

UNIVERZITET U BEOGRADU

Marjan N. Miletić

**RAZVOJ METODE ZA REKONSTRUKCIJU
STANDARDNOG ELEKTROKARDIOGRAMA IZ
TROKANALNOG MOBILNOG
ELEKTROKARDIOGRAMA I PRIMENA ZA DETEKCIJU
INFARKTA MIOKARDA**

doktorska disertacija

Beograd, 2024

UNIVERSITY OF BELGRADE

Marjan N. Miletić

**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR
RECONSTRUCTION OF A STANDARD
ELECTROCARDIOGRAM FROM A THREE-LEAD
MOBILE ELECTROCARDIOGRAM AND APPLICATION
FOR MYOCARDIAL INFARCTION DETECTION**

doctoral dissertation

Belgrade, 2024.

PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentori:

dr Lana Popović Maneski,
Institut tehničkih nauka SANU, Beograd.

prof. dr Vladan Vukčević,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

dr Jovana Petrović,
Institut za nuklearne nauke Vinča, Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu.

dr Saša Radovanović,
Institut za medicinska istraživanja, Univerzitet u Beogradu.

prof. dr Arsen Ristić,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Datum odbrane: _____

Zahvalnica

Imao sam veliku čast i zadovoljstvo da tokom izrade svoje doktorske teze sarađujem sa brojnim vrhunskim stručnjacima. Njihova podrška i stručnost značajno su doprineli konačnom obliku moje disertacije, te im ovim putem želim izraziti iskrenu zahvalnost.

Pre svega, želim da se zahvalim svojim kolegama i prijateljima iz Biomedicinske grupe, Laboratorije za Atomsku fiziku Instituta za Nuklearne nauke „Vinča“: dr Petri Beličevu, dr Goranu Gligoriću, dr Bošku Bojoviću, dr Ljupču Hadžievskom, dr Aleksandri Maluckov, Vladimiru Atanasoskom, Jeleni Kršić, Nikoli Šolaji i Aleksandru Lazoviću. Njihova podrška i stručno znanje prilikom izrade mobilnog EKG uređaja, kliničkih merenja i izrade algoritama opisanih u ovoj doktorskoj disertaciji bili su ključni za uspešan završetak ove teze. Takođe, njihovo društvo i prijateljstvo učinili su ovaj put mnogo prijatnijim i ispunjenijim.

Posebno se zahvaljujem kolegici dr Danki Stojanović za planiranje rada u pisanju disertacije, svesrdnu pomoć oko pripreme naučnih radova, kao i usmeravanje i planiranje istraživačkog rada tokom izrade disertacije.

Takođe želim da se zahvalim svojim mentorima, dr Lani Popović Maneski i prof. dr Vladanu Vukčeviću, na neprocenjivom vođenju, podršci i strpljenju tokom celokupnog istraživačkog procesa.

Veliku zahvalnost dugujem svim kolegama iz P grupe laboratorije za Atomsku fiziku Instituta za nuklearne nauke „Vinča“ na nesebičnoj podršci, stručnim savetima i prijateljstvu koje su mi pružili tokom mog istraživanja.*

Neizmernu zahvalnost dugujem svojoj porodici: majci Ljiljani, pokojnom ocu Nadimiru, bratu Dušanu, supruzi Milici i deci Maksimu i Strahinji. Njihova ljubav, razumevanje i nesebična podrška nisu izostali ni u najtežim trenucima. Njihova vera u mene bila je moja najveća motivacija tokom izrade ove doktorske disertacije.

Marjan Miletić

Razvoj metode za rekonstrukciju standardnog elektrokardiograma iz trokanalnog mobilnog elektrokardiograma i primena za detekciju infarkta miokarda

Sažetak

Akutna kardiovaskularna stanja tipa infarkta miokarda, predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti. Pravovremenom detekcijom može se smanjiti stopa smrtnosti. Međutim, dijagnostički standard, standardni elektrokardiogram (EKG), nije pogodan za kućnu upotrebu. Iako je značajan pomak ostvaren pojavom prenosivih EKG uređaja, promena dijagnostičke paradigme još uvek čeka potpuniji dijagnostički opseg i tačnost uređaja. Naime, većina prenosivih uređaja meri jedan EKG odvod, čime se detektuju mnoge aritmije, ali ne infarkt.

U disertaciji se polazi od hipoteze da se snimanjem kvalitetnog 3-kanalnog EKG-a i preciznom rekonstrukcijom 12-kanalnog EKG signala može postići visoka tačnost u detekcije infarkta.

Za kvalitet mobilnih EKG signala kritična je otpornost elektroda na instrumentacione i fiziološke šumove. Poređenjem snimaka dobijenim korišćenjem različitih elektroda ustanovljeno je da su Ag/AgCl i Orbital elektrode najrobusnije, a same Orbital elektrode su primenjene u uređaju.

Razvoj nove metode rekonstrukcije 12 standardnih iz 3 kvazi-ortogonalana EKG kanala zasnovane na 4 transformacione matrice (4M) koje odgovaraju (P i T talasima, QRS kompleksu i ST segmentu) je glavni doprinos disertacije. Pretpostavka da 4M rekonstrukcija daje tačniji oblik EKG signala od rekonstrukcije jedinstvenom personalizovanom matricom (1M metoda) ili nepersonalizovanom matricom (EASI metoda). Ovo je validirano analizom rekonstrukcija signala dobijenim gore navedenim metodama na zdravim ispitanicima.

Dijagnostički potencijal 3-kanalnog merenja praćenog 4M rekonstrukcijom proveren je analizom 3- i 12-kanalnih signala snimljenih tokom kliničke studije u kojoj je indukuvan infarkt. Pokazano je da se infarkt uspešno detektuje praćenjem promene ST segmenta na rekonstruisanom signalu, kao i da korišćenje signala snimljenih pre i tokom infarkta povećava tačnost detekcije.

Ključne reči: infarkt miokarda, standardni elektrokardiogram, prenosivi EKG uređaj, 12-kanalna EKG rekonstrukcija, 4 transformacione matrice

Naučna oblast: Elektrotehnika

Uža naučna oblast: Biomedicinski inženjering

Development of a method for reconstruction of a standard electrocardiogram from a three-lead mobile electrocardiogram and application for myocardial infarction detection

Abstract

Acute cardiovascular conditions such as myocardial infarction are a leading cause of mortality. Timely detection can reduce the mortality rate. However, the diagnostic standard, the standard electrocardiogram (ECG), is not suitable for home use. Although significant progress has been made with the advent of portable ECG devices, a paradigm shift in diagnostics still awaits more comprehensive diagnostic range and accuracy of the devices. Specifically, most portable devices measure a single ECG lead, detecting many arrhythmias but not infarctions.

The dissertation starts from the hypothesis that recording a quality 3-lead ECG and precisely reconstructing a 12-lead ECG signal can achieve high accuracy in detecting infarctions.

For the quality of mobile ECG signals, electrode resistance to instrumentation and physiological noise is critical. By comparing recordings obtained using different electrodes, it was found that Ag/AgCl and Orbital electrodes are the most robust, with Orbital electrodes being applied in the device.

The development of a new method for reconstructing 12 standard leads from 3 quasi-orthogonal ECG leads based on 4 transformation matrices (4M) corresponding to (P and T waves, QRS complex, and ST segment) is the main contribution of the dissertation. The assumption is that 4M reconstruction provides a more accurate morphology of the ECG signal than reconstruction using a single personalized matrix (1M method) or a non-personalized matrix (EASI method). This was validated by analyzing signal reconstructions obtained by the aforementioned methods on healthy subjects.

The diagnostic potential of 3-leads measurement followed by 4M reconstruction was verified by analyzing 3- and 12-lead signals recorded during a clinical study in which infarction was induced. It was shown that infarction is successfully detected by monitoring ST segment changes on the reconstructed signal, and that using signals recorded before and during infarction increases detection accuracy.

Keywords: myocardial infarction, standard electrocardiogram, portable ECG device, 12-lead ECG reconstruction, 4 transformation matrices

Scientific field: Electrical Engineering

Specific topic: Biomedical Engineering

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| Sadržaj..... | viii |
| Spisak korišćenih skraćenica | xi |
| Spisak slika | xvi |
| Spisak tabela | xxi |
| 1 UVOD..... | 1 |
| 1.1 Mehanički i električni principi rada srca..... | 2 |
| 1.2 Merenje električne aktivnosti srca na površini tela..... | 4 |
| 1.2.1 Morfologija električnog zapisa | 5 |
| 1.2.2 Elektrokardiografija i vektorkardiografija | 6 |
| 1.3 Dipolni model srca | 9 |
| 1.4 Metodi rekonstrukcije EKG-a iz 3 kanala..... | 11 |
| 1.5 Infarkt miokarda i balonska angiografija..... | 12 |
| 1.5.1 Infarkt miokarda..... | 13 |
| 1.5.2 Balonska angiografija (PCI)..... | 13 |
| 1.6 Prenosivi pametni uređaji za monitoring EKG-a..... | 14 |
| 1.6.1 Suve elektrode u prenosivim pametnim uređajima za monitoring EKG-a | 15 |
| 1.7 Ciljevi i organizacija teze..... | 16 |
| 2 KARAKTERIZACIJA SUVIH ELEKTRODA ZA PRENOSIVE PAMETNE UREĐAJE ZA MONITORING EKG SIGNALA | 18 |
| 2.1 Uvod..... | 18 |
| 2.2 Metod merenja šuma sa artefaktima pomeraja bez EKG signala sa suvim elektrodama | 20 |
| 2.2.1 Instrumentacija..... | 20 |
| 2.2.2 Protokol merenja | 22 |
| 2.2.3 Karakteristike ispitanika | 22 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.2.4 | Metod obrade i analize signala..... | 22 |
| 2.3 | Metod merenja otpornosti na spojevima elektroda-koža sa suvim elektrodama | 24 |
| 2.3.1 | Instrumentacija..... | 24 |
| 2.3.2 | Protokol merenja..... | 25 |
| 2.3.3 | Karakteristike ispitanika | 25 |
| 2.3.4 | Metod obrade i analize signala..... | 26 |
| 2.4 | Rezultati i diskusija..... | 27 |
| 2.5 | Zaključak..... | 31 |
| 3 | REKONSTRUKCIJA 12-KANALNOG EKG SIGNALA METODOM 4 MATRICE | 32 |
| 3.1 | Uvod..... | 32 |
| 3.2 | Metod rekonstrukcije standardnog EKG-a metodom 4 matrice | 33 |
| 3.2.1 | Predobrada | 33 |
| 3.2.2 | 4M kalibracija | 36 |
| 3.2.3 | Rekonstrukcija 12-kanalnog EKG signala..... | 39 |
| 3.3 | Validacija 4M metoda na zdravim ispitanicima | 42 |
| 3.3.1 | Protokol studije | 43 |
| 3.3.2 | Validacioni parametri rekonstrukcije..... | 45 |
| 3.4 | Rezultati i diskusija..... | 47 |
| 3.5 | Zaključak..... | 66 |
| 4 | VALIDACIJA METODA 4 MATRICE NA ISPITANICIMA SA INDUKOVANOM ISHEMIJOM | 67 |
| 4.1 | Uvod..... | 67 |
| 4.2 | Metod | 68 |
| 4.2.1 | Protokol studije i opis baze | 68 |
| 4.2.2 | Formiranje setova podataka | 70 |
| 4.2.3 | Metrike performansi..... | 70 |
| 4.3 | Rezultati i diskusija..... | 73 |
| 4.3.1 | Tehnička validacija rekonstruisanih signala | 73 |
| 4.3.2 | Poređenje dijagnostičkih markera..... | 88 |
| 4.4 | Zaključak..... | 89 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 5 ZAKLJUČAK | 91 |
| Literatura..... | 94 |
| Radovi proizašli iz teze..... | 107 |
| Biografija | 109 |

Spisak korišćenih skraćenica

| Skraćenica | Engleski naziv | Srpski naziv |
|------------|---|---|
| 4M | | Četiri matrice |
| KVB | | Kardiovaskularne bolesti |
| EKG | | Elektrokardiogram |
| mEKG | | Mobilni EKG |
| PPUM | | Pametni prenosivi uređaji za monitoring |
| EKG PPUM | | Pametni prenosivi uređaji za monitoring EKG-a |
| 3D | | Trodimenzionalni |
| MI | Myocardial Infarction | Infarkt miokarda |
| STEMI | ST-segment Elevation Myocardial Infarction | Infark miokarda sa elevacijom ST segmenta |
| NSTEMI | Non-ST- segment Elevation Myocardial Infarction | Infark miokarda bez elevacije ST segmenta |
| EASI | | E, A, S i I elektrode |
| SA | | Sinoatrijalni |
| AV | | Atrioventrikularni |
| AP | | Akcioni potencijal |
| WCT | Wilson Central Terminal | Wilsonov centralni terminal |
| LSTM | Long Short-Term Memory | Duga kratkoročna memorija |

| | | |
|----------|------------------------------------|---|
| LCA | Left coronary Artery | Leva koronarna arterija |
| RCA | Right Coronary Artery | Desna koronarna arterija |
| LAD | Left Anterior Descending artery | Leva prednjo-silazna arterija |
| LCx | Left Circumflex Artery | Leva cirkumfleksna arterija |
| PCI | Percutaneous Coronary Intervention | Perkutarna koronarna intervencija |
| KAB | | Koronarne arterijske bolesi |
| CABG | Coronary Artery Bypass Grafting | Koronarni arterijski bypass graft |
| ACS | Acute Coronary Syndrome | Akutni koronarni sindrom |
| VPF | | Visokopropusno filtriranje |
| EMG | | Elektromiografija |
| PCB | Printed Circuit Board | Štampana ploča |
| MKE | | Metrike kvaliteta elektroda |
| MK | | Metrike kvaliteta |
| AD | | Analogno/digitalni |
| ORB | | Orbital |
| SEČ. ORB | | Sečeni orbital |
| IHTM | | Institut za Hemiju, Tehnologiju i Metalurgiju |
| BMI | Body mass index | Indeks telesne mase |
| SD | | Standardna devijacija |

| | | |
|--------------|---------------------------|--|
| RMS | Root Mean Square | Koren srednje kvadratne vrednosti |
| FIR | Finite Impulse Response | Filter konačnog impulsa |
| BIN | Binary | Binarni |
| OP | | Operacioni pojačavač |
| FFT | Fast Fourier Transform | Brza Furijeova transformacija |
| NP | | Nisko propusni |
| VP | | Visoko propusni |
| BLW | Baseline Wander | Pomeranje bazne linije |
| IIR | Infinite Impulse Response | Beskonačni impulsni odziv |
| DC offset | Direct Current offset | Jednosmerno pomeranje |
| 1M | | Jedna matrica |
| DP | | Desni palac |
| LP | | Levi Palac |
| DG | | Donje grudi |
| GG | | Gornje grudi |
| XCORR | | Kros-korelaciju medijan signala otkucaja |
| RMSE | Root Mean Square Error | Koren srednje kvadratne greške |
| Pearson-R-SO | | Pearson-R korelacioni koeficijent za ugao srčane ose |
| SRVRraz | | Srednje vrednost razlika amplituda |
| SRVRraz-SO | | Srednje vrednost razlika uglova srčanih osa |

| | | |
|----------------|--------------------------|--|
| SDraz | | Standardna devijacija razlika amplituda |
| SDraz-SO | | Standardna devijacija razlika uglova srčanih osa |
| 3K4M | | 3-kanalni 4M metod |
| 3K1M | | 3-kanalni 1M metod |
| PEARSON | | Pearson-R korelacioni koeficijent |
| LOA | Limits of Agreement | Granice slaganja |
| CV | Coefficient of variation | Koeficijent varijacije |
| AUC | Area Under Curve | Površina ispod krive operativnih karakteristika prijemnika |
| SEN | Sensitivity | Senzitivnost |
| SPE | Specificity | Specifičnost |
| ACC | Accuracy | Tačnost |
| UKCS | | Univerzitetski klinički centar Srbije |
| ST aps rec | | apsolutni ishemijski ST marker rekonstrukcije |
| ST aps ref | | apsolutni ishemijski ST marker referentnog snimka |
| SimDoc aps rec | | apsolutni marker simuliranog čitanja kardiologa rekonstrukcije |
| SimDoc aps ref | | apsolutni marker simuliranog čitanja kardiologa referentnog snimka |
| ST diff rec | | diferencijalni ishemijski ST marker rekonstrukcije |

| | | |
|-----------------|---|---|
| ST diff ref | | diferencijalni ishemijski ST marker referentnog snimka |
| SimDoc diff rec | | diferencijalni marker simuliranog čitanja kardiologa rekonstrukcije |
| SimDoc diff ref | | diferencijalni marker simuliranog čitanja kardiologa referentnog snimka |
| ROC | Receiver Operating characteristic Curve | Kriva operativnih karakteristika prijemnika |
| TP | True Positive | Stvarno pozitivan |
| FN | False Negative | Lažno negativan |
| TN | True Negative | Stvarno negativan |
| FP | false Positive | Lažno pozitivan |

Spisak slika

| | |
|--|----|
| Slika 1.1. Prikaz srca: a) mehanički i b) električni sistem srca..... | 3 |
| Slika 1.2. Različite faze depolarizacije i repolarizacije i odgovarajuća manifestacija na EKG zapisu. Crvena tačka predstavlja položaj merne elektrode. Plave tračke predstavljaju SA i AV čvorove. | 4 |
| Slika 1.3. Morfološke komponente srčanog ciklusa | 5 |
| Slika 1.4. Konfiguracija za merenje standardnog 12-kanalnog EKG signala; a) prikaz položaja 10 mernih elektroda; b) raspored merenih kanala u frontalnoj i horizontalnoj ravni: c) detaljniji prikaz rasporeda prekordijalnih (unipolarnih) kanala u horizontalnoj ravni. | 8 |
| Slika 1.5. Prikaz koronarnih arterija | 13 |
| Slika 1.6. Ilustrovani prikaz PCI intervencije :a) koronarna arterija sa suženjem; b) koronarna arterija sa balon-kateterom na mestu suženja; c) inflacija balona sa postavljanjem stenta. | 13 |
| Slika 1.7. Primeri prenosivih jednokanalnih mEKG uređaja dostupnih na tržištu: a) AliveCor, Kardia, Mountain View, CA, SAD; b) CARDIO-B PALM EKG, GIMA, Italija; c) ECG check, Cardiac Designs, Round Rock, TX, SAD; d) Apple Watch, Apple Inc., Cupertino, CA, SAD. Sva četiri uređaja koriste nerđajuće čelične elektrode. | 15 |
| Slika 2.1. Postavka merne aparature za merenje signala sa elektroda: a) tipovi elektroda; b): postavka merenja sa elektrodama na prstima. Snimci su napravljeni između palca i srednjeg prsta jedne ruke u dva položaja: c) ruka oslonjena na sto, d) lakat oslonjen na sto sa podlakticom u uspravnom položaju. | 21 |
| Slika 2.2. Sve metrike kvaliteta elektroda (MKE) i procesirani signali: | 24 |
| Slika 2.3. Merna aparatura za merenje impedanse spoja elektrode-koža i model spoja elektroda-koža (modifikovano prema [94] . V_{hc} predstavlja polučelijski potencijal koji nastaje interakcijom vlažnosti kože i znoja sa elektrodom. | 25 |
| Slika 2.4. Rezultati impedanse elektroda-koža za različite elektrode na jednom ispitaniku: a) Signali V_{in} (plava) i V_{out} (crvena) sa Slika 2.4 i trenutak kada koža dodiruje elektrode (crna vertikalna linija); b) FFT izračunat u četiri vremenska prozora [0 s, 2 s], [3 s, 5 s], [15 s, 17 s] i [28 s, 30 s] počevši od trenutka kada koža prvi put dodirne elektrode; c) Realni i imaginarni deo impedanse; d) Apsolutne vrednosti impedanse u odnosu na frekvencije u četiri vremenska prozora; e) Apsolutne vrednosti impedanse u odnosu na vreme za odabrane vrednosti frekvencija. Prikazane vrednosti odnose se na dva kontakta elektroda-koža u seriji (dva prsta | |

| | |
|---|----|
| na dve različite elektrode). Uticaj unutrašnjeg tkiva se može smatrati zanemarljivim (fiziološki rastvor)..... | 26 |
| Slika 2.5. Minimalne i maksimalne apsolutne vrednosti impedance spoja elektroda-koža za sve ispitanike. Sve vrednosti su udvostručene jer merenje uključuje dva spoja elektroda-koža. | 27 |
| Slika 2.6. Apsolutne RMS vrednosti različitih komponenti signala za svih 10 subjekata i 7 tipova elektroda poreklom od: šuma iz električne mreže između 48 i 52 Hz, artefakta pokreta zbog fiziološkog tremora između 6 i 13 Hz, pomeranja bazne linije signala nakon uklanjanja šuma od 50 Hz tremora i filtriranja filterom propusnog opsega između 0.05 i 30 Hz ili 1 i 30 Hz.... | 29 |
| Slika 2.7. Statistički rezultati za sve MKE za 7 tipova elektroda..... | 30 |
| Slika 3.1. Blok dijagram algoritma za predobradu signala koji obuhvata korake filtriranja, delineacije i eliminacije BLW-a. | 34 |
| Slika 3.2. Primer signala sa jednog od EKG kanala na koji se primenjuju sledeće faze predobrade: a) filtriranje signala NP 150 Hz, VP 0.05 HZ, notch 50 Hz i EMG filter; b) delineacija signala i određivanje Pstart, Q, R, J, T i Tend tačaka; c) eliminacija BLW šuma modeliranog splajnom 3. stepena. | 35 |
| Slika 3.3. Blok diagram 4M kalibracionog algoritma..... | 36 |
| Slika 3.4. Primer kreiranja medijana srčanog otkucaja na jenom od EKG kanala: (a) EKG signal, (b) srčani otkucaji se preklapaju da bi poklopile njihove R tačke, (c) medijan srčani otkucaj sa obeleženim tačkama. | 37 |
| Slika 3.5. Primer kalibracionog signala sa fitovanim signalima dobijenim množenjem 3-kanalnog EKG-a transformacionim matricama. Prikazan je jedan odvod 12 -kanalog EKG signala: a) P kalibracioni segment b) QRS kalibracioni segment c) T kalibracioni segment..... | 38 |
| Slika 3.6. Blok diajagram algoritma za sintezu 12-kanalnog EKG signala korišćenjem metode 4 matrice..... | 40 |
| Slika 3.7. Rekonstrukcija i-tog i (i+1)-vog srčanog otkucaja jednog od kanala 12-kanalnog EKG signala; a) P segment rekonstrukcije (crveno), QRS segment rekonstrukcije (plavo), ST segment rekonstrukcije (zeleno) i T segment rekonstrukcije (ljubičasto); b) rekonstrukcije intervala prelaza između segmenata i srčanih otkucaja – T-P prelaz, P-QRS prelaz, QRS-ST prelaz i ST-T prelaz..... | 41 |
| Slika 3.8. Položaj elektroda: a) u standardnom 12-kanalnom EKG-u, b) EASI sistemu i c) AIMIGo merenjima (DP-desni palac, LP-levi palac, DG-donje grudi I GG- dornje grudi), d) Primena AIMIgo 3-kanalnog EKG uređaja [88]. | 44 |
| Slika 3.9. Ugao srčane ose: a) položaj frontalne ravni sa geometrijskom rasporedom pravaca EKG kanala koji se u njoj mere (I, II, III, aVR, aVL, aVF); b) primer računanja ugla srčane ose u R tački..... | 46 |

| | |
|---|----|
| Slika 3.10. Maksimalne vrednosti XCORR za sve kanale za 4M metodu (plava linija), 1M metodu (zeleno linija) i EASI metodu (crvena linija)..... | 48 |
| Slika 3.11. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala 3K4M metodom (plavo) i referentnog (crno): a) dobra 3K4M rekonstrukcija; b) losa 3K4M rec na aVL..... | 49 |
| Slika 3.12. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom 3K4M rekonstrukcijom i dobrom EASI rekonstrukcijom na kanalima V5 i V6: a) 3K4M rekonstrukcija; b) EASI rekonstrukcija. | 50 |
| Slika 3.13. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom EASI rekonstrukcijom, a dobrom 3K4M rekonstrukcijom: a) dobra 3K4M rekonstrukcija; b) loše EASI rekonstrukcija aVL, V1 i V2 kanalima. | 51 |
| Slika 3.14. Bland-Altman plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijeni metodom 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka. | 53 |
| Slika 3.15. Pearson –R uporedni plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijeni metodom 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu. | 54 |
| Slika 3.16. Bland-Altman plotovi uglova srčane ose u (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni metodom 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka..... | 56 |
| Slika 3.17. Pearson –R uporedni plotovi uglova srčanih osa u: (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni metodom 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu. | 57 |
| Slika 3.18. Dijagram RMSE vrednosti za ceo median srčani otkucaj po svim kanalima za 3K4M, EASI i 3K1M metod. | 58 |
| Slika 3.19. Dijagrami polariteta za: a) P talas; b) QRS kompleks; c) T talas za 3K4M, EASI i 3K1M metod..... | 60 |
| Slika 3.20. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom 3K1M rekonstrukcijom, a dobrom 3K4M rekonstrukcijom P talasa: a) dobra 3K4M rekonstrukcija P talasa; b) loša 3K1M rekonstrukcija sa bifaznim P talasom na aVF i V1 kanalu..... | 62 |

- Slika 3.21. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom 3K1M rekonstrukcijom, a dobrom 3K4M rekonstrukcijom T talasa: a) dobra 3K4M rekonstrukcija T talasa; b) loša 3K1M rekonstrukcija sa inverznim T talasom na III kanalu. ... 63
- Slika 3.22. Primeri 12-kanalnih EKG signala rekonstruisanih 3K4M metodom (plavo) i referentnih signala (crno): a) dobra saglasnost sa referentnim signalom; b) smanjena amplituda P-talasa u kanalima II, III, aVF, V1-V6; c) loše rekonstruisan R talas QRS kompleksa na kanalu III..... 65
- Slika 4.1. Ilustrativni prikaz računanja ishemijskih ST markera: a) prikaz medijan snimaka srčanih otkucaja test snimka (crveno) i osnovnog snimka (plavo) na Frankovim X, Y I Z kanalima, gde je svetlo plavom bojom označen ST segment na sva 3 kanala oba signala; b) prikaz u 3D prostoru QRS-T petlje osnovnog snimka (plavo) i test snimka (crveno) sa pogledom u sagitalnoj ravni; c) prikazan ST segmenta sa T petljom osnovnog (plavo) i test signala (crveno), gde svetlo plave strelice predstavljaju razliku ST segmenta između oba signala, crna strelica vrednost markera ST diff, a ljubičasta strelica vrednost markera ST aps. 72
- Slika 4.2. Maksimalne vrednosti XCORR za sve kanale dobijene primenom 3K4M metode na PCI 186 setu (plava linija), preinflacionom 66 podsetu (crvena linija) i inflacionu 66 podsetu (zeleno linija)..... 74
- Slika 4.3. Primeri uporednog prikaza referentnog snimka (crno) i snimka rekonstrukcije (plavo) metodom 3K4M za istog pacijenta: a) preinflacioni snimak kod kog su rekonstrukcije dobre na svim kanalima; b) inflacioni snimak kod kog su rekonstrukcije loše na kanalima (obeleženi crvenim pravougaonikom): aVF i aVL (invertovan T talas), V2, V3 i V4 (nije rekostruisana ST depresija)..... 76
- Slika 4.4. Primeri uporednog prikaza referentnog snimka (crno) i snimka rekonstrukcije (plavo) metodom 3K4M : a) preinflacioni snimak sa dobrim rekonstrukcijama svih kanala; b) inflacioni snimak sa dobrim rekonstrukcijama svih kanala. 77
- Slika 4.5. Bland-Altman plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflacionom 66 podsetu (sredina) i inflacionom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka..... 80
- Slika 4.6. Pearson –R uporedni plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijenim primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflacionom 66 podsetu (sredina) i inflacionom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu. 81

| | |
|---|----|
| Slika 4.7. Bland-Altman plotovi uglova srčane ose u (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflacionom 66 podsetu (sredina) i inflacionom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka. | 83 |
| Slika 4.8. Pearson –R uporedni plotovi uglova srčanih osa u: (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflacionom 66 podsetu (sredina) i inflacionom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu..... | 84 |
| Slika 4.9. Dijagram RMSE vrednosti za ceo median srčani otkucaj po svim kanalima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (plavo), preinflacionom 666 podsetu (crveno) i inflacionom 120 podsetu (zeleno). | 86 |
| Slika 4.10. Dijagrami polariteta za: a) P talas; b) QRS kompleks; c) T talas za primenjenu 3K4M metodu rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflacionom 66 podsetu (sredina) i inflacionom 120 podsetu (desno)..... | 88 |
| Slika 4.11. Prikaz ROC krivi i optimalnih performansi ishemijskih ST markera zajedno sa performansama markera simuliranog čitanja kardiologa na PCI 186 setu | 89 |

Spisak tabela

| | |
|---|----|
| TABELA 3.1. XCORR VREDNOSTI ZA SVAKI KANAL DOBIJENE METODAMA 4M, EASI I 1M..... | 47 |
| TABELA 3.2. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I PEARSON-R KORELACIJA AMPLITUDA EKG SIGNALA DOBIJENIH REKONSTRUKCIJOM KORIŠĆENJEM 3K4M, EASI I 3K1M METODE..... | 52 |
| TABELA 3.3. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I VREDNOST PEARSON-R KORELACIONOG KOEFICIJENTA ZA UGLOVE SRČANE OSE DOBIJENE 3K4M. EASI I 1M METODOM REKONSTRUKCIJE..... | 55 |
| TABELA 3.4. RMSE VREDNOSTI ZA CEO MEDIAN SRČANI OTKUČAJ PO SVIM KANALIMA I SREDNJA VREDNOST NA SVIM KANALIMA ZA 3K4M, EASI I 3K1M METOD. | 58 |
| TABELA 3.5. VREDNOSTI METRIKA POLARITETA NA P TALASU, QRS KOMPLEKSU I T TALASU ZA 3K4M, EASI I 3K1M METODU REKONSTRUKCIJE. | 59 |
| TABELA 3.6. REZULTATI UPOREDNOG ČITANJA 4M REKONSTRUISANOG I STANDARDNOG 12-KANALNOG EKG-A OD STRANE ČITAČA EKSPERATA KARDIOLOGA..... | 64 |
| TABELA 4.1. STRUKTURA KORONARNIH ARTERIJA (LAD, LCX, RCA) I POLOŽAJA U KORONARNIM ARTERIJAMA (PROXIMAL, MEDIAL, DISTAL) U KOJIMA JE RAĐENA PCI PROCEDURA I SREDNJE VREME TRAJANJA OKLUZIJE KORONARNIH ARTERIJA..... | 69 |
| TABELA 4.2. XCORR VREDNOSTI ZA SVAKI KANAL DOBIJENE PRIMENOM METODE 3K4M NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONI 66 PODSETU I INFLACIONI 120 PODSETU, SA DODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA. | 74 |
| TABELA 4.3. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I PEARSON-R KORELACIJA AMPLITUDA EKG SIGNALA DOBIJENIH PRIMENOM 3K4M METODE REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU, SA DODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA. | 78 |
| TABELA 4.4. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I VREDNOST PEARSON-R KORELACIONOG KOEFICIJENTA ZA UGLOVE SRČANE OSE EKG SIGNALA DOBIJENIH PRIMENOM 3K4M METODE REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU, SA | |

| | |
|--|----|
| PRIDODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA. | 82 |
| TABELA 4.5. RMSE VREDNOSTI ZA CEO MEDIAN SRČANI OTKUČAJ PO SVIM KANALIMA I SREDNJA VREDNOST NA SVIM KANALIMA DOBIJENA PRIMENOM 3K4M METODE REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU SA PRIDODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA. | 85 |
| TABELA 4.6. VREDNOSTI METRIKA POLARITETA NA P TALASU, QRS KOMPLEKSU I T TALASU ZA PRIMENJENU 3K4M METODU REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU, SA PRIDODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA. | 87 |
| TABELA 4.7. VREDNOSTI PERFORMANSI ISHEMIJSKIH ST MARKERA I MARKERA SIMULIRANOG ČITANJA KARDIOLOGA ZA APSOLUTNI I DIFERENCIJALNI PRISTUP NA REKONSTRUKCIJAMA I REFERENTNIM SIGNALIMA ZA PCI 186 SET | 88 |

1 UVOD

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti širom sveta, čineći otprilike 32% ukupnog broja smrtnih slučajeva u 2017. Godini [1]. Pravovremena dijagnoza i redovno praćenje različitih stanja, kao što su infarkt miokarda (MI) i akutni dekompenzovani zastoj srca, pokazali su se kao značajni u smanjenju stope smrtnosti [2]. Blagovremeno otkrivanje akutnog MI sa ST promenom značajno smanjuje smrtnost i povećava verovatnoću pozitivnog kliničkog ishoda [3][4][5]. Predbolničkom kašnjenju pripada najveći udeo u vremenu od pojava simptoma do intervencije u bolnici sa srednjim vremenom od trenutka pozivanja od preko 2,5 sata, što je daleko više od vremena kašnjenja u bolnici [6]. Stoga se posebna pažnja usmerava ka razvoju pouzdanih i ekonomski dostupnih tehnologija i algoritama za dijagnostikovanje i praćenje kardiovaskularnih bolesti u bilo koje vreme i na bilo kom mestu [7][8].

