

ÚJ MÓDSZER FEJLESZTÉSE A TDP ARITMIA ELŐRE JELZÉSÉHEZ

DEVELOPING A NEW METHOD FOR PREDICTING THE TDP ARRHYTHMIA

Dr. Csík Norbert ^{1*}, Boros Máté ²

¹ Informatika Tanszék, GAMF Műszaki és Informatikai Kar, Neumann János Egyetem, Magyarország

² Informatika Tanszék, GAMF Műszaki és Informatikai Kar, Neumann János Egyetem, Magyarország

Kulcsszavak:

Jelfeldolgozás
Kardiológia
TdP
Detektálás

Keywords:

Signal-processing
Cardiology
TdP
Predicting

Cikktörténet:

Beérkezett: 2017. október 10.
Átdolgozva: 2017. október 11.
Elfogadva: 2017. október 18.

Összefoglalás

A „Torsades des Pointes” (TdP) kamrai aritmia sok esetben halálos kimenetelű, váratlanul bekövetkező állapot. Előrejelzésére az ismertebb EKG-n alapuló biomarkerek alkalmatlannak bizonyultak. A cikk egy olyan módszert mutat be, mely egyedülálló módon szinusz ritmusban szelektívnek bizonyult a mért halmaz TdP-t tartalmazó mintáira.

Abstract

Torsades des Pointes” (TdP) ventricular arrhythmia is a state of the heart, which in many cases is fatal and unexpected. Biomarkers based on the more known ECG were predicted to be inadequate. The article presents a method which in a unique way, is selective in the sinus rhythm to the TdP-containing samples in the measured set

1. Bevezetés

A TdP vagy „Torsades des Pointes” kamrai aritmia egy általában váratlanul bekövetkező, sokszor végzetes kimenetelű ritmuszavar, mely a fibrillációhoz hasonlóan a keringés kritikusan gyenge volumenéhez és az ebből fakadó károsodásokhoz vezethet. Ismert veleszületett betegségeként is, de különböző gyógyszerek, altatószerek hatására maradandó módon meg is szerezhető, azaz a veszélyeztetettség a kezelés után is megmaradhat.

QT-szindrómás (Long QT, LQT) betegeknel előfordulása gyakori, ami alapján szokás annak bekövetkezési valószínűségét az EKG QRST-komplex QT-szakaszának hosszúságához kötni – ennek jellemzésére több féle ún. korigált hosszok (QTc) kerültek bevezetésre. Tény az is, hogy az olyan szerek, melyek TdP kiváltására alkalmasak a QT hosszát szintén megnyújtják [3][4].

Másrészt azonban számos olyan EKG-val élnek teljesen tünetmentesen emberek, melyek QTc jellemzése a TdP extrém magas veszélyeztetettségét jelzi.

Felmerül tehát a kérdés, hogy valóban a megnyúlt hossz okozza-e a katasztrófát, vagy pedig a TdP-nek mindössze egy vele szorosan együtt járó jellegzetessége.

A pontos ismeretek hiányában jelenleg tilos olyan gyógyszereket forgalmazni, melyek ennek a szakasznak a megnyúlását okoznák; ez számos kiváló vegyületet és ma gyógyíthatatlan betegségek már létező gyógyszereit kényszeríti várólistára. Jelen munkánkban olyan módszer fejlesztését tűztük ki célul, mely felfedheti a megnyúlt szakasz tényleges szerepvállalását a betegséget illetően.

* Kapcsolattartó szerző. Tel.: +36 202 406 599;
E-mail cím: csik.norbert@gamf.uni-neumann.hu

2. Új biomarker: a Tdp-pontenciál (TdPP)

A TdP-kialakulását sok esetben az LQT-szindróma egyik következményének tekintik, ezért annak jellemzését kiterjedtebb klinikai tesztekkel is vizsgálták [3]. A T-hullám labilitás-index azaz TWLI alkalmasnak tűnt az LQT-szindróma és TdP veszélyeztetettség kifejezésére. Az eredmények értékelését megnehezítette a kevés valóban LQT-szindrómás betegállomány kiválogatása, hiszen a betegség javarészt tünetmentes, másrészt a betegségre jellemző megnyúlt QT-szakasszal sok teljesen egészséges alany rendelkezik.

