

FROM CLASSICAL ELECTROCARDIOGRAPHY TO THE WIGNER'S DISTRIBUTION IN DETECTION OF ACUTE HTX REJECTION

BERNADIC M, SULKOVA I

OD KLASICKEJ ELEKTROKARDIOGRAFIE PO WIGNEROVU DISTRIBÚCIU PRI DETEKCII REJEKCIE TRANSPLANTOVANÉHO SRDCA

Abstract

Acute cardiac allograft rejection can be detected by the SA ECG only with intraindividual comparison of the recordings. Standard SA ECG parameters are not useful in the rejection detection and until now no absolute spectral parameter indicating acute rejection was discovered. Frequency analysis of the QRS complex is characterized by changes in the frequency spectra 70—110 Hz. The Wigner-Ville analysis provides new possibilities for frequency analysis and markers of acute and chronic cardiac allograft rejection using Wigner-Ville distribution are intensively studied.

Podstatné časti práce boli prezentované na Odbornej pracovnej konferencii pri príležitosti 80. výročia vzniku Lekárskej fakulty UK 12.—13.11.1999 v Bratislave.

Transplantácia srdca má pevné miesto v liečbe terminálnych ochorení srdca, ktoré neodpovedajú na medikamentóznou ani chirurgickú terapiu. Pre neustále riziko rejekcie transplantátu a iných komplikácií, spojených najmä s permanentnou imunosupresívnou liečbou, je potrebné pacientov po transplantácii srdca (HTx) trvale monitorovať. Základným vyšetrením je endomyokardiálna biopsia zameraná na detekciu rejekcie transplantátu. V chronickej fáze po transplantácii je frekvencia tejto procedúry každé tri mesiace. Vzorky sa odoberajú z malej časti myokardu pravej komory. Morfológický obraz rejekcie nie je v celom srdci uniformný, čo môže byť príčinou nepresností (10, 11).

Cieľ

Cieľom nášho vedecko-výskumného snaženia je detegovať prejavy akútnej rejekcie transplantátu u pacientov po TS pomocou neinvazívnej vysokorozlišovacej elektrokardiografie. Sledovanie elektrického poľa srdca by mohlo poskytnúť „celkový“ obraz o stupni rejekcie, keby sme dokázali dobrú zhodu medzi elektrickými parametrami a zmenenou štruktúrou pri rejekcii.

Súhrn

Akútna rejekcia transplantovaného srdca môže byť pomocou vysokorozlišovacej ekg detegovaná len intraindividuálnym porovnaním záznamu. Nemožno využiť etalóny SA ECG. Zatiaľ nie je známy jednoznačný spektrálny parameter indikácie akútnej rejekcie. Vo frekvenčnej analýze QRS sú prítomné zmeny vo frekvenčnej oblasti 70—110 Hz. Nové možnosti poskytuje Wignerova analýza. Autori sa zaoberajú možnosťou využitia Wignerovej transformácie pri určení markerov akútnej a chronickej rejekcie transplantovaného srdca.

Klasické EKG a HTx

Elektrokardiogram recipienta srdcového transplantátu charakterizujú viaceré odlišnosti oproti EKG natívneho srdca (3, 4). V prvom rade je to prítomnosť dvoch rôznych P-vĺn v ekg zázname najmä v skorom období po transplantácii, jedna pochádzajúca z predsiene darcovho srdca a druhá zo zvyšku vlastného srdca príjemcu, čo vyplýva z doteraz stále používanej chirurgickej techniky — ortotopickej transplantácie srdca podľa Lowera a Shumwaya. Táto technika ponecháva časť predsiene recipienta aj so sínusovým uzlom. Sutura medzi ňou a predsieňou darcu má úlohu elektrickej bariéry, ktorá znemožňuje prenos vzruchu. Určitá aktivita sínusového uzla recipienta je však prítomná na ekg zázname práve v podobe druhej P-vlny, v neskoršom období tento jav ustupuje. Asi u 20 % pacientov po HTx sa prejavuje dysfunkcia sínusového uzla, títo pacienti majú oproti ostatným nižšiu frekvenciu (menej ako 70/min) a väčšinou junkčný rytmus. U časti pacientov je nevyhnutná implantácia permanentného pacemakera.