Elektrokardiografija (EKG) je rutinska dijagnostička i monitoring tehnika koja otkriva mnoga stanja, uključujući i životno ugrožavajuće aritmije, perikarditis, ishemiju i akutni MI [9]. Standardni 12-kanalni EKG se meri postavljanjem 10 mernih elektroda povezanih kablovima na pacijenta u stanju mirovanja. Prenos na daljinu predbolničkog standardnog 12-kanalnog EKG signala omogućava ranu identifikaciju MI pacijenata koji zahtevaju hitnu revaskularizaciju, što značajno smanjuje vreme od pojava simptoma do intervencije i mortalitet [10]. Prenos na daljinu predbolničkog standardnog 12-kanalnog EKG signala je procedura koja se na prvom mestu preporučuje u tretiranju pacijenata sa dijagnozom MI sa elevacijom ST segmenta (STEMI - ST-segment Elevation Myocardial Infarction) [11]. Njegova prenosiva varijanta, Holter, rutinski se koristi za 24-satno daljinsko praćenje pacijenata. Međutim, veliki broj elektroda i potreba za stručnim licem za tačno postavljanje elektroda čine ga nepraktičnim za primenu u kućnim uslovima. Veza preko kablova dodatno otežava primenu u mobilnom monitoringu EKG signala zbog šumova i smetnji izazvanih dodirivanjem žica na ekstremitetima. Takođe prisustvo žica sa potrošnim elektrodama ograničava upotrebljivost takvog uređaja. Ovi nedostaci su podstakli intenzivne napore ka razvoju bežičnih EKG uređaja, koji su optimizovani za prikupljanje maksimalne količine informacija o električnoj aktivnosti srca sa što manjeg broja mernih mesta [12]. Konkretno, bilo bi poželjno da se informacije o dinamici trodimenzionalnog (3D) kardiovaskularnog vektora dobiju iz 3 EKG kanala [13].

Među mnoštvom EKG konfiguracija sa smanjenim brojem kanala [14], EASI konfiguracija (nazvana po položajima 4 elektrode koje koristi: E, A, S i I) je najviše proučavana i korišćena.

Zasnovana je na kvazi-ortogonalnom sistemu kanala koji koristi četiri elektrode smeštene na lako prepoznatljivim anatomskim mestima i ima posebnu elektrodu za uzemljenje. Standardni 12-kanalni EKG se rekonstruiše primenom univerzalne transformacione matrice koju su razvili Dower i saradnici [15] i komercijalizovala kompanija Phillips Medical Systems. Pokazano je da rekonstruisani EKG odgovara standardnom 12-kanalnom EKG-u u prisustvu različitih abnormalnosti srčanog ritma [16], akutne ishemije miokarda i prethodnog infarkta [17][18], ST devijacije [19], ST-elevacije usled akutnog MI i akutnog koronarnog sindroma [20]. Poboljšana EASI rekonstrukcija sa izračunatim novim koeficijentima transformacije iz većeg skupa podataka je predstavljena od strane Feild-a i saradnika [21]. Iako znatno doprinosi smanjenju broja elektroda, EASI uređaj koristi kablove, što komplikuje njegovu primenu u kućnim uslovima, a posebno u hitnim situacijama, na primer, u detekciji akutne ishemije miokarda [22]. S druge strane, često korišćeni mobilni EKG uređaji koji nemaju kablove, AliveCor (Kardiamobil) i Apple Watch (Apple) [23][24], mere samo jedan EKG kanal. Iako je pogodno za procenu srčanog ritma u kućnim uslovima, merenje jednog kanala nije korisno za dijagnostikovanje ishemije miokarda i akutnih koronarnih sindroma, uključujući akutni MI [25]. Konkretno, merenje jednog kanala nije dovoljno za rekonstrukciju aktivnosti srčanog vektora, dok je pokazano da je sa 3-kanalnim sistemom moguće detektovati okluziju koronarnih arterija korišćenjem automatske vektorkardiografske analize ST segmenta [26] ili rekonstrukcijom 12-kanalnog EKG-a [27]. Moguće rešenje ovog problema je uzastopno merenje 1 kanala na različitim pozicijama kako bi se reprodukovao 3-kanalni EKG [28][29][30][31]. Međutim, trajanje i složenost postupka merenja čine ga nepraktičnim u hitnim situacijama [32]. Značaj potpune 3D rekonstrukcije vektora nedavno je potvrđen studijom koja je pokazala relativno nisku osetljivost (65%) na okluzivni MI kod 4-kanalnog mobilnog uređaja sa elektrodama postavljenim u prekordijalnoj oblasti, čime nije snimljen ceo srčani vektor [33]. Takođe je pokazano da snimanje jednog EKG snimka u datom trenutku ima ograničenu tačnost u detekciji ishemije, dok poređenje EKG-a sa prethodnim snimljenim (osnovnim) EKG-om (komparativna EKG analiza) značajno poboljšava njegovu tačnost [34]. Pokazano je da pristup sa komparativnom EKG analizom, korišćenjem mobilnog 3-kanalnog EKG uređaja sa 3 elektrode povezane kablovima, koji snima i asimptomatske (osnovne) EKG snimke, daje bolje performanse u detekciji akutnog MI od standardnih 12-kanalnih EKG kriterijuma [35].

Kako je glavni predmet ove tezi metod 4M rekonstrukcije 12-kanalnog EKG signala iz 3 kvazi-ortogonalna EKG signala, koji je validiran na dvema bazama EKG snimaka:

a) na zdravim ispitanicima dobijenih prototipom mobilnog 3-kanalnog EKG uređaja

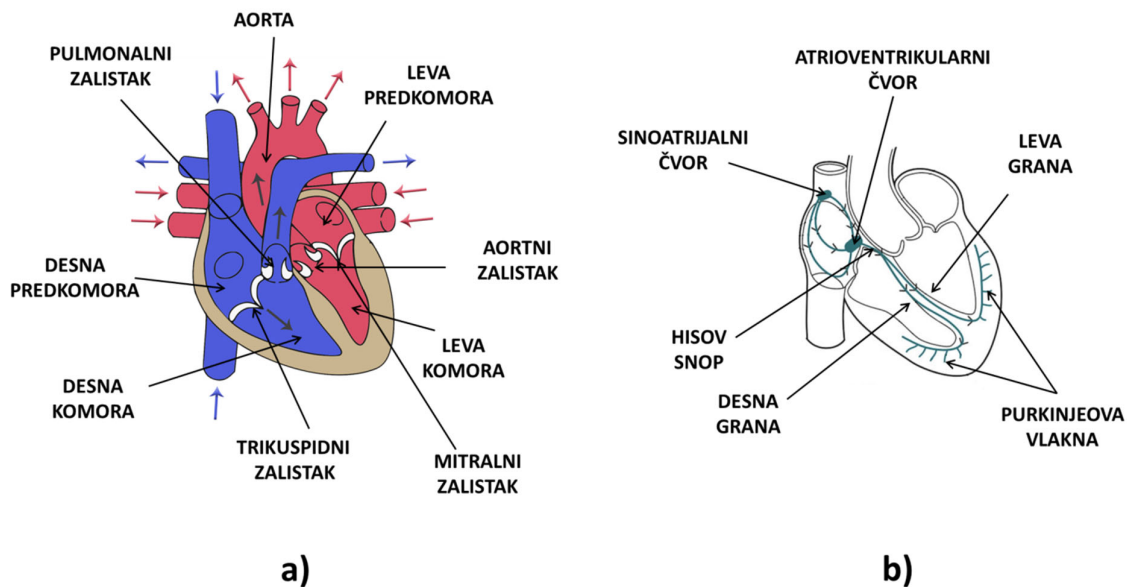
b) na ispitanicima tokom balonske angiografije sa indukovanom ishemijom

i predstavljeno istraživanje o kvalitetu suvih elektroda, po kriterijumu EKG smetnji, pogodnih za implementaciju u mobilne EKG uređaje, neophodno je definisati problem. Stoga će u ovom poglavlju biti dat kratak osvrt na mehaničke i električne principe rada srca, način praćenja električne aktivnosti srca i dipolni model srca. Zatim će biti objašnjeni način nastanka infarkta miokarda i sama intervencija balonske angiografije. Nakon toga će biti dat kratak osvrt na literaturu vezanu za: postojeće metode rekonstrukcije 12 EKG kanala iz 3 EKG kanala, pametne prenosive uređaje za monitoring EKG-a (EKG PPUM) i tipove suvih elektroda koje se koriste u EKG PPUM.

1.1 Mehanički i električni principi rada srca

Srce je centralni organ kardiovaskularnog sistema koji deluje kao elektromehanička pumpa koja osigurava cirkulaciju krvi kroz telo. Ovaj kontinuirani protok krvi omogućava transport kiseonika, hranljivih materija, hormona i drugih važnih supstanci do svih ćelija i tkiva, kao i uklanjanje otpadnih proizvoda metabolizma. Na taj način srce podržava vitalne funkcije i održava homeostazu - stabilno unutrašnje stanje organizma [36][37].

Srce je podeljeno mišićnim zidom, miokardom, na levu i desnu stranu koje su u funkcionalnom smislu dve serijski povezane pumpe. Svaka strana se sastoji od dve komore: manja je pretkomora (atrijum), a veća komora (ventrikula) (Slika 1.1a).



Slika 1.1. Prikaz srca: a) mehanički i b) električni sistem srca

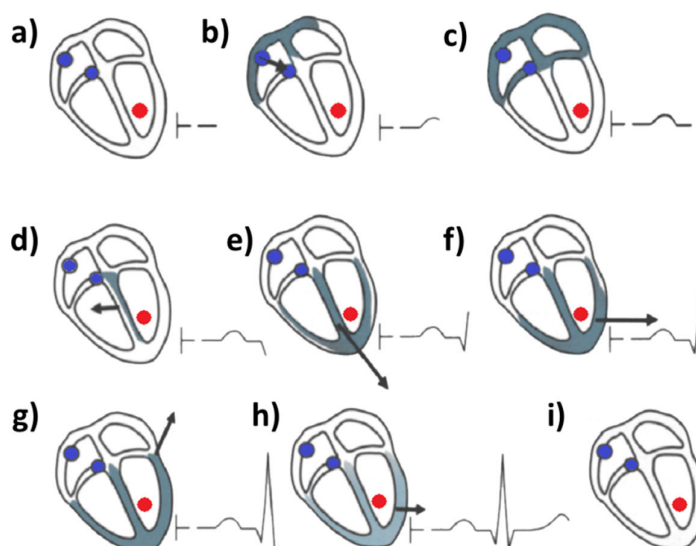
Desna komora pumpa krv u plućnu arteriju, koja vodi krv do pluća. Nakon oksigenacije u plućima krv se putem četiri plućne vene vraća u levu pretkomoru (plućna cirkulacija). Iz leve komore, krv se ispumpava u aortu i prolazi kroz sva tkiva tela, a zatim se vraća u desnu pretkomoru putem šupljih vena (sistemska cirkulacija). Desna strana srca prima deoksigenisanu krv iz tela i šalje je u pluća radi oksigenacije. Leva strana prima oksigenisanu krv iz pluća i pumpa je kroz telo. Ovaj proces je ritmičan i kontinuiran, zahvaljujući koordinisanoj aktivnosti srčanog mišića i zalistaka koji omogućava protok krvi u jednom smeru. Četiri zaliska regulišu tok krvi: dva između pretkomora i komora, trikuspidalni i bikuspidalni (mitralni) zalistak, i dva između komora i arterija, pulmonalni i aortni zalistak (Slika 1.1a). Srce se sastoji od specijalizovanih mišićnih ćelija, poznatih kao srčani miociti. Za razliku od skeletnih mišića koji stimulišu nervni sistem, srce generiše sopstvenu električnu stimulaciju. Nervni sistem može uticati na učestalost otkucaja srca, ali ne učestvuje u njihovom generisanju. Miociti se dele na dva tipa: pejsmejker ćelije (ćelije za provođenje) i kontraktilne ćelije. Pejsmejker ćelije generišu električni impuls i prenose ga do kontraktilnih ćelija, koje su odgovorne za mehaničku funkciju pumpanja. Svaki srčani ciklus se sastoji od faza aktivacije i oporavka, pri čemu se električni događaji nazivaju depolarizacija i repolarizacija, a mehanički događaji kontrakcija i relaksacija.

Električni sistem srca, preko koga se odvija električna aktivnost srca, prikazan je na Slici 1.1b. Srčani ciklus počinje u sinoatrijalnom (SA) čvoru, smeštenom na gornjem lateralnom zidu desne pretkomore, u kome se spontano generiše akcioni potencijal (AP) (impuls). Ovaj impuls pokreće mehaničku aktivaciju mišića. Impuls se širi kroz obe pretkomore do atrioventrikularnog (AV) čvora, koji služi kao "linija za kašnjenje" zbog sporijeg provođenja impulsa kroz mišićno tkivo ove oblasti. Ovdje se impuls zadržava oko 90 ms. Dok prolazi kroz pretkomore, impuls aktivira pretkomorske mišiće koji se kontrahuju, povećavajući pritisak i upumpavajući krv u komore. Nakon što se komore napune krvlju, spremne su za aktivaciju. Impuls se dalje širi kroz septum između dve komore putem Hisovog snopa, koji je jedina tačka električnog povezivanja pretkomora i komora. Provodni sistem se zatim deli na grane za levu i desnu komoru, šireći se kroz mrežu specijalizovanih provodnih vlakana poznatih kao Purkinjeova vlakna. Zbog veličine komora, brzina impulsa mora biti visoka kako bi kontrakcija bila sinhronizovana u svim delovima srca. Brzina impulsa kroz provodne puteve varira od 0.05 m/s u AV čvoru do 4 m/s u Purkinjeovim vlaknima. Ovi impulsi dovode do kontrakcije komora i povećanja pritiska u njima. Na kraju srčanog ciklusa dolazi do repolarizacije komora, nakon čega se mišićna vlakna opuštaju. Svi navedeni koraci odnose se na zdravo srce.

1.2 Merenje električne aktivnosti srca na površini tela

Kao što je već napomenuto, SA čvor pokreće srčane cikluse i upravlja srčanim ritmom. U slučaju oštećenja SA čvora, druge ćelije mogu preuzeti njegovu funkciju. Ćelije u SA čvoru spontano okidaju, stvarajući AP koji se širi kroz kontraktilne miocite pretkomore. Miociti su međusobno povezani preko propusnih veza (gap junctions), koje omogućavaju protok jona iz jedne ćelije u drugu. AP jedne ćelije pobuđuje AP susedne ćelije i na taj način dolazi do prostiranja impulsa. Impulsi dolaze do AV čvora gde se usporavaju da bi omogućili kontrakciju pretkomore, a zatim nastavljaju prostiranje kroz provodne puteve komorskih miocita [38][39].

Svaka ćelija koja se depolarizuje može se predstaviti kao dipol, odnosno vektor električnog polja. Zbir svih vektora ćelija koje se istovremeno depolarizuju daje dominantni (rezultantni) vektor, koji opisuje glavni pravac električnog impulsa (Slika 1.2). Prikaz dipolnog vektora je ključan za razumevanje talasa vidljivih na električnom zapisu (EKG – elektrokardiogramu). Dipolni vektor u različitim fazama depolarizacije i repolarizacije kao i odgovarajući talasni oblici na električnom zapisu (EKG) prikazani su na Slici 1.2. Kao primer merne elektrode uzeta je elektroda pozicionirana na grudima, u približnom položaju iznad sredine donjeg dela leve komore (crvena tačka na svakoj fazi srčanog ciklusa na Slici 1.2).



Slika 1.2. Različite faze depolarizacije i repolarizacije i odgovarajuća manifestacija na EKG zapisu. Crvena tačka predstavlja položaj merne elektrode. Plave tačke predstavljaju SA i AV čvorove.

Sve srčane ćelije se nalaze u stanju mirovanja, pre nego što SA čvor inicira novi srčani otkucaj i to se na zapisu manifestuje horizontalnom (izoelektričnom) linijom (Slika 1.2a). Tokom same depolarizacije pretkomora, dominantni vektor je usmeren na dole ka AV čvoru, generišući atrijalni talas sa pozitivnim polaritetom na zapisu izmerenom na mernoj elektrodi (Slika 1.2b). Amplituda atrijalnog talasa je niska zbog relativno male mišićne mase pretkomora. Nakon završetka depolarizacije pretkomora, napon se vraća na izoelektrični nivo do depolarizacije komora (Slika 1.2c). Nakon toga sledi depolarizacija AV čvora i Hisovog snopa koja ne proizvodi vidljive talase zbog male mišićne mase. Talasi povezani sa depolarizacijom komora su znatno veći od atrijalnog talasa, zbog dosta veće mišićne mase komora. Depolarizacija komora počinje u septum (zidu između komora), pa je rezultantni vektor usmeren suprotno od merne elektrode (Slika 1.2d), što daje negativan talas kratkog trajanja zbog velike brzine provođenja ćelija u ovom delu srca. Dalja

depolarizacija komora postepeno usmerava dominantni vektor ka mernoj elektrodi, zbog tri puta debljeg zida leve komore u odnosu na zid desne komore (Slika 1.2e i f). Depolarizacija završava sa vektorom usmerenim dalje od elektrode, stvarajući negativan talas na električnom zapisu (Slika 1.2g). Nakon završetka depolarizacije, napon se vraća na izoelektričnu liniju dok ne počne repolarizacija komora stvarajući sličan rezultatni vektor kao tokom depolarizacije komora sa pozitivnim talasom (Slika 1.2h). Repolarizacija pretkomora je istovremna sa depolarizacijom komora, što dovodi do prikriivanja talasa repolarizacije pretkomora sa amplitudama talasa komora jer su oni mnogo veći. Nakon toga srčani ciklus se vraća na početak i čeka se da SA čvor inicira novi srčani otkucaj (Slika 1.2i).

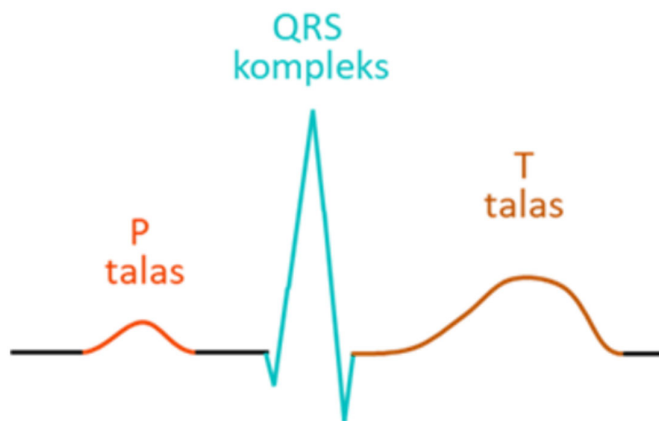
Iz prethodnog primera vidimo da polaritet i morfologija pojedinačnih talasa zavise od položaja elektroda na telu. Amplituda talasa zavisi i od udaljenosti između srca i elektrode, kao i od projekcije dipolnog vektora na pravac merne elektrode. U nekim položajima elektroda talas može biti normalan na merni pravac elektroda i samim tim biti neprimetan u električnom zapisu. Prethodno je upravo i glavni razlog za korišćenje više elektorda u različitim položajima prilikom merenja u praktičnim uslovima.

1.2.1 Morfologija električnog zapisa

Glavne morfološke komponente električnog zapisa zdrave osobe, uzrokovane električnom aktivnošću srca, su: P talas, QRS kompleks i T talas (Slika 1.3). Sve ove morfološke komponente su vidljive u električnom zapisu i posledica su elektrofizioloških procesa opisanih u podpoglavlju 1.2. Samo prepoznavanje njihovog prisustva i analiza morfologije su ključni za dijagnostiku stanja srca. Svaka od gorepomenutih morfoloških komponenti električnog zapisa je zbog svoje važnosti opisana ponaosob u daljem tekstu.

P talas predstavlja depolarizaciju pretkomora (atrijuma), koja je inicirana sinoatrijalnim (SA) čvorom, i predstavlja prvi morfološki deo srčanog ciklusa. Depolarizacija počinje u desnoj pretkomori i širi se na levu pretkomoru, što izaziva kontrakciju pretkomora i doprinosi punjenju komora (ventrikula) krvlju. Normalan P talas je male amplitude (do 0.25 mV), simetričan, glatkog oblika i traje između 80 i 100 ms. Abnormalnosti P talasa, kao što su njegova visina, širina ili oblik, mogu ukazivati na pretkomorske aritmije ili hipertrofiju komora.

Nakon P talasa sledi QRS kompleks koji predstavlja posledicu depolarizaciju komora, koja je značajno brža i intenzivnija od pretkomorske depolarizacije zbog veće mišićne mase komora, što dovodi do toga da je QRS kompleks najdominatnija morfološka celina u srčanom ciklusu. QRS kompleks se sastoji od tri talasa koja idu jedan za drugim: Q talas (negativan), R talas (pozitivan) i S talas (negativan). Normalan QRS kompleks traje između 60 i 120 ms. Produženje QRS kompleksa može ukazivati na intrakomorske provodne smetnje, kao što su blok grane i ekstrasistola, ili na komorsku hipertrofiju.



Slika 1.3. Morfološke komponente srčanog ciklusa

Nakon QRS kompleksa sledi T talas koji predstavlja repolarizaciju komora, proces kojim se komore vraćaju u stanje mirovanja potencijala (relaksacije) pre sledećeg srčanog ciklusa i njihove depolarizacije. T talas je uglavnom pozitivan i posledica je povratka komorskih mišićnih ćelija u relaksirano stanje. Normalan T talas traje između 100 i 250 ms. Abnormalnosti T talasa, kao što su njegov oblik, visina ili polaritet, mogu biti indikator ishemijske miokarda, elektrolitnih poremećaja ili drugih srčanih abnormalnih stanja.

1.2.2 Elektrokardiografija i vektorkardiografija

1.2.2.1 Kratka istorija elektrokardiografije i vektorkardiografije

Koreni elektrokardiografije datiraju od sredine 19. veka, ali pravim osnivačem moderne elektrokardiografije smatra se holandski fiziolog Willem Einthoven koji je za ovo otkriće nagrađen Nobelovom nagradom za medicinu 1924. godine. Einthoven je krajem 19. veka usavršio kapilarni elektrometar i uspeo da pokaže da je svaka srčana kontrakcija praćena sa 5 različitih električnih otklona (defleksija). Prvi njegov rad iz ove oblasti Einthoven je objavio 1895. godine u kome je obeležio pomenute talase sa P, Q, R, S i T i prikazao njihove zapise [40]. 1901. godine Einthoven kontruiše modifikaciju žičanog galvanometra [41], a 1902. godine objavljuje članak o primeniovog uređaja i prikazuje prvi elektrokardiogram [42][43]. Poslednje se smatra začetkom elektrokardiografije i prvim modernim uređajem za merenje elektrokardiograma. Sam Einthoven je definisao mesta za postavljanje elektroda na rukama i nogama koja se i danas koriste i koja formiraju Einthoven-ov jednakostranični trougao koji povezuje odvođe ekstremiteta (limb leads I, II i III).

Posle Prvog svetskog rata, konstruisanje manje glomazne opreme za snimanje EKG-a omogućilo je širu upotrebu ove tehnologije. Komercijalni uređaji koji su mogli da se pomeraju do bolesničke postelje konstruisani su 1920. godine, što je značajno unapredilo medicinsku praksu. Cambridge Instrument Company je nekoliko godina kasnije konstruisala prenosivi elektrokardiograf, čime je omogućeno lakše i praktičnije snimanje EKG-a u različitim kliničkim okruženjima i na terenu [44].

Na samom početku elektrokardiografija je dala značajan doprinosu oblasti srčanih aritmija. Ipak najvećim doprinosom u široj primeni elektrokardiografije u kliničkoj praksi se smatra njeno uvođenje u dijagnostici i lečenju ishemijske bolesti srca. Čikaški lekar James Herrick i njegov pomoćnik Fred Smith su 1920. godine prvi pokazali promene na elektrokardiogramu kod pasa kojima je eksperimentalno podvezivana koronarna arterija [45], a iste godine, američki kardiolog Harold Pardee iz Njujorka, pokazao je elevaciju ST segmenta u II i III odvodu kod pacijenta koji je imao kliničku sliku infarkta miokarda. Takođe, pokazao je i progresivnu inverziju T talasa i postepeno vraćanje ST segmenta u izoelektričnu liniju kao rezultat akutne koronarne okluzije praćene degeneracijom srčanog mišića [46]. Američki kardiolog Frank Wilson je 1933. godine zajedno sa svojim saradnicima značajno doprineo razvoju i unapređenju tehnika za snimanje i tumačenje elektrokardiograma (EKG) uvođenjem prekordijalnih (unipolarnih) odvođa (precordial leads V1-V6) i definisanjem centralnog (Wilsonovog) terminala kao tačke u odnosu na koju se mere potencijali tih odvođa. Takođe je 1933. godine pokazao da Wilsonov terminal ima približno izoelektrični potencijal [47]. Američki kardiolog Emanuel Goldberger je 1942. u EKG merenja uveo pojačane odvođe ekstremiteta (augmented limb leads aVR, aVL i aVF) [48]. Ovi odvođi su proširili standardni 12-kanalni (odvodni) EKG sistem i doveli ga u konačni raspored elektroda i kanala (odvođa) koji poznajemo i danas, omogućavajući detaljniji i precizniji pregled električnih aktivnosti srca.

Istorija vektorkardiografije je usko povezana sa istorijom elektrokardiografije, jer elektrokardiogram i vektorkardiogram prikazuju isti fenomen na različite načine, pri čemu elektrokardiogram ima prednost vremenske komponente koju vektor nema. Vektorkardiografija uvodi koncept srčanog vektora, koji u svakom trenutku ima drugačiju trodimenzionalnu orijentaciju

i svojim vrhom iscertava i prikazuje različite segmente elektrokardiograma tokom srčanog ciklusa (QRS kompleks, P talas i T talas). Same trajektorije vrha srčanog vektora, koje obuhvataju odgovarajuće segmente, se nazivaju petljama.

Einthoven, Fahra i de Waarta su 1913. godine, predstavili koncept snimanja električnih potencijala srca na površini tela kao vektorske veličine, gde su pokazali da se jednakostranični Einthoven-ov trougao može koristiti za dobijanje srednje električne ose QRS kompleksa iz standardnih odvoda I, II i III. Srednja električna osa QRS kompleksa (električna osa srca) je vektor koji predstavlja srednju vrednost srčanog vektora tokom ventrikularne depolarizacije srca. Nakon toga, Mann je 1920. godine prvi prikazao petlje kao kontinuiranu seriju pokreta vektora u prostoru, što je bio prvi prikaz onoga što će se kasnije nazvati vektorkardiogram [49].

Glavni napredak u vektorkardiografiji ostvario je Wilson uvođenjem centralnog terminala, čime je snimanje elektrokardiograma iz jedne ravni (frontalne) proširio na dve ravni (frontalnu i horizontalnu i time uveo koncept trodimenzionalnog srčanog vektora (vektorkardiograma). Schellong u Nemačkoj, Wilson, Johnston i Barker u Americi, i Holman u Nemačkoj su 1937. godine opisali primenu katodnog osciloskopa za automatsko snimanje vektorkardiograma, a 1939. godine Schellong je opisao vektorkardiogram kod mnogih srčanih oboljenja, čime je započeta klinička primena vektorkardiografije. Norman J. Frank je 1954. godine predložio sistem elektroda za snimanje i izračunavanje tri vektorkardiografska odvoda (Frankov system X, Y i Z odvoda) kao ortogonalnih komponenti prostornog vektorkardiograma, na osnovu svog čuvenog eksperimenta sa torzom od platna ispunjenog slanim rastvorom i baterijom koje je predstavljala srce kao izvor naelektrisanja [50]. Norman James Dower je na osnovu analize Frank-ovog eksperimenta i krivulja električnih potencijala pokazao da se svaki od 12 standardnih elektrokardiografskih odvoda može rekonstruisati preko Frank-ovih vektorkardiografskih odvoda matičnim množenjem tzv. Dowerovom matricom [51].

Edenbrandt i Pahlm [52] su predložili sintetisanje Frank-ovih ortogonalnih odvoda iz standardnog 12-kanalnog elektrokardiograma korišćenjem inverzne Dower-ove matrice, čime se izbegava postavljanje specijalnih Frank-ovih elektroda koje se postavljaju na mesta koja su u praksi teško ponovljiva. Kasnije su se pojavile i druge matrice za sintezu Frankovih odvoda iz standardnog elektrokardiograma, koje daju veoma slične rezultate kao Dower-ova matrica [53][21].

1.2.2.2 Standardni 12-kanalni elektrokardiogram

Dok je prvobitno korišćen samo za snimanje srčane aktivnosti u stanju mirovanja, danas EKG ima raznovrsne kliničke i van-kliničke primene. Algoritmi za obradu signala igraju ključnu ulogu u izdvajanju pouzdanih dijagnostičkih informacija, što je omogućeno razvojem elektronike i prelaskom sa papirnog na digitalni EKG zapis [10]. Ovde će biti opisana najčešće korišćena konfiguracija za merenje EKG signala u kliničkoj praksi, standardni 12-kanalni EKG, koja uključuje 10 elektroda kojima se mere 12 EKG kanala (odvoda) (Slika 1.4) [54].

Merni kanali standardnog 12-kanalnog EKG-a se dele na unipolarne i bipolarne kanale. Unipolarni kanal se dobija kao izmereni napon između elektrode za merenje i referentne tačke (centralnog terminala), koja je pozicionirana tako da napon ostaje približno konstantan tokom srčanog ciklusa. Sa druge strane, bipolarni odvod meri napon između dve elektrode, na primer, desne ruke i leve noge. Svi izmereni naponi se preko kablova elektroda vode do diferencijalnih pojačavača koji su posebno dizajnirani za bioelektrične signale. Pošto su izmereni naponi EKG kanala mali i reda veličine milivolta, koriste se diferencijalni pojačavači sa velikim pojačanjem i dinamičkim opsegom.

