

Frequency analysis of the QRS complex: a new approach of detecting myocardial damage development after anthracycline cytostatics

Mladosevicova B, Foltinova A, Paulovic P, Petrasova H, Hulin I

Frekvenčná analýza komplexu QRS: nový spôsob detekcie vývoja poškodenia myokardu po antracyklínových cytostatikách

Abstract

Mladosevicova B, Foltinova A, Paulovic P, Petrasova H, Hulin I: Frequency analysis of the QRS complex: a new approach of detecting myocardial damage development after anthracycline therapy in childhood. Area ratio (60—120/0—120 Hz) peaks within QRS complex were significantly higher in 60 patients compared with 70 healthy children and young adults. Persistent abnormalities in frequency content of ECG signal in oncologic patients might indicate myocardial damage induced by anthracyclines. (Fig. 1, Ref. 17.)
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (7): 409–411

The aim of the study was to investigate the effect of the new modification of frequency-domain analysis of ECG signal (gliding-window FFT) in long-term monitoring of cardiac status of patients who received a potentially cardiotoxic anthracycline therapy in childhood. Area ratio (60—120/0—120 Hz) peaks within QRS complex were significantly higher in 60 patients compared with 70 healthy children and young adults. Persistent abnormalities in frequency content of ECG signal in oncologic patients might indicate myocardial damage induced by anthracyclines. (Fig. 1, Ref. 17.)

Key words: anthracyclines, signal-averaged ECG, frequency-domain analysis, cardiotoxicity.

Viac ako polovica detských onkologických pacientov je liečená antracyklínovými cytostatikami. Široké použitie týchto farmák v detskej onkologickej praxi vyplýva z ich vysokej účinnosti najmä pri liečbe leukémií, lymfómov a sarkómov. Antracyklíny síce výrazne redukovávajú onkologickú mortalitu, ale zároveň môžu zvyšovať predčasnú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu u vyliečených onkologických pacientov (Shan a spol., 1996).

Antracyklínmi indukovaný zánik myocytov s následnou tvorbou fibrózy v detskom veku môže zapríčiniť nedostatočný rastový potenciál myokardu a jeho neadekvátnu kompenzačnú schopnosť, čo môže vyústiť do dramatického zlyhania srdca alebo fatálnej arytmie na pod-

Abstrakt

Mladosevičová B., Foltinová A., Paulovič P., Petrášová H., Hulin I.: Frekvenčná analýza komplexu QRS: nový spôsob detekcie vývoja poškodenia myokardu po antracyklínových cytostatikách
 Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 7, s. 409–411

Cieľom práce bolo zistiť užitočnosť novej modifikácie frekvenčnej analýzy ekg signálu (gliding-window FFT) pri dlhodobom monitorovaní kardiologického stavu pacientov, ktorí boli v detskom veku liečení potenciálne kardiotoxickou antracyklínovou liečbou. Vrcholy area ratio (60—120 Hz/0—120 Hz) vo vnútri komplexu QRS boli signifikantne vyššie v skupine 60 pacientov v porovnaní so 70 zdravými deťmi a mladými ľuďmi. Zdá sa, že pretrvávajúce abnormality vo frekvenčnom spektre ekg signálu u onkologických pacientov poukazujú na antracyklínmi indukované poškodenie myokardu. (Obr. 1, lit. 17.)

Kľúčové slová: antracyklíny, spriemerňované EKG, frekvenčná analýza, kardiotoxicita.