A méréseket megfelelően előkészített és preparált mintán végezték, amelyek a legkevesebb mintahibát tartalmazó szakaszokat tartalmazták. Az alapvonal ingadozást köbös spline kivonásával végezték, melynek talppontjait az EKG izoelektromos minimumhelyein értelmezték. A kapott eredmények a vizsgált mintahalmazon a cikk szerint ugyan pozitívak, de a gyakorlati alkalmazást tekintve legalább annyira ellentmondásosnak is bizonyultak. Az állatkísérletek során ugyanis bebizonyosodott, hogy sem a TWLI, sem pedig a leggyakoribb biomarkerek (AVRR, SDRR, SDSDRR, stb) valamint a QTc nem mutat ki ad egyértelmű függést a TdP-t elszenvedő és az azt elkerülő egyedek között [2].

Felmerül a kérdés, hogy a TdP-re való érzékenyítés valóban minden nyom nélkül juttatja-e el a szívet a katasztrófa közelébe a szinusz ritmusban, vagy esetleg mégis létezhet valamiféle, a leggyakoribb statisztikai jellemzőkön túlmutató, a káosz kifejlődését mérhetővé tevő jeltartalom.

Az erre utaló jeleket a továbbiakban a fentebbi munka állatkísérleteit alapul véve, a szinusz ritmusban, egy speciális eljárást alkalmazva igyekeztünk keresni, annak ellenére, hogy a publikáció szerint valószínűleg nem található ebben a fázisban értékelhető mutató ehhez a jelenséghez.

2.1. Nemlineáris szűrő

A TWLI konstrukciója nyomán a TdP-re utaló nyomokat elsőként a T-hullám labilitásában kerestük, amihez az alapvonal ingadozást a következő sajátos szűrő [1] segítségével igyekeztünk redukálni, melyet a forrásmunkában mindössze az R-csúcsok azonosításához alkalmaztak.

Ha a kiindulási adatsor $x = x_0 \dots x_N$, az i -edik pont $R \in \mathbb{N}^+$, $R \geq 1$ sugarú környezetébe tartozó elem indexét pedig jelölje $k \in [i - R, i + R]$. A jel transzformáltja

$$X_i(R) = \text{sgn}(h) \cdot \max_k \left\{ \sqrt{BR_k^2 - \frac{(AB^2 + BR_k^2 - AR_k^2)^2}{4 \cdot AB^2}} \right\}$$

$$AR_k := \sqrt{(x_k - x_{k-R})^2 + (k - i + R)^2}$$

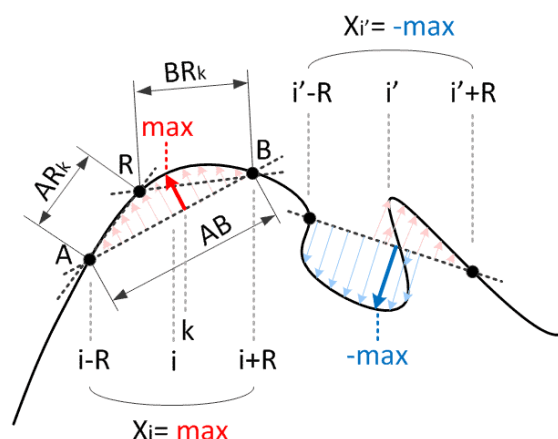
$$BR_k := \sqrt{(x_{k+R} - x_k)^2 + (i + R - k)^2} \quad (1)$$