Konfiguracija za merenje standardnog 12-kanalnog EKG-a uključuje 10 elektroda koje se postavljaju na površinu tela, od kojih 4 na ekstremitete, a 6 na površinu grudnog koša (Slika 1.4a). 3 elektrode na ekstremitetima su merne (leva ruka, desna ruka i leva noga), dok je četvrta koja je postavljena na članku desne noge neutralna tačka (uzemljenje) i nalazi se na poziciji koja je najudaljenija od srca. Prethodno opisanom konfiguracijom mere se 12 kanala koji se dele u dve grupe: periferne (I, II, III, aVR, aVL, aVF) i prekordijalne (V1, V2, V3, V4, V5, V6). Tri standardna

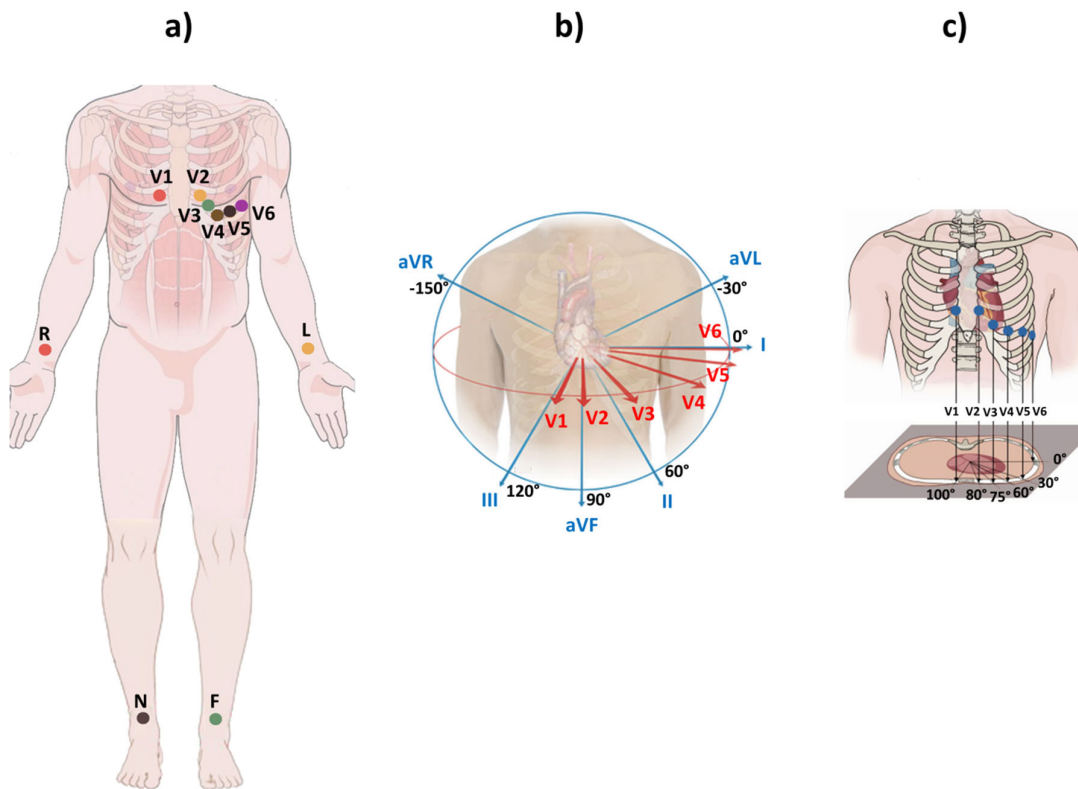
bipolarna kanala, sa nazivima I (D1), II (D2) i III (D3), koji se još nazivaju osnovnim kanalima, se dobijaju merenjem potencijala između ekstremiteta i iskazani su sledećim relacijama:

$$I = V_{LR} - V_{DR} \quad (1.1)$$

$$II = V_{LN} - V_{DR} \quad (1.2)$$

$$III = V_{LN} - V_{LR} \quad (1.3)$$

gde su V_{LR} , V_{DR} i V_{LN} potencijali leve ruke, desne ruke i leve noge, respektivno.



Slika 1.4. Konfiguracija za merenje standardnog 12-kanalnog EKG signala; a) prikaz položaja 10 mernih elektroda; b) raspored merenih kanala u frontalnoj i horizontalnoj ravni; c) detaljniji prikaz rasporeda prekordijalnih (unipolarnih) kanala u horizontalnoj ravni.

Osnovni kanali su međusobno zavisni, tj. važi da se svaki od njih može dobiti iz ostala dva. Iz relacija (1.1) - (1.3) se dobija zavisnost:

$$I = II + III \quad (1.4)$$

Pozicije tri merne elektrode na ekstremitetima predstavljaju ivice Einthoven-ovog jednakostraničnog trougla, čiji se približni centar nalazi u centru srca. Tako, da kanali I, II i III predstavljaju električnu aktivnost srca u tri pravca (vektora) frontalne ravni, pri čemu su vektori međusobno pomereni za 60° (Slika 1.4b). Izvedeni (augmentovani) unipolarni kanali se dobijaju iz osnovnih kanala preko relacija:

$$aVR = V_{DR} - \frac{V_{LR} + V_{LN}}{2} = -\frac{I+II}{2} \quad (1.5)$$

$$aVL = V_{LR} - \frac{V_{DR} + V_{LN}}{2} = -\frac{I-III}{2} \quad (1.6)$$

$$aVF = V_{LN} - \frac{V_{LR} + V_{DR}}{2} = \frac{II+III}{2} \quad (1.7)$$

Ovi kanali predstavljaju projekcije na stranice Einthoven-ovog jednakostraničnog trougla (Slika 1.4b).

Elektrodama koje su postavljene na grudni koš se mere unipolarni prekordijalni kanali označeni sa V1-V6. Merni pravci prekordijalnih kanala se nalaze u transferzalnoj (horizontalnoj) ravni (Slika 1.4b i c). Referentna tačka u odnosu na koju se mere prekordijalni kanali je Wilson-ov centralni terminal (V_{wct}). V_{wct} predstavlja potencijal središnje tačke u zvezda kofiguraciji, dobijenom spajanjem elektroda desne ruke, leve ruke i leve noge otporničkom mrežom. Potencijal V_{wct} je jednak srednjem potencijala između elektroda ekstremiteta:

$$V_{WCT} = \frac{V_{LR} + V_{DR} + V_{LN}}{3} \quad (1.8)$$

Položaji elektrode prekordijalnih kanala su sledeći (Slika 1.4a i c):

- V1 i V2 - četvrti međurebarni prostor sa desne i leve strane grudne kosti,
- V4 - peti međurebarni prostor na sredini klavikularne linije,
- V3 - između V2 i V4,
- V5 – u ravni sa V4 ali na prednjoj aksilarnoj liniji,
- V6 - na istom horizontalnom nivou kao V4 ali na srednjoj liniji.

Konfiguracija elektroda za merenje standardnog 12-kanalnog EKG-a se najčešće koristi u kliničkoj praksi. Postoje i druge modifikovane konfiguracije za merenje 12-kanalnog EKG-a i one se najčešće koriste ako postoji potreba za dužim merenjima prilikom kojima se prati stanje pacijenta (monitoring) ili prilikom vežbanja. U ovim slučajevima signali nekih od kanala, najčešće osnovnih i izvedenih, se mogu narušiti zbog mišićne aktivnosti, disanja, znojenja, pomeranja tela i slično. Pošto značajan deo tih smetnji potiče od pomeranja ekstremiteta i angažovanja njihovih mišića, problem smetnji se rešava pomeranjem osnovnih elektroda na ramena i kukove (Mason-Likar konfiguracija [55]). Položaj elektroda u Mason-Likar modifikaciji su sledeći:

- elektrode obe ruke – u jami medijalno u odnosu na ivicu deltoidnog mišića i 2 cm ispod donje granice klavikule,
- elektroda leve noge - levi ilijačni greben,
- elektroda desne noge - regija desne ilijačne jame,
- prekordijalne elektrode – standardna mesta 12-kanalne konfiguracije.

1.3 Dipolni model srca

Dipolni model pretpostavlja da se električni potencijali šire linearno kroz tkivo, što omogućava korišćenje linearnih metoda analize za modelovanje bioelektričnih sistema. U ovom delu teze će biti predstavljen model srca zasnovan na stacionarnom električnom strujnom dipolu (dipolni model srca - dipolna aproksimacija). Takođe, biće pokazan i metod predstavljanja srčanog vektora (vektor dipola) iz 3 EKG kanala zasnovan na dipolnoj aproksimaciji.

Sam problem transformacije jednog oblika električnog zapisa u drugi (od vektorkardiograma do standardnog EKG-a ili obrnuto) temelji se na pretpostavci da je električni sistem srce-torzo linearan i kvazi-stacionaran, kao i na aproksimaciji da se električna aktivnost srca može predstaviti kao stacionarna dipolna struja (dipolna aproksimacija) [56][57].

Ako se srce kao izvor naelektrisanja posmatra kao stacionarni električni strujni dipol \vec{P} i ako je polje električnih potencijala koje ono proizvodi izolovan sistem, onda se potencijal V u proizvoljnoj tački polja izvan srca sa radijus vektorom rastojanja \vec{r} od centra srca može definisati jednačinom:

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{\vec{P} \cdot \vec{r}}{r^2} + O\left(\frac{1}{r^3}\right) + \dots \quad (1.9)$$

gde je:

ϵ električna permitivnost tkiva izvan srca u torzu, a $O\left(\frac{1}{r^3}\right), \dots$ - nedipolni sadržaji prvog i višeg reda (u daljem tekstu - nedipolni sadržaj).

Ako se jednačina (1.9) predstavi za tri različita potencijala V_a, V_b i V_c u tri različite tačke \vec{r}_a, \vec{r}_b i \vec{r}_c , može se izračunati \vec{P} i zameniti u (1.9). Nakon toga za potencijal V u proizvoljnoj tački \vec{r} se dobija:

$$V = C_a \cdot V_a + C_b \cdot V_b + C_c \cdot V_c + C_a \cdot O\left(\frac{1}{r_a^3}\right) + C_b \cdot O\left(\frac{1}{r_b^3}\right) + C_c \cdot O\left(\frac{1}{r_c^3}\right) \quad (1.10)$$

gde su koeficijenti C_a, C_b i C_c dati sa:

$$C_a = \frac{(\vec{r}_b \times \vec{r}_c) \cdot \vec{r}}{\vec{r}_a \cdot (\vec{r}_b \times \vec{r}_c)} \cdot \frac{r_a^2}{r^2}$$

$$C_b = \frac{(\vec{r}_c \times \vec{r}_a) \cdot \vec{r}}{\vec{r}_a \cdot (\vec{r}_b \times \vec{r}_c)} \cdot \frac{r_b^2}{r^2} \quad (1.11)$$

$$C_c = \frac{(\vec{r}_a \times \vec{r}_b) \cdot \vec{r}}{\vec{r}_a \cdot (\vec{r}_b \times \vec{r}_c)} \cdot \frac{r_c^2}{r^2}$$

Jednačinom (1.10) se pokazuje da se potencijal V u proizvoljnoj tački \vec{r} može predstaviti kao linearna kombinacija potencijala V_a, V_b i V_c u tri različite tačke \vec{r}_a, \vec{r}_b i \vec{r}_c , pod uslovom da ove tri veličine nemaju nedipolne sadržaje. Može se videti na osnovu (1.11) da je nedipolni sadržaj minimalan, ako su vektori \vec{r}_a, \vec{r}_b i \vec{r}_c međusobno ortogonalni (normalni). Prethodno dokazuje da se u svakom trenutku bilo koji EKG kanal sa pravcem i smerom određenim sa \vec{r} može predstaviti kao linearna kombinacija bilo koja 3 ortogonalna EKG kanala koji su određeni pravcima i smerovima \vec{r}_a, \vec{r}_b i \vec{r}_c . U mernoj praksi se umesto ortogonalnih uglavnom koriste skoro ortogonalni (kvazi-ortogonalni) kanali. Kvazi-ortogonalnost, zbog (1.10), dovodi do postojanja izvesnog nedipolnog sadržaja, koji je manji što su kanali približniji ortogonalnim.

Prema tome na osnovu (1.10) svaki kanal standardnog 12-kanalnog EKG-a i bilo koji EKG kanal koji je definisan pravcem, smerom i intenzitetom \vec{r} može se predstaviti linearnom kombinacijom tri kvazi-ortogonalna kanala.

Ograničenje dipolnog modela srca je količina nedipolnog sadržaja. Sam nedipolni sadržaj, na osnovu (1.9) i (1.10), je veći što je merna tačka \vec{r} bliža srcu i što su kanali manje ortogonalni. Takođe, još jedna ključna pojava može dovesti do povećanja nedipolnog sadržaja. Ako je za datog ispitanika ostvarena transformacija između bilo kog EKG kanala i 3 kvazi ortogonalna kanala na osnovu (1.10) (kalibracija), i ako se nakon toga naglo promenio strujni dipol \vec{P} , tj. ako se promenila električna

struktura srca i položaj centra naelektrisanja, to dovodi do promene transformacije od linearne ka nelinearnoj i povećanja nedipolnog sadržaja. Ova pojava se najčešće javlja kod infarkta miokarda, koji može promeniti QRS kompleks i ST segment.

1.4 Metodi rekonstrukcije EKG-a iz 3 kanala

Glavni predmet ove doktorske teze je metod rekonstrukcije standardnog 12-kanalnog EKG-a iz 3 kvazi-ortogonalna EKG kanala zasnovan na 4 transformacione matrice, stoga je bitno predstaviti postojeće metode za rekonstrukciju standardnog 12-kanalnog EKG-a iz 3 EKG kanala (u daljem tekstu – metode rekonstrukcije). U ovim delu teze biće prikazan pregled metoda rekonstrukcije i opisane njihove prednosti i mane.

Osnovne karakteristike svih metoda rekonstrukcije su: princip rekonstrukcije, skup 3 EKG kanala koje koriste i pristup mernom ispitaniku. Po principu rekonstrukcije metode se dele na metode zasnovane na principu linearne transformacije i na metode zasnovane na mašinskom učenju. Po skupu 3 kanala koje koriste metode rekonstrukcije se dele na one koje koriste podskup 3 EKG kanala iz skupa standardnih 12 EKG kanala i one koje koriste specijalna 3 EKG kanala, koja su obično ortogonalna ili kvazi-ortogonalna. Po pristupu mernom ispitaniku metode rekonstrukcije mogu biti personalizovane sa parametrima rekonstrukcije prilagođenim ispitaniku ili generalizovane sa parametarima transformacije koja je ista za sve ispitanike.

Metode zasnovane na principu linearne transformacije oslanjaju se na dipolni model srca predstavljen u 1.4. i relaciju (1.10) iz kojih sledi da postoji matrica transformacije, dimenzije 3×12 , koja transformiše 3 EKG kanala u 12 EKG prostim matričnim množenjem. Kod većine metoda zasnovanih na linearnoj transformaciji matrica transformacije se računa metodom linearne regresije. Metode rekonstrukcije zasnovane na mašinskom učenju se uglavnom oslanjaju na modelima dubokog učenja i neuronskim mrežama. Metode zasnovane na mašinskom učenju imaju bolje performanse rekonstrukcije od linernih metoda, ali njihov glavni nedostatak je što zahtevaju jako veliku bazu snimaka za učenje i validaciju.

Personalizovna metoda rekonstrukcije zasnovana na modelu dubokog učenja, predstavljena je u [58]. Metoda koristi podskup od 3 kanala standardnog EKG skupa kanala, a naučena je na bazi snimaka od 1659 pacijenata tokom koronarne angiografije i validirana je na snimcima 250 pacijenata iz PTB-XL javne baze na kojoj su dobije visoke performanse rekonstrukcije. Metoda rekonstrukcije zasnovana na rezidualnoj konvolucionoj neuronske mreži i podskupu 3 kanala iz skupa standardnih EKG kanala, koja je naučena i validirana na bazi od preko 600000 kliničkih snimaka od koji 10% imaju akutni MI predstavljena je u [59]. Metoda je dala visoke performanse prilikom primene automatskog algoritma za detekciju MI na samim rekonstrukcijama. Nedostaci prethodne 2 metode rekonstrukcije su što koriste podskup 3 EKG kanala iz skupa standardnih 12 EKG kanala i što je za njihovo učenje i validaciju potrebna velika baza snimaka. Metoda rekonstrukcije koja koristi specijalna 3 EKG kanala na telemetrijskom EKG uređaju i koja se oslanja na višeslojni perceptron neuronsku mrežu predstavljena je u [60]. Sama metoda ima dobre performanse rekonstrukcije, ali je validirana na bazi snimaka od samo 7 ispitanika sa raznim dijagnozama što je i njen glavni nedostatak. Personalizovana metoda rekonstrukcije zasnovana na rekurentnoj neuronskoj mreži sa dugom kratkoročnom memorijom (LSTM - long short-term memory), koja koristi 3 specijalna EKG kanala na telemetrijskom EKG uređaju, predstavljena je u [61]. Metoda je naučena i validirana na bazi snimaka od 60 ispitanika od kojih su 30 zdravi. Sama metoda je dala visoke performanse rekonstrukcije, ali takođe kao i prethodna metoda ima manu što je validirana na bazi od malo ispitanika.

Personalizovna metoda rekonstrukcije koja koristi telemetrijski 3-kanali uređaj sa 3 specijalna EKG kanala, zasnovana na principu rekonstrukcije iz linearne regresije [62] ima visoke performanse prilikom validiranja na kliničkim studijama na snimcima sa zdravih ispitanika i tokom balonske angiografije, ali mana joj što zasnovana na jednoj personalizovnoj matrici i kalibraciji koja je istovremena. Predstavljena metoda rekonstrukcije zasnovana na univerzalnoj matrici transformacije

dobijenom linearnom regresijom sa telemetrijskim uređajem sa specijalna 3 EKG kanala predstavljena u [63] ima visoke performanse u kliničkim uslovima na pacijentima sa aritmijama, ST elevacijom i depresijom, Prednost prethodne metode je što nema kalibraciju, ali zasnovana na univerzalnoj matrici koja generalno daje manju tačnost u rekonstrukciji od personalizovane. U istraživanju [64] je predstavljena linearna metoda rekonstrukcije zasnovana na 3 EKG kanala koja su podskup standardnih 12 EKG kanala i koja je validirana u kliničkim uslovima na ishemijskim pacijentima na snimcima trajanja od 24h, gde je sama matrica transformacije bila i personalizovana i generalizovana. Dobijene su visoke performanse rekonstrukcije, ali mane metode su što koristi podskup kanala iz standardnog skupa EKG kanala, kablove za merenje i EKG snimke dugog trajanja za validaciju. Personalizovna linearna metoda rekonstrukcije zasnovana na linearnoj regresiji i 3 specijalna diferencijalna EKG kanala i validirana na snimcima zdravih ispitanicika i na snimcima različitih srčanih dijagnoza [65] ima visoke performanse rekonstrukcije, ali glavne mane same metode su što koristi matricu elektroda sa kablovima i složenu metodu odabira sama 3 optimalna diferencijalna EKG kanala. Linearna personalizovna metoda rekonstrukcije, zasnovana na linearnoj regresiji i adaptivnoj segment po segment rekonstrukciji sa 3 matrice, predstavljena je u [66]. Metoda je validirana na javnoj PTP bazi sa raznim dijagnozama, ima visoku brzinu izvršavanja i pogodna je za implementaciju u mobilne EKG uređaje. Međutim, mana prethodne metode je što je validirana na podskupu 3 kanala iz standardnih 12 EKG kanala i što koristi kalibraciju iz istovremenih merenja.

Najviše istraživana i primenjivana linearna metoda rekonstrukcije je EASI metoda. Ova metoda koristi generalizovanu (univerzalnu) matricu rekonstrukcije, dobijenu linearnom regresijom, i zasnovana je na kvazi-ortogonalnom sistemu kanala koji koristi četiri elektrode postavljene na lako prepoznatljivim anatomskim mestima, uz dodatnu elektrodu za uzemljenje. Metoda je prvi put predstavljena od strane Dowera i saradnika [15], dok je poboljšana EASI rekonstrukcija, sa novim koeficijentima univerzalne transformacione matrice izračunatim na većoj bazi snimaka, predstavljena od strane Feild-a i saradnika [21]. Metoda je komercijalizovana od strane kompanije Philips Medical Systems. Validacija metode je pokazana na bazama snimaka sa: različitim abnormalnostima srčanog ritma [16], akutnom ishemijskom miokarda i prethodnim infarktom [17][18], ST devijacijom [19], ST-elevacijom usled akutnog MI i akutnog koronarnog sindroma [20]. Glavna prednost EASI uređaja je što koristi 3 specijalizovna EKG kanala čije je mesto postavljanje lako ponovljivo, dok su glavni nedostaci što koristi kablove i transformacionu matricu koja nije personalizovana. Korišćenje kablova komplikuje njegovu primenu u kućnim uslovima, a posebno u hitnim situacijama.

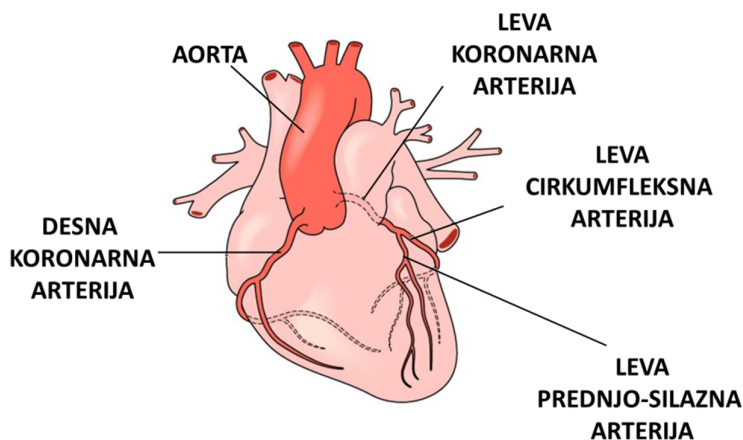
U ovoj tezi predstavljamo novi metod 4-matrice za rekonstrukciju 12-kanalnog EKG signala iz 3-kvazi-ortogonalna EKG kanala, koji polazi od osnovne pretpostavke da postoji linearna zavisnosti između standardnih 12 EKG kanala i 3 kvazi-ortogonalna EKG kanala. Metoda 4 matrice za rekonstrukciju standardnih 12 EKG kanala iz 3 kvazi-ortogonalna EKG kanala, koja će biti predstavljena u ovoj tezi, je zasnovana na relaciji (1.10), s tim što je koncept jednog strujnog dipola srca kao celine proširen na 4 strujna dipola, koja obuhvataju trajanje P talasa, QRS kompleksa, ST segmenta i T talasa, respektivno. Samim tim, svaka faza srčanog ciklusa srca je predstavljena posebnim strujnim dipolom, odnosno srce se u svakoj fazi posmatra kao nezavisni izvor naelektrisanja. Sam metod će biti predstavljen i detaljnije opisan u Poglavlju 3.

1.5 Infarkt miokarda i balonska angiografija

U ovoj tezi prikazujemo rezultate primene 4M metode rekonstrukcije na EKG signalima dobijenim u studiji na ispitanicima sa provociranim infarktom miokarda (MI), tj izazvanom promenom ST segmenta (ST elevacijom). Sama izazvana promena ST segmenta je dobijena tokom balonske angiografije, koja je rađena na koronarnim arterijama. Stoga potrebno da se detaljnije opišu infarkt miokarda, koronarne arterije i balonske angiografija (perkurtana koronarna intervencija) što će i biti učinjeno u ovom podpoglavlju.

1.5.1 Infarkt miokarda

Koronarne arterije su glavni krvni sudovi koji snabdevaju srce kiseonikom i hranljivim materijama neophodnim za normalno funkcionisanje srčanog mišića. Postoje dve glavne koronarne arterije koje se granaju i formiraju mrežu krvnih sudova koja opskrbljuju srce: levu koronarnu arteriju (LCA – left coronary artery), desnu koronarnu arteriju (RCA- right coronary artery).



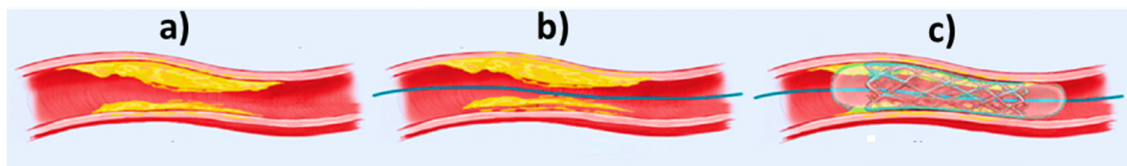
Slika 1.5. Prikaz koronarnih arterija

LCA je od vitalnog značaja, jer se dalje deli na dve glavne grane: levu prednjo-silaznu arteriju (LAD- left anterior descending artery) i levu cirkumfleksnu arteriju (LCx – left circumflex artery). LAD je odgovorna za snabdevanje prednjeg dela srca, uključujući prednji deo leve komore, dok LCx snabdeva bočne i zadnje delove srca. RCA, sa druge strane, snabdeva zadnji deo srca (Slika 1.5).

Infarkt miokarda je medicinsko stanje koje nastaje kada se dotok krvi do dela srčanog mišića potpuno prekine, obično usled blokade koronarnih arterija [67][68]. Ova blokada, često uzrokovana nakupljanjem masnih naslaga ili tromba, dovodi do oštećenja ili smrti srčanih ćelija zbog nedostatka kiseonika. Sam infarkt miokarda se najcesce manifestuje na EKG signalu kao elevacija ST segmenta (STEMI – ST elevation myocardial infarction), depresija ST segmenta ili inverzija T talasa (NSTEMI - Non-ST elevation myocardial infarction) [69].

1.5.2 Balonska angiografija (PCI)

Balonska angiografija ili perkutana koronarna intervencija (PCI - percutaneous coronary intervention) je minimalno invazivna procedura koja se koristi za lečenje suženja ili blokada u koronarnim arterijama (Slika 1.6a), koje snabdevaju srce krvlju. Ova metoda, poznata i kao koronarna angioplastika, često uključuje postavljanje stenta kako bi se održao otvoren lumen arterije.



Slika 1.6. Ilustrovani prikaz PCI intervencije :a) koronarna arterija sa suženjem; b) koronarna arterija sa balon-kateterom na mestu suženja; c) inflacija balona sa postavljanjem stenta.

Pacijenti na kojima se izvodi PCI su oni sa stabilnom anginom pectoris, nestabilnom anginom, akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) ili bez ST elevacije (NSTEMI), kao i

pacijenti sa visokim rizikom od koronarne arterijske bolesti (KAB) koji nisu pogodni kandidati za koronarni arterijski bypass graft (CABG) operaciju [70].

Procedura započinje selektivnom koronarografijom, gde se putem katetera ubrizgava kontrastno sredstvo kako bi se vizualizovale koronarne arterije. Nakon identifikacije lezije, koristi se balonski kateter koji se vodi do suženja arterije (Slika 1.6b)). Balon se naduvava (inflacija balona) kako bi proširio arteriju, nakon čega se često postavlja stent (Slika 1.6c) kako bi se osigurala dugoročna prohodnost arterije. Suženje arterije se najčešće javlja u LAD, RCA ili LCx koronarnoj arteriji, Položaj suženja može biti na početku arterije (proximal), sredini arterije (medial) i kraju arterije (distal) [71][72][73].

Pre nego što započne PCI, pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) često imaju elevaciju ST segmenta (STEMI) ili depresiju ST segmenta, zavisno od stepena i lokacije ishemijske (nedostatka kiseonika) u srčanom mišiću. ST elevacija ukazuje na transmuralnu ishemijsku (koja zahvata ceo zid srca), dok ST depresija može ukazivati na subendokardijalnu ishemijsku (koja zahvata unutrašnji deo zida srca). Tokom PCI procedure, dok balon kateter proširuje suženi segment arterije ili se postavlja stent, može doći do različitih promena u ST segmentu:

- početak procedure - u ovoj fazi može doći do privremenog pogoršanja ishemijske zbog manipulacije kateterom unutar arterije, što može rezultirati dodatnom elevacijom ili depresijom ST segmenta.
- proširenje suženog segmenta koronarne arterije - kako balon kateter proširuje suženi segment arterije, protok krvi kroz arteriju se poboljšava, što dovodi do smanjenja ishemijske. Ovo poboljšanje se često reflektuje kao smanjenje elevacije ST segmenta ili povratak ST segmenta prema izoelektričnoj liniji.
- postavljanje stenta - nakon što se postavi stent i arterija ostane otvorena, protok krvi se stabilizuje, što dodatno smanjuje ishemijsku. U ovoj fazi, ST segment bi trebao da se vrati prema normalnim vrednostima.

Nakon uspešne PCI procedure, ST segment bi trebao da se normalizuje, što znači povratak na izoelektričnu liniju. U slučajevima kada je došlo do značajnog oštećenja miokarda, ST segment se možda neće u potpunosti vratiti u normalu, ali će pokazati značajno poboljšanje u odnosu na stanje pre intervencije [69][74][75][11][76].

Iako je PCI generalno sigurna procedura (rizik od smrti tokom ili neposredno nakon PCI procedure od 0.5% do 1%) [77][74] mogu se javiti komplikacije kao što su: infarkt miokarda pre i tokom PCI procedure (rizik od 1% do 5%) [72], tromboza stenta (rizik od 1% godišnje) [78], krvarenje na mestu umetanja katetera (rizik od 1% do 2%) [79], ponovno suženje arterije (restenoza) unutar stenta (rizik do 20% u zavisnosti od tipa stenta) [80] i retko, perforacija arterije (rizik od 0.5%) [81].

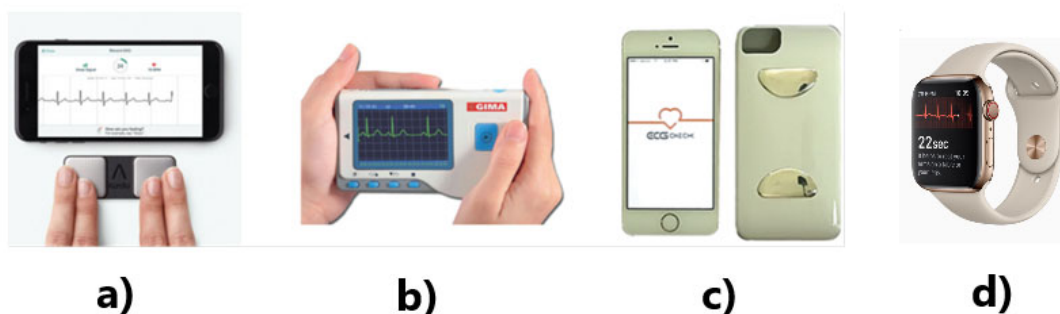
1.6 Prenosivi pametni uređaji za monitoring EKG-a

Prenosivi pametni uređaji za monitoring (PPUM) su se pokazali kao praktični alati za poboljšanje kvaliteta života što je omogućeno razvojem informacionih i komunikacionih tehnologija: minijaturizacija i online komunikacija putem pametnih telefona ili sličnih uređaja. Pomoću PPUM elektrofizioloških potencijala koji potiču iz srčanog mišića može se na vreme otkriti potreba za hitnom intervencijom. Mobilni EKG uređaji (mEKG) se mogu smatrati podskupom PPUM za merenje EKG-a (EKG PPUM).

U ovom podglavlju teze razmatrani su mEKG sa smanjenim brojem kanala i koji ne koriste kablove, ali sa ograničenjem da se razmatraju samo oni koji snimaju do 3 EKG kanala. Razlog tome leži u relaciji (1.10) iz koje sledi da se preko 3 kvazi-ortogonalan kanala može rekonstruisati i pratiti celokupni 3D srčanog vektor. mEKG uređaji koji snimaju više od 3 EKG se mogu smatrati konvencionalnim EKG uređajima ili Holter uređajima [82].

Većina mEKG uređaja dostupnih na tržištu su jednokanalni i mere napon između leve i desne ruke (I kanal u standardnoj EKG konfiguraciji) i uglavnom se koriste za detekciju srčanog ritma i aritmija (atrijalna fibrilacija, tahikardija, bradikardija) [23][24]. Na Slici 1.7 prikazani su primeri

jednokanalnih mEKG (AliveCor , CARDIO-B PALM EKG, ECG check, Apple Watch) koji za detekciju srčanog ritma i nekih aritmija (atrijalna fibrilacija) koji se koriste za kratkotrajno snimanje (do 30 s) elektrokardiograma (EKG) koji se može poslati u digitalnom obliku u udaljeni centar na analizu (na Slici 1.7. redom: a) AliveCor, Kardia, Mountain View, CA, SAD [83]; b) CARDIO-B PALM EKG, GIMA, Italija, [84]; c) ECG check, Cardiac Designs, Round Rock, TX, SAD) [85]; d) Apple Watch, Apple Inc., Cupertino, CA,SAD [86]. Na osnovu relacije (1.10) može se zaključiti da merenje jednog kanala nije dovoljno za rekonstrukciju aktivnosti srčanog vektora. Posledica prethodnog je da su jednokanalni mEKG uređaji pogodni za praćenje srčanog ritma i detekciju većine aritmija u kućnim uslovima, ali zbog merenje jednog kanala nisu korisni za dijagnostikovanje ishemije miokarda i akutnih koronarnih sindroma, uključujući akutni MI [25].