Transplantované srdce je takmer úplne denervované počas celého života recipienta, aj keď určitý stupeň reinervácie bol dokázaný. V dôsledku chýbania vágového tonusu je pokojová frekvencia akcie srdca vo všeobecnosti vyššia ako u zdravých osôb. Nie je prítomná typická respiračná sínusová arytmia a karotídová reflexná bradykardia. Frekvencia akcie srdca narastá pomalšie v prvých fázach fyzickej aktivity, táto rýchlosť zodpovedá rýchlosti narastania koncentrácie cirkulujúcich catecholamínov.

U väčšiny pacientov sa po HTx vyvinie úplná alebo neúplná pravoramiennková blokáda. Arytmie nie sú veľmi častým nálezom

u týchto pacientov. Najčastejšie sa vyskytujú bradyarytmie v dôsledku dysfunkcie sínusového uzla a supraventrikulárne tachykardie. Prevalencia komorových arytmií je medzi recipientmi srdcového transplantátu nízka. Objavenie sa komorových arytmií je väčšinou spojené s vyvinutím artériopatie allograftu. Predsieňové arytmie sú často prejavom rejekčnej epizódy. Variabilita intervalov R-R je nižšia.

O možnosti využitia elektrokardiografie ako jedného zo základných vyšetrení funkcie srdca pre hodnotenie stavu myokardu po HTx a detekciu rejekcie sa uvažovalo už v období prvých úspešných transplantácií u človeka. Rejekcia vedie k celulárnemu infiltrátu (prevažne T-lymfocyty), edému a nekróze myocytov, čo sa odráža na zmene elektrofyziologických vlastností myokardu transplantovaného srdca. Uvažovalo sa najmä o poklese voltáže QRS-komplexu ako o diagnostickom markeri rejekcie. Výsledky viacerých experimentálnych a klinických štúdií boli nejednoznačné až rozporné (3, 4, 10, 11).

Cyklosporín a ekg prejavy rejekcie

Zaradenie cyklosporínu do imunosupresívnej liečby týchto pacientov roku 1980 nielenže významne predĺžilo ich prežívanie, ale zmenilo aj priebeh rejekčných epizód. Terapia cyklosporínom výrazne zredukovala intersticiálny edém, ktorý bol zrejme príčinou poklesu voltáže QRS-komplexu, takže tento marker sa stal nevhodným pre detekciu rejekcie. V súčasnosti nie je povrchový 12-zvodový ekg dostatočne citlivý na odhalenie rejekcie (10, 11).

Vysokorozlišovacia ekg a detekcia rejekcie

Vysokorozlišovacia elektrokardiografia sa javí ako perspektívna metóda pre neinvazívne dlhodobé sledovanie pacientov po transplantácii srdca. Abnormality sprevádzajúce rejekciu sú inej podstaty ako zmeny po IM, ktoré vznikajú na základe spomaleného a frakcionovaného postupu aktivačného frontu oblasťou MI.

V analýze SA ECG signálu sa sledujú dve línie — časová analýza a frekvenčná analýza. Obe sa využívajú aj v štúdiách zameraných na možnosti detekcie rejekcie srdcového transplantátu pomocou SA ECG. Stanovenie neskorých komorových potenciálov, ktoré sa najčastejšie používa pri časovej analýze, sa ukázalo nevhodné pre detekciu rejekcie. Morcoruti a spol. (10) uvádzajú senzitivitu a špecificitu LP pri detekcii rejekcie 69 %, resp. 71 %. Ďalšie práce uvádzajú ešte nižšie hodnoty tohto parametra. Keďže zmeny myokardu počas rejekcie sú globálneho charakteru, význam štandardnej analýzy neskorých komorových potenciálov je obmedzený a v rámci časovej analýzy sa hľadajú nové, netradičné parametre a ich zmeny v oblasti rôznych frekvenčných pásiem. Pri rejekcii transplantátu vznikajú difúzne zmeny v myokarde, takže detekcia NKP na konci QRS a začiatku ST-segmentu neposkytuje komplexnú informáciu o zmenách myokardu pri týchto stavoch podobne, ako je to aj pri využití SA ECG pri detekcii kardiotoxicity antracyklínových preparátov (1, 5, 6, 7, 9).