$$AB := \sqrt{(x_{i+R} - x_{i-R})^2 + (2R)^2}$$

$$h := x_k - x_{i-R} + \frac{x_{i+R} - x_{i-R}}{2R} \cdot (i - R - k)$$

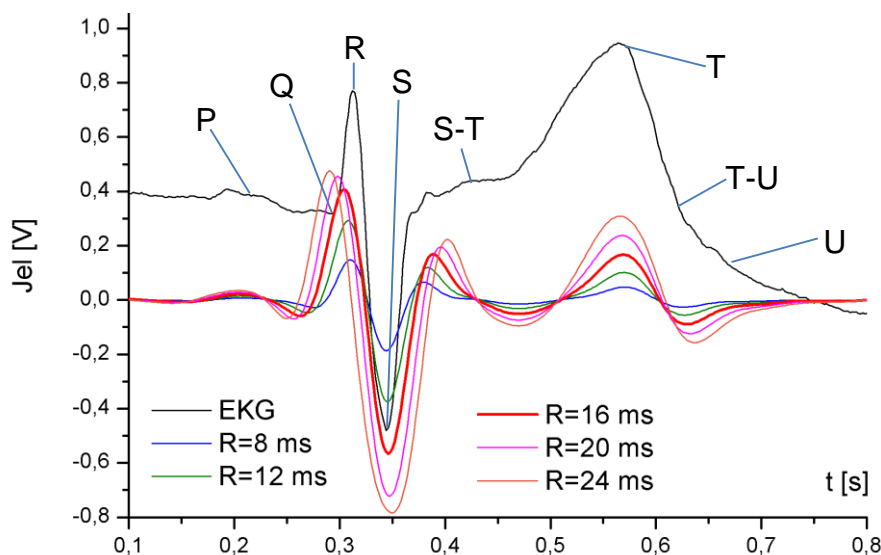
Világos, hogy a művelet időfüggvényekre alkalmazva a lineáris és konstans szakaszokat a sugár méretének megfelelően eliminálja, de megtartja a minimumokat, maximumokat, sőt a függvénymenet egyéb görbületeit is szélsőértékeké alakítja.

Várakozásaink szerint a művelet jól kiemeli adott szakaszra a görbe változékonyságát így segítségével a variabilitással arányos mérőszám konstruálható, mely azonban kevésbé érzékeny az alapvonal ingadozásokra.



1. ábra. A művelet kimenetének előállítására egy tetszőleges alakú görbén szemléltetve. Adott R -sugár mellett az i -edik index esetén, annak a görbe A - B pontjaira illesztett egyenestől való maximális távolsága alkotja a transzformált értéket.

Elegendően kis sugarak esetén az alapvonal ingadozásából eredő lengések is erősen csökkennek. Természetesen EKG-ra alkalmazva a műveletet nemlineáris módon torzítja a jelet is, de számunkra csak a jel görbületi változékonyságát kellett kifejeznie.