Slika 1.7. Primeri prenosivih jednokanalnih mEKG uređaja dostupnih na tržištu: a) AliveCor, Kardia, Mountain View, CA, SAD; b) CARDIO-B PALM EKG, GIMA, Italija; c) ECG check, Cardiac Designs, Round Rock, TX, SAD; d) Apple Watch, Apple Inc., Cupertino, CA, SAD. Sva četiri uređaja koriste nerđajuće čelične elektrode.

Uzastopno merenje jednog kanala na različitim pozicijama kako bi se simulirao 12-kanalni EKG [28][29][30][31] je jedno od mogućih rešenja prethodnog problema. Međutim, dužina i složenost ovog postupka čine ga nepraktičnim u hitnim situacijama [32].

Nepostoji mnogo višekanalnih mEKG uređaja koji ne koriste kablove, ali jedan koji se izdvaja je AliveCore 6L (Kardia) koji ima 3 elektrode i meri 6 kanala (3 osnovna (I, II, III) + 3 izvedena (aVR, aVL, aVF)) [87]. Ovaj uređaj u suštini meri samo 2 nezavisna osnovna kanala (I i II), a ostali se računaju iz relacija (1.4)-(1.7). Uređaj se koristi za detekciju srčanog ritma, aritmija i ukutnog MI. Sama detekcija MI nije toliko efikasna, jer uređaj meri samo kanale sa ekstremiteta, koji predstavljaju projekciju 3D srčanog vektora u frontalnoj ravni, što je nedovoljno za praćenje celokupne 3D aktivnosti srčanog vektora.

Prototip 3-kanalnog mEKG uređaja, velične kreditne kartice, sa 3 specijalna EKG kanala AIMIGo [88] je predstavljen u ovoj tezi. Sam uređaj je korišćen u mernoj studiji na zdravim ispitanicima u Poglavlju 3. , gde je i detaljnije opisan.

1.6.1 Suve elektrode u prenosivim pametnim uređajima za monitoring EKG-a

Komercijalno dostupni EKG PPUM za kratkotrajna snimanja mere srčani ritam i u nekim slučajevima detektuju atrijalnu fibrilaciju [89] iz kanala I (snimci između dve ruke). Nova generacija EKG PPUM omogućava automatsko otkrivanje mnogo više poremećaja rada srca uključujući i srčanu ishemiju koja se u EKG signalu vidi kao pomeraj ST segmenta [90]. U ovom slučaju, mora se

poštovati standard Američkog nacionalnog instituta za standarde (ANSI - American National Standards Institute), naročito u domenu visokopropusnog filtriranja (VPF) (odsecanje ispod 0.05 Hz), a kvalitet izmerenog signala je od najvećeg značaja za postizanje visoke senzitivnosti i specifičnosti detekcije ishemije [91].

PPUM-om se mogu meriti elektrofiziološki signali bez bez nadzora stručnjaka. Kritične tačke su elektrode koje transformišu jonske u struje elektrona. Šum koji se javlja u snimcima potiče od mreže napajanja (50 ili 60 Hz), artefakata pokreta zbog kretanja ili disanja, električne aktivnosti mišića (elektromiografija (EMG)), kratkotrajnih ili dugotrajnih odstupanja zbog stabilizacije temperature, uticaja svetlosti ili promene impedanse spoja elektroda-koža. Da bi se minimizirali ovi efekti, koristi se provodnik prekriven hipoalergijskim gelom. Elektrode od gela srebro/srebro-hlorid (Ag/AgCl) smatraju se zlatnim standardom. Hemijska stabilnost kože na Ag/AgCl sa gelom u celini minimizira većinu navedenih artefakata i omogućava uspešno digitalno filtriranje i "čišćenje" snimaka [92][93]. Međutim, upotreba Ag/AgCl sa gelom nije praktična, pa se kod većine pametnih prenosivih uređaja teži ka integrisanju višekratnih suvih elektroda.

Zbog jednostavnije primene većina EKG PPUM koristi suve elektrode. Najčešće korišćeni tip suvih elektroda su nerđajuće čelične elektrode (Slika 1.7). Postoje i druge vrste suvih elektroda napravljenih od različitih kompozitnih materijala [94]. Biokompatibilne provodne gume [95], tekstila [96][97] i elektrode sa specijalnim mikro-strukturnim površinama (Orbital electrodes - Orbital Research Inc., SAD) [98]. Elektrode od biokompatibilne gume i tekstila imaju manu sto se ne mogu integrisati u štampane ploče (PCB- printed circuit board).

Ako se koriste suve elektrode, tada je učestalost artefakata pokreta mnogo veća u poređenju sa korišćenjem vlažnih (prethodno premazanih gelom) elektroda [91][99]. Takođe, polu-čelijski potencijali suvih elektroda na spoju elektroda-koža i potencijali spoja između površinskih slojeva kože imaju izraženiju vremensku promenljivost [100].

Karakterizacija elektroda u stacionarnim uslovima ili dugotrajnim merenjima dobro je dokumentovana u literaturi [101][102], ali primena PPUM koji se koriste u trenutku potrebe tokom kratkog vremenskog intervala ne spada u stacionarne uslove korišćenja. Stoga dalji razvoj EKG PPUM zahteva analizu optimalnih suvih elektroda.

1.7 Ciljevi i organizacija teze

Pokazano je da su od velikog značaja telemetrijski sistemi za merenje i prenos manjeg broja EKG kanala koji se mogu koristiti za dobijanje predbolničkog EKG signala. Poseban značaj imaju sistemi. u koje spadaju pametni prenosivi uređaji za monitoring EKG-a (EKG PPUM), koji mogu rekonstruisati 12-kanalni EKG, koji je od strane kardiologa zlatni standard u dijagnostici srčanih stanja, a posebno infarkta miokarda. Metoda rekonstrukcije 12-kanalnog EKG signala koja oslikava i čuva 3D srčani vektor i zadržava morfološke i dijagnostičke informacije kao standardni 12-kanalni EKG ima izuzetan značaj u kliničkoj i mernoj praksi. Sa druge strane, većina EKG PPUM se primenjuje kratkotrajnim merenjima koristi suve elektrode od čijeg tipa zavisi kvalitet dobijenog EKG signala.

Glavni cilj ove teze je predstavljanje i validacija nove personalizovane metode rekonstrukcije 12-kanalnog EKG signala iz 3 kvazi-ortogonalna EKG signala koja je zasnovana na 4 transformacione matrice (4M metoda rekonstrukcije) kojima se vrši segment po segment rekonstrukcija ključnih morfoloških delova EKG signala (P talas, QRS kompleks, T talas i ST segment). Sama 4M metoda rekonstrukcije uključuje kalibraciju od neistovremenih merenja i pogodna je za implementaciju u 3-kanalne mobilne EKG uređaje. Cilje validacije je da se pokaže da 4M metoda rekonstrukcije efikasnije rekonstruše signale od EASI metode, koja koristi univerzalnu matricu, na signalima dobijenim iz merne studije na zdravim ispitanicima sa realnim 3-kanalnim mobilnim EKG uređajem. Prethodno istraživanje se oslanja na hipotezi da personalizovana rekonstrukcija segment po segment (P talas, QRS kompleks, T talas i ST segment) daje tačniji oblik EKG signala od EASI 3-kanalne rekonstrukcije bazirane na univerzalnoj matrici.

Sledeći cilje ove teze je da se pokaže da metoda 4M rekonstrukcije može efikasno da se primeni i validira na signalima ispitanika sa indukovanom infarktom miokarda koji imaju ST promenu i da pritom rekonstrukcija zadržava sve neophodne dijagnostičke informacije. Sama istraživanje zasniva se na hipotezi da nema značajne razlike između rekonstrukcije i izmerenog standardnog 12-kanalnog EKG-u detekciji infarkta miokarda.

Poslednji cilje ove teze da se uradi i prikaže sveobuhvatna analiza određenih tipova suvih elektroda, zasnovana na analizi ključnih EKG smetnji i merenju dinamičke promene impedanse spoja elektroda-koža. Odabrane elektrode su pogodne za implementaciju u EKG PPUM koji se koriste u kratkotrajnim nestacionarnim merenjima. Prethodno istraživanje je bazirano na hipotezi da kvalitet dobijenog EKG signala u kratkotrajnim nestacionarnim merenjima trajanja do 30 sekundi zavisi od korišćenog tipa suvih elektroda.

U Poglavlju 2 ove teze je predstavljeno istraživanje kvaliteta 7 tipova suvih elektroda pogodnih za implementaciju u EKG PPUM. Analiza kvaliteta zasnovana je na metrikama kvaliteta elektroda dobijenim iz ključnih smetnji EKG signala i merenju dinamičke promene impedansa spoja elektroda-koža, tako da je opisana i prikazana merna studija iz koje su dobijeni signali EKG smetnji bez korisnog EKG signala i merna studija za merenje dinamičke promene impedanse spoja elektroda koža na 10 zdravih ispitanika. Studije su obuhvatile kratkotrajna nestacionarna merenja trajanja od 30 sekundi. Pokazano je da sam kvalitet suvih elektroda u mnogome zavisi od primene EKG PPUM i da je naročito važan kod primene u detekciji infarkta miokarda. Najbolji kvalitet po svim metrika su dale srebro/srebro-hlorid elektrode (Ag/AgCl) i orbital (ORB) elektrode.

U Poglavlju 3 je predstavljena i opisana 4M metoda rekonstrukcije. Za potrebe validacije je urađena i predstavljena merna studija na 64 zdrava ispitanika. Sama studija obuhvata nestovremeno izmerene 12-kanalne EKG signale, izmerene standardnim EKG uređajem, 3-kanalne EKG signale, izmerene prototipom 3-kanalnog mobilnog EKG uređaja AIMIGo veličine kreditne kartice, i 3-kanalne EKG signale izmerene u EASI konfiguraciji. Sama validacija je zasnovna na metrikama performansi zasnovanim na poređenju rekonstrukcije i referentnog standardnog EKG signala i kliničkoj validaciji od strane 3 kardiologa. Pokazano je da 4M metoda rekonstrukcije po svim parametrima validacije efikasnije rekonstruiše sve segmente EKG signala od EASI metode, osim u ST segmenta gde imaju iste performanse rekonstrukcije.

U Poglavlju 4 predstavljena je primena i validacija 4M metode rekonstrukcije na signalima sa indukovanim infarktom miokarda sa ST promenom. Za potrebe validacije urađena je i opisana klinička studija koja obuhvata simultano izmerene standardne 12-kanalnih EKG signale i 3-kanalne EKG signale u simuliranim položajima AIMIGo uređaja, pre i tokom PCI intervencije, tako da obuhvaćeni pozitivni (sa ST promenom) i negativni (bez ST promene) signali. Validacija metode 4M sprovedena je putem parametara metrika grešaka rekonstrukcije (metrike tehničkog metoda validacije) i ishemijskih ST markera za detekciju ST promena (metrike kliničkog metoda validacije), uz uvođenje novog diferencijalnog pristupa u računanju markera. Ishemijski ST markeri su upoređeni sa markerima koji simuliraju čitanje ST promena od strane kardiologa. Pokazano je na osnovu metrika tehničkog metoda validacije da 4M metoda rekonstrukcije precizno rekonstruiše sve segmente sa većom tačnošću nego EASI metoda na zdravim ispitanicima i to na negativnim signalima sa nešto većom tačnošću nego na pozitivnim signalima. Na osnovu kliničkog metoda validacije je pokazano da ishemijski ST markeri sa diferencijalnim pristupom imaju skoro iste performanse na rekonstrukcijama i referentnim snimcima, sa značajnim poboljšanjima u odnosu na apsolutni pristup. Takođe je pokazano, i što je ključan rezultat ovog poglavlja, da su performanse odvajanja signala sa ST promenama ishemijskog ST markera, korišćenjem diferencijalnog pristupa na rekonstrukcijama, značajno bolje od performansi markera koji simuliraju čitanje ST promena od strane kardiologa, sa tačnošću većom za čak 20%.

Na samom kraju u Poglavlju 5 iznet je objedinjen zaljučak.

2 KARAKTERIZACIJA SUVIH ELEKTRODA ZA PRENOSIVE PAMETNE UREĐAJE ZA MONITORING EKG SIGNALA¹

2.1 Uvod

Većina EKG PPUM koristi suve elektrode kod kojih je kritičan proces transformacije jonskih u struje elektrona. Šum koji se javlja u snimcima dobijenim korišćenjem suvih elektroda potiče od mreže napajanja (50 ili 60 Hz), artefakata pokreta zbog kretanja ili disanja, električne aktivnosti mišića (elektromiografija (EMG)), kratkotrajnih ili dugotrajnih odstupanja zbog stabilizacije temperature, uticaja svetlosti ili promene impedanse spoja elektroda-koža. Rešenje prethodnih problema je korišćenje provodnika koji je prekriven hipoalergijskim gelom, dok se elektrode premazane srebro/srebro-hlorid gelom (Ag/AgCl) smatraju zlatnim standardom zbog hemijske stabilnosti koja minimizira većinu navedenih artefakata, omogućavajući uspešno digitalno filtriranje i "čišćenje" snimaka [92][93]. Međutim, upotreba Ag/AgCl gela nije praktična za većinu pametnih prenosivih uređaja, stoga se u većini uređaja teži ka implementaciji višekratnih suvih elektroda.

¹ Zasnovano na radu:

1. Popovic-Maneski, M. Ivanovic, V. Atanasoski, **M. Miletic**, S. Zdolsek, B. Bojovic, Lj. Hadzievski, " Properties of different types of dry electrodes for wearable smart monitoring device.", Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik, volume 65, issue 4, pp. 405-415, doi: 10.1515/bmt-2019-0167, Aug 2020.

Upotrebom suvih elektroda značajno se povećava učestalost artefakata pokreta u poređenju s vlažnim elektrodama premazanim gelom [91][99]. Takođe, polućelijski potencijali suvih elektroda na spoju elektroda-koža i potencijali između površinskih slojeva kože pokazuju veću vremensku promenljivost [100].

U ovom poglavlju teze glavni fokus je na pronalaženju optimalnih višekratnih suvih elektroda koje mogu biti deo štampane ploča (PCB - printed circuit board) sa minimalnim artefaktima pokreta. Takođe će biti prikazane performanse prilagođenih elektroda napravljenih od različitih vrsta metala koji mehanički odgovaraju dizajnu pogodnom za integraciju u PCB, kao što su nerđajući čelik, srebro (Ag), srebro/srebro-hlorid Ag/AgCl i zlato (Au). Elektrode na bazi gume nisu razmatrane, jer se ne mogu integrisati u PCB. Upoređene su performanse komercijalno dostupnih gel (vlažnih) elektroda (Top Trace 51 × 33 mm, Ceracarta, Forli, Italija) i Orbital elektroda (Orbital Research Inc., Cleveland, OH, SAD) [98]. Metrike kvaliteta elektroda (MKE) su povezane sa šumom i artefaktima pokreta u EKG signalima i električnom karakteristikom spoja elektroda-koža.

Karakterizacija elektroda u stacionarnim uslovima ili dugotrajnim merenjima dobro je dokumentovana u literaturi [101][102], ali primena PPUM koji se koriste u trenutku potrebe tokom kratkog vremenskog intervala ne spada u stacionarne uslove korišćenja. Stoga je izvršena procena artefakta tokom tranzicionih promena na spoju elektroda-koža (≈ 30 sekundi od trenutka prvog dodira elektroda). Obzirom da se frekvencijski spektar EKG signala preklapa sa spektrom artefakata, te ne bi bilo moguće jasno razdvojiti EKG signal od artefakata, ne snimaju signali sa dve strane srca već signali između tačaka na telu na istoj strani srca. Na taj način se mere samo artefakti bez uticaja EKG signala. U sprovedenim eksperimentima se dve elektrode pozicioniraju na jagodice dva prsta iste ruke kako bi se minimizirali uticaji elektrofizioloških signala (aktivnosti mišića i EKG-a). Sličnu metodu predložili su Searle i Kirkup [101], koji su uporedili artefakte pokreta sa tri različita para elektroda pričvršćena čvrsto na isti kruti ram sa vibrirajućim elementom konstantne frekvencije i postavljenim na površinu jedne podlaktice. Pristup prikazan u ovom poglavlju teze uvodi tri fundamentalne razlike u poređenju sa onim što je urađeno: (1) pozicija elektroda je na stvarnom mestu gde se koriste za snimanje u EKG PPUM (na jagodicama prstiju), (2) artefakti pokreta su prirodno indukovani izborom pozicije podlaktice u dva položaja koji zahtevaju minimalnu aktivaciju mišića pri merenju u realnim uslovima i (3) uvedene su nove metrike kvaliteta (MK), izračunate iz statističke analize ponovljenih snimaka [103].

U ovom poglavlju teze će biti prikazana merna aparatura sa protokolom merenja i karakteristikom izmerenih ispitnika, za merenje impedanse spoja elektroda-koža i merenje signala šuma artefakata kretanja bez EKG-a u nestacionarnim uslovima za 7 tipova elektroda (6 suvih) od kojih su 2 tipa komercijalna. Takođe, biće opisana obrada signala i način računanja metrika kvaliteta iz dobijenih podataka. Na kraju će biti prikazani rezultati izmerenih metrika kvaliteta elektroda sa izvedenim zaključkom koje elektrode imaju najbolje karakteristike.

Rezultati prikazani u ovom poglavlju od velikog su značaja za hardversko unapređenje mobilnih 3-kanalnih uređaja za merenje EKG-a (podskup PPUM EKG) u cilju dobijanja što kvalitetnijeg 3-kanalnog EKG signala. Kvalitet samog dobijenog 3-kanalnog EKG signala je bitan zbog dobijanja što bolje rekonstrukcije standardnog EKG-a metodom 4 matrice koja je opisana u sledeća dva poglavlja teze (poglavlje 3 i 4).

2.2 Metod merenja šuma sa artefaktima pomeraja bez EKG signala sa suvim elektrodama

2.2.1 Instrumentacija

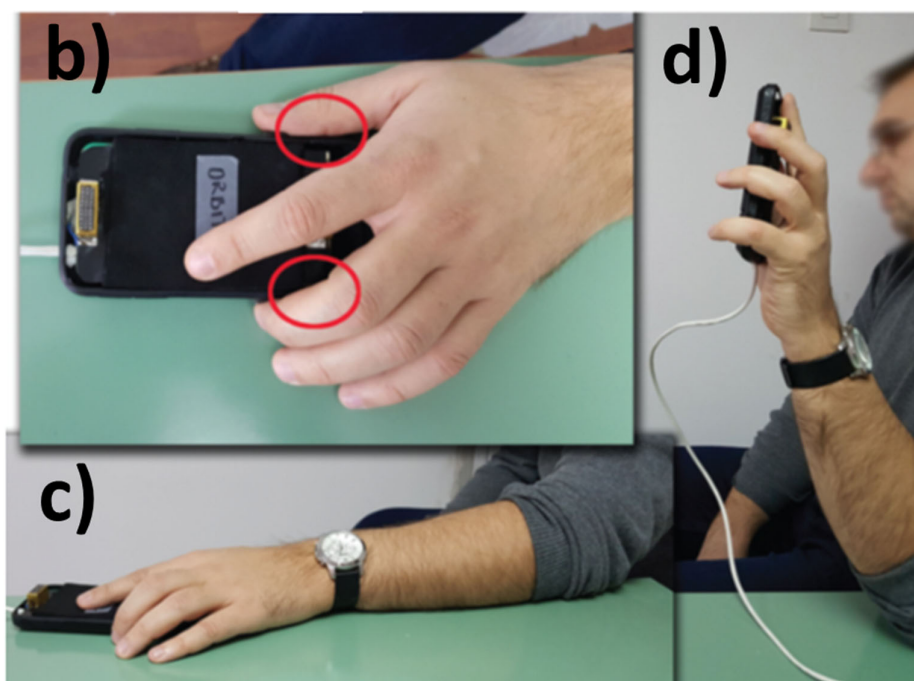
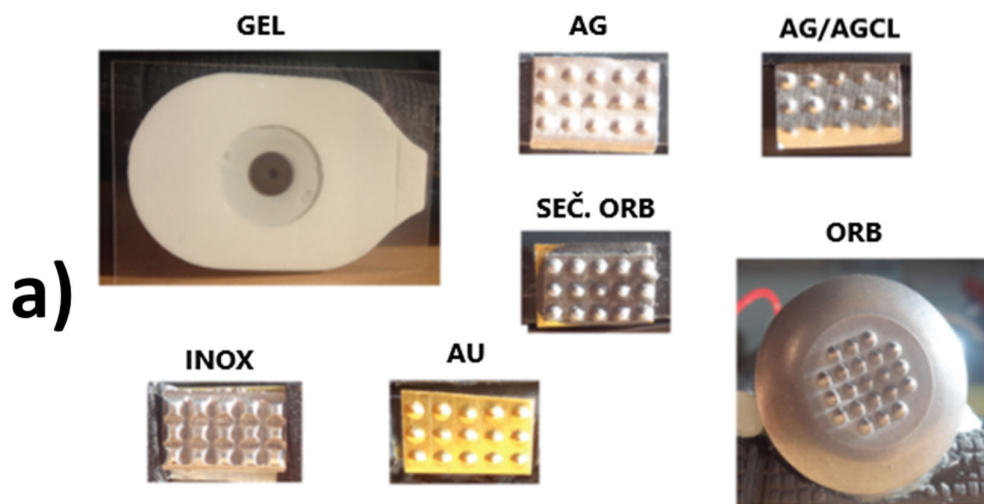
Na Slici 2.1 je prikazana instrumentacija za merenje elektrofiziološkog signala između dve elektrode na jednoj ruci. Elektrode su ugrađene u prilagođene nosače, koji simuliraju oblik mEKG uređaja. Rastojanje između elektroda je identično rastojanju između elektroda prstiju na mobilnom AIMIGo uređaju [88] koji je korišćen u mernoj studiju opisanoj u narednom Poglavlju 3.

Signali su snimani mernim računarnom koji radi u Windows okruženju. Digitalni pojačavač, koji integriše 24-bitni analogni-digitalni (A/D) konverter (ADS1298, Texas Instruments, Dalas, Teksas, SAD) sa ulaznim instrumentacionim pojačavačima postavljenim na pojačanje $A = 12$, u režimu jednosmernog napona, je bio povezan sa elektrodama.

Sedam setova elektroda od različitih materijala i oblika (Slika 2.1a) je ugrađeno u prilagođene nosače koji se hvataju šakom, a elektrode dodiruju prstima (Slika 2.1b):

1. gel (vlažne) elektrode (GEL): komercijalna vlažna elektroda, proizvođač Top Trace od Ceracarte (51×33 mm, prečnik metalnog kontakta: 7 mm, prečnik hidrogela: 17 mm)
2. orbital elektrode (ORB): monolitni polimer presvučen srebrom/srebro-hloridom, proizvođač Orbital (prečnik: 25 mm, efektivna površina: 500 mm² i visina šiljka: 150 μ m, otpornost između prednje i zadnje strane: 0,4 Ω)
- 3 sečeni orbital (SEČ. ORB): isečena Orbital elektroda u pravougaonim obliku ($10 \times 6 \times 2$ mm) da bi odgovarala obliku elektroda iz nastavka liste (otpornost između prednje i zadnje strane: 8 Ω)
4. srebrna elektroda (Ag): prilagođena srebrna elektroda istog oblika kao SEČ. ORB (otpornost između prednje i zadnje strane: 0,5 Ω)
5. srebro/srebro-hlorid elektroda (Ag/AgCl): prilagođena srebrna/srebro-hloridna elektroda istog oblika kao SEČ. ORB (otpornost između prednje i zadnje strane: 0,4 Ω)
6. zlatna elektroda (Au): prilagođena zlatna elektroda istog oblika kao SEČ. ORB (otpornost između prednje i zadnje strane: 0,5 Ω)
7. INOX: prilagođena nerđajuća čelična (AISI304) elektroda istog oblika kao SEČ. ORB (otpornost između prednje i zadnje strane: 0,5 Ω).

Pravougani oblici elektroda su razmatrani iz razloga što su pogodniji za integraciju u PCB.



Slika 2.1. Postavka merne aparature za merenje signala sa elektroda: a) tipovi elektroda; b): postavka merenja sa elektrodama na prstima. Snimci su napravljeni između palca i srednjeg prsta jedne ruke u dva položaja: c) ruka oslonjena na sto, d) lakat oslonjen na sto sa podlakticom u uspravnom položaju.

Sve metalne elektrode su proizvedene u obliku Orbital elektroda sa kupastim šiljcima da bi mogao da se ostvari kontakt sa kožom i kroz dlake na grudima u upotrebi kod mEKG uređaja. Priprema i proizvodnja svih prilagođenih elektroda obavljena je u radionici Instituta za nuklearne nauke Vinča i Instituta za Hemiju, Tehnologiju i Metalurgiju (IHTM) u Beogradu.

2.2.2 Protokol merenja

Ispitanici su sedeli udobno pored stola, sa jednim laktom oslonjenim na sto. Merenja su obuhvatila dve postavke: (1) podlaktica oslonjena na sto, sa ispitanikom koji drži elektrode sa strane nosača palcem i srednjim prstom (Slika 2.1c)), i (2) podlaktica je usmerena vertikalno na gore (Slika 2.1d)). Ispitanici su bili zamoljeni da se opuste što je više moguće (minimalna kontrakcija mišića podlaktice i bez pokreta). Snimljeni su po tri signala, utrajanju od 30 sekundi za obe postavke. Ukupno je snimljeno 420 setova signala (6 po ispitaniku \times 7 tipova elektroda \times 10 ispitanika), odnosno $6 \times 10 \times 30 = 1800$ sekundi snimaka u prirodnim uslovima za svaki tip elektrode.

2.2.3 Karakteristike ispitanika

Merenja elektrofizioloških signala sa artefaktima pokreta i bez EKG signala na spoju elektroda-koža su izvedena na 10 ispitanika koji su zdravi volonteri (četiri muškarca i šest žena, uzrasta 35 ± 11 godina, indeks telesne mase (BMI - Body mass index) $23,9 \pm 4,3$ kg/m²). Ispitanici su bili bez kožnih oboljenja, masnih tkiva, vaskularnih poremećaja ili patoloških tremora i svi su dobrovoljno učestvovali u studiji.

2.2.4 Metod obrade i analize signala

Sva obrada podataka obavljena je u Matlabu 2014b (MathWorks, SAD). Korišćeno je šest snimaka po tipu elektrode i po ispitaniku kako bi se procenile srednje vrednosti i standardne devijacije (SD) za svaku metriku kvaliteta elektroda (MKE). Svi snimci su prošli vizuelnu inspekciju zbog mogućih neželjenih smetnji (npr. prekomernog šuma od 50 Hz, lošeg kontakta, prekida snimanja ili pomeranja ispitanika tokom snimanja). Ako je vizuelna inspekcija ukazivala na visoku kontaminaciju signala šumom nefiziološkog porekla, osim 50 Hz, ti signali su isključeni iz dalje analize.

Kako bi se smanjila razlika u vrednostima metrika kvaliteta elektroda između ispitanika, normalizovane su vrednosti MKE za sve elektrode kod svakog ispitanika pomoću sledeće formule:

$$MKE_i^{NORM} = \frac{MKE_i}{\sum_{j=1}^7 MKE_j} \quad (2.1)$$

gde je MKE metrika kvaliteta elektroda, a i i j predstavljaju tip elektrode.

Razvijeno je sedam različitih MKE za kvantifikaciju različitih aspekata šuma i artefakata u EKG snimcima na osnovu njihovog uticaja na pravilno čitanje i dijagnozu EKG signala. Koraci obrade signala i MKE su sledeći:

1. MKE1: Koren srednje kvadratne vrednosti (RMS – root mean square) šuma napajanja od 50 Hz (originalni signal filtriran band-pass Butterworth filterom 3. reda između 48 i 52 Hz).

2. MKE2: RMS vrednost između 6 i 13 Hz – mera fiziološkog tremora (originalni signal filtriran band-pass Butterworth filterom 3. reda između 6 i 13 Hz). Fiziološki tremor predstavlja očekivano oscilatorno kretanje prstiju svih zdravih osoba u frekvencijskom opsegu od 6 do 13 Hz sa različitim amplitudama u zavisnosti od trenutnih fizioloških i psiholoških stanja [104][105].

3. Komponenta signala iz mišićne aktivnosti (EMG) iznad granice fiziološkog tremora: Nakon oduzimanja šuma od 50 Hz (MKE1) i tremora (MKE2) od originalnih signala, signali su filtrirani niskopropusnim Butterworth filterom 3. reda na 30 Hz radi uklanjanja EMG signala iznad fiziološkog tremora. Frekvencijski opseg EMG je 30-300 Hz. EMG komponenta može se videti na Slici 2.2a.

4. Visoko-propusno filtriranje (VPF) signala na: (a) 0.05 Hz (filter konačnog impulsa (FIR) sa redom 4496) ili (b) 1 Hz (Butterworth filter 3. reda). Cut-off frekvencija od 0.05 Hz odabrana je na osnovu standarda za uređaje koji se koriste za detekciju ishemijske (ST odstupanja) i drugih srčanih patologija. Cut-off frekvencija od 1 Hz se koristi u uređajima za detekciju srčanog ritma (pojava QRS segmenata).

5. MKE3: RMS vrednost signala nakon VPF-a. Ove vrednosti pružaju meru ukupnog pomeranja bazne linije u merenjima trajanja 30 sekundi (u snimljenim signalima nije bilo EKG-a). Veliko pomeranje bazne linije može otežati čitanje EKG signala ako nema funkcije automatskog skaliranja prikaza na uređaju za čitanje.

6. MKE4: Histogrami sa sedam BIN-ova (BIN - binary) amplituda signala nakon svake vrste VPF-a: (1) BIN001: broj odbiraka signala sa vrednostima ≤ 0.01 mV (2) BIN005: broj odbiraka sa vrednostima između 0.01 mV i 0.05 mV (3) BIN01: broj odbiraka sa vrednostima između 0.05 mV i 0.1 mV (4) BIN02: broj odbiraka sa vrednostima između 0.1 mV i 0.2 mV (5) BIN05: broj odbiraka sa vrednostima između 0.2 mV i 0.5 mV (6) BIN1: broj odbiraka sa vrednostima između 0.5 mV i 1 mV (7) BINout: broj odbiraka sa vrednostima > 1 mV (tipična amplituda QRS segmenta zabeleženog na površini kože).

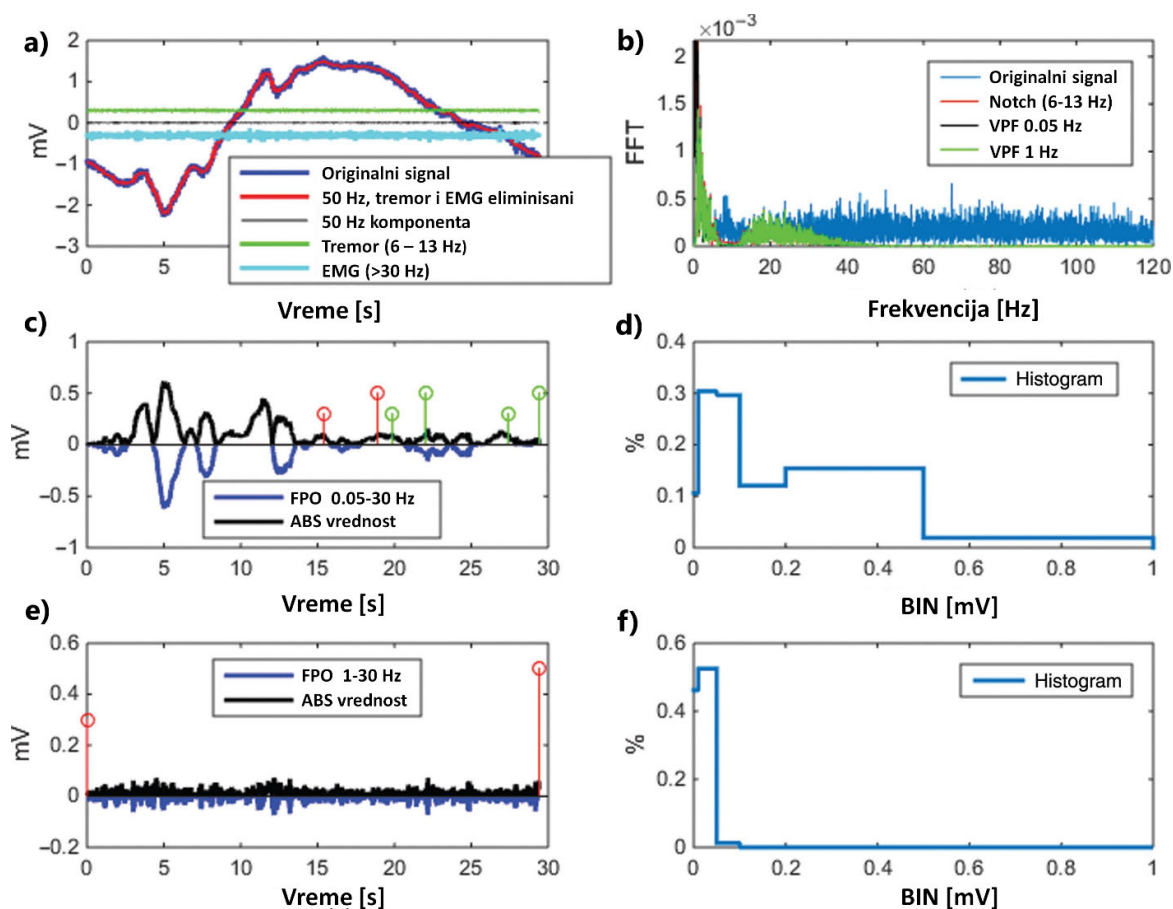
7. Trajanje intervala u kojima su svi uzastopni uzorci manji od 0.1 mV nakon svake vrste VPF-a. Ova granica je odabrana jer predstavlja minimalno ST odstupanje koje se može interpretirati kao patološko [106]. Ovaj segment nazvan je "dobrim" intervalom signala. MKE5: najduži "dobar" interval.

