

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR
KÍSÉRLETI FIZIKAI TANSZÉK
FIZIKA DOKTORI ISKOLA

Vizsgálati módszerek fejlesztése és alkalmazása neurokardiológiai fluktuációk automatizált feldolgozásában

Ph.D. értekezés tézisei

Készítette:
Csík Norbert

Témavezető:
Dr. Gingl Zoltán
egyetemi docens

SZEGED
2012

Bevezetés

Az elektrokardiogram (EKG) és a vérnyomásgörbe a kardiológiai diagnózisalkotás legszélesebb körben alkalmazott biológiai jelei. Jellegzetességeik fluktuációik alapján az alany kondíciójáról, neurológiai állapotáról, kórelőzményekről vagy rejtett örökletes betegségekről is levonhatók számszerűsíthető következtetések.

Az EKG analízis egyik legfontosabb és egyben egyik legnehezebb problémája a vizsgálatok kiindulópontját képező QRS-komplexusok, illetve az azokon belül található R-csúcsok hatékony gépi azonosítása.

Az invazív mérésekből vagy állatkísérletekből származó regisztrátumok gyakran sztochasztikus vonásokkal tarkítottak: jelhibákat, skála- és morfológiaváltásokat, alapvonal ingadozásokat, esetleg a kiértékelhetőség értelmezését még éppen nem zavaró túlvezérléseket tartalmazhatnak. Az informatív események morfológiája ezen felül függhet az egyéntől, a mérési pont pozíciójától, a kóros állapottól vagy a kórtörténettől is. A minták feldolgozását ilyenkor a legtöbbször manuálisan, pontról pontra történő kézi adatfelvétellel végzik.

Számos detektálási módszer és preprocesszor terjedt el a gépi kiértékelés területén, melyek hatékonyságának csaknem egyetlen korlátja a jelet terhelő zaj illetve az EKG szélsőséges formai változatossága.

Munkám egy részeként olyan új, nemlineáris szűrőrendszerrel rendelkező, adaptív csúskereső módszer kifejlesztését tűztem ki célul, amely kevésbé érzékeny a zajokra és hatékonyan használható emberi és állati erede-

tű EKG felvételek fluktuációinak automatizált jellemzésében.

A kialakított módszer alkalmazását három kutatási terület vonatkozásában mutatom be:

- segítségével megvizsgálom az LQT-szindrómában prediktívnek ismert TWLI származtatott paraméter tulajdonságait;
- elkészítem az iszkémiás prekondicionálás során nyert EKG ST-elevációs görbe automatizált felvételére alkalmas kiértékelő modult, mely tartalmazza a megfelelő mérési pontok azonosítására szolgáló új algoritmusokat;
- adaptálom a módszert állati (nyúl) eredetű EKG-mintákra, hatékony eszközt hozva létre a farmakológiai állatkísérletek során nyerhető fluktuáció-paraméterek vizsgálatában.

Az R-csúcsokat időben a vérnyomás maximumai követik, melyek szintén jól mérhető biológiai jelek.

Munkám egy részében az oktatásba már bevezetett, nyílt forrású, EDAQ530 oktatási-kutatási célú mérőműszer felhasználási területeinek kiterjesztésével foglalkozom, alkalmassá téve az eszközt az EKG fluktuációinak és a vérnyomás dinamikájának folyamatos monitorozására fotopletizmográfiai alapokon.

A fejlesztett új, nyílt forráskódú alkalmazás a műszerrel együtt demonstrációs, oktatási és kutatási igényeket is kiszolgálhat, immár nemcsak a műszaki, hanem az informatika és az orvostudomány területén is.

Új tudományos eredmények

1. Munkám során egy olyan QRS-detektort fejlesztettem emberi EKG elemzéséhez, mely alkalmas zajjal, artefaktumokkal terhelt, rendhagyó (ST-elevációs) minták hatékony és informatív ütésenkénti ('beat-to-beat') elemzésére.

