77. Poli, S., et al. *Prediction of atrial fibrillation from surface ECG: review of methods and algorithms*. in *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2003. 2003.
78. Press, W., *Numerical recipes in C++*. 1997, Cambridge: Cambridge University Press.
79. Raitt, M., K. Ingram, and S. Thurman, *Signal-averaged P wave duration predicts early recurrence of atrial fibrillation after cardioversion*. Pacing Clin Electrophysiol., 2000. **23**(2): p. 259-65.
80. Rieta, J., et al., *Atrial Activity Extraction for Atrial Fibrillation Analysis Using Blind Source Separation*. IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 2004. **51**(7): p. 1176-1186.
81. Šantić, A., *Biomedicinska elektronika*. 1995, Zagreb: Školska knjiga.
82. Shambi, J.S., S.N. Tandon, and R.K.P. Bhatt, *Using Wavelet Transform for ECG Characterization*. IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 1997. **16**: p. 77-83.
83. Šmalcelj, A., *Suvremeni pogled na fibrilaciju atrija*. Medicus, 2003. **12**(1): p. 101-107.
84. Sornmo, L. and P. Laguna, *Biomedical signal processing in cardiac and neurological applications*. 2005: Elsevier Academic Press.
85. Sovilj, S., *Upotreba wavelet detektora u analizi P-vala elektrokardiograma nakon ugradnje aortokoronarnih premosnica*. 2006: Magistarski rad, Zagreb.
86. Sovilj, S., M. Jeras, and R. Magjarevic. *Real Time P-wave Detector Based on Wavelet Analysis*. in *12th IEEE Mediterranean Electrotechnical Conference*. 2004. Dubrovnik, Croatia.
87. Sovilj, S., R. Magjarevic, and G. Rajsman. *Classification Methods for Atrial Fibrillation Prediction after CABG*. in *Medicon 2007*. 2007. Ljubljana, Slovenia.
88. Sovilj, S., G. Rajsman, and R. Magjarevic. *Continuous Multiparameter Monitoring of P wave Parameters after CABG Using Wavelet Detector*. in *Computers in Cardiology 2005*. 2005. Lyon, France: IEEE.
89. Sovilj, S., G. Rajsman, and R. Magjarevic. *Multiparameter Prediction Model for Atrial Fibrillation after CABG*. in *Computers in Cardiology 2006*. 2006. Valencia, Spain.
90. Sovilj, S., et al., *Atrial Fibrillation Prediction after Coronary Artery Bypass Grafting*. In preparation for publication., 2008.
91. Spodick, H.D., *Diagnostic Electrocardiographic Sequences in Acute Pericarditis - Significance of PR Segment and PR Vector Changes*. Circulation, 1973. **48**: p. 575-580.