2. ábra. Különböző sugarak mellett kapott eredmények és az EKG nevezetes pontjai

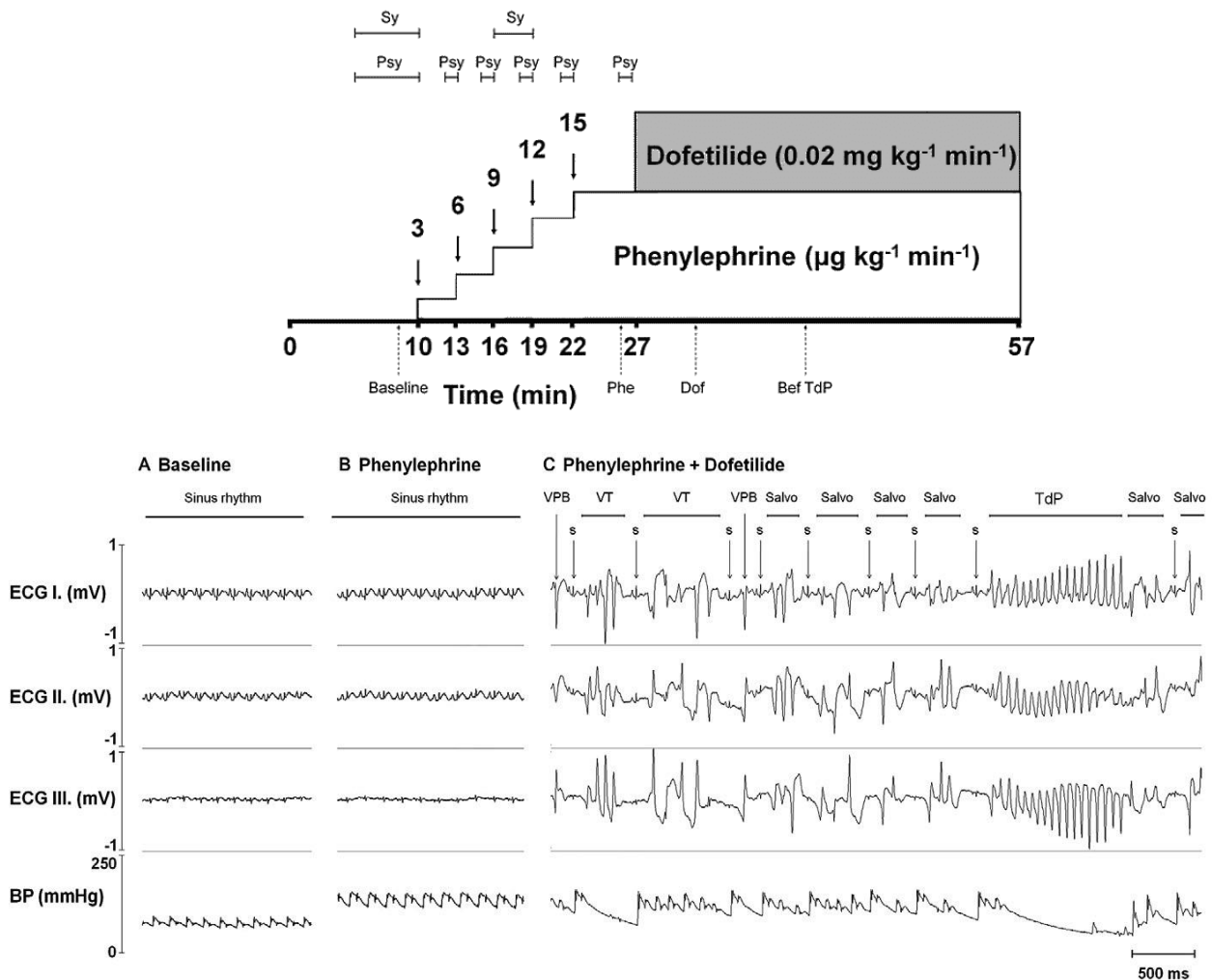
2.2. Szegmentálás

Vizsgálatainkban a [2] cikkben leírt állatkísérleteinek mintáit vizsgáltuk, melyeket, az azt korábban elvégző szegedi kutatócsoport bocsátott rendelkezésünkre. Kísérletük protokollja 3 fázist különböztetett meg.

Az első a nyugalmi fázis (A, Baseline), mely során az állatokat számukra közömbös altatószerrel elaltatták, elegendő időt hagyva a mélyalvás és a nyugodt lélegzetvétel beálltának.

Ezt a phenylephrine nevű szer beadása követte (B), több lépcsőben, lassan növelve a dózist. A szer a TdP-re érzékenyítő hatásúként ismert a farmakológiában. A felérzékenyített csoport végül a dofetilid szert kapta meg, mely a TdP-t jelentős mértékben kiváltó vegyület. Az A-B szakaszt kevés zajjal terhelt, szinusz ritmus jellemzi, mely a C- szakaszban rendszerint kaotikussá válik. Itt már nem ismerhetők fel egyszerűen az R-csúcsok sem, a mintákat szemlélve a TdP bekövetkezése pedig ránézésre véletlenszerűen jelenik meg.