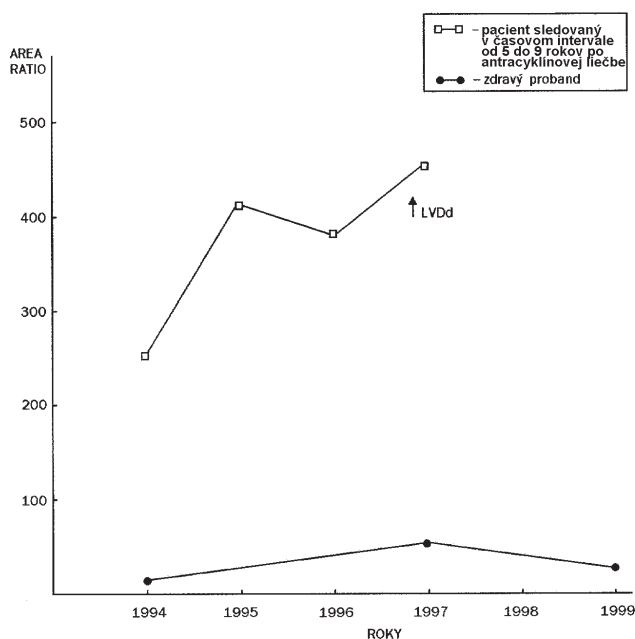
klade progresívne sa vyvíjajúcich subklinických myokardiálnych abnormalít (Lipshultz a spol., 1995; Steinherz a spol., 1995).

V súčasnej odbornej svetovej literatúre sa často uvádzajú „guidelines“ so zameraním na včasnú detekciu latentného poškodenia myokardu v predstihu pred klinickou symptomatológiou. U pacientov liečených antracyklínmi v detskom veku sa odporúča doživotný follow-up kardiologického stavu, a to najmä u pacientov s rizikovými faktormi kardiotoxicity (Nysom a spol., 1998). Dosať neexistuje optimálna metóda pre sledovanie antracyklínmi indukovaných abnormalít myokardu. Echokardiografické parametre nie sú dostatočne senzitivné pre odhaľovanie iniciálneho štádia poškode-

Department of Clinical Pathophysiology, School of Medicine, Comenius University, Bratislava. mladosievic@fmed.uniba.sk

Department of Oncology, University Hospital for Children, Bratislava, and Cardiocenter for Children, University Hospital for Children, Bratislava
Address for correspondence: Mladosevicova, MD, PhD, Dpt of Clinical Pathophysiology LFUK, Sasinkova 4, SK-811 08 Bratislava 1, Slovakia.
 Phone: +421.7.59357 272, Fax:

Oddelenie klinickej patofyziológie Ústavu patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Onkologické oddelenie Detskej fakultnej nemocnice v Bratislave a Detské kardiocentrum Detskej fakultnej nemocnice v Bratislave
Adresa: MUDr. B. Mladosevičová, CSc., Oddelenie klinickej patofyziológie LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava 1.



Obr. 1. Dynamika frekvenčného spektra ekg signálu u pacienta po antracyklínovej liečbe a porovnateľného zdravého probanda.

nia myokardu (Ganz a spol., 1996; Meinardi a spol., 1999). Antracyklínová kardiotoxicita sa uplatňuje najmä v období vývinu, ktorý charakterizujú prestavbové a štruktúrne zmeny srdca. Zmeny elektrickej aktivity srdca môžu byť ovplyvnené vývinovými zmenami srdca v zmysle zvyšovania jeho hmotnosti (Bernadič a Zlatoš, 1996).

Vyšetrovanie prítomnosti mikropotenciálov a frekvenčných abnormalít v ekg signále pomocou vysokorozlišovacej ekg (high-resolution ECG, HRECG) je neinvazívna, pacienta nezafažujúca metóda, ktorá v posledných rokoch nachádza uplatnenie pri sledovaní vývoja patomorfologických abnormalít myokardu v rôznych klinických indikáciách (Keeling a spol., 1993; Kinoshita a spol., 1995; Cain a spol., 1996; Mladosičová a spol., 1998, 2000).

V tejto štúdií sme sa pokúsili overiť užitočnosť našej vlastnej modifikácie frekvenčnej analýzy — gliding window FFT (GWFFT) pri dlhodobom sledovaní stavu myokardu onkologických pacientov, ktorí boli liečení antracyklínmi v detskom veku.