Összehasonlítottam a szakirodalom elterjedtebben használt preprocesszor-kerneleit, majd azok használhatóságát szem előtt tartva egy új előfeldolgozó transzformációt definiáltam. Az eredményjel jellegzetességeire építve olyan szegmentáló algoritmust hoztam létre, mely a lehetséges R-csúcsok azonosítása mellett az események határainak becslésére is alkalmas ahhoz közeli jelhiba (potenciálugrás) esetén is. A detektort szelekciós jellemzőkkel ellátva egy adaptív mintarekonstrukciós módszert fejlesztettem ki. A teljes eljárás képességeit klinikai és nemzetközi adatbázison egyaránt teszteltem, felfedve használhatóságának határait. Sikeresen alkalmaztam nagyszámú QRS-t tartalmazó, invazív eredetű ST-elevációs minták elemzésében, melyek esetén bebizonyosodott, hogy az így elérhetővé váló ütésenkénti analízis több információt jelent a szakirodalom által jegyzett, kevés vizsgálati pontra épülő módszerekhez képest [1].

2. Megvizsgáltam az ST-eleváció mérési protokollját és a kézzel történő pontonkénti adatfelvitel menetét. Ebből kiindulva az ST-eleváció informatív pontjainak lokalizálására új, automatizálható módszereket fejlesztettem ki.

A mérési pontok megválasztásához a korábban használt mellett két új eljárást definiáltam, melyek már a jel időben történő morfológiai változásait és az egész mintát jellemző alapvonal-ingadozást is figyelembe veszik. Az egyes módszereket implementáltam és klinikai gyakorlatban alkalmaztam, csökkentve az eredeti eljárással ütésenként felvehető ST-elevációs görbe sztochasztikus vonásait [1].

3. Emberi és állati (nyúl) eredetű EKG-mintákat összehasonlítva az általam kifejlesztett algoritmus állati eredetű jelekre történő adaptációját végeztem el, mely lehetővé tette gyakrabban használatos biomarkerek, az idegrendszer működését tükröző fluktuációk, hatékony, automatizált vizsgálatát.

Munkám során megvizsgáltam a két faj EKG mintáiban fellelhető QRST-szakaszokat jellemző lokális skálatulajdonságok eltéréseit. Az állati eredetű minták alapján a csúcsdetektor egyes kernelméreteit szimulációk alapján módosítottam, megtartva a módszer robusztus viselkedését. A tesztek során kiderült, hogy művi úton jelentősen módosított EKG-jelek (pl. AV-blokkolt szív) esetén további korrekciók is szükségesek. Számos kutatási alprojekt kapcsán alkalmaztuk az implementációt főként repolarizációs markerek előállítására. Ennek kapcsán a Jan Nemeč, Joseph B Hejlik, Wing-Kuang Shen és Michael J. Ackerman által lehetséges LQT-indikátorként definiált TWLI mennyiséget is megvizsgáltam, mely a mesterségesen TdP-re érzékenyített állati mintákban nem adott megbízható eredményt. Emberi eredetű felvételeket

elemezve kiderült, hogy az eredeti eljárás során alkalmazott köbös spline-alapú alapvonal-korrekció (és így a maga a módszer is) csak kismértékű ingadozás esetén alkalmazható. [2-7, 10-15]

4. Neurokardiológiai paraméterek fluktuációinak fotopletizmográfiai alapon történő mérésére, megfigyelésére, demonstrációjára tettem alkalmassá a Szegedi Tudományegyetemen kifejlesztett oktatási-kutatási célú EDAQ530 mérőműszert.

A munka során egy olyan alkalmazást készítettem, amely a vérnyomás monitorozása mellett a jel rögzítésére és fluktuációinak folyamatos elemzésére alkalmas. Kifejlesztettem egy, a vérnyomásgörbe esetén egyszerű, adaptív szintmetszésen alapuló csúcskereső algoritmust, mely lehetővé teszi az EKG-jelek kapcsán felmerülő gyakoribb diagnosztikai paraméterek időben fejlődésének megfigyelését, változtatható kernelméret mellett. A mérőműszer és a szoftver is nyílt forrású, alacsony költséggel pedig csak a hardver rendelkezik, emiatt az általam fejlesztett kiegészítéssel immár nemcsak a műszaki, informatikai, hanem a biológiai, orvosi érdeklődésű hallgatók körében is népszerű eszközzé válhat [8].