Frekvenčná analýza je vhodnejšia z hľadiska poskytovania globálnych informácií o stave myokardu. Jej výhodou bude pravdepodobne možnosť komplexného posúdenia zmien počas celého srdcového cyklu, nielen na konci QRS-komplexu, ako je to pri detekcii NKP. Viaceré práce zaoberajúce sa využitím frekvenčnej analýzy pre detekciu rejekcie uverejnili Haberl a spol. (3, 4). Na

spektrálnu analýzu povrchového ekg používajú rýchlu Fourierovu analýzu. Výsledky týchto prác poukazujú na to, že v prípadoch bez rejekcie bolo spektrum QRS-komplexu veľmi stabilné. Možno ho považovať za charakteristiku typu „odtláčku prsta“ pre daného pacienta, čo platí aj pri dlhodobom sledovaní u pacientov bez rejekcie. Počas rejekcie autori uvádzajú stabilne typický nárast spektrálneho obsahu QRS-komplexu v rozsahu 70—110 Hz. Vyššie hodnoty senzitivity a špecificity sa dosiahli v skorom po-transplantačnom období (90 % a 87 %) ako v neskorom. V chronickej fáze po transplantácii s poklesom množstva rejekčných epizód stúpal počet falošne pozitívnych FFT-analýz. Lacroix a spol. naopak zistili pokles frekvenčného obsahu v oblasti vyšších frekvencií. Porovnanie týchto prác je sťažené aj tým, že Haberl a spol. vo svojej práci nepoužili klasické snímacie zariadenie pre detekciu neskorých komorových potenciálov a elektródovú pozíciu, ale vlastné modifikované snímacie zariadenie so špeciálnym programom (3, 4).

Vlastné výsledky

Sledovali sme súbor všetkých pacientov s transplantovaným srdcom žijúcich na Slovensku v rokoch 1995—1997 (40 pacientov), u ktorých sme urobili záznamy SA ECG ako súčasť dlhodobého sledovania v Slovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave. Snímania sa robili vždy 24 hodín pred biopsiou a 1—3 hodiny po nej. U jednotlivých pacientov sa takto urobili 4—10 meraní v 3-mesačných intervaloch. Použili sme prenosné meracie zariadenie ART 1200 EPX (Arrhythmia Research Technology) a snímali sme ortogonálne zvody X, Y, Z. Signál sa potom spriemerňoval, filtroval a kombinoval do vektorového súčtu. Pri každom meraní bolo spriemerených najmenej 300 cyklov s cieľom dosiahnuť čo najvyššiu redukciu šumu. Získané záznamy sme potom analyzovali pomocou časovej (time-domain) a frekvenčnej (frequency-domain) analýzy (FT, Wignerova distribúcia).

Výsledky našich sledovaní potvrdili nevhodnosť časovej analýzy (NKP) pre detekciu rejekcie. Limitáciou metódy je vysoké percento pacientov s kompletnou alebo nekompletnou pravoramienkovou blokádou, ktorá spôsobuje falošnú pozitivitu výsledkov. Okrem toho NKP postihujú zmeny len na konci QRS-komplexu a začiatku ST-segmentu, pričom viac prác uvádza, že veľké percento zmien je práve vo vnútri QRS-komplexu (4).

Frekvenčná analýza s využitím FFT je menej vhodná pre detekciu rejekcie. Na rozdiel od prác sledujúcich kardiotoxicitu antracyklínov (1, 2, 6) sú parametre area ratio bez významnej korelácie s pozitivitou rejekcie.

Ak berieme do úvahy, že kardioelektrický signál je nestacionárnym signálom, najviac používaná rýchla Fourierova transformácia (FFT) nie je dost presná pri analýze nestacionárných signálov. Východiskom pre našu ďalšiu prácu je určenie vhodnejšej metódy. Jednou z takýchto by mohla byť Wignerova—Villeho distribúcia, ktorá je vhodná pre spracovanie nestacionárných signálov, akým je aj ekg signál. Výsledkom sú spektrotemporálne mapy odrážajúce zastúpenie jednotlivých frekvencií v signále v čase a zachytávajúce kvantitatívne zastúpenie frekvencií. Frekvenčná reprezentácia SA ECG signálu získaná Wignerovou distribúciou je v porovnaní s FFT presnejšia v časovej aj frekvenčnej oblasti a umožňuje exaktnejšiu detekciu potenciálov v oblasti vysokých frekvencií (70—130 Hz), ktoré sú dôležité pri hodnotení stavu