Pacienti a metóda

Registráciu ekg signálu (štandardné ekg aj vysokorozlišovaciu ekg) sme vykonávali pomocou komerčne dostupného prenosného zariadenia a softwarového vybavenia (Arrhythmia Research Technology, 1200 EPX) u 60 pacientov (30 chlapcov a 30 dievčat), ktorí sa liečili v rokoch 1983—1997 na Onkologickom oddelení Detskej fakultnej nemocnice v Bratislave. Chemoterapia všetkých pacientov obsahovala antracyklíny (daunorubicín, doxorubicín) v odporúčaných dávkach. Časový interval od posledného podania antracyklínov po registráciu vysokorozlišovacej ekg bol 3 mesiace až 14 rokov (medián 5,5 roka). Vek pacientov v čase vyšetrovania pomocou vysokorozlišovacej ekg bol $15,1 \pm 3,9$ roka, rozptyl 11—21 rokov, medián 16 rokov. Celková kumulatívna dávka antracyklí-

nov bola $90—550 \text{ mg/m}^2$ (medián 230 mg/m^2). Žiaden z pacientov nebol liečený zároveň aj inými kardiotoxickými cytostatikami alebo rádioterapiou na oblasť mediastína. Všetci pacienti boli v kompletnej remisii a mali normálny echokardiografický nález pri ukončení liečby. Pacienti boli pomocou HRECG sledovaní opakovane 2—6-krát (v 6—24-mesačných intervaloch).

Kontrolnú skupinu tvorilo 70 zdravých detí a mladých ľudí (38 chlapcov a 32 dievčat), ktorí mali normálne EKG. Ich priemerný vek bol $17,8 \pm 2,8$ roka, rozptyl 14—23 rokov, medián 20 rokov. 24 probandov z kontrolnej skupiny bolo vyšetrovaných 2—6-krát (v 6—24-mesačných intervaloch) pre zistenie dlhodojej reproducibility sledovaných parametrov.

V skupine pacientov aj v kontrolnej skupine sme registrovali HRECG v ortogonálnych zvodoch X, Y a Z, pričom sme analyzovali frekvenčné charakteristiky ekg vo vnútri a na konci QRS. Frekvenčnú analýzu ekg sme robili pomocou gliding-window (pohyblivého okna) rýchlej Fourierovej transformácie — GWFFT (metodikou opísanou v práci Hulína a spol., 1993.) Pomer frekvencií 60—120 Hz/0—120 Hz sme kvantifikovali pomocou pomeru frekvenčných plôch (area ratio, AR), ktoré znázorňovali „peaky“ vo zvodoch X, Y a Z. Za abnormálne sme považovali peaky vyššie ako priemer $\pm 2SD$ získané z kontrolnej skupiny.

Štatistické spracovanie výsledkov

Sledované parametre sme vyjadrovali ako priemer $\pm SD$. Pri porovnávaní súboru pacientov so zdravými probandmi sme používali nepárový t-test. Zistené rozdiely sme považovali za štatisticky významné, ak bola hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Pacienti liečení antracyklínmi mali signifikantne vyššie hodnoty AR 60—120 Hz/0—120 Hz v zvoде X ako zdraví probandi (231 ± 405 vs 94 ± 104 , $p = 0,013$). Vo zvodoch Y a Z sme nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely medzi oboma skupinami (101 ± 118 vs 144 ± 253 , $p = 0,2$ a 36 ± 45 vs 36 ± 56 , $p = 0,97$). Pri hodnotení boli priemerné všetky hodnoty získané u toho istého pacienta v priebehu sledovaní v 6—24-mesačných intervaloch.

Pretrvávajúce abnormálne „peaky“ v zvoде X (vyššie ako priemer $\pm 2SD$ kontrolnej skupiny) sme našli u 7/60 (12 %) pacientov po ukončení antracyklínovej liečby. U žiadnej zo zdravých osôb neboli prítomné pretrvávajúce frekvenčné abnormality ekg signálu.

Na obrázku 1 uvádzame výsledky GWFFT longitudinálneho sledovania zdravého probanda, vyšetrovaného vo veku 15—20 rokov v porovnaní s nálezom u porovnateľného onkologického pacienta.