A protokollt és a három megkülönböztetett szakaszt a következő ábra szemlélteti:



3. ábra. A vizsgált minták kísérleti protokollja és lényeges szakaszai

Alapfeltételezésünknek megfelelően, a kísérletből nyert mintáknak immár csak az AB-szakaszát dolgoztuk fel, a kaotikus jeleget öltő C-mintarészleteket levágtuk. Az R-csúcsokat a Heartmax 2.0 szoftverrel azonosítottuk. A mintákat transzformálva, azokat az R-csúcsok mentén bontottuk részekre. Lényeges, hogy a protokoll alatt valóban, minden esetben megnyúlt a QRST, ám nem azonos módon, helyenként ütésenként is jelentősen eltérve. Mivel ez a TdP elsődleges jellemzőjeként a legismertebb, a transzformált jelet azonos, az összes QRST komplex hosszánál nagyobb hosszra nyújtottuk a jel nagyságát is arányosan nagyítva. Ezáltal az időbeni megnyúlásokat is amplitúdó-eltérésekként jelenítettük meg, azonos hosszúságú adattömböket generálva.

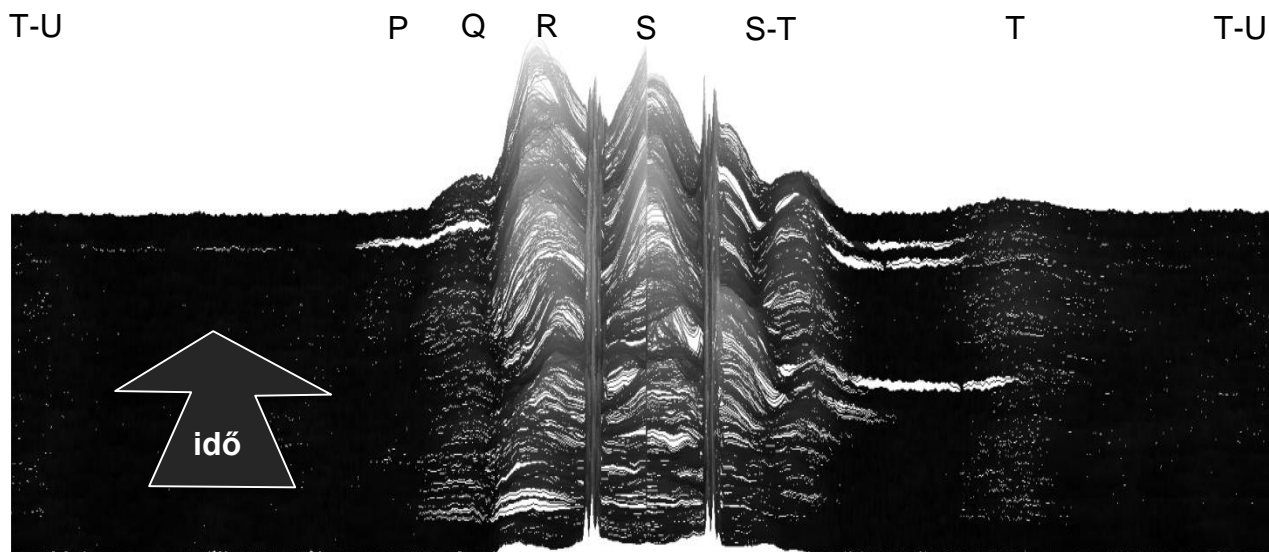
2.3. Biomarker

Mivel a kaotikus viselkedéshez vezető út jellemzőit kerestük, célszerű volt megnézni az időben rendezett szegmenshalmaz azonos helyzetű pontjaira vonatkoztatott különbségek abszolút hibaösszegét egy adott ütésszámot alapul véve. Fontos volt, hogy az összegzés elegendően nagy elemszámú legyen a zajok elnyomásához, de elegendően kicsi egy esetleges későbbi valósidejű alkalmazás számítási idejének kiszorgálásához. A vizsgálatokhoz több próbálkozás után végül önkényesen a 32-es ütésszámot választottuk (20..40 között megfelelőnek tekinthető a választás).