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- [1] SASI V. – UNGI I. – BENCSIK P. – Csík N. – GINGL Z. – UNGI T. – FERDINANDY P.: Ismételt okklúziók prekondicionáló hatása elektív koronáriás intervenciók alatt. *Cardiologia Hungarica* 2007; 37:A50.
- [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 α_1 -adrenoceptor-stimulated, anaesthetized rabbits. *British Journal of Pharmacology* 2010; Vol. 161, P. 1477-1495.
- [3] FARKAS A. – FARKAS S. A. – RUDAS L. – LEPRÁN I. – OROSZ SZ. – Csík N. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A.: Basal vagal nerve activity does not predict susceptibility to dofetilide-induced torsade de pointes in anaesthetized rabbits. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006; Vol. 40, Iss. 6. P. 984.
- [4] OROSZ SZ. – FARKAS A. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – RUDAS L. – VARRÓ A. – FARKAS S. A.: Repolarization-related ECG parameters do not predict the proarrhythmic activity of dofetilide. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007; Vol. 42, Iss. 6. P. S6.
- [5] VINCZE D. – FARKAS S. A. – RUDAS L. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: Relevance of anaesthesia for dofetilide-induced torsades de pointes in alpha1-adrenoceptor-stimulated rabbits. *British Journal of Pharmacology* 2008; Vol. 155, P. 75-89.
- [6] FARKAS S. A. – MAKRA P. – Csík N. – OROSZ SZ. – SHATTOCK J. M. – FÜLÖP F. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: The role of the $\text{Na}_+/\text{Ca}_{2+}$ exchanger, I_{Na} and I_{CaL} in the genesis of dofetilide-induced torsades de pointes in isolated, AV-blocked

rabbit hearts. British Journal of Pharmacology 2009; Vol. 156, P. 920-932.

- [7] FARKAS A. – FARKAS S. A. – Vincze D. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – VARRÓ A. – RUDAS L.: Examination of the role of the sympathetic nervous system in the proarrhythmic activity of dofetilide. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2007; 42:S7
- [8] Csík N.: Gyakori kardiovaszkuláris paraméterek valósidejű megfigyelése pletizmográfiai alapokon. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2011, 354-360. o.

Egyéb közlemények

- [9] GINGL Z. – MAKRA P. – RUDAS L. – ZÖLLEI É. – Csík N.: Spectral analysis problems of heart rate and blood pressure fluctuations. Fluctuations and Noise Letters 2007; Vol.7, P. 143-150.
- [10] FARKAS A. – FARKAS S. A. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – VARRÓ A. – RUDAS L.: A vegetatív idegrendszer szerepének vizsgálata a dofetilid proaritmiás aktivitására Napentobarbitállal altatott nyulakban. Cardiologia Hungarica 2007; 37:A15
- [11] OROSZ SZ. – FARKAS A. – MAKRA P. – Csík N. – LEPRÁN I. – VARRÓ A. – FARKAS S. A.: Az EKG repolarizációt jellemző paraméterei nem jelzik előre a dofetilid proaritmiás aktivitásának mértékét Napentobarbitállal altatott nyulakban. Cardiologia Hungarica 2007; 37:A23
- [12] 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. Cardiologia Hungarica 2007; 37:A29
- [13] FARKAS S. A. – Csík N. – MAKRA P. – OROSZ SZ. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: A

verapamil és a lidocaine hatása a QT/RR variabilitásra és a torsdes de pointes kamrai aritmia kialakulására. *Cardiologia Hungarica* 2008; 38:B13

- [14] FARKAS S. A. – Csík N. – MAKRA P. – OROSZ SZ. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP GY – VARRÓ A. – FARKAS A.: A verapamil és a lidocaine hatása a QT/RR variabilitásra és a torsdes de pointes kamrai aritmia kialakulására. Magyar Kardiológusok Társasága 2008. Évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred.
- [15] FARKAS S. A. – MAKRA P. – Csík N. – OROSZ SZ. – FORSTER T. – CSANÁDY M. – PAPP J. GY. – VARRÓ A. – FARKAS A.: A NA⁺/Ca²⁺ exchanger szerepének vizsgálata a dofetilid okozta torsades de pointes típusú kamrai tachycardia kialakulásában. A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság és a Magyar Élettani Társaság LXXII. Vándorgyűlése 2008, Debrecen.
- [16] Csík N.: Az ST-eleváció automatizált kiértékelése. A Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Területi Bizottsága, Fiatal Kutatók Pályázata, II. helyezés, 2009.
- [17] Csík N.: Hatékony eseménydetektálás emberi EKG-ban. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2006, 317.-321.o.
- [18] Csík N.: ST-eleváció meghatározása emberi EKG-ban. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2007, 219.-224.o.
- [19] Csík N.: Nemlineáris szűrőrendszer emberi EKG eseményeinek detektálásához. A Magyar Tudomány Ünnepe AGTEDU 2009, 493.-498.o.