8. MKE6: Broj "dobrih" segmenata koji traju najmanje 5 sekundi nakon svake vrste VPF-a. Trajanje od 5 sekundi je odabrano, jer u najčešćem slučaju postoji barem pet otkucaja srca unutar 5 sekundi. Ako je signal bez artefakta tokom ovog perioda, to bi trebalo da bude dovoljno za kardiologa da primeti da li postoje neke bitne promene u obliku (ne u ritmu) EKG signala.

9. MKE7: Broj "dobrih" segmenata koji traju najmanje 2 sekunde nakon svake vrste VPF-a. Trajanje od 2 sekunde je odabrano jer u opštem slučaju postoji barem jedan otkucaj srca unutar 2 sekunde. S obzirom na to da EKG signal može biti pod uticajem šuma i artefakata slučajnog karaktera, ako postoji više dvosekundnih "dobrih" intervala, onda se oni mogu odabrati kako bi se formirao niz signala otkucaja srca visokog kvaliteta za pravilnu dijagnozu potencijalne ishemijske od strane kardiologa.

Primeri kako je izračunat broj "dobrih" segmenata su sledeći: ako dobar segment (sve vrednosti < 0.1 mV) traje 3 sekunde, tada sadrži jedan 2-sekundni "dobar" segment i nijedan 5-sekundni "dobar" segment. Ako "dobar" segment traje 6 sekundi, tada uključuje tri 2-sekundna "dobra" segmenta i jedan 5-sekundni "dobar" segment. Ako postoje dva "dobra" segmenta koja traju 2 sekunde i 6 sekundi, tada snimak sadrži četiri 2-sekundna "dobra" segmenta i jedan 5-sekundni "dobar" segment.

Statistička analiza je izvršena u programu Excel Xlstat (Microsoft Office). Podaci su testirani na normalnost korišćenjem Shapiro-Wilk testa normalnosti. Zbog relativno male veličine uzorka u merenjima, korišćeni su neparametrijski testovi. Korišćen je Kruskal-Wallis test za testiranje značajnosti rezultata za nezavisne uzorke sa nivoom značajnosti $p = 0.05$.



Slika 2.2. Sve metrike kvaliteta elektroda (MKE) i procesirani signali:

- a) Originalni signal i komponente poreklom od šuma od 50 Hz iz električne mreže, tremora (6–13 Hz) i EMG (>30 Hz);
 b) Spektar snage originalnog signala i istog signala nakon uklanjanja šuma od 50 Hz, fiziološkog tremora i EMG komponenti iznad fiziološkog tremora; c) Najduži "dobri" interval (niski i visoki crveni markeri koji pokazuju početak i kraj "dobrog" intervala) i drugi "dobri" intervali (zelene oznake) za signal koji je visokopropusno filtriran na 0.05 Hz; d) Sedmo-segmentni BIN histogram nakon VPF na 0.05 Hz; e) Najduži "dobri" interval (crveni markeri koji pokazuju početak i kraj intervala) i drugi "dobri" intervali (zelene oznake, nema u ovom slučaju) za signal visokopropusno filtriran na 1 Hz; f) Sedmo-segmentni BIN histogram nakon visokopropusnog filtriranja na 1 Hz.

2.3 Metod merenja otpornosti na spojevima elektroda-koža sa suvim elektrodama

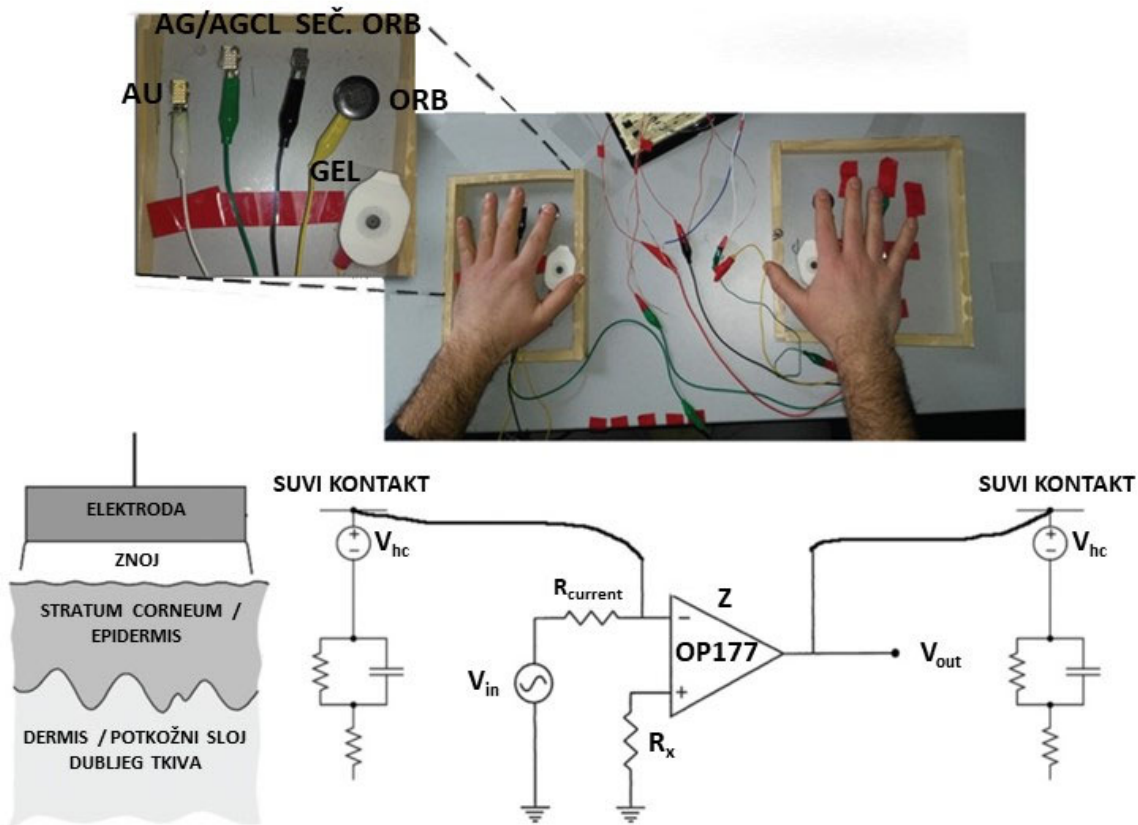
2.3.1 Instrumentacija

Merna aparatura za merenje otpornosti elektroda-koža prikazna je na Slici 2.3. OP177 je operacioni pojačavač (OP) sa visokom ulaznom otpornošću ($45\text{ M}\Omega$). Jedna elektroda je povezana sa negativnim ulazom OP-a, a druga elektroda istog tipa je povezana sa izlazom OP-a. Parovi elektroda postavljeni su na ploču od pleksiglasa.

V_{in} je kompleksan niskonaponski periodični signal sastavljen od 22 sinusna talasa različitih frekvencija, opisan izrazom:

$$V_{in} = \sum_{i=1}^{22} 0.5 * \sin(2\pi i^2) \quad (2.2)$$

V_{in} je generisan kao analogni izlaz na NI6363 USB DAQ ploči, koristeći LabView program (National Instruments, TX, USA). Za svakog ispitanika, $R_{current}$ je izabran u jednoj od vrednosti (500 K Ω , 5 M Ω , 50 M Ω) na osnovu najvećih vrednosti impedansi kod datog ispitanika kako bi se izbegla saturacija V_{out} i optimizovala rezolucija 16-bitne AD konverzije. V_{out} je prikupljen na jednom analognom ulazu istim LabView programom koji je prethodno opisan.



Slika 2.3. Merna aparatura za merenje impedanse spoja elektrode-koža i model spoja elektroda-koža (modifikovano prema [94]). V_{hc} predstavlja polučeljski potencijal koji nastaje interakcijom vlažnosti kože i znoja sa elektrodom.

2.3.2 Protokol merenja

Svaki ispitanik dodiruje svojim levim i desnim kažiprstom dve elektrode istog tipa na različitim pločama. Merenje po svakom ispitaniku traje po 40 s. Ispitanik stavlja prste na elektrode nakon početka prikupljanja podataka kako bi se osiguralo da je snimanje bilo u toku od trenutka kada je koža dodirнула elektrodu (kao što je prikazano na primeru na Slici 2.4a). Nakon dodirivanja elektroda, dlanovi su oslonjeni na pleksiglasnu tablu kako bi se minimiziralo kretanje do samog kraja merenja.

2.3.3 Karakteristike ispitanika

U merenju je učestvovalo 10 ispitanika opisanih u poglavlju 2.2.3.

2.3.4 Metod obrade i analize signala

Nakon dodirivanja elektroda, dlanovi su oslonjeni na ploču od pleksiglasa kako bi se minimizirali pomeraji ruku. Na osnovu snimljenih signala, program automatski detektuje trenutak kada je koža dodirnula elektrode, kao poziciju vremenskog prozora širine F_s (gde je F_s frekvencija odabiranja) u kojem je uslov:

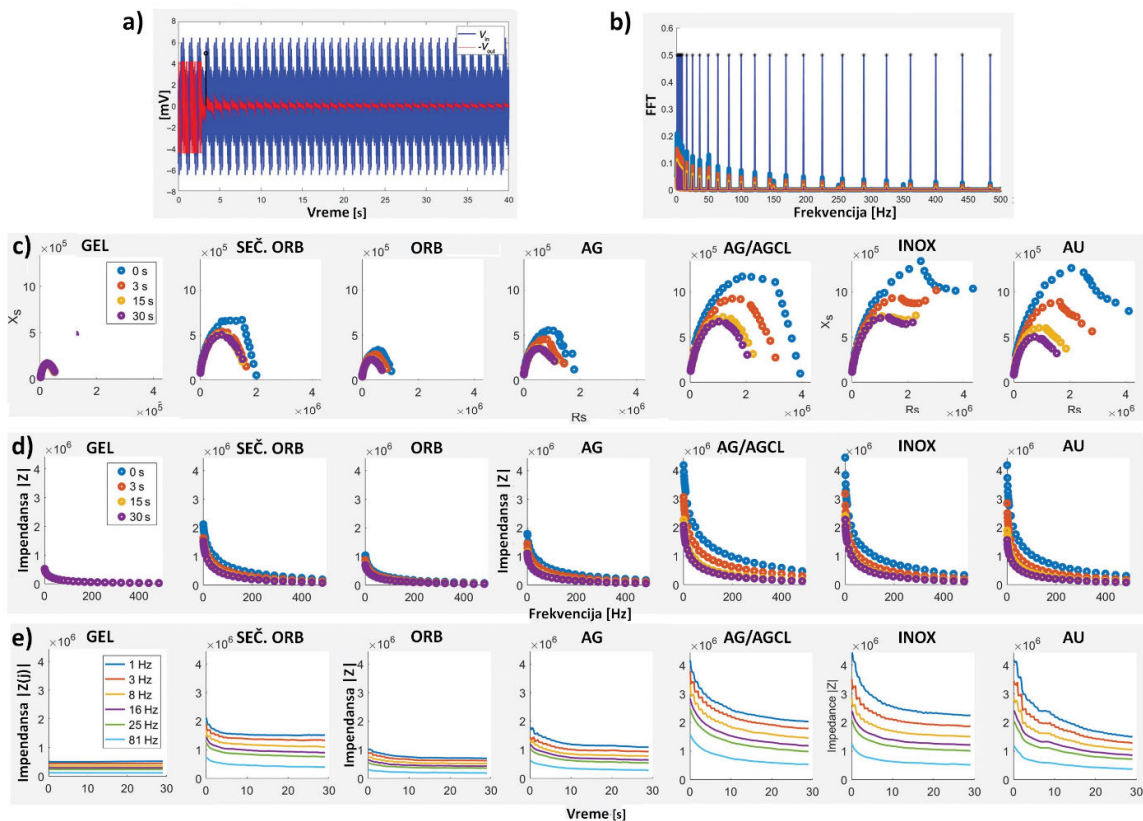
$$\max(V_{out}) = 0.5 \cdot \max(V_{in}) \quad (2.3)$$

zadovoljen prvi put (crna linija na Slici 2.4a). Zatim se računa brza Furijeova transformacija (FFT-Fast Fourier Transform) signala V_{in} i V_{out} u vremenskim prozorima trajanja po $2 \cdot F_s$ (primer na Slici 2.4b):

$$\begin{aligned} F_{in}[j] &= \text{FFT}\{V_{in}[k]\} \\ F_{out}[j] &= \text{FFT}\{V_{out}[k]\} \end{aligned} \quad (2.4)$$

Impedansa se računa po formuli:

$$Z = R_{current} \frac{F_{out}}{F_{in}} \quad (2.5)$$



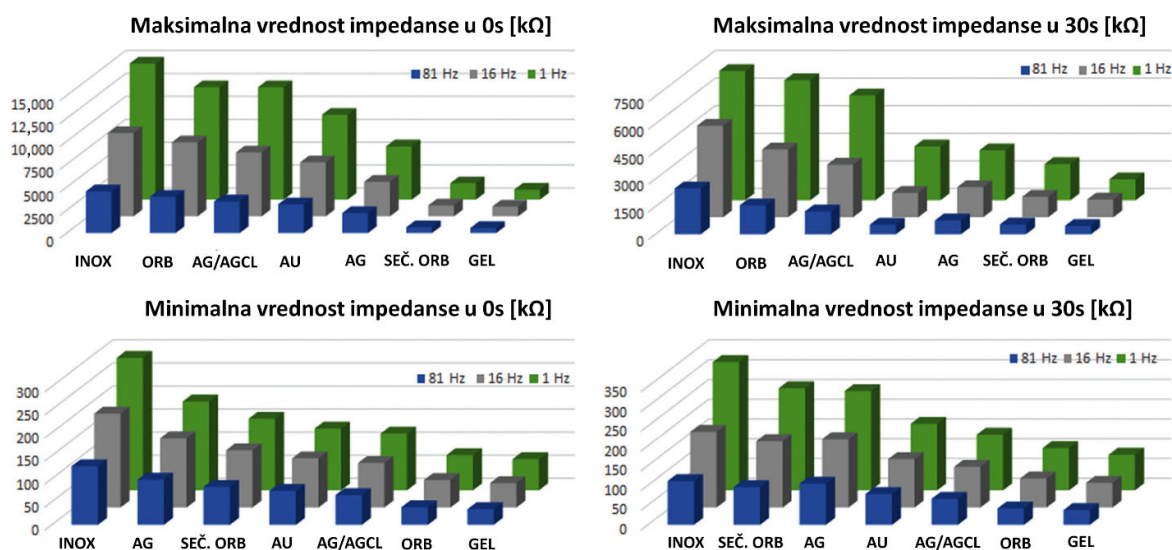
Slika 2.4. Rezultati impedanse elektroda-koža za različite elektrode na jednom ispitaniku: a) Signali V_{in} (plava) i V_{out} (crvena) sa Slici 2.3 i trenutak kada koža dodiruje elektrode (crna vertikalna linija); b) FFT izračunat u četiri vremenska

prozora [0 s, 2 s], [3 s, 5 s], [15 s, 17 s] i [28 s, 30 s] počevši od trenutka kada koža prvi put dodirne elektrode; c) Realni i imaginarni deo impedanse; d) Apsolutne vrednosti impedanse u odnosu na frekvencije u četiri vremenska prozora; e) Apsolutne vrednosti impedanse u odnosu na vreme za odabrane vrednosti frekvencija. Prikazane vrednosti odnose se na dva kontakta elektroda-koža u seriji (dva prsta na dve različite elektrode). Uticaj unutrašnjeg tkiva se može smatrati zanemarljivim (fiziološki rastvor).

2.4 Rezultati i diskusija

Vrednosti impedanse spoja elektroda-koža za vremenske prozore [0, 2 s], [3 s, 5 s], [15 s, 17 s] i [28 s, 30 s] prikazane su na Slici 2.4c (realni i imaginarni delovi) i Slici 2.4d (apsolutne vrednosti). Tranziciona vremenska ponašanja impedanse za odabrane frekvencije ($|Z(j)|$), gde j odgovara frekvencijama od 1, 3, 8, 16, 25 i 81 Hz) prikazana su na Slici 2.4e.

Isti trendovi promene impedanse su kod svih ispitanika za sve tipove elektroda. Jedine razlike postoje u maksimalnim i minimalnim vrednostima impedanse (Slika 2.5).



Slika 2.5. Minimalne i maksimalne apsolutne vrednosti impedanse spoja elektroda-koža za sve ispitanike. Sve vrednosti su udvostručene jer merenje uključuje dva spoja elektroda-koža.

Grafički prikaz svih izračunatih MKE prikazan je na Slikama 2.2b-f. Vizuelnom inspekcijom isključeno je zbog biološkog šuma malo više od 5% snimljenih signala (22 od 420 snimaka). Različite RMS vrednosti za sve ispitanike i sve elektrode prikazane su na Slici 2.6. Standardne devijacije pokazuju varijabilnost rezultata iz šest snimaka kod svakog ispitanika. Brojevi pored pojedinačnih vrednosti elektroda predstavljaju vrednosti koje su van prikazanog opsega (Slika 2.6).

Sumarne statistike za svaki tip elektrode i svaki MKE prikazane su na Slici 2.7. Normalizovane vrednosti za sve elektrode kod svakog ispitanika (npr. na slici 2.6, RMS šuma od 50 Hz za ispitanika 4, na Au i GEL elektrodama, iznose 0.47 ± 0.25 mV i 0.03 ± 0.01 mV, što iznosi $33.9 \pm 18.3\%$ i $1.9 \pm 0.9\%$ kada su normalizovane za ispitanika 4, redom) korišćene su za izračunavanje srednje vrednosti \pm SD za skup ispitanika za svaki tip elektrode (Slika 2.7).

Originalne Orbital elektrode (ORB) i Ag proizvode najmanje šuma od 50 Hz u poređenju sa ostalim suvim elektrodama. Sečenje Orbital elektroda (SEČ. ORB) u pravougaoni oblik rezultira sa 45% više šuma, što je očekivano, jer smanjenje kontaktnih površina samo po sebi povećava impedansu, što smanjuje odnos signal-šum. Takođe, sečenjem površinskog provodnog premaza verovatno se pogoršavaju karakteristike primenjene tehnologije. AG/AGCL elektroda skuplja 5% manje šuma od SEČ. ORB elektrode. Nema statistički značajne razlike između Ag/AgCl, ORB, SEČ.

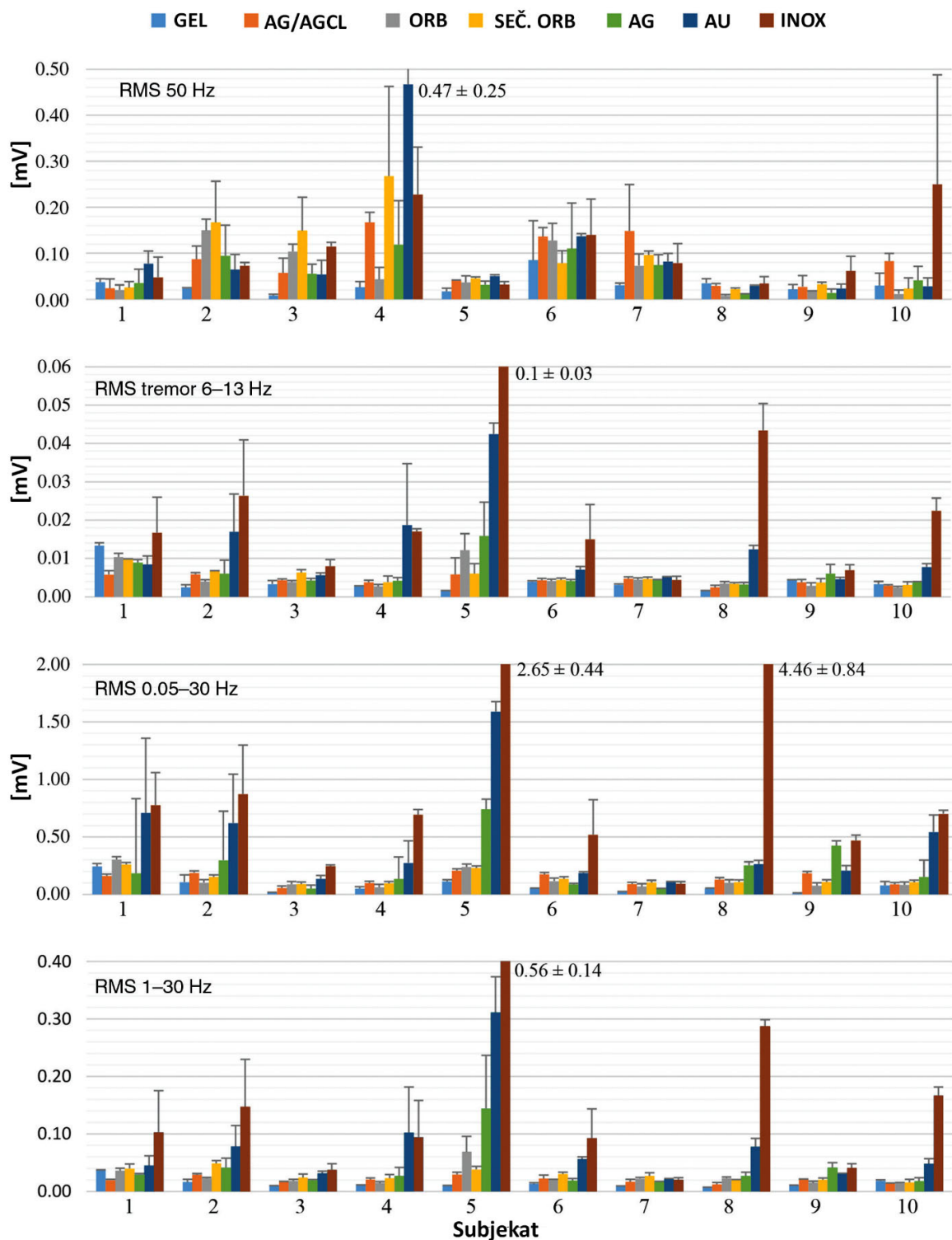
ORB i Ag elektroda. Au i INOX su se znatno lošije pokazali od ostalih testiranih elektroda. GEL, Ag/AgCl i ORB imaju slične RMS vrednosti tremora prstiju između 6 i 13 Hz, dok su SEČ. ORB i Ag imaju malo veće vrednosti. i po ovom kriterijumu AU i INOX su se znatno lošije pokazali u odnosu na sve ostale elektrode.

Nakon VPF na 0.05 Hz, RMS vrednost pomeranja bazne linije signala je minimalna za ORB (7.04%), zatim Ag/AgCl (8.29%), SEČ. ORB (8.54%), Ag (10.77%), Au (20.59%) i INOX (41.13%) u poređenju sa GEL (3.64%). Nakon VPF na 1 Hz, RMS vrednost pomeranja bazne linije signala je minimalna za Ag/AgCl (7.45%), zatim ORB (8.31%), SEČ. ORB (10.54%), Ag (10.84%), Au (20.59%) i INOX (37.01%) u poređenju sa GEL (5.25%). Au i INOX su statistički lošije od drugih elektroda u oba slučaja filtriranja (Slika 2.7).

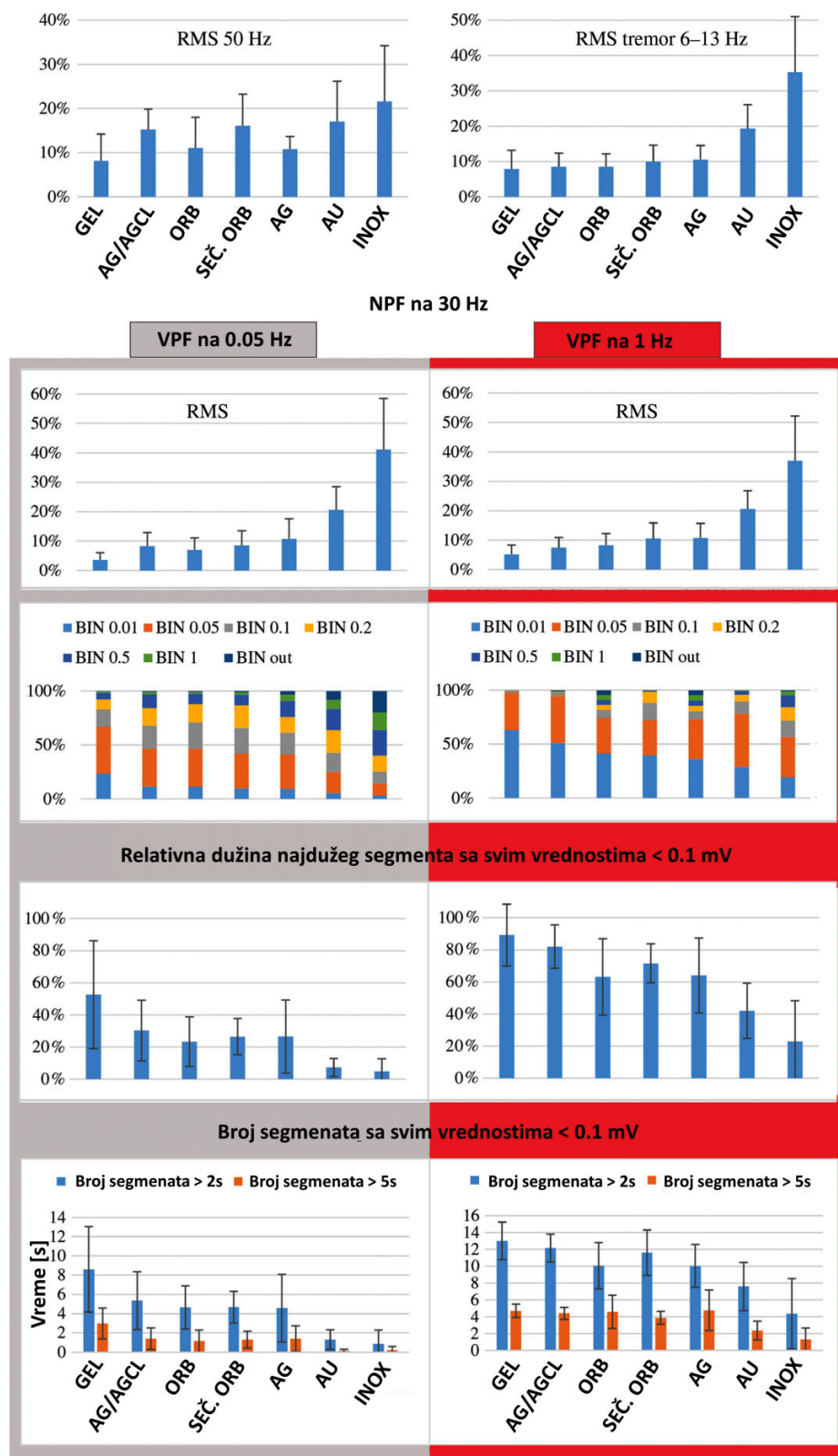
Nakon VPF na 0.05 Hz (klinički standard), ORB, SEČ. ORB i Ag/AgCl imaju sličan broj uzoraka u svim BIN-ovima. ORB ima najveći broj uzoraka u prva tri BIN-a (vrednosti do 0.1 mV) (70.88%) u poređenju sa GEL (82.97%). Ag/AgCl (67.93%) i SEČ. ORB (65.93%). Nakon VPF na 1 Hz (dinamičko filtriranje), Ag/AgCl ima najveći broj uzoraka u prvom BIN-u (vrednosti do 0.01 mV), sledeći GEL je vrlo blizu. Međutim, broj uzoraka u prvom BIN-u nije relevantan u aplikacijama u kojima je opravdano filtriranje na 1 Hz.

Histogrami i količina nisko-vrednosnih BIN-ova su ključni za utvrđivanje da li su elektrode više ili manje sklone šumu i pomeranju bazne linije signala. Histogrami nisu dobri pokazatelji nepredvidljivih naglih promena u signalima. U tu svrhu, razvijena je nova mera – trajanje “dobrih” delova signala (gde su sve uzastopne vrednosti manje od 0.1 mV). Nakon VPF na 0.05 Hz, najduži "dobri" interval u snimanju od 30 s dobijen je sa Ag/AgCl (9.08 ± 5.67 s), posle GEL (15.78 ± 10.07 s). Ag (7.96 ± 6.82 s) i SEČ. ORB (7.95 ± 3.39 s) imaju bolje performanse od ORB (6.99 ± 4.63 s). Au i INOX skoro da nemaju 2-sekundne „dobre“ intervale. Nakon VPF na 1 Hz, prosečno trajanje najdužeg “dobrog” dela signala je najbolje za Ag/AgCl (24.6 ± 4.06 s) u poređenju sa GEL (26.74 ± 5.78 s). Ag je ima najveći broj "dobrih" segmenata koji traju najmanje 5 sekundi svaki (4.75 ± 2.41 s), ali rezultati za GEL, Ag/AgCl, ORB, SEČ. ORB i Ag blisko prate ove performanse. Au i INOX imaju lošije vrednosti u odnosu na sve ostale elektrode.

Rezultati analize kvaliteta signala nisu u potpunosti u skladu sa rezultatima impedansi elektroda-koža prikazanih na Slici 2.5. Primer je elektroda Ag/AgCl koja ima visoke vrednosti impedanse, ali ipak dobro snima signale sa površine kože. Prethodni zaključak je u skladu sa Chi et al. [94] koji su pokazali da niska otpornost (visoka provodljivost) nije ključna za dobru performansu elektroda, i da maksimiziranje otpornosti (minimiziranje provodljivosti) u spoju elektroda-koža može biti korisno u specifičnim slučajevima.



Slika 2.6. Apsolutne RMS vrednosti različitih komponenti signala za svih 10 ispitanika i 7 tipova elektroda poreklom od: šuma iz električne mreže između 48 i 52 Hz, artefakta pokreta zbog fiziološkog tremora između 6 i 13 Hz, pomeranja bazne linije signala nakon uklanjanja šuma od 50 Hz tremora i filtriranja filterom propusnog opsega između 0.05 i 30 Hz ili 1 i 30 Hz.



Slika 2.7. Statistički rezultati za sve MKE za 7 tipova elektroda

Gornji paneli prikazuju poređenje normalizovanih RMS vrednosti poreklom of šuma na 50Hz (MKE1) i fiziološkog tremora (MKE2). Nakon primene NPF na 30Hz i VPF na 0.05Hz (siva strana) ili 1 Hz (crvena strana), RMS vrednosti se odnose na intenzitet pomeranja bazne linije (MKE3). Bar plotovi predstavljaju vrednosti histograma za 7 binova (MKE4). Dužina "dobrog" segmenta (svi odbirci <0.1mV) je prikazana relativno u odnosu na dužinu ukupnog snimka od 30s (MKE5). Broj "dobrih" segmenata od 5s (MKE6) ili 2s (MKE7) je prikazan na donjim panelima.