Az eredmények meglepőek és váratlanok voltak. Az eredményként generált értékek hasonló időbeni fejlődést mutatnak a később TdP-t elszenvedők (TdP+) mindegyike esetén, míg a többi egyednél (TdP-) ugyanez a változás nem észlelhető. A másik meglepő eredmény, hogy a lényegesnek tűnő változás nem a T-hullám területére koncentrált, hanem a QRS köré.

Mivel a jelet épp az R-csúcsok mentén választottuk szét, az egyes QRST-eket tartalmazó szakaszok első és második felét felcseréltük a jobb szemléltetés céljából (4. ábra).

Az illusztráción több száz QRST szakaszra számolt értékgörbe látható egymás mögött. A közepén (R-csúcsoknak megfelelő hely) fellelhető hullámos kiemelés a TdP-t nem tartalmazó minták mindegyike esetén teljes egészében hiányzik.

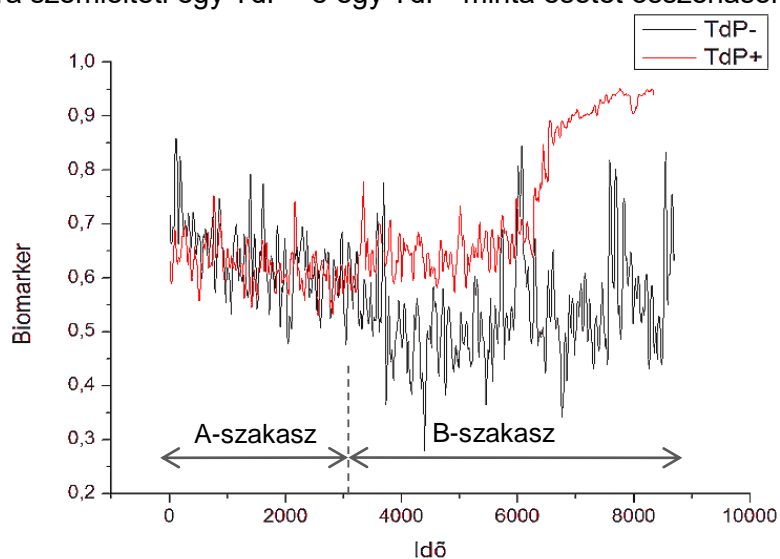


4. ábra. Az időben növekvő veszélyeztetettség mértéke az AB szakasz vége felé (TdP+). Tdp negatív minták esetén a középső tartomány a kis változékonyságú, lapos sötét a szélekhez maradt hasonló.

Világossá vált a minták vizsgálata esetén, hogy a 4. ábrán is megfigyelhető érték nagy skálán változó, de az is, hogy TdP+ esetében a protokoll AB-szakaszának végéhez közeledve egyértelműen növekszik a nyugalmi állapothoz képest. A mennyiség normálását 32 ütés szélességű sáv közepén értelmezhető térfogatának és a széleken mérhető térfogatok átlagának arányával végeztük (az x index a 32 ütés időszávjának tetszőleges helyzetére utal a protokoll teljes időtartama alatt).

$$TDPP_{32x} := \frac{V_{közép} - V_{széle}}{V_{közép}} \approx \frac{V_{PQRS} - V_{TU}}{V_{PQRS}} \quad (2)$$

A $TDPP_{32x}$ értéke így skálától független, 0..1 közötti értéként dolgozható fel. A mennyiség változását az 5. ábra szemlélteti egy TdP+ é egy TdP- minta esetét összehasonlítva:



5. ábra. A $TDPP_{32x}$ értékének változása TdP+ és TdP- minták esetén a vizsgálati protokoll A-B szakasza alatt

3. Konkluzió

Az 5. ábrán látható kiemelés valamennyi feldolgozott mintára hasonló rajzolatot mutat: TdP+ esetén a $TDPP_{32x}$ egy idő után jelentősen emelkedik, miközben a mennyiség szórása illetve zaja csökken, TdP- esetén nem emelkedik jelentősen, sokszor csökken, miközben zaja változatlan marad vagy nő. A protokoll B-szakasza ott kezdődik, ahol a két görbe elválni látszik egymástól, a C-szakaszra számolható $TDPP_{32x}$ célkitűzésünknek megfelelően nem szerepel az ábrán.