Kazuistika

U prezentovaného pacienta bola vo veku 6 rokov určená diagnóza akútnej lymfoblastovej leukémie. Chemoterapeutický protokol, podľa ktorého bol pacient liečený vo veku 6—10 rokov, obsahoval aj doxorubicín. Celková kumulatívna dávka doxorubicínu bola 228 mg/m^2 .

Počas liečby sa u tohto pacienta echokardiograficky zistili prechodne znížené parametre FS a vcf (pod dolnou hranicou referenčného rozmedzia normálnych hodnôt). Jeho echokardiografické parametre po ukončení antracyklínovej liečby boli normálne,

o 8 rokov po liečbe sa u tohto pacienta však zaznamenal abnormálny echokardiografický parameter LVDD — diastolický priemer ľavej komory nad hornou hranicou referenčného rozmedzia normálnych hodnôt a trikuspidálna insuficiencia výraznejšieho I. stupňa. Na štandardnom ekg boli v tomto období prítomné repolarizačné abnormality vo zvodoch V4—V6. Po ukončení liečby bol tento pacient pomocou HRECG opakovane vyšetřovaný vo veku 15—18 rokov. V časovej analýze HRECG sa zistili prechodné prítomné neskoré komorové potenciály a perzistentné progresívne GWFFT abnormality komplexu QRS vo frekvenciách 60—120 Hz/0—120 Hz (obr. 1).

Diskusia

Signifikantné rozdiely GWFFT parametrov vo zvide X medzi skupinou pacientov a kontrolnou skupinou môžu súvisieť s poškodením myokardu po protinádorovej liečbe. Fibrózne alebo zápalové disperzné mikroštruktúrne zmeny v interstíciu myokardu môžu byť podkladom nehomogénnej aktivácie komôr, a teda aj zmien vo frekvenčnom spektre ekg signálu (Yi a spol., 1995; Cain a spol., 1996).

Z hľadiska reproducibility zvod X pri GWFFT analýze považujú aj iní autori za najspoľahlivejší z ortogonálnych zvodov (Slavkovský a Hulín, 1994).

Progresívne GWFFT abnormality u prezentovaného pacienta by mohli odrážať postupný vývoj doxorubicínom vyvolaného poškodenia myokardu, ktorý mohol byť pravdepodobne potencovaný aj somatickým rastom u tohto pacienta vo veku medzi 15. a 18. rokom. Abnormality myokardu boli 8 rokov po liečbe potvrdené aj echokardiograficky. Celková kumulatívna dávka doxorubicínu (228 mg/m²) u tohto pacienta bola pomerne nízka a štandardne sa nepovažuje za rizikóvu. Abnormálny LVDD ako marker dilatácie srdca sa u pacientov po antracyklínovej liečbe považuje za prediktor klinickej kardiotoxicity (Nysom a spol., 1998).

Vzhľadom na pretrvávajúci, prípadne progresívny charakter týchto abnormalít u 12 % pacientov, je potrebné týchto pacientov z hľadiska dlhodobej prognózy starostlivo sledovať. Keďže iba 16/60 (27 %) pacientov z nášho súboru bolo longitudinálne sledovaných okrem EKG a HRECG aj pomocou echokardiografie, v súčasnosti by boli predčasné závery o korelácii výsledkov týchto vyšetrení.

Skupiny vyšetřovaných detí a mladých ľudí neboli síce totožné z hľadiska veku a pohlavia, ale na základe našich výsledkov (Mladosičová a spol., 2000) aj výsledkov iných autorov (Kubo a spol., 1996) sa v AR v rôznych frekvenčných pásmach komplexu QRS nepozorovali významné rozdiely podľa pohlavia a podľa veku. V našich sledovaniach bol medián veku v kontrolnej skupine 20 rokov a medián veku pacientov 16 rokov, čo by nemalo výrazne meniť frekvenčné spektrum ekg signálu.