myokardu po transplantácii srdca. Pretože charakteristiky elektrického poľa srdca po transplantácii sa zásadne odlišujú od charakteristík zdravého srdca, nemožno ich využiť ako referenčné záznamy. Zameriavame sa na intraindividuálne hodnotenie a snažíme sa opísať určitý charakteristický obraz frekvenčnej prezentácie ekg signálu a sledovať jeho variabilitu v dlhodobom časovom horizonte. Očakávame, že na základe takejto charakteristiky bude možné detegovať aj zmeny súvisiace s rejekciou transplantátu, prípadne inými komplikáciami transplantácie srdca. Využitím Wignerovej distribúcie sme zistili prítomnosť vysokých frekvencií vo vnútri komplexu QRS u pacientov s transplantovaným srdcom

Záver

Predpokladáme, že frekvenčná analýza spriemerňovaného ekg signálu bude prínosom pri dlhodobom sledovaní pacientov po transplantácii srdca. Bude potrebné nájsť vhodné metódy jej hodnotenia. Wignerova distribúcia poskytuje komplexnejší a prehľadnejší obraz o vlastnostiach kardioelektrického signálu, ale na jej zhodnotenie bude potrebné kardioelektrický signál ďalej sledovať. Frekvenčná reprezentácia SA ECG-signalu získaná Wignerovou distribúciou je v porovnaní s FFT presnejšia a umožňuje detekciu potenciálov v oblasti vysokých frekvencií (70–130 Hz), ktoré sú dôležité pri hodnotení stavu myokardu po transplantácii srdca.

Naše výsledky naznačujú, že s využitím Wignerovej transformácie sa naše možnosti posúvajú do novej perspektívnej roviny.

Literatúra

1. Foltinová A., Mladosičová B., Hulín I. et al.: High-resolution ECG discovers late cardiac effects of „safe“ doses of anthracyclines in children with cancer. *Med. Pediat. Oncol.*, 25, 1995, č. 4, s. 343.

2. Foltinová A., Sejnova D., Mladosičová B., Hulín I.: Anthracycline-related abnormalities on signal-averaged ECG in survivors of childhood cancer. *Med. Pediat. Oncol.*, 33, 1999, č. 3, s. 247.

3. Haberl R., Manz C., Steinbigler P. et al.: Can ECG spectral analysis improve the noninvasive surveillance of acute rejection? *Transplant. Proc.*, 30, 1998, s. 900-903.

4. Haberl R., Weber M., Reichenspurner H. et al.: Frequency analysis of the surface electrocardiogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man. *Circulation*, 76, 1987, s. 101–107.

5. Martišová D., Mladosičová B., Petrášová H., Pogády J.: Sledovanie kardiovaskulárnych účinkov antidepresív pomocou detekcie neskorých potenciálov. *Psychiatria*, 1, 1994, č. 2, s. 61–68.

6. Mladosičová B., Foltinová A., Petrášová H., Hulín I.: Late effects anthracycline in childhood on signal-averaged ECG parameters. *International J. Mol. Med.*, 5, 2000.

7. Mladosičová B., Foltinová A., Slavkovský P. et al.: Je vysokorozlišovacia elektrokardiografia užitočná pri včasnej detekcii poškodenia srdca po antracyklínovej liečbe v detskom veku? *Čs. Pediat.*, 53, 1998, č. 9, s. 523–529.

8. Mladosičová B., Hulín I., Krčméry V. et al.: Patogenéza, prevencia a detekcia kardiotoxicity antracyklínových cytostatík. *Bratisl. lek. Listy*, 95, 1994, č. 7, s. 304–322.

9. Mladosičová B., Hulín I., Pogády J., Martišová D. et al.: Signal-averaged ECG in patients with antidepressant therapy. *Internat. J. Cardiol.*, 54, 1996, s. 27–31.

10. Morocutti G., Di Chiara A., Proclemer A. et al.: Signal-averaged electrocardiography and Doppler echocardiographic study in predicting acute rejection in heart transplantation. *J. Heart Lung. Transplant.*, 14, 1995, s. 1065–1072.

11. Young J.B., Winters W.L., Bourge R. et al.: Function of the heart transplant recipient. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 22, 1993, s. 31–40.

Received December 18, 1999.

Accepted March 10, 2000.