A minták vizsgálata alapján kijelenthető, hogy a bevezetésre került $TDPP_{32x}$ akkor ad kiemelhető jellegű információt TdP+ mintákra, ha a nyugalmi állapothoz (A-szakasz) képest mérjük a görbe átlagos további emelkedését – a B-szakaszban (3).

$$TDPP_{32} := \frac{TDPP_{32B} - TDPP_{32A}}{TDPP_{32A}} \quad (3)$$

1. Táblázat. A $TDPP_{32}$ értékek összehasonlító táblázata 5-5 véletlenszerűen kiválasztott mintát alapul véve

TdP-				TdP+			
Minta	$TDPP_{32A}$	$TDPP_{32B}$	$TDPP_{32}$	Minta	$TDPP_{32A}$	$TDPP_{32B}$	$TDPP_{32}$
23	0,92	0,86	-0,06	25	0,63	0,89	0,3
31	0,62	0,64	0,03	28	0,76	0,9	0,16
54	0,7	0,74	0,05	30	0,57	0,84	0,32
56	0,62	0,56	-0,11	51	0,58	0,89	0,35
34	0,66	0,72	0,09	53	0,5	0,81	0,39

A bemutatásra került módszer és mérőszám skálától független módon előre jelzi még a szinusz ritmusban a később bekövetkező TdP-t azon mintákra, melyek a szegedi kutatócsoport publikációjában [2] is TdP+ megjelölést kaptak. Arra a következtetésre jutottunk, hogy szinusz ritmusban sok esetben nemcsak az dönthető el a kiváltó szer beadása után, hogy a TdP bekövetkezik-e, hanem még az érzékenyítés fázisában eldönthető, hogy a kiváltó szert később megkapva a TdP bekövetkezne-e. Eredményeink e szempontból meglepőek, hiszen ebben a szakaszban korábban nem sikerült megbízható markert találni a TdP valószínűségének jellemzésére sem [2].

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a kutatás támogatásáért, amely az EFOP-3.6.1-16-2016-00006 „A kutatási potenciál fejlesztése és bővítése a Neumann János Egyetemen” pályázat keretében valósult meg. A projekt a Magyar Állam és az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával, a Széchenyi 2020 program keretében valósul meg.

Irodalomjegyzék

- [1] Csík Norbert. Vizsgálati módszerek fejlesztése és alkalmazása a neurokardiológiai fluktuációk automatizált feldolgozásában. PhD értekezés 2013, 37-39. old.
- [2] Farkas S. A. – Rudas L. – Makra P. – Csík N. – Leprán I. – Forster T. – Csanády M. – Papp J. Gy. - Varró A. – Farkas A.: Biomarkers and endogenous determinants of dofetilide-induced Torsades de Pointes in a1-adrenoceptor-stimulated, anaesthetized rabbits. British Journal of Pharmacology 2010; Vol. 161, 1477-1495. old.
- [3] Jan Nemeč, Joseph B. Hejlik, Win-Kuang Shen, Michael J. Ackerman: Catecholamine-Induced T-Wave Lability in Congenital Long QT Syndrome: A Novel Phenomenon Associated with Syncope and Cardiac Arrest. 2003, Mayo Clinic Proceedings, 78(1), 40-50. old.
- [4] H. Anees: A Study to determine if T Wave Alternans is a Marker of Therapeutic Efficacy in the Long QT Syndrome. 1998, 2nd Year Research Elective Resident's Journal, vol. 3, 1-5 old.
- [5] Vincze D. – Farkas S. A. – Makra P. – Csík N. – Leprán I. – Rudas L. – Farkas A.: Intravénás altatószerek vegetatív idegrendszeri hatása és a dofetilid proaritmiás aktivitásának mértéke közötti összefüggés vizsgálata altatott nyulakban. Absztrakt, Cardiologia Hungarica 2007; 37: A29, (29.old.)