Evaluácia GWFFT parametrov v kombinácii s inými neinvazívnymi vyšetřeniami by mohla byť užitočnou v kardiologickom follow-up onkologických pacientov po protinádorovej liečbe.*

Literatúra

Bernadič M., Zlatoš L.: Elektrické pole srdca pri experimentálnej kardiomegálii potkana. Bratisl. lek. Listy, 97, 1996, č. 9, s. 543—549.

Cain M.E., Anderson J.L., Arnsdorf M.F., Mason J.W., Scheinman M.M., Waldo A.L.: Signal-averaged electrocardiography. J. Amer. Coll. Cardiol., 27, 1996, č. 1, s. 238—249.

Ganz W.I., Stridhar K.S., Ganz S.S., Gonzales R., Chakko S., Serafini A.: Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. Oncology, 53, 1996, s. 461—470.

Hulín I., Slavkovský P., Hatala R., Petrasova H., Cik V., Murin J.: Gliding window fast Fourier transform analysis. A new method for discovering the contribution of higher frequencies in signal-averaged ECG. Canad. J. Cardiol., 9, 1993, s. 789—796.

Keeling P.J., Kulakowski P., Yi G., Slade A.K.B., Bent S.E., McKenna W.J.: Usefulness of signal-averaged electrocardiogram dilated cardiomyopathy for identifying patients with ventricular arrhythmias. Amer. J. Cardiol., 72, 1993, s. 78—84.

Kinoshita O., Fontaine G., Rosas F., Elias J., Iwa T., Tonet J., Lascaut G., Frank R.: Time- and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Circulation, 91, 1995, s. 715—721.

Kubo, M., Matsuoka, S., Kuroda, Y.: Suitable analyzed signal duration and criteria for abnormal signal-averaged electrocardiogram on frequency-domain analysis in patients with Duchenne's muscular dystrophy. Pediat. Cardiol., 17, 1996, s. 91—96.

Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M., Goorin A.M., Sallan S.E., Sanders S.P. et al.: Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. New Engl. J. Med., 332, 1995, s. 1738—1743.

Meinardi M.T., van der Graaf W.T.A., van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., de Vries E.G.E., Sleifer D.Th.: Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. Cancer. Treat. Rev., 25, 1999, s. 237—247.

Mladosičová B., Foltinová A., Petrášová H., Hulín I.: Signal-averaged ECG in patients after anthracycline therapy for childhood cancer. Int. J. Mol. Med., 5, 2000, s. 411—414.

Mladosičová B., Foltinová A., Bernadič M., Petrášová H., Hubka P., Hulín I.: Signal-averaged ECG in patients after anthracycline therapy for childhood cancer. Neoplasma, 45, 1998, č. 1, s. 40—45.

Nysom K., Holm K., Lipsitz S.R., Mone S.M. et al.: Relation between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. J. Clin. Oncol., 16, 1998, s. 545—550.

Nysom K., Colan S.D., Lipshultz S.E.: Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. Progr. Pediat. Cardiol., 8, 1998, s. 121—138.

Shan K., Lincoff M., Young J.B.: Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann. Intern. Med., 125, 1996, s. 47—58.

Slavkovský P., Hulín I.: Gliding-window fast Fourier transform analysis of the entire QRS complex and the distribution of area ratio peaks in healthy subjects and patients with myocardial infarction. Coron. Art. Dis., 5, 1994, s. 249—256.

Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan Ch.: Cardiac failure and dysrhythmias 6—19 years after anthracycline therapy: A series of 15 patients. Med. Ped. Oncol., 24, 1995, s. 352—361.

Yi G., Keeling P.J., Goldman J.H., Jian H., Poloniecki J., McKenna W.J.: Prognostic significance of spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Amer. J. Cardiol., 75, 1995, s. 494—497.

*Tento projekt bol čiastočne financovaný grantom č.1/4126/97 spoločnej grantovej agentúry SAV a Ministerstva školstva SR, VEGA. Za technickú spoluprácu ďakujeme M. Babčanovej a H. Kollárovej.