2.5 Zaključak

U ovom poglavlju je prikazano istraživanje pri kome su upoređene performanse različitih suvih jeftinih materijala, posebno onih koji mogu da se integrišu na PCB, koji bi mogli da se koriste kao suve elektrode u EKG PPUM. Ag/AgCl elektrode sa gelom su opisane u literaturi [107] i predstavljaju zlatni standard za primenu u EKG PPUM. Mereni su elektrofiziološki signali sa površine kože različitim suvim elektrodama u stvarnim situacijama i klasifikovani u sedam metrika.

Rezultati sugerišu da se Ag/AgCl elektrode najbolje ponašaju bez obzira na oblik. ORB minimizuje šum iz električne mreže, ima najmanje pomeranje bazne linije signala i poseduje najduže sekvence visokog kvaliteta snimanja u poređenju sa drugim suvim elektrodama. Elektrode na bazi Ag/AgCl skupljaju malo više šuma iz električne mreže i imaju najveći broj kratkih sekvenci signala visokog kvaliteta. Elektrode na bazi drugih materijala pokazale su lošije karakteristike u merenjima i to naročito INOX elektrode, koje imaju najgore performanse po svim metrikama.

Visoko propusno filtriranje na 1 Hz značajno smanjuje pomeranje bazne linije signala i druge artefakte pokreta, dovodeći do manje razlike u ponašanju različitih suvih elektroda u poređenju jedne sa drugom i u poređenju sa vlažnim (gel) elektrodama. To znači da u primenama poput detekcije srčanog ritma ili atrijalne fibrilacije sa VPF na 1 Hz upotreba INOX elektroda može biti opravdana kao prihvatljiv kompromis između cene, trajanja i kvaliteta. Međutim, za primene u EKG PPUM sa algoritmima za automatsko otkrivanje srčane ishemije i drugih srčanih bolesti na osnovu procene morfologije EKG signala, ANSI standard za VPF mora biti zadovoljen (VPF na 0.05 Hz). U tim primenama, mnogo bolje performanse mogu se postići sa elektrodama na bazi Ag/AgCl.

Korišćeno je sedam metrika za evaluaciju karakteristika suvih elektroda napravljenih od različitih materijala. Važnost metrika može varirati u zavisnosti od primene. Na primer, ako se elektroda koristi u uređaju za PPUM za automatsko otkrivanje ishemije (sa VPF na 0.05 Hz), tada se najznačajnije razlike nalaze u broju segmenata od 5 sekundi sa svim signalima <0.1 mV. Ako se PPUM koristi za otkrivanje aritmija (sa VPF na 1 Hz), tada se najznačajnije razlike nalaze u RMS vrednostima nakon filtriranja. Rezultati istraživanja u ovom poglavlju teze sugerišu da impedansa elektroda-koža nije nužno dobar pokazatelj performansi elektrode za snimanja koja traju kratko (npr. 30s).

3 REKONSTRUKCIJA 12-KANALNOG EKG SIGNALA METODOM 4 MATRICE²

3.1 Uvod

Standardni 12-kanalni EKG je zlatni standard u kardiologiji i koristi se za određivanje daljih tretmana i dijagnostičkih pravaca u lečenju osoba sa ili bez srčanih oboljenja [9]. Međutim, veliki broj elektroda, korišćenje kablova i potreba za stručnim licem za tačno postavljanje elektroda čine ga nezgodnim za primenu u kućnim uslovima. Povezivanje kablovima otežava primenu u mobilnom monitoringu EKG signala zbog šumova i smetnji izazvanih dodirivanjem žica na ekstremitetima, dok prisustvo potrošnih elektroda dodatno ograničava upotrebljivost uređaja. Povećani zahtevi za praćenje srčane aktivnosti, bržu dijagnostiku i lečenje stvorili su potrebu za jednostavnijim uređajima za automatsku detekciju EKG-a sa smanjenim brojem EKG kanala koji se mogu koristiti u kućnim uslovima bez prisustva stručnih lica. Intenzivni naponi su usmereni ka razvoju bežičnih mEKG uređaja optimizovanih za prikupljanje maksimalne količine informacija o električnoj aktivnosti srca sa minimalnog broja mernih mesta [12]. Konkretno, poželjno je dobiti informacije o dinamici trodimenzionalnog (3D) kardiovaskularnog vektora iz 3 EKG kanala [13]. Dakle, efikasna metoda rekonstrukcije 12-kanalnog EKG-a iz 3 EKG kanala, koja se lako može implementirati u mEKG sistem, je od velikog značaja u brzom i tačnom dijagnostici KVB u kućnim uslovima.

² Zasnovano na radu:

1. **M. Miletić**, V. Atanasoski, P. Beličev, G. Gligorić, U. Ralević, J. Kršić, A. Obradović, A. Lazović, D. Stojanović, J. Petrović, Member, IEEE, R. Babić, D. Vukajlović, L. Hadžievski, B. Bojović, D. Panescu, Fellow, IEEE, and B. Vajdić, "Accurate reconstruction of the 12-lead electrocardiogram from a 3-lead electrocardiogram measured by a mobile device.", IEEE Access, vol. 12, pp. 79765-79775, doi: 10.1109/ACCESS.2024.3408412, June 2024.

U ovom poglavlju teze biće predstavljena 4-matrična (4M) metoda za rekonstrukciju 12-kanalnog EKG-a iz tri kvazi-ortogonalna EKG kanala dobijenih merenjem prototipom bežičnog mobilnog uređaja AIMIGo (HeartBeam, Inc., Santa Clara, CA, SAD) (AIMIGo). AIMIGo uređaj je veličine kreditne kartice i opisan je u [62][26]. Biće opisana validaciona studija 4M metode na 64 zdrava ispitanika koja je dizajnirana da omogući kalibraciju 4M matrice, testiranje u odnosu na referentni standardni 12-kanalni EKG. Biće predstavljeni rezultati poređena 4M metode i EASI metode [108] preko metrika performansi i kliničke analize od strane dva eksperta kardiologa. Takođe, biće prikazani rezultati poređenja 4M metode i jednomatrične (1M) metode rekonstrukcije 12-kanalnog EKG-a. Na samom kraju biće urađena analiza prikazanih rezultata i izveden zaključak o 4M metodi.

4M metoda rekonstrukcije 12-kanalnog EKG signala je zaštićena međunarodnim patentom US11445963B1 [109] od strane kompanije HeartBeam Inc.

3.2 Metod rekonstrukcije standardnog EKG-a metodom 4 matrice

Metod rekonstrukcije standardnog 12-kanalnog EKG-a iz tri kvazi-ortogonalna EKG kanala zasnovan je na četiri transformacione matrice (4M) koje su definisane na četiri karakteristična i dijagnostički relevantna segmenta srčanog ciklusa - matrici P-talasa (T_P), matrici QRS kompleksa (T_{QRS}), matrici T-talasa (T_T) i matrici ST segmenta (T_{ST}). One su izračunate korišćenjem postupka kalibracije segment po segment na izmerenim 3-kanalnim i 12-kanalnim signalima. Ovde su predstavljeni: algoritam predobrade koji je korišćen u svim signalima i procedurama, algoritam kalibracije 4M i procedura rekonstrukcije 4M.

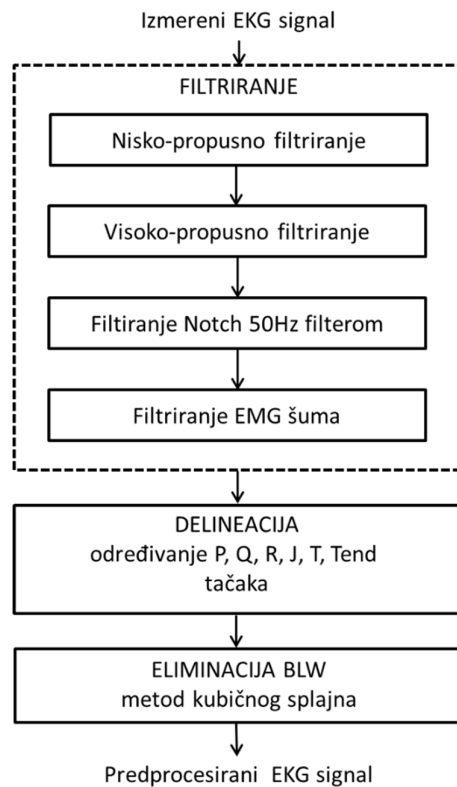
3.2.1 Predobrada

EKG signali, 3-kanalni i 12-kanalni, su izmereni sa frekvencijom odabiranja od 500 Hz i prošli su predobradu (Slika 3.1). U samom procesu predobrade korišćeni su sledeći filteri :

- niskopropusni Butterworth filter 5. reda sa graničnom frekvencijom od 150 Hz radi eliminacije visokofrekventnog šuma (NP filter)
- visokopropusni Butterworth filter 2. reda sa graničnom frekvencijom od 0.05 Hz radi eliminacije sporopromenjivog BLW-a (VP filter)
- IIR notch filter 2. reda sa frekvencijom od 50 Hz u oba smera radi eliminacije interferencije električne mreže (notch 50Hz filter)
- filter za skidanje elektromiografskog (EMG) šuma zasnovan na iterativnom regenerativnom metodu koji omogućava očuvanje morfologije signala [110] (EMG filter).

Na Slici 3.2a je prikazan primer signala sa jednog od izmerenih EKG kanala koji prošao sve faze filtriranja signala.

Nakon filtriranja, na signale se primenjuje algoritam za automatsku delineaciju signala (određivanje tačaka) na svakom od srčanih otkucaja, razvijen od strane HeartBeam Inc. Tačke koje se određuju su P, Q, R, J, T i Tend, i one odgovaraju redom: početku P talasa, početku QRS kompleksa, maksimumu QRS kompleksa, J tački (kraj QRS kompleksa), maksimumu T talasa i kraju T talasa (Slika 3.2b).

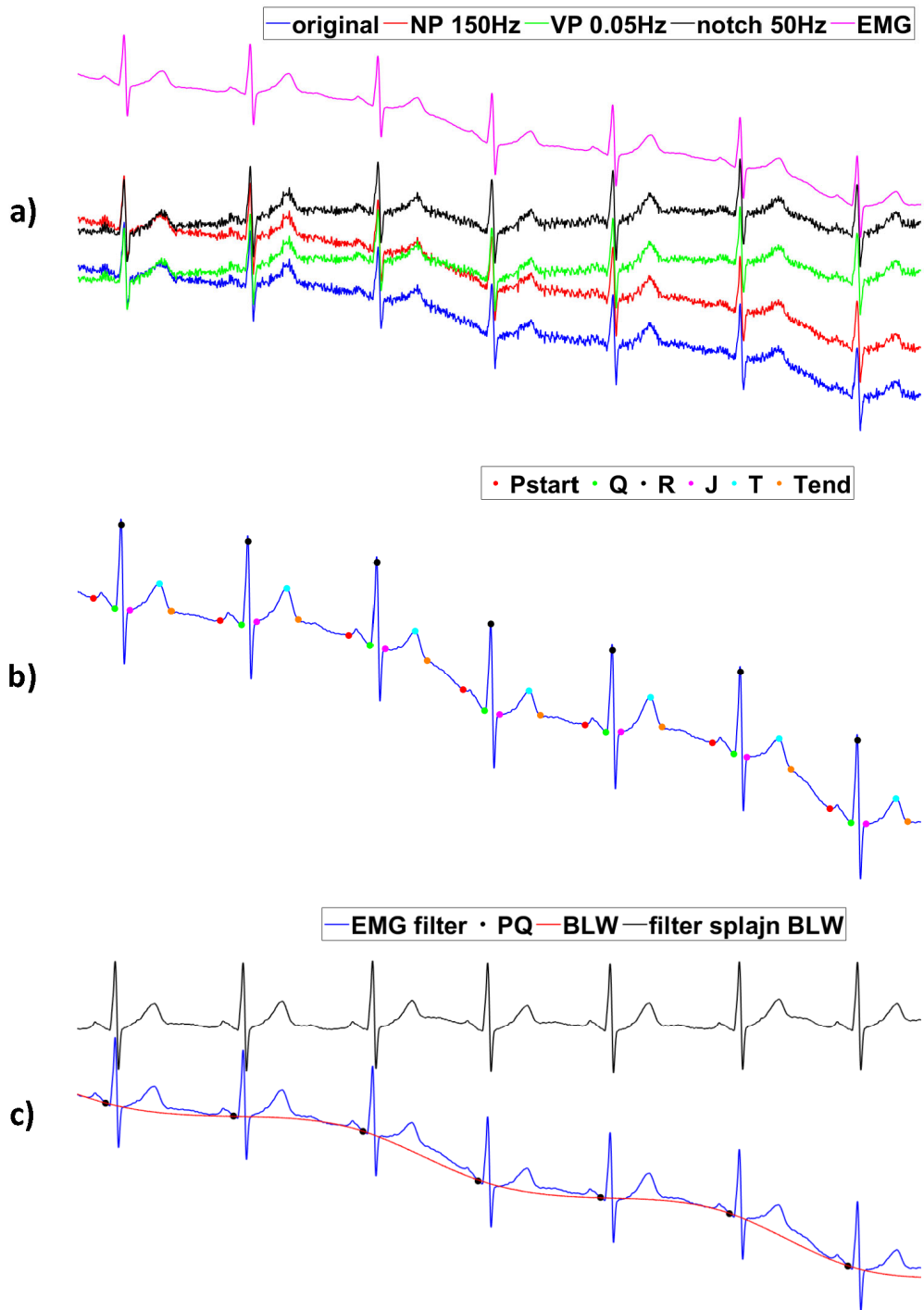


Slika 3.1. Blok dijagram algoritma za predobradu signala koji obuhvata korake filtriranja, delineacije i eliminacije BLW-a.

Pomeranje osnovne linije (BLW) je eliminisano korišćenjem metode splajna 3. stepena na svakom od kanala. Sam process eliminacije signala pomeranja osnovne linije (BLW) se sprovodi tako što se BLW smetnja aproksimira signalom splajna 3. stepena, koji je provučen kroz prethodno određene PQ referentne tačke i oduzima od signala na datom kanalu (Slika 3.2c). PQ referentna tačka se ne koristi u dijagnostici, već je ovde definisana radi obrade signala i to kao tačka u intervalu [Q-60 ms, Q-20 ms] za koju zbir magnituda srčanog vektora u ovom intervalu minimalan. Pritom je magnituda srčanog vektora definisana kao koren zbira kvadrata sva tri kanala u svakoj od vremenskih tačaka signala:

$$P_k = \sqrt{X_{1,k}^2 + X_{2,k}^2 + X_{3,k}^2} \quad (3.1)$$

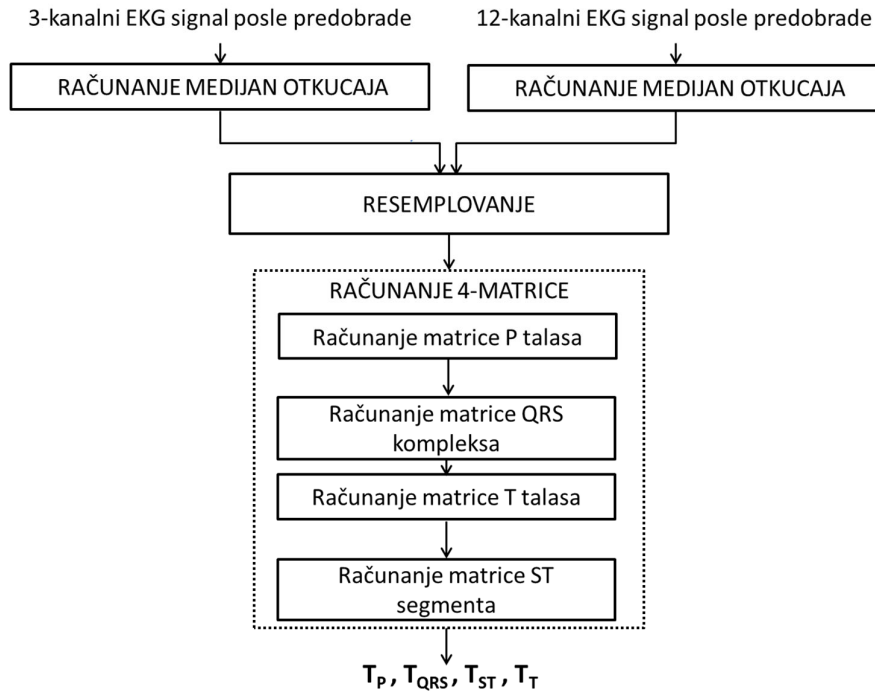
gde k predstavlja k -ti vremenski odbirak signala, a X_1 , X_2 i X_3 predstavljaju odgovarajuće kanale 3-kanalnog EKG signala.



Slika 3.2. Primer signala sa jednog od EKG kanala na koji se primenjuju sledeće faze predobrade: a) filtiranje signala NP 150 Hz, VP 0.05 HZ, notch 50 Hz i EMG filter; b) delineacija signala i određivanje Pstart, Q, R, J, T i Tend tačaka; c) eliminacija BLW šuma modeliranog splajnom 3. stepena.

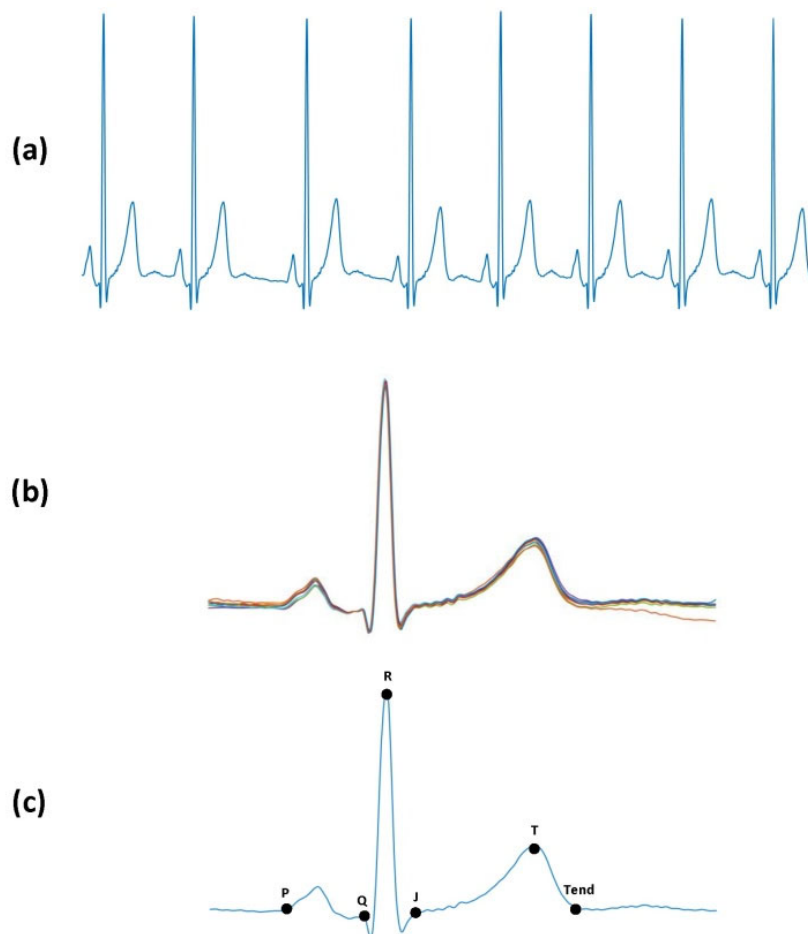
3.2.2 4M kalibracija

Krajnji cilj procesa 4M kalibracije je izračunavanje četiri transformacione matrice (T_P , T_{QRS} , T_{ST} i T_T) koje odgovaraju P talasu, QRS kompleksu, ST segmentu i T talasu i koje se kasnije koriste u rekonstrukciji istih segmenata 12-kanalnog EKG signala iz 3-kanalnog EKG signala.



Slika 3.3. Blok diagram 4M kalibracionog algoritma.

Proces kalibracije se izvršava na medijan srčanim otkucajima i to na svakom od kanala ponaosob (Slika 3.3). Da bi se dobio medijan srčani otkucaj, svaki od kanala EKG signala (Slika 3.4a) je podeljen na srčane cikluse definisane na intervalu $[R - 0.45RR_{med}, R + 0.55RR_{med}]$, gde je RR_{med} medijan RR intervala svih srčanih ciklusa u signalu. Pre nego što je izračunat medijan srčanog otkucaja, svi srčani otkucaji su poravnati da se poklapaju njihove R tačke, kao što je prikazano na Slici 3.4b. Medijan srčani otkucaj je izračunat pronalaženjem medijana u svakoj tački svih poravnatih srčanih otkucaja za svaki kanal ponaosob, kao što je prikazano na Slici 3.4c.



Slika 3.4. Primer kreiranja medijana srčanog otkucaja na jednom od EKG kanala: (a) EKG signal, (b) srčani otkucaji se preklapaju da bi poklopile njihove R tačke, (c) medijan srčani otkucaj sa obeženim tačkama.

Zbog mogućih različitih dužina ST-T kompleksa (ST segment zajedno sa T talasom) između medijana srčanih otkucaja 3-kanalnog i 12-kanalnog EKG signala, koje nastaju usled prirodne varijacije u srčanom ritmu, urađeno je resemplovanje samih ST-T kompleksa da bi se sveli na istu dužinu u broju odbiraka. Sam proces resemplovanja je izvršen posebno na [J, T] i [T, T_{end}] segmentima u Fourier-ovom prostoru i to tako što je kraći interval jednog signala uvek resemplovan na duži interval drugog signala. Resemplovanje u Fourier-ovom prostoru je izabrano iz razloga očuvanja frekventnog sadržaja signala u datom segmentu koje za posledicu ima bolje očuvanje morfoloških karakteristika samih segmenata tokom samog procesa resemplovanja.

Koeficijenti transformacionih matrica T_P , T_{QRS} i T_T su izračunati između odgovarajućih segmenata medijana srčanog otkucaja 3-kanalnog i 8 nezavisnih kanala 12-kanalnog EKG kalibracionog signala korišćenjem metode najmanjih kvadrata i to indirektno upotrebom Moore-Penrouso pseudo-inverznog matricnog operatora [111][112].

Transformacione matrice odgovarajućih segmenata T_k ($k = \{ P, QRS, T \}$ segmenti medijan signala) su dimenzija 4×8 i definisane su na sledeći način:

$$T_k = X_k^+ \cdot Y_k \quad (3.2)$$

gde je:

⁺ - Moore-Penrousov pseudo-inverzni matrični operator definisan sa:

$$X_k^+ = (X_k^T \cdot X_k)^{-1} \cdot X_k^T, \quad (3.3)$$

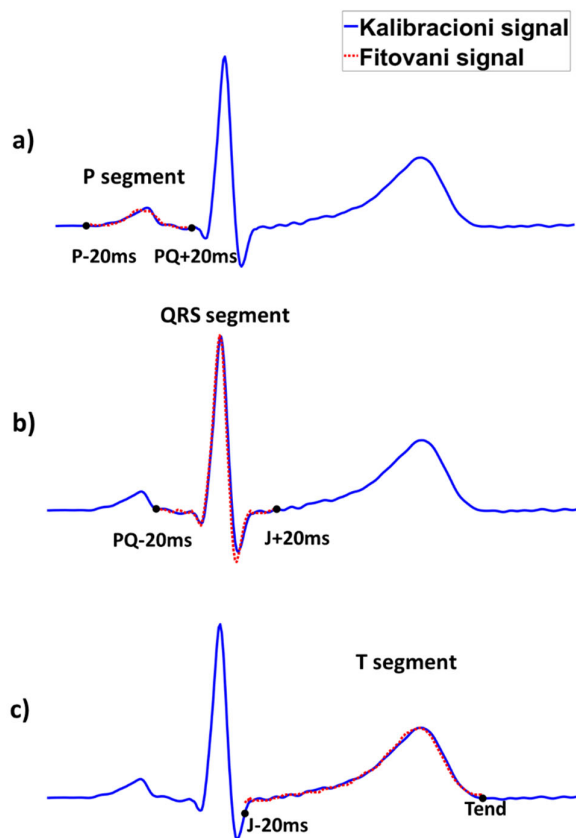
$X = (X_1, X_2, X_3, I_d)$ signal 3 - kanalnog EKG signala proširen sa jediničnom matricom I_d dimenzija $N \times 1$ (N - broj odbiraka), koja je uvedena kako bi se dobio slobodan član u 4. dimenziji matrice transformacije T_k i time što vernije rekonstruisalo jednosmerno pomeranje (DC ofset),

$Y = (I, II, V1, V2, V3, V4, V5, V6)$ signal od 8 nezavisnih kanala medijan 12-kanalnog EKG signala (kanali III, aVR, aVL i aVF su izvedeni (izračunati) od ostalih nezavisnih 8 kanala standardnog 12-kanalnog EKG signala).

Segmenti za računanje transformacionih matrica su definisani na sledeći način:

- P segment kalibracije – [P – 20 ms, PQ + 20 ms]),
- QRS segment kalibracije – [PQ – 20 ms, J + 20 ms],
- T segment kalibracije – [J - 20 ms, T_{end}],
-

Na Slici 3.5 su prikazani P segment kalibracije (Slika 3.5a), QRS segment kalibracije (Slika 3.5b) i T segment kalibracije (Slika 3.5c) na jednom od kanala 12- kanalnog kalibracionog EKG signala zajedno sa odgovarajućim fitovanim signalom dobijenim množenjem 3-kanalnog EKG signala odgovarajućom transformacionom matricom.



Slika 3.5. Primer kalibracionog signala (plavo) sa fitovanim signalima (crveno) dobijenim množenjem 3-kanalnog EKG-a transformacionim matricama. Prikazan je jedan odvod 12 -kanalog EKG signala: a) P kalibracioni segment b) QRS kalibracioni segment c) T kalibracioni segment.

Preklapanja segmenata u kojima se računaju transformacione matrice dovodi do manje razlike između koeficijenata transformacionih matrica susednih segmenata, što za posledicu ima manje razlike u signalu na spojevima (prelazima) rekonstrukcija samih segmenata. Prethodno navedeno je značajno prilikom rekonstrukcija samih prelaza između segmenata i biće prikazano u narednom podpoglavlju 3.2.3.

Rekonstrukcija ST segmenta je od velikog dijagnostičkog značaja kod pacijenata koji imaju infarkt miokarda, jer on može dovesti do morfološke promene samog ST segmenta. Kod zdrave populacije ST segment je uglavnom izoelektričan što čini rekonstrukciju ovog segmenta posebno izazovnom. Naime, regresija u metodi najmanjih kvadrata daje veliku nesigurnost u elementima matrice T_{ST} , što uzrokuje šum u rekonstruisanom signalu. Da bi se izbegao ovaj problem, T_{ST} se računa kao linearna kombinacija T_{QRS} i T_T :

$$T_{ST} = T_{QRS} + \frac{P_T}{P_T + P_{QRS}} (T_T - T_{QRS}) \quad (3.4)$$

sa koeficijentima težine proporcionalnim zbiru magnituda srčanog vektora na ovim segmentima, P_T i P_{QRS} definisanih kao:

$$P_k = \sqrt{\sum_i^{N_k} (X_{1,i}^2 + X_{2,i}^2 + X_{3,i}^2)} \quad (3.5)$$

gde je:

k – odgovarajući segment (ST ili QRS)

N_k – broj odbiraka u odgovarajućem segmentu k

i – redni broj odbirka u odgovarajućem segmentu ($i=1,2,3, \dots, N_k$)

X_1, X_2 i X_3 – amplitudske vrednosti odbirka na odgovarajućim kanalima 3-kanalnog EKG-a.

Izračunate transformacione matrice T_P, T_{QRS}, T_{ST} i T_T se dalje koriste u rekonstrukciji redom P talasa, QRS kompleksa, ST segmenta i T talasa 12-kanalnog EKG signala iz 3-kanalnog EKG signala.

3.2.3 Rekonstrukcija 12-kanalnog EKG signala

Rekonstrukcija 12-kanalnog EKG-a počinje predobradom 3-kanalnog EKG signala opisanog u Podpoglavlju 3.2.1. 3-kanalni signal posle predobrade se deli na srčane otkucaje, pri čemu je i -ti srčani otkucaj definisan na intervalu $[P_{start,i}-40ms, P_{start,i+1}-40ms]$ (Slika 3.6). Razlog odabira početne i krajnje tačke srčanih otkucaja prilikom segmentacije signala u tački koja je 40ms ispred P tačke (P-40ms) je da bi ona bila na TP segmentu i dovoljno udaljena od P tačke. Sam uslov pripadnosti tačke TP segmentu i dovoljno udaljena od P tačke doprinosi tome da je vrednost amplitude u ovoj tački približno nula, jer je TP segment obično izoelektričan. Stoga je i rekonstrukcija signala u tački P-40ms približno izoelektrična (jednaka nuli) i samim tim je olakšano spajanje (sinteza) rekonstrukcija između srčanih otkucaja u datoj tački što će detaljnije biti opisano u daljem tekstu ovog podpoglavlja.



Slika 3.6. Blok diajagram algoritma za sintezu 12-kanalnog EKG signala korišćenjem metode 4 matrice.

Četiri segmenta i -tog srčanog otkucaja (Slika 3.7a) su definisana kao:

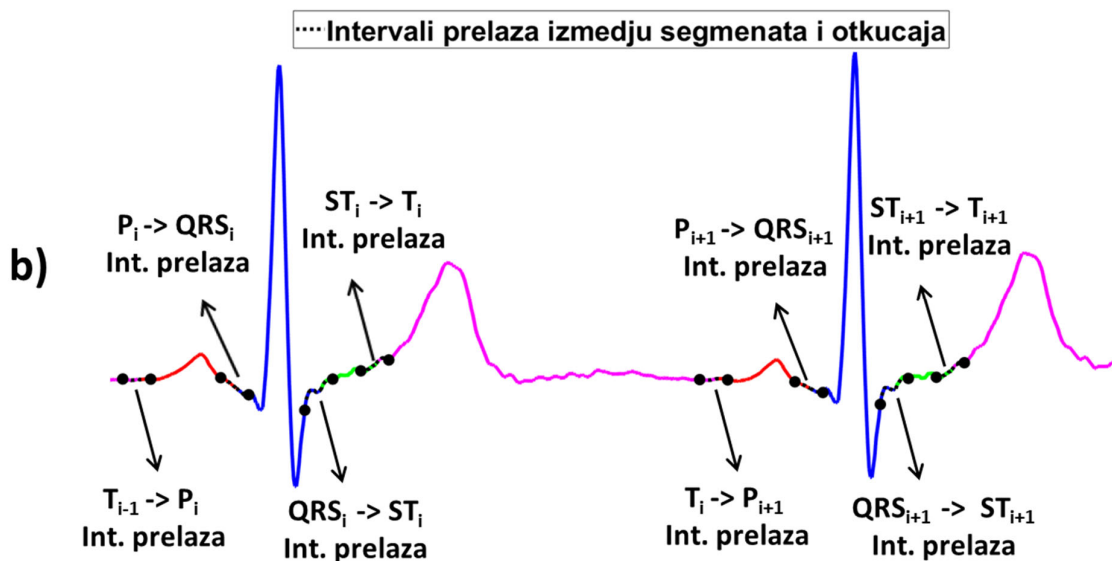
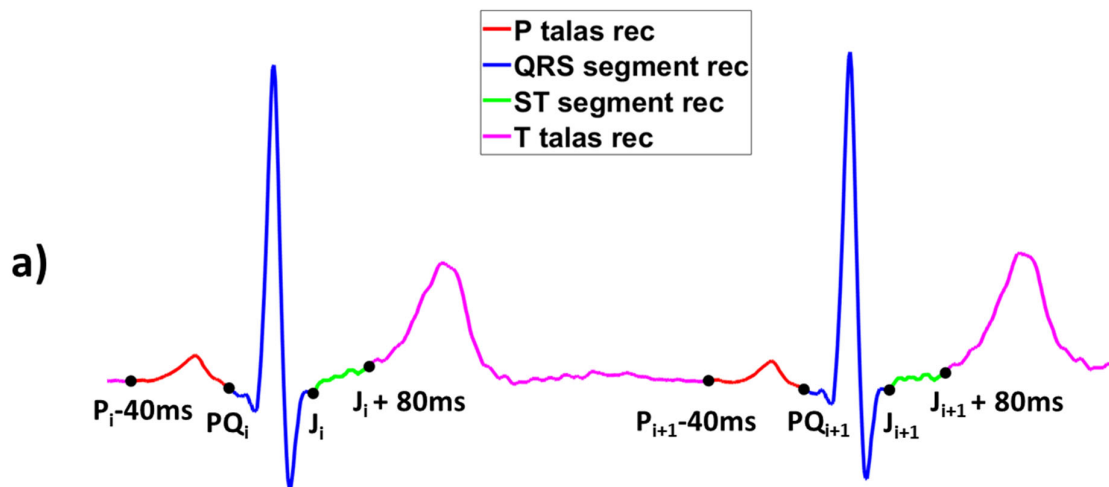
- P segment – $[P_i - 40 \text{ ms}, PQ_i]$,
- QRS segment – $[PQ_i, J_i]$,
- ST segment – $[J_i, J_i + 80\text{ms}]$,
- T segment – $[J_i + 80 \text{ ms}, P_{i+1} - 40\text{ms}]$,

Sinteza (rekonstrukcija) odgovarajućih segmenata srčanog ciklusa (P talas, QRS kompleks, ST segment, T talas) se postiže množenjem odgovarajućom matricom koja odgovara tom segmentu:

$$Y_{k,j,i} = T_k \cdot X_{k,i} \quad (3.6)$$

gde je;

$Y_{k,j}$ - rekonstrukcija k -tog segmenta ($k = \text{P talas, QRS kompleks, ST segment, T-talas}$) j -tog nezavisnog kanala ($j = \text{I, II, V1, V2, V3, V4, V5, V6}$) i -tog srčanog otkucaja.