92. Stafford, P., J. Cooper, and J. Fothergill, *Reproducibility of the signal averaged P wave: time and frequency domain analysis*. *Heart*, 1997. **77**: p. 412-6.
93. Stafford, P., et al., *Signal averaged P wave compared with standard electrocardiography and echocardiography for prediction of atrial fibrillation after coronary bypass grafting*. *Heart*, 1997. **77**: p. 417-422.
94. Stafford, P., I. Turner, and R. Vincent, *Quantitative analysis of signal-averaged P waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation*. *Am J Cardiol.*, 1991. **68(8)**: p. 751-755.
95. Steinberg, J., et al., *Value of the P wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery*. *Circulation*, 1993. **88**: p. 2618-22.
96. Stewart, S., et al., *Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the renfrew/paisley study*. *Heart*, 2001. **86**: p. 516-521.
97. Strang, G. and T. Nguyen, *Wavelets and Filter Banks*. 1996, Wellesely: Wellesley-Cambridge Press.
98. Stridh, M. and L. Sornmo, *Shape characterization of atrial fibrillation using time-frequency analysis*. *Computers in Cardiology*, 2002. **29**: p. 17- 20.
99. Tranchesi, J., V. Adelardi, and J. de Olivera, *Atrial repolarization--its importance in clinical electrocardiography*. *Circulation*, 1960. **22**: p. 635-44.
100. Tsikouris, J., et al., *Changes in P-wave dispersion and P-wave duration after open heart surgery are associated with the peak incidence of atrial fibrillation*. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 2001. **30(6)**: p. 466-471.
101. Vassilikos, V., G. Dakos, and I. Chouvarda, *Can P Wave Wavelet Analysis Predict Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting?* *Pacing Clin Electrophysiol.*, 2003. **26**: p. 305-309.
102. Vetterli, M. and J. Kovačević, *Wavelets and Subband Coding*. 1995, New Jersey: Prentice Hall.
103. Vikman, S., et al., *Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation*. *Circulation*, 1999. **100**: p. 2079-84.
104. Vojtech, F. and H. Vaclav, *Statistical Pattern Recognition Toolbox for Matlab*. 2004: Prague, Czech Republic).
105. Webster, J., *Medical Instrumentation - Application and Design*. 1995, New York: John Wiley & Sons, Inc.
106. Yoshihiro, K., et al., *Clinical Significance of Low Voltage in Asymptomatic Patients With Pericardial Effusion Free of Heart Disease*. *CHEST*, 2003. **124(6)**: p. 2064-2067.
107. Yoshihiro, K., et al., *Clinical correlates of pr-segment depression in asymptomatic patients with pericardial effusion*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. **39(12)**: p. 2000-2004.
108. Zaman, A., et al., *The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery*. *Heart*, 1997. **77(6)**: p. 527-531.
109. Zaman, A., et al., *Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification*. *Circulation*, 2000. **101(1403-1408)**.
110. Jeras, M., *Pronalaženje karakterističnih dijelova elektrokardiograma vremensko-frekvencijskom analizom*. 2003: Zagreb.

Određivanje parametara elektrokardiograma značajnih za predviđanje postoperacijske fibrilacije atrijske

Uvod: Postoperacijska fibrilacija atrijske (AF) pojavljuje se u oko 40% pacijenata podvrgnutih operaciji aortokoronarnog premoštenja (*Coronary Artery Bypass Grafting - CABG*), s najvećom učestalošću pojavljivanja oko trećeg dana nakon operacije. Postoperacijska AF može stvoriti brojne komplikacije poput hemodinamske nestabilnosti, srčanog udara, cerebralnih i drugih tromboembolija; povećava morbiditet, trajanje i troškove liječenja.

Studija doktorskog rada ima za cilj rano otkrivanje pacijenta sa visokim rizikom razvoja postoperacijske AF, što bi osiguralo pravovremenu profilaktičku terapiju i smanjilo učestalost aritmije, dok bi pacijenti sa niskim rizikom razvoja postoperacijske AF bili pošteđeni nuspojava antiaritmičkih lijekova.

Metode: Studija doktorskog rada uključuje 50 pacijenata, snimanih II standardnim odvodom elektrokardiografa, kontinuirano u razdoblju od 48 sati nakon operacije. Univarijatna statistička analiza korištena je za određivanje parametara signala koji bi mogli predvidjeti AF, te su kao najznačajniji određeni: trajanje P vala, trajanje RR intervala i razina PQ spojnice; na temelju kojih je izveden nelinearni multivarijatni predikcijski model zasnovan na klasifikacijskom stablu.

Rezultati: Ukupna predikcijska točnost modela povećava se s vremenom. U 48. satu nakon operacije najbolje prosječne značajke iznosile su: osjetljivost 84,8 %, specifičnost 85,4 %, pozitivna prediktivnost 72,7 %, negativna prediktivnost 92,8 % te ukupna točnost 85,3 %.

Zaključak: Prema rezultatima predikcijske točnosti, procjenu rizika i predikciju postoperacijske AF optimalno bilo bi načiniti u periodu između 24-tog i 48-og sata nakon operacije ugradnje aortokoronarnih prenosnica.

Ključne riječi: postoperacijska fibrilacija atrijske; operacija ugradnje koronarnih prenosnica (CABG); okidanje na točku početaka P vala; korekcija nulte linije kubnom krivoljarnom (splajn) interpolacijom; depresija i elevacija razine PQ spojnice; klasifikacijsko stablo

Determination of ECG Parameters Relevant for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation

Background: In patients undergoing Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) surgery postoperative atrial fibrillation (AF) occurs with prevalence up to 40%. The highest incidence is between the second and third day after operation. Following cardiac surgery AF causes various complications, hemodynamic instability, and can cause heart attack, cerebral and other thromboembolisms. AF increases morbidity, duration and expense of medical treatment.

This study aims to identify patients at high risk of postoperative AF. An early prediction of AF would provide a timely prophylactic treatment and would reduce incidence of arrhythmia. Patients at low risk of postoperative AF could be excluded from the contraindications of anti-arrhythmic drugs.

Methods: The investigation included 50 patients in whom lead II electrocardiograms were continuously recorded for 48 hours following CABG. Univariate statistical analysis was used in the search of signal features that might predict AF. The most promising identified were: P wave duration, RR interval duration and PQ segment level. On the basis of these a nonlinear multivariate prediction model was made deploying a classification tree.

Results: The prediction accuracy was found improving over the time. At 48 hours following CABG; the measured best average sensitivity was 84.8% and specificity 85.4%. The positive and negative predictive accuracy were 72.7% and 92.8%, respectively and the overall accuracy was 85.3%.

Conclusion: In regard to the prediction accuracy, the risk assessment and prediction of postoperative AF is optimal to be done in the period between 24 and 48 following CABG.

Key words: post-operative atrial fibrillation; CABG; P wave onset trigger; cubic spline baseline correction; PQ segment level; classification tree

Životopis

Rođen sam 15. veljače 1979. u Zagrebu. Osnovnu školu završio sam u Velikoj Gorici. "V" gimnaziju u Zagrebu upisao sam 1993. gdje sam maturirao i iste 1997. godine upisao sam Fakultet elektrotehnike i računarstva u Zagrebu. Diplomirao sam 2002. na smjeru Industrijska elektronika s temom "Detekcija QRS kompleksa u stvarnom vremenu".

Zaposlio sam se 2002. godine kao znanstveni novak na Zavodu za elektroničke sustave i obradbu informacija Fakulteta elektrotehnike i računarstva u Zagrebu. Iste godine upisao sam poslijediplomski studij na FER-u, smjer Elektronika. Magistrirao sam 2006. godine sa temom „Upotreba wavelet detektora u analizi P vala elektrokardiograma nakon ugradnje aortokoronarnih prenosnica“.

Tijekom 2007 i 2008. godine boravio sam na poslijediplomskom usavršavanju na tehničkom sveučilištu École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) kao stipendist Švicarske konfederacije.

Profesionalni i znanstveni interes usmjeren mi je na obradu digitaliziranih bioelektričkih signala, naročito elektrokardiograma te razvoj biomedicinske elektronike i instrumentacije.

Govorim engleski i francuski jezik.

Curriculum vitae

I was born on February 15th 1979 in Zagreb. Elementary school I have finished in Velika Gorica and in 1997 I have graduated at 5th gymnasium in Zagreb. The same year I have signed up at the Faculty of Electrical Engineering and Computing in Zagreb. I have graduated in 2002 under the Industrial Electronics study program with the theme: "Detection of QRS complexes in real time."

In 2002, as a research assistant I have joined the Department for Electronic Systems and Information Processing at the Faculty of Electrical Engineering and Computing in Zagreb. The same year I have started postgraduate Electronics program at the same faculty, and in 2006 I have defended master thesis: "Application of Wavelet Detector in ECG P-wave Analysis after Coronary Artery Bypass Grafting".

During 2007-2008 I have undertaken a research and postgraduate specialization within the Lausanne Heart Group at technical university École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) as a scholarship holder of the Swiss confederation.

Professionally I am interested in digital signal processing of bioelectrical signals, in particular the electrocardiograms, and in the development of biomedical electronics and instrumentation.

I speak English and French language.