Slika 3.7. Rekonstrukcija i -tog i $(i+1)$ -vog srčanog otkucaja jednog od kanala 12-kanalnog EKG signala; a) P segment rekonstrukcije (crveno), QRS segment rekonstrukcije (plavo), ST segment rekonstrukcije (zeleno) i T segment rekonstrukcije (ljubičasto); b) rekonstrukcije intervala prelaza između segmenata i srčanih otkucaja – T-P prelaz, P-QRS prelaz, QRS-ST prelaz i ST-T prelaz.

$X_{k,i} = (X_{1,k,i}, X_{2,k,i}, X_{3,k,i}, Id)$ - 3-kanalni EKG signal na k -tom segment ($k = P$ talas, QRS kompleks, ST segment, T-talas) i -tog srčanog otkucaja proširen sa prethodno definisanom jediničnom matricom Id .

Izvedeni kanali III, aVR, aVL i aVF se kod rekonstrukcije računaju iz nezavisnih kanala I i II preko relacija (1.4) - (1.7), respektivno.

Rekonstrukcija celog 12-kanalnog EKG signala se dobija sintezom (spajanjem) rekonstruisanih segmenata za svaki srčani otkucaj i rekonstrukcijom prelaza između segmenata svakog srčanog otkucaja i prelaza između susjednih srčanih otkucaja (tranziciona sinteza). Tranzicionom sintezom se izbegavaju prekidi u rekonstruisanom signalu u delu gde se spajaju segmenti srčanih otkucaja i sami susjedni srčani otkucaji.

Intervali prelaza između segmenata i -tog srčanog otkucaja (intra-segmentni tranzicioni intervali) obuhvataju intervale ukupne dužine 40ms, koji počinju 20ms pre i završavaju se 20ms posle granica segmenata i obuhvataju sledeće intervale (Slika 3.7b):

- [$PQ_i - 20ms, PQ_i + 20ms$] – interval prelaza između P talasa i QRS kompleksa
- [$J_i - 20ms, J_i + 20ms$] - interval prelaza između QRS kompleksa i ST segmenta
- [$J_i + 60ms, J_i + 100ms$] – interval prelaza između ST segmenta i T talasa.

Interval prelaza između i -tog i $i+1$ -og srčanog otkucaja (inter-otkucajni tranzicioni interval) ima istu dužinu od 40ms i definisan je analogno kao intra-segmentni tranzicioni intervali i obuhvata sledeći interval (Slici 3.7b):

[$P_{i+1} - 60ms, P_{i+1} - 20ms$] – interval prelaza između i -tog i $i+1$ -og srčanog otkucaja

Rekonstrukcija tranzicionih intervala prelaza između segmenata srčanog otkucaja i intervala prelaza između susednih srčanih otkucaja se vrši korišćenjem tranzicionih matrica. Tranzicione matrice su definisane tako da se vrednost svakog njihovog elementa linearno menja od početka do kraja tranzicionog intervala između vrednosti odgovarajućeg elementa transformacione matrice segmenta koji prethodi tranzicionom intervalu do odgovarajuće vrednosti elementa transformacione matrice segmenta nakon tranzicionog intervala. Na primer, tranziciona matrica primenjena na intervalu prelaza između P talasa i QRS kompleksa na početku intervala prelaza u tački $PQ - 20ms$ ima vrednost jednaku transformacionoj matrici T_P i linearno se manja za sve elemente matrice duž celog intervala sve dok ne dostigne vrednost transformacione matrice T_{QRS} na kraju intervala u tački $PQ + 20ms$. Analogno su definisane i tranzicione matrice tranzicionih intervala između susednih srčanih otkucaja, sa vrednostima elemenata matrice koje se linearno menjaju duž intervala od vrednosti elemenata T_T matrice prethodnog srčanog otkucaja do vrednosti T_P matrice sledećeg srčanog otkucaja.

Na Slici 3.7 je prikazan signal rekonstrukcije jednog od kanala standardnog 12-kanalnog EKG signala sa obeleženim segmentima rekonstrukcije i tranzicionim segmentima.

3.3 Validacija 4M metoda na zdravim ispitanicima

U ovom podpoglavlju biće opisana validaciona studija za metod 4M rekonstrukcije, to uključuje merenja izvršena na zdravim osobama, metrike performansi, statičke i kliničke analize koje su urađene na izmerenim signalima.

Validaciona studija je urađena na zdravim ispitanicima i obuhvatala je nesimultana merenja: 3-kanalnih EKG kalibracionih i test signala izvršena mobilnim AIMIGo 3-kanalnim uređajem, 12-kanalnih kalibracionih i referentnih signala standardnim EKG uređajem i 3-kanalne EKG test signale u EASI konfiguraciji izmerene standardnim EKG uređajem. Kalibracioni signali se se koristili u procesu kalibracije 4 matrice, a test signali u procesu rekonstrukcije 12-kanalnog EKG-a 4M, EASI i 1M metodom.

1M metoda je analogna 4M metodi samo što obuhvata jednu transformacionu matricu koja se dobija primenomrelacije (3.2) na cele medijan srčane otkucaje izmerenih nesimultanih 3-kanalnih u 12-kanalnih EKG kalibracionih signala.

Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije za istraživanje na ljudima Instituta za nuklearne nauke Vinča, Instituta od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerziteta u Beogradu (br. 116-1-2/2023-000). Svi učesnici studije su potpisali pismenu saglasnost.

3.3.1 Protokol studije

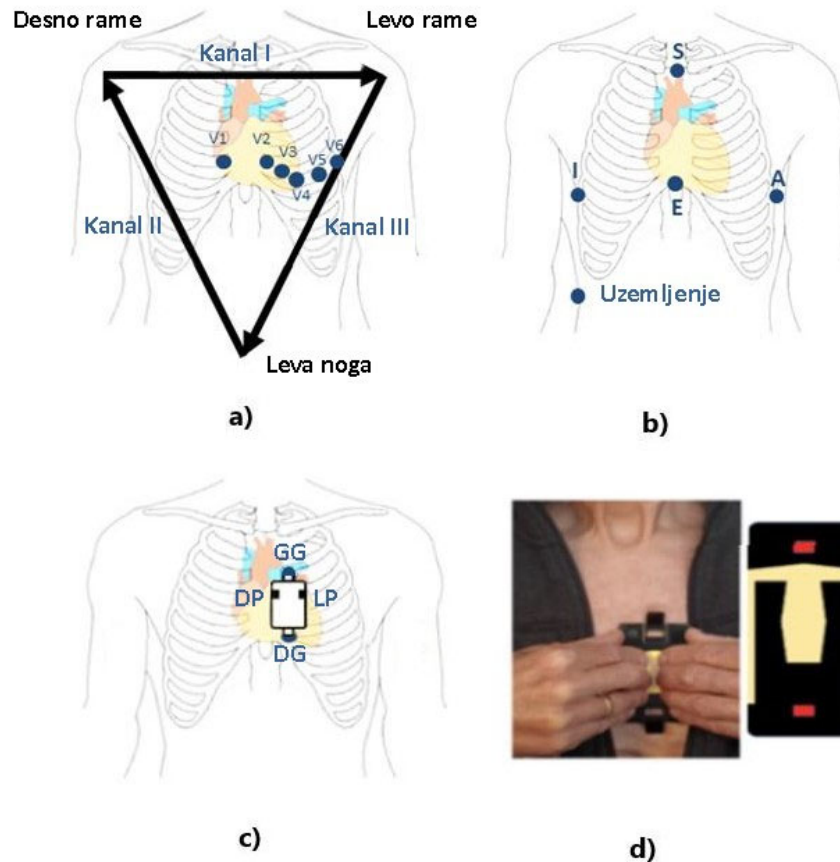
3.3.1.1 Instrumentacija

Merenja 12-kanalnog EKG-a i odgovarajuće EASI konfiguracije izvršena su korišćenjem EDAN SE-1515 PC 18-kanalnog EKG uređaja (EDAN Inc., Shenzhen, P. R. China) sa frekvencijom odabiranja od 500 Hz.

Ovaj uređaj meri 12 standardnih EKG kanala i 6 dodatnih prekordijalnih kanala. EASI konfiguracija je ostvarena postavljanjem tri dodatne prekordijalne elektrode na pozicijama E (na nivou petog rebra na donjem delu grudne kosti), I (na desnoj srednjo-aksijalnoj liniji na istom nivou kao E), S (na manubrium sternumu), i A (u levoj srednjo-aksijalnoj liniji na istom nivou kao E). Pozicija elektrode A odgovara poziciji prekordijalne elektrode V6, a pozicija elektrode uzemljenja (zglobovi desnog stopala) odgovara uzemljenju standardnog 12-kanalnog EKG-a (Slika 3.8a i Slika 3.8b).

Merenja 3-kanalnog EKG-a su izvršena korišćenjem prototipa uređaja AIMiGo, mobilnog uređaja veličine kreditne kartice sa 3 elektrode, čiji se softver za akviziciju pokreće na pametnom telefonu sa operativnim sistemom Android [88]. Položaj AIMiGo uređaja je na levoj strani grudnog koša (iznad srca), blizu grudne kosti, i 3-5 cm ispod ključne kosti (Slika 3.8c i Slika 3.8d). Uređaj koristi dve elektrode za prste (palčeve leve i desne ruke) i dve grudne elektrode sa rezistivnom mrežom za merenje tri kvazi-ortogonalna kanala: lateralni kanal (ekvivalentan standardnom kanalu I), vertikalni kanal (sličan standardnom kanalu V3) i sagitalni kanal (sličan standardnom kanalu aVF) [26][113].

Obrada svih izmerenih signala i analiza podataka je urađena u MATLAB programskom paketu na PC računaru u Windows okruženju. Proces kalibracije zahtevao je 12 sekundi, a rekonstrukcije 5 sekundi za izvršavanje. Treba napomenuti da je korišćena verzija AIMiGo uređaja funkcionisala potpuno bežično i bila je kontrolisana softverskom aplikacijom koja je komunicirala sa serverom na cloud platformi. Stoga su proces kalibracije i rekonstrukcije izvršeni koristeći cloud server. Rekonstrukcija i prikaz signala 12-kanalnog EKG signala su zahtevali približno 10 sekundi.



Slika 3.8. Položaj elektroda: a) u standardnom 12-kanalnom EKG-u, b) EASI sistemu i c) AIMIGo merenjima (DP- desni palac, LP-levi palac, DG-donje grudi I GG- donje grudi), d) Primena AIMIGo 3-kanalnog EKG uređaja [88].

3.3.1.2 Protokol regrutacije ispitanika i merenja

Protokol merenja je osmišljen sa ciljem da se testira računanje kalibracione matrice na nesimultano snimljenim standardnim i 3-kanalnim EKG signalima radi što boljeg oponašanja kalibracije mobilnim EKG uređajem u stvarnoj upotrebi. Sastoji se od snimanja 5 nesimultanih EKG signala dužine 30 sekundi na svakom ispitaniku po sledećem redosledu:

- a) Kalibracionog signala AIMIGo 3-kanalnog mobilnog EKG-a,
 - b) Kalibracionog signala standardnog 12-kanalnog EKG-a,
 - c) Dijagnostičkog signala EASI 3-kanalnog EKG-a,
 - d) Test signala AIMIGo 3-kanalnog EKG-a,
 - e) Referentnog signala 12-kanalnog EKG-a,
- sa pauzom od 5 minuta između snimanja.

Sva merenja mobilnim EKG uređajem su urađena u polusedećem položaju (pod uglom od otprilike 45 stepeni u odnosu na vertikalnu osu), dok su sva merenja standardnim EKG uređajem urađena u ležećem položaju. Snimci koji imaju velike smetnje usled pomeranja osnovne linije, velikog elektromiografskog šuma i artefakta pokreta su ponovljeni dok nije postignut zadovoljavajući kvalitet, što je utvrđeno vizuelnom inspekcijom.

Izmerena su 64 zdrava ispitanika. Skup ispitanika je uključivao 33 žene i 31 muškarca sa prosečnom starošću od $38,6 \pm 11,0$ godina i indeksom telesne mase od $25,8 \pm 4,0$.

Ukupan broj snimaka u setu je 320: 128 iz kalibracionog seta (a i b) i 192 iz test seta (c, d i e).

3.3.2 Validacioni parametri rekonstrukcije

3.3.2.1 Metrike performansi

Metrike performansi rekonstrukcije, kao kvantitativne mere greške rekonstrukcije signala, su izračunate na osnovu rekonstruisanih i referentnih 12-kanalnih EKG signala. Da bi se ocenila rekonstrukcija celog srčanog vektora, izračunate su metrike kojima se kvantifikuje razlika u morfologijama signala i uglovima srčanih osa signala. Sve metrike performansi su izračunate na medijanama signala srčanih otkucaja.

Morfološke metrike rekonstrukcije su izračunate direktno iz EKG signala u vremenskom domenu po svim kanalima. Zasnovane su na amplitudama signala i obuhvataju:

- kros-korelaciju medijan signala otkucaja (XCORR),
- maksimalne amplitude P talasa, QRS kompleksa i T talasa i srednju vrednost amplituda ST segmenta definisanog na intervalu [J+10ms, J+60ms],
- koren srednje kvadratne greške (RMSE - root mean square error) amplitude signala,
- polaritete P talasa, QRS kompleksa i T talasa.

Metrike XCORR, maksimalne amplitude i RMSE korišćene su za ocenu morfologije, a polariteti talasa za ocenu poklapanja rekonstruisanih i originalnih smerova P, QRS i T talasa.

XCORR metrika rekonstrukcije definisana je sa:

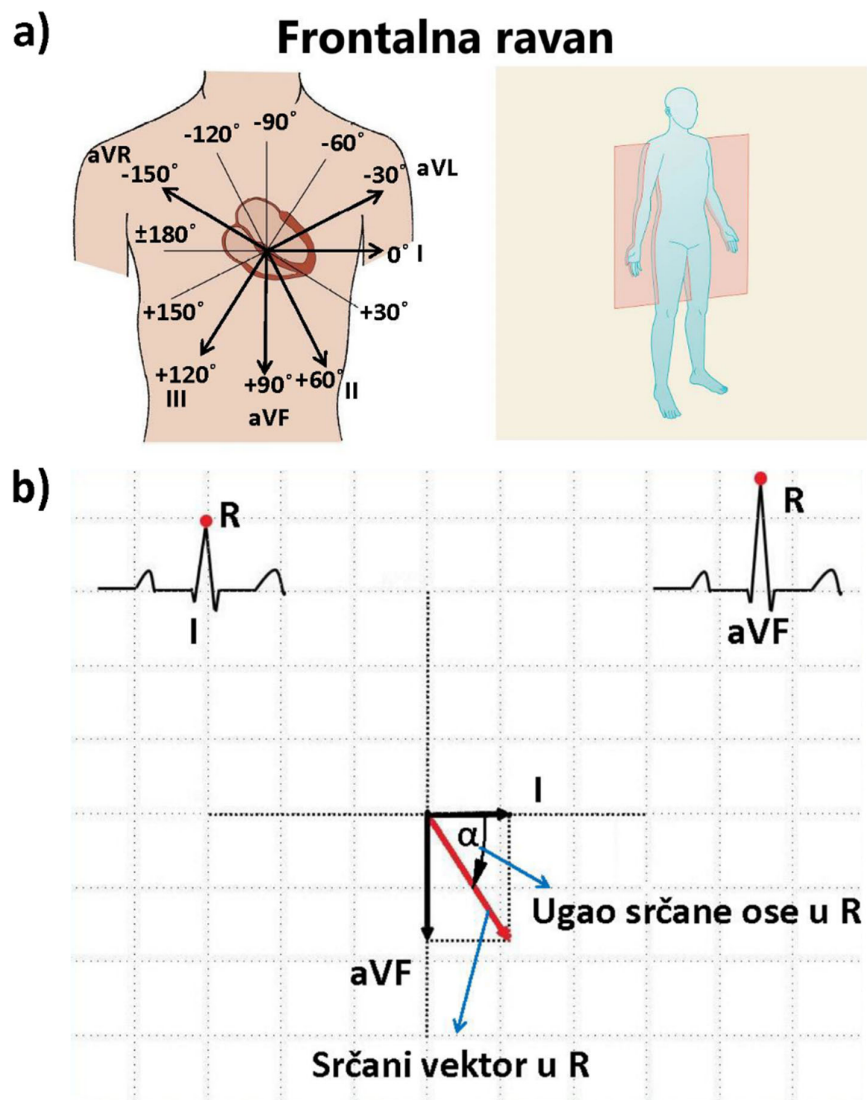
$$XCORR(A, B) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left(\frac{A_i - \mu_A}{\sigma_A} \right) * \left(\frac{B_i - \mu_B}{\sigma_B} \right) \quad (3.8)$$

gde je A/B rekonstruisani/referentni EKG signal, $\mu_{A/B}$ i $\sigma_{A/B}$ odgovarajuće srednja vrednost i standardna devijacija, a N je ukupan broj odbiraka signala. XCORR je prvo procenjena kanal po kanal primenom (3.8) na medijane srčanih otkucaja. Izračunate su međusobne korelacije XCORR za svaki kanal (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-V6) kao i srednji XCORR kao globalna metrika na setu. Takođe je prikazana srednja vrednost svih usrednjenih XCORR vrednosti po kanalima kao još jedna globalna metrika na celom setu.

Maksimalne amplitude signala su korišćene kao amplitudske metrike za procenu očuvanja dijagnostički relevantnih morfoloških karakteristika u amplitudama P talasa, T talasa, R talasa i srednje amplitude ST segmenta (V_P , V_R , V_T i V_{ST}). Za svaku od prethodno opisanih amplituda izračunati su Pearson-R korelacioni koeficijenti na celom setu i prikazani odgovarajući uporedni Pearson plotovi i Bland-Altman plotovi. Pearson-R korelacioni koeficijenti su za pojedinačne signale dobijani primenom (3.8) na amplitude V_P , V_R , V_T , i V_{ST} .

Metrike polariteta talasa predstavljaju broj poklapanja smerova talasa rekonstruisanog i referentnog signala na celom setu za svaki od talasa ponaosob (P talasu, QRS kompleksu, T talasu). Odgovarajući talas na datom kanalu i datom signalu, po pitanju metrike polarnosti može biti: istog polariteta, obrnutog polariteta i aplatiran (ravan – sa malom amplitudom (niskovoltažni)). Poklapanje smerova talasa (isti polaritet) na datom kanalu signala je slučaj kada odgovarajući talasi signala na rekonstruisanom i referentnom signalu imaju isti znak amplitude talasa, tj. kada su im amplitude u maksimumu datog talasa istog znaka. U suprotnom imamo slučaj da se ne poklapaju smerovi talasa i da je obrnuti polaritet. Metrika polariteta uzima da je talas aplatiran ako je apsolutna vrednost amplitude talasa bilo na rekonstrukciji ili na referentnom signalu ispod neke granične vrednosti. Ta granica je za P talas i T talas 0.1 mV, a za QRS kompleks 0.2 mV.

Srednja kvadratna greška amplitude signala (RMSE – round mean square error) je metrika koja se računa za ceo medijan srčani otkucaj na svakom od kanala ponaosob. Srednja vrednost RMSE po svim kanalima je prikazana kao globalna metrika.



Slika 3.9. Ugao srčane ose: a) položaj frontalne ravni sa geometrijskom rasporedom pravaca EKG kanala koji se u njoj mere (I, II, III, aVR, aVL, aVF); b) primer računanja ugla srčane ose u R tački.

Metrike zasnovane na uglovima srčane ose obuhvataju vrednosti uglova srčanih osa u maksimumima P talasa, QRS kompleksa i T talasa. Ugao srčane ose u određenom trenutku se računa kao ugao između projekcije srčanog vektora na frontalnu ravan i uzima vrednosti u opsegu od -180° do 180° (Slika 3.9a). Pearson-R korelacioni koeficijent za ugao srčane ose (Pearson-R-SO) se računa analogno kao za amplitudske morfološke metrike signala za svaki od talasa ponaosob primenom (3.8). Na Slici 3.9b je prikazan primer računanja ugla srčane ose u R tački jednog od 12-kanalnog EKG signala.

Za amplitudske metrike maksimalnih amplituda (V_P , V_R , V_T i V_{ST}) i uglova srčanih osa su izračunate razlike između njihovih vrednosti između rekonstruisanih test signala i referentnih signala. Kao globalna metrika performansi su prikazane srednje vrednosti razlika za amplitude

(SRVRraz), uglova srčanih osa (SRVRraz-SO), standardne devijacije razlika za amplitude (SDraz) i uglove srčanih osa (SDraz-SO) računate na celom setu po svim segmentima za sve kanale zajedno.

3.3.2.2 Klinička validacija

Klinička validacija 4M metode je izvršena od strane dva kardiologa (R.B. i D.V.), koji su nezavisno uporedili 12-kanalne signale rekonstruisane pomoću 4M metode sa referentnim EKG signalom. Oni su označili jedan od sledeća tri moguća ishoda:

- adekvatno podudaranje - zanemarljive razlike u oblicima signala ili naponima
- prihvatljivo podudaranje - vidljive razlike u oblicima signala ili naponima koje ne utiču na kliničku odluku o daljim dijagnostičkim ili terapijskim postupcima
- neadekvatno podudaranje - postoje značajne razlike u oblicima signala ili naponima koje utiču na kliničku odluku.

Klinička validacija izvedena je u skladu sa važećim preporukama i smernicama [114][115][116][117][118].

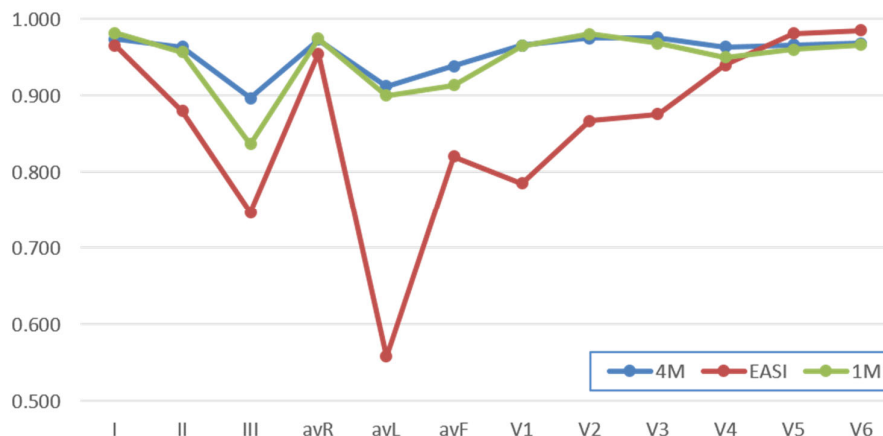
3.4 Rezultati i diskusija

3-kanalni 4M metod (3K4M) i 3-kanalni 1M metod (3K1M) razlikuju od EASI metoda po broju i poziciji elektroda, protokolu kalibracije i metodi rekonstrukcije.

XCORR vrednosti dobijene za test set za 3K4M metodu, EASI metodu i 3K1M metodu ($XCORR_{3K4M}$, $XCORR_{EASI}$ i $XCORR_{1M}$) su prikazane u Tabeli 3.1 i na Slici 3.10.

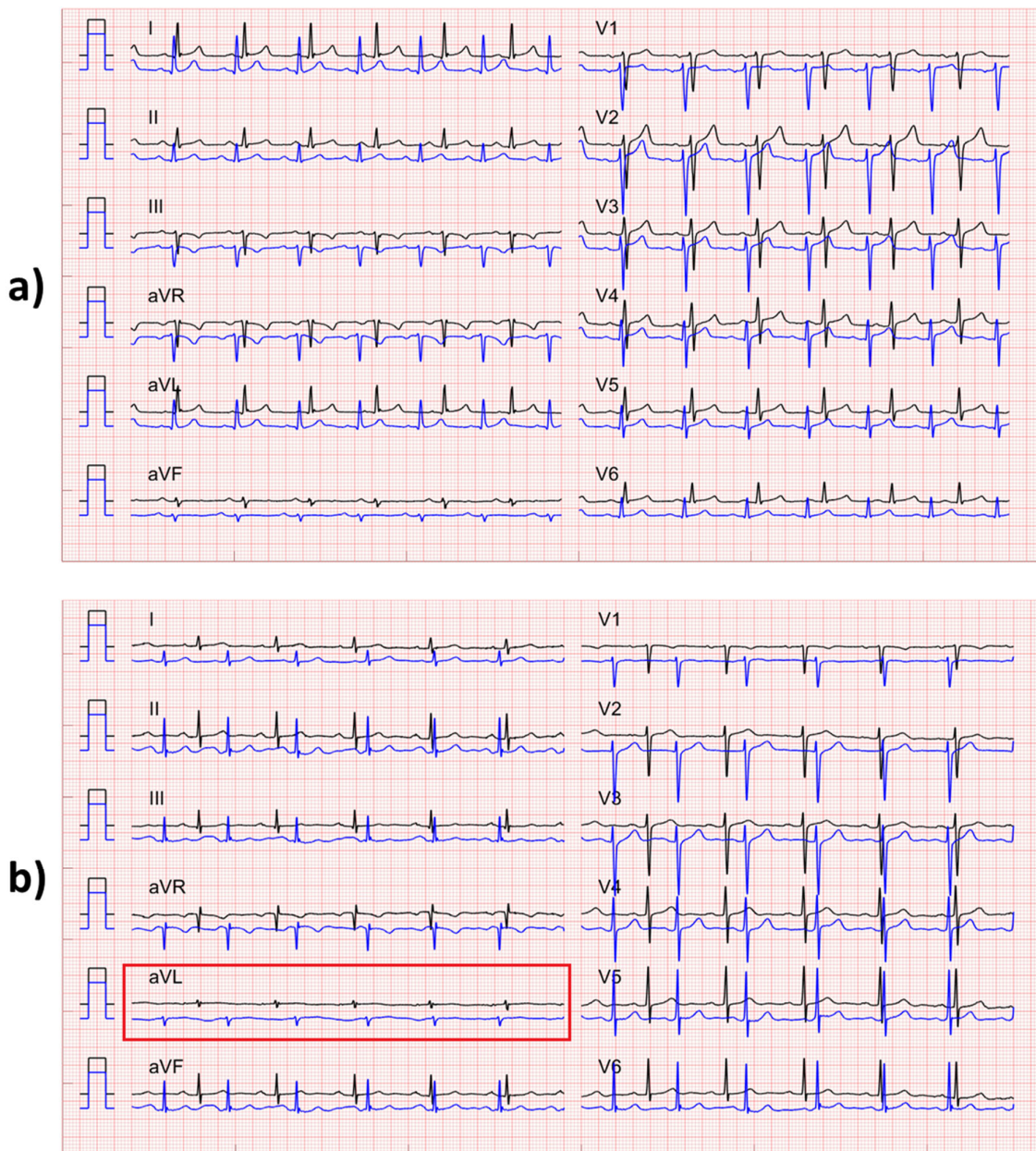
Tabela 3.1. XCORR VREDNOSTI ZA SVAKI KANAL DOBIJENE METODAMA 4M, EASI i 1M.

| XCORR | 4M metod | EASI metod | 1M metod |
|------------------|----------|------------|----------|
| I | 0.974 | 0.965 | 0.982 |
| II | 0.964 | 0.880 | 0.957 |
| III | 0.897 | 0.747 | 0.837 |
| aVR | 0.973 | 0.955 | 0.975 |
| aVL | 0.912 | 0.558 | 0.900 |
| aVF | 0.939 | 0.820 | 0.913 |
| V1 | 0.966 | 0.785 | 0.965 |
| V2 | 0.975 | 0.867 | 0.981 |
| V3 | 0.976 | 0.876 | 0.969 |
| V4 | 0.964 | 0.940 | 0.950 |
| V5 | 0.966 | 0.981 | 0.961 |
| V6 | 0.968 | 0.985 | 0.967 |
| Srednja vrednost | 0.956 | 0.863 | 0.946 |



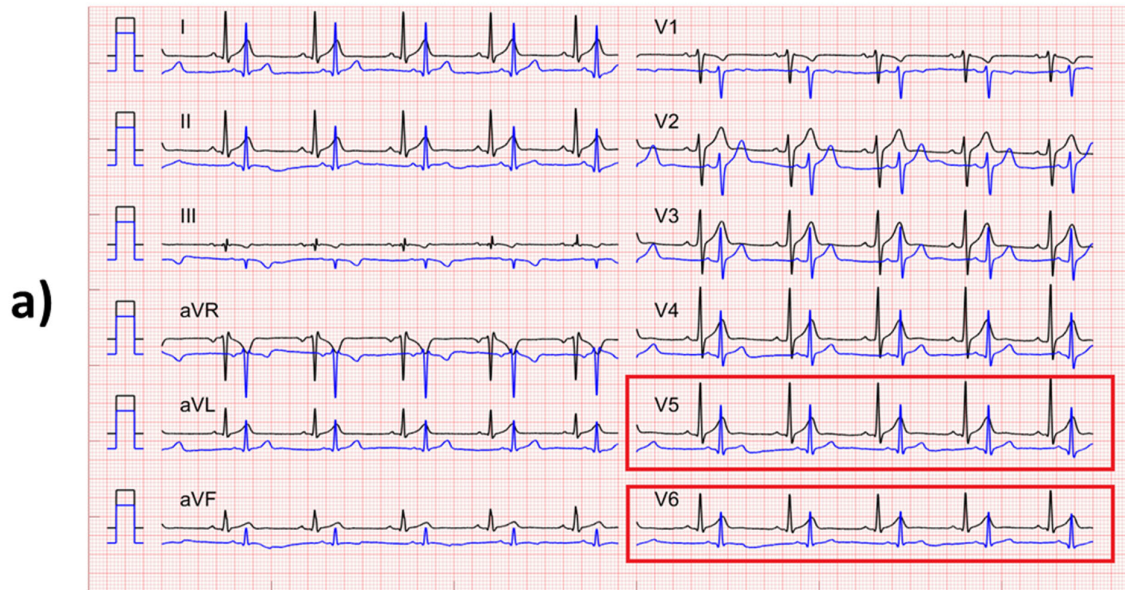
Slika 3.10. Maksimalne vrednosti XCORR za sve kanale za 4M metodu (plava linija), 1M metodu (zelena linija) i EASI metodu (crvena linija).

Trendovi grešaka pri EASI rekonstrukciji proistekli iz postavljanja EASI elektroda u saglasnosti sa rekonstrukcijom i rezultatima prikazanim u izvornom radu [21]. 3K4M metoda rekonstruiše 12-kanalni EKG sa $XCORR_{3K4M} > 0.93$ na svim odvodima osim III i aVL (Slika 3.11), postižući veće XCORR vrednosti od EASI metoda na svim odvodima osim prekordijalnih V5 i V6 (Slika 3.12). Odlične performance EASI metoda na V5 i V6 se mogu objasniti podudarnošću položaja EASI elektrode A (Slika 3.8b) sa položajem elektrode V6 i njenom blizinom elektrodi V5 standardnog EKG-a. Performanse oba metoda su skoro jednake za kanalu V4. Prekordijalni odvodi V1-V3 se bolje poklapaju sa AIMIGo nego sa EASI geometrijom elektroda, što za rezultat ima dosta više vrednosti XCORR-a na tim kanalima. Najveća razlika u performansama između 3K4M u odnosu na EASI metodu je na kanalu aVL, gde 3K4M metoda nadmašuje EASI za 35% (Slika 3.10 i Slika 3.13). Obe metode imaju najslabije performanse upravo na ovom kanalu, što može biti objašnjeno time što je aVL izveden kanal (3.7), te greška sa rekonstruisanih kanala I i II propagira. Značajno bolje performanse 3K4M metode su potvrđene visokom prosečnom $XCORR_{3K4M}$ od 96% na svim odvodima, što je 10% više od prosečnog $XCORR_{EASI}$.

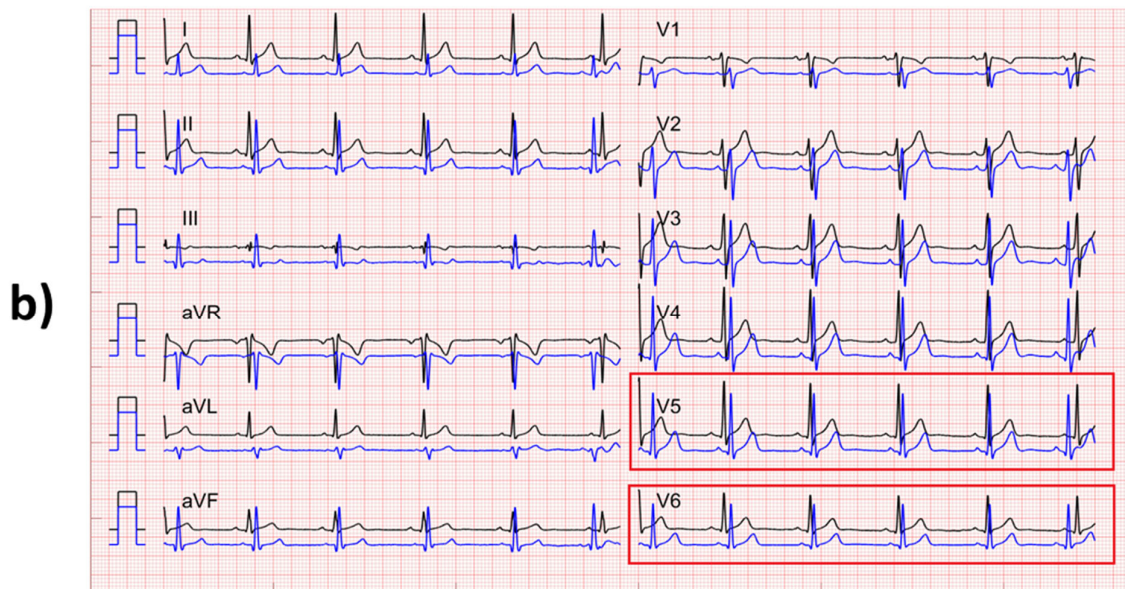


Slika 3.11. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala 3K4M metodom (plavo) i referentnog (crno): a) dobra 3K4M rekonstrukcija; b) losa 3K4M rec na aVL.

4M

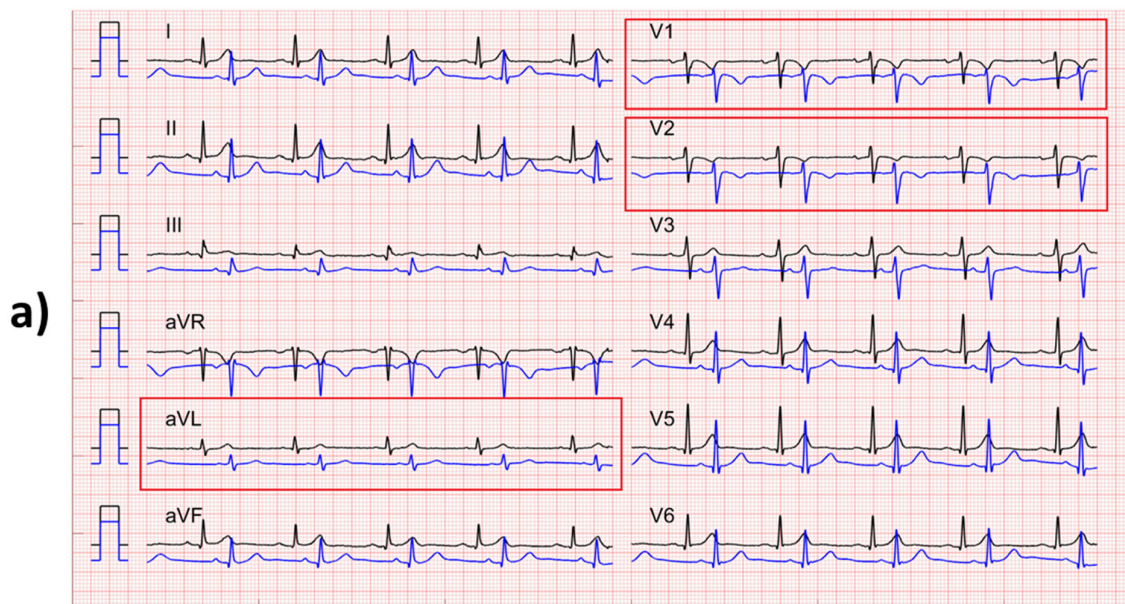


EASI

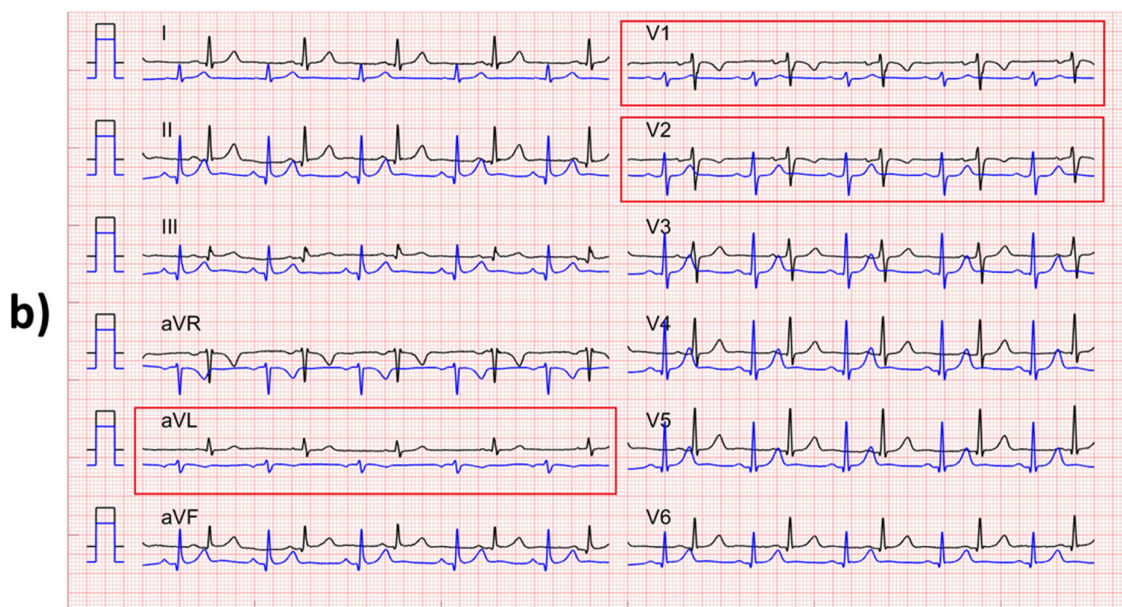


Slika 3.12. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom 3K4M rekonstrukcijom i dobrom EASI rekonstrukcijom na kanalima V5 i V6: a) 3K4M rekonstrukcija; b) EASI rekonstrukcija.

4M



EASI



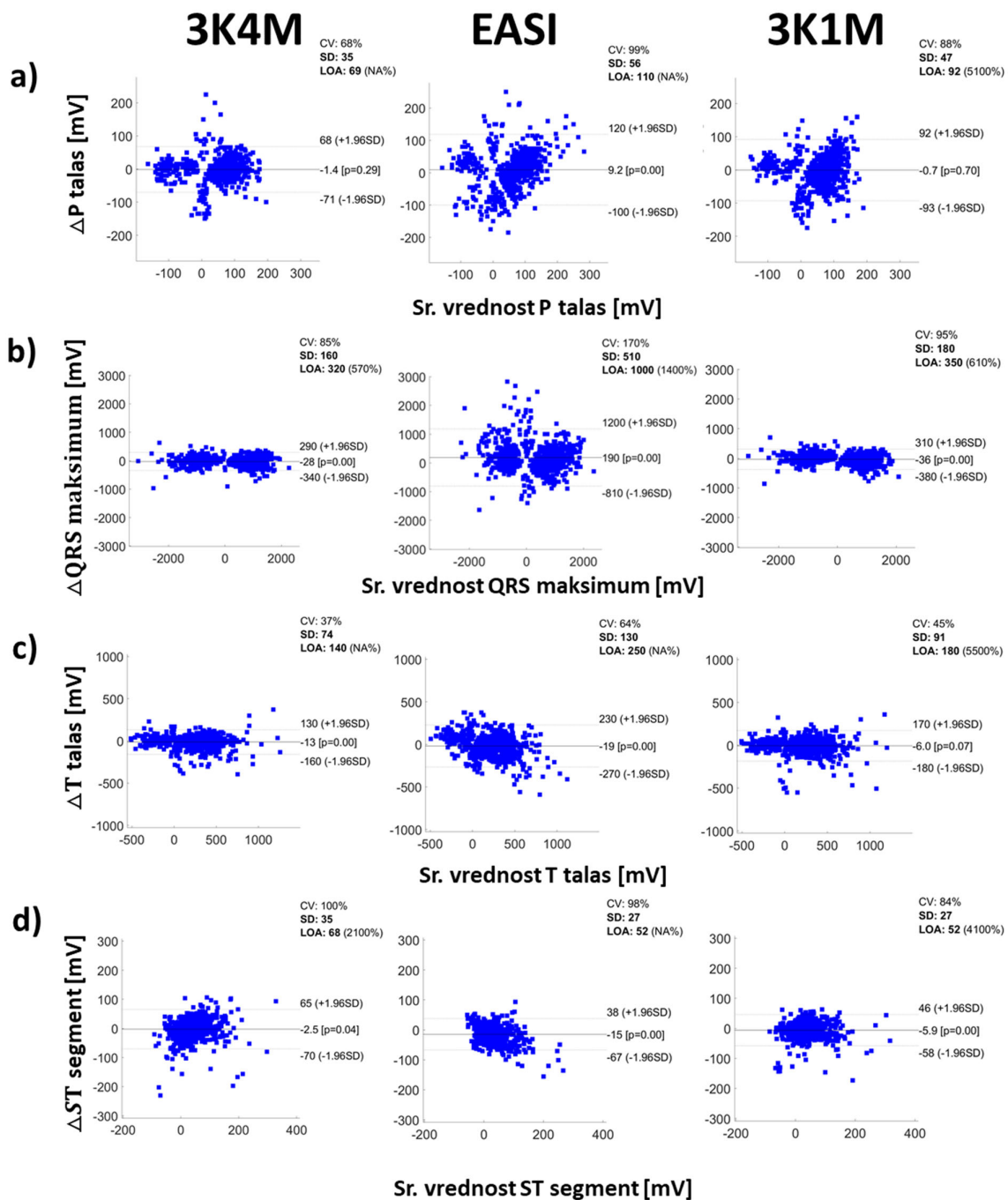
Slika 3.13. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom EASI rekonstrukcijom, a dobrom 3K4M rekonstrukcijom: a) dobra 3K4M rekonstrukcija: b) loše EASI rekonstrukcija aVL, V1 i V2 kanalima.

Uporedni rezultati za srednje vrednosti razlika ($SRVR_{raz}$), standardne devijacije razlika (SD_{raz}) i Pearson-R korelacione koeficijente (PEARSON) izračunate za amplitude ključnih segmenata za 3K4M, EASI i 3K1M metodu su date u Tabeli 3.2. Statistika na celom setu za 3K4M metodu i EASI metodu je prikazana na odgovarajućim Bland-Altman plotovima na Slici 3.14 i Pearson-R uporednim plotovima na Slici 3.15.

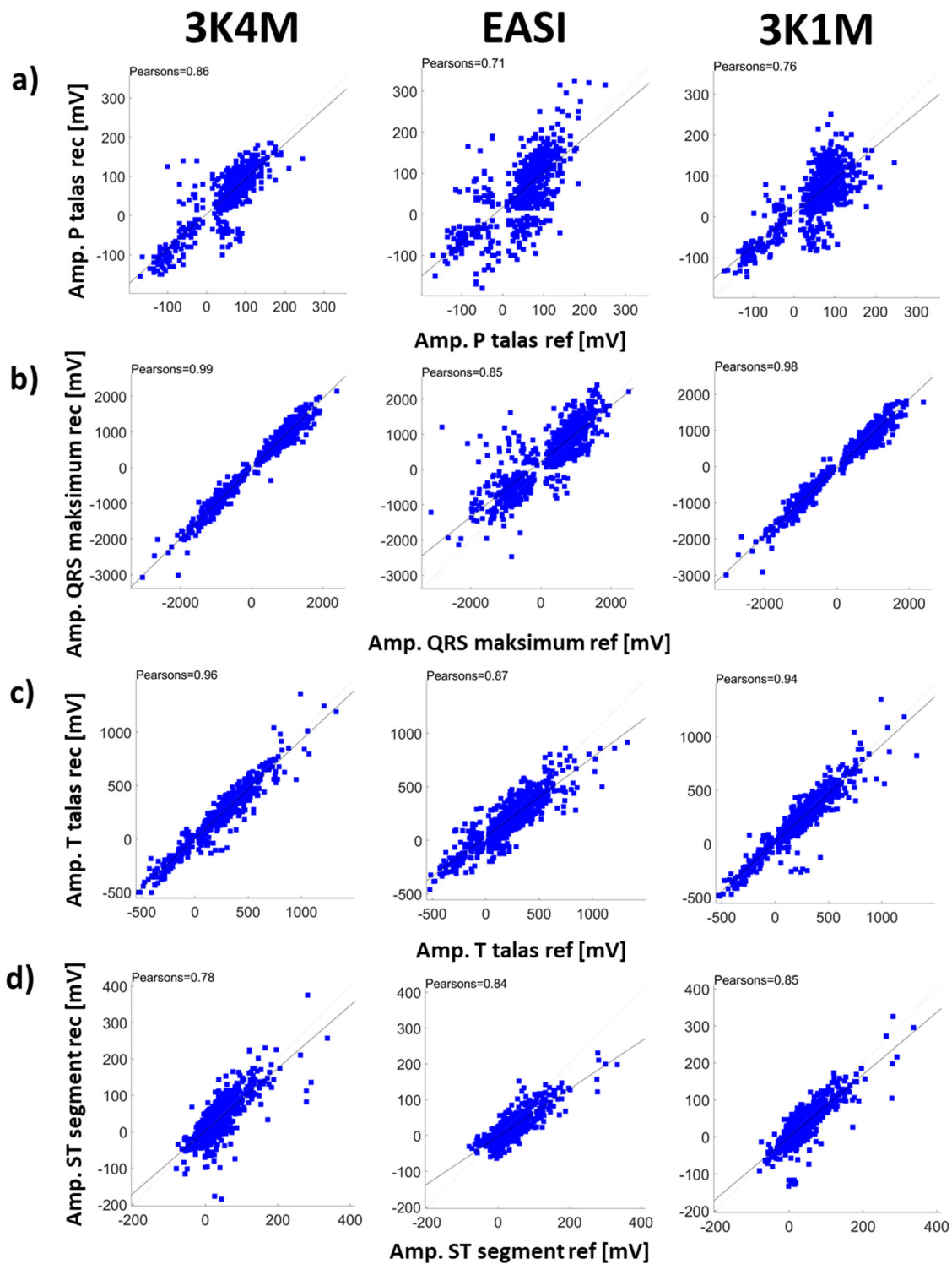
$SRVR_{raz,3K4M}$ i $SD_{raz,3K4M}$ su značajno niže od $SRVR_{raz,EASI}$ i $SD_{raz,EASI}$ u svim segmentima osim u ST segmentu. Vrednosti Pearson-R koeficijenta potvrđuju ovu razliku, gde $PEARSON_{3K4M}$ premašuje $PEARSON_{EASI}$ za najmanje 10% u sva tri segmenta. Najveća prednost 3K4M metode je primećena u QRS segmentu. Na ST segmentu, 3K4M metoda rekonstruiše standardni EKG sa manjim $SRVR_{raz}$ od EASI metoda. Međutim, $SD_{raz,3K4M}$ je veća od $SD_{raz,EASI}$ (34.5 μ V naspram 26.7 μ V) i $PEARSON_{3K4M}$ je nešto nižu od $PEARSON_{EASI}$ (0.78 vs. 0.84) za amplitude na ST segmentu. Niža performansa 3K4M metode na ST segmentu u poređenju sa drugim segmentima je zbog gotovo izoelektričnog ST segmenta kod zdravih osoba. Amplituda bliska nuli je uporediva sa komponentom šuma, što uzrokuje veću varijaciju rekonstruisanih podataka oko nule. Na osnovu visokih performansi 3K4M metode na drugim segmentima, očekuje se da će rekonstrukcija ST segmenta biti vernija u slučaju akutnog infarkta miokarda (MI) koji karakteriše elevacija ST segmenta u odnosu na izoelektričnu liniju, što će i biti pokazano u narednom poglavlju 4.

Tabela 3.2. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I PEARSON-R KORELACIJA AMPLITUDA EKG SIGNALA DOBIJENIH REKONSTRUKCIJOM KORIŠĆENJEM 3K4M, EASI I 3K1M METODE

| Metrika Amplituda [μ V] | $SRVR_{raz}$ | SD_{raz} | Pearson-R |
|---------------------------------|--------------|------------|-----------|
| 4M metod | | | |
| P talas | -1.37 | 35.28 | 0.860 |
| QRS maksimum | -27.61 | 161.93 | 0.986 |
| T talas | -12.96 | 73.92 | 0.958 |
| ST segment | -2.52 | 34.54 | 0.779 |
| EASI | | | |
| P talas | 9.17 | 55.74 | 0.706 |
| QRS maksimum | 187.99 | 508.80 | 0.851 |
| T talas | -19.35 | 125.53 | 0.873 |
| ST segment | -14.88 | 26.73 | 0.840 |
| 1M metod | | | |
| P talas | -0.70 | 47.19 | 0.763 |
| QRS maksimum | -35.91 | 176.11 | 0.983 |
| T talas | -5.96 | 91.13 | 0.935 |
| ST segment | -14.88 | 26.73 | 0.840 |



Slika 3.14. Bland-Altman plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijeni metodoma 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka.



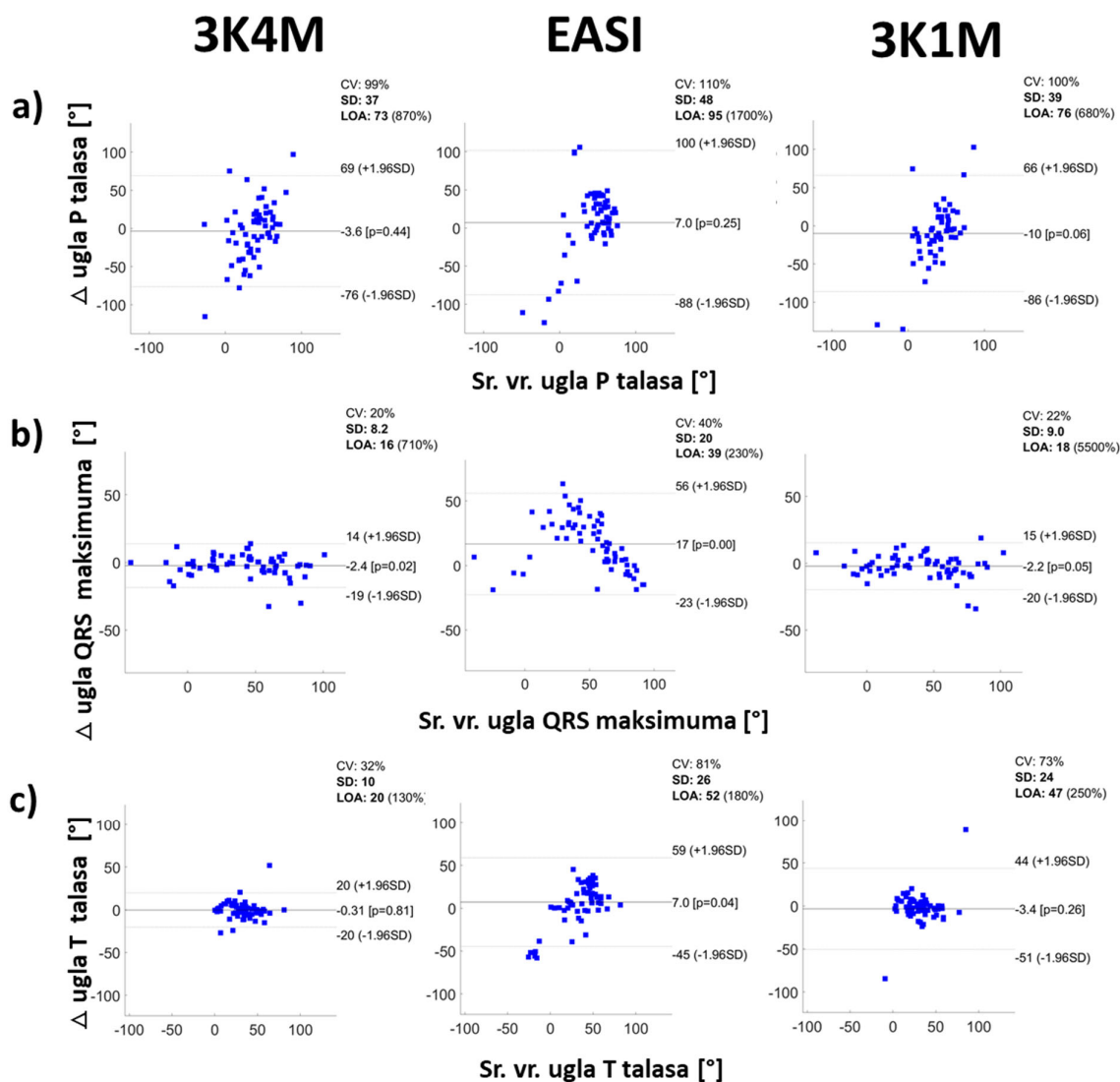
Slika 3.15. Pearson –R uporedni plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijeni metodama 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu.

Uporedni rezultati za srednje vrednosti razlika (SRVRraz-SO), standardne devijacije razlika (SDraz-SO) i Pearson-R korelacione koeficijente (PEARSON-SO) za uglove srčanih osa na P talasu, QRS kompleksu i T talasu za 3K4M, EASI i 3K1M metodu su date u Tabeli 3.3. Puna statistika za metrike uglova srčanih osa za 3K4M, EASI i 3K1M metodu je prikazana na odgovarajućim Bland-Altman plotovima na Slici 3.16 i Pearson-R uporednim plotovima na Slici 3.17. SRVRraz-SO u

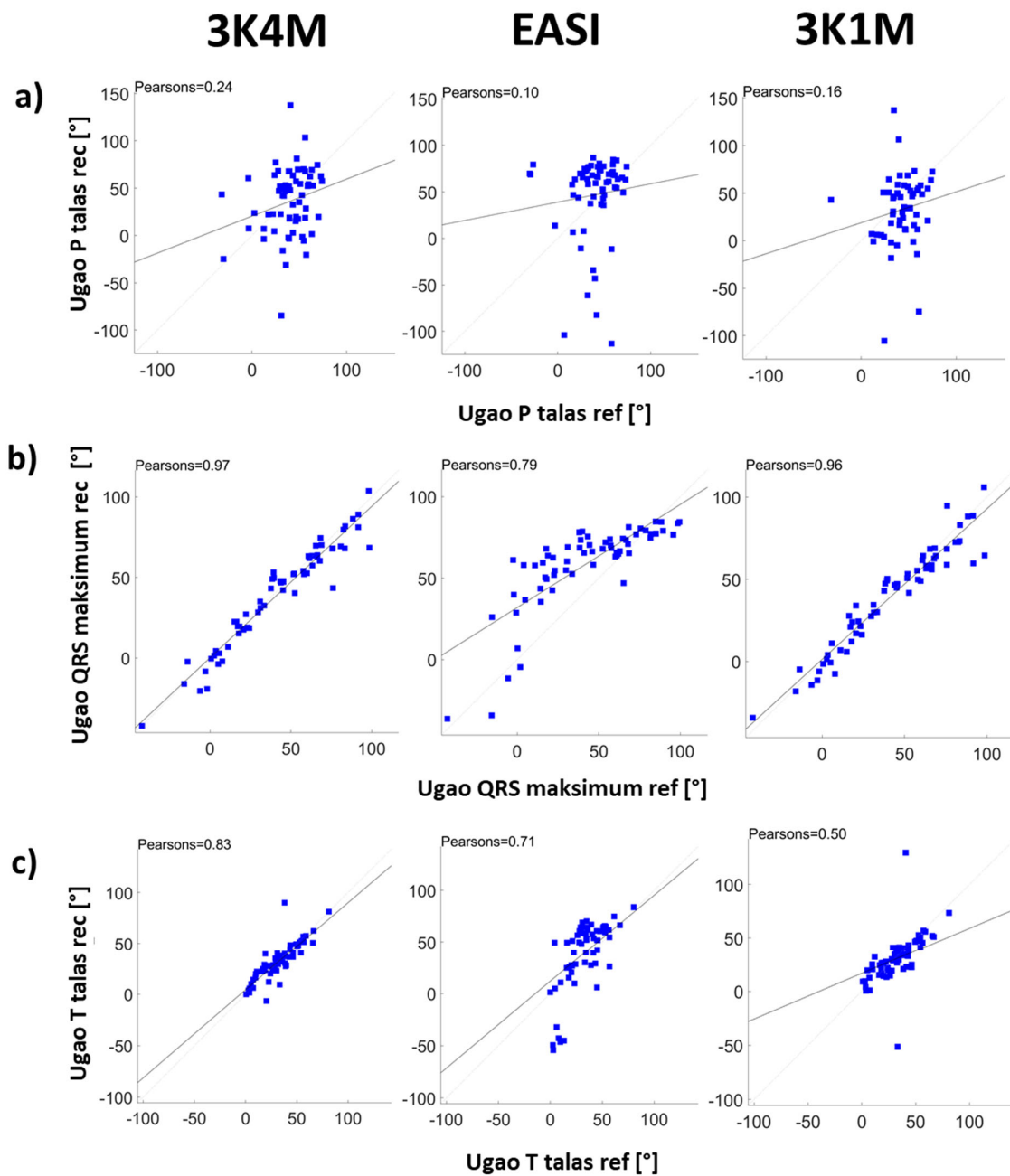
tačkama R i T je skoro 10 puta manja, a SDraz-SO je gotovo dva puta manja za 3K4M metodu u odnosu na EASI metodu rekonstrukcije. Odgovarajući Pearson-R koeficijenti za 3K4M metod su veći od onih za EASI metod za više od 0.1. Stoga se može zaključiti da 3K4M metoda rekonstruiše ugao srčane ose QRS kompleksa i T-talasa sa većom preciznošću i tačnošću od EASI metoda. Vrednosti metrika SDraz-SO i PEARSON-SO na P talasu jasno ukazuju da je rekonstrukcija srčane ose P talasa izazovna za oba metoda, sa nešto boljim performansama 3K4M metoda.

Tabela 3.3. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I VREDNOST PEARSON-R KORELACIONOG KOEFICIJENTA ZA UGLOVE SRČANE OSE DOBIJENE 3K4M, EASI I 1M METODOM REKONSTRUKCIJE.

| Metrike Ugao (°) | SRVRraz-SO | SDraz-SO | Pearson-SO |
|---------------------|------------|----------|------------|
| 4M metod | | | |
| P talas | -3.61 | 37.15 | 0.236 |
| QRS maksimum | -2.39 | 8.24 | 0.967 |
| T talas | -0.31 | 10.24 | 0.833 |
| EASI | | | |
| P talas | 6.96 | 48.32 | 0.098 |
| QRS maksimum | 16.65 | 20.07 | 0.785 |
| T talas | 7.04 | 26.43 | 0.713 |
| 1M metod | | | |
| P talas | -10.07 | 38.84 | 0.158 |
| QRS maksimum | -2.22 | 8.96 | 0.960 |
| T talas | -3.40 | 24.05 | 0.495 |



Slika 3.16. Bland-Altman plotovi uglova srčane ose u (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni metodom 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka.

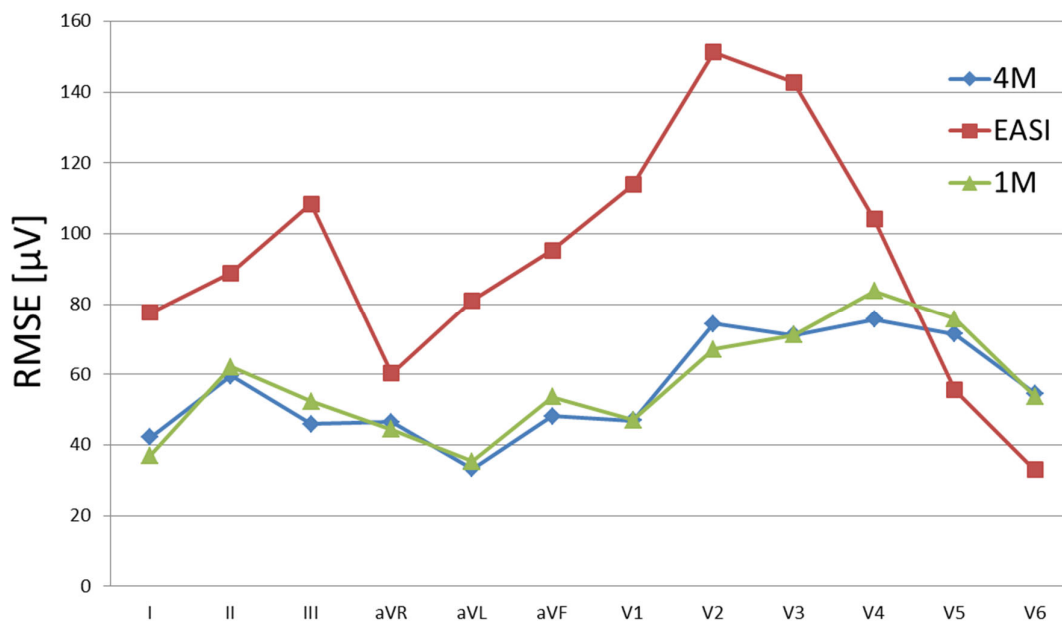


Slika 3.17. Pearson –R uporedni plotovi uglova srčanih osa u: (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni metodom 3K4M (levo), EASI (sredina) i 3K1M (desno) u odnosu na referentnu metodu.

Uporedni rezultati za metriku srednje kvadratne greške (RMSE) za ceo median srčani otkucaj po svim kanalima za 3K4M, EASI i 3K1M metod su dati u Tabeli 3.4 i na Slici 3.18.

Tabela 3.4. RMSE VREDNOSTI ZA CEO MEDIAN SRČANI OTKUCAJ PO SVIM KANALIMA I SREDNJA VREDNOST NA SVIM KANALIMA ZA 3K4M, EASI I 3K1M METOD.

| RMSE [μV] | 4M metod | EASI metod | 1M metod |
|------------------------|----------|------------|----------|
| I | 42.18 | 77.69 | 37.11 |
| II | 59.60 | 88.94 | 62.09 |
| III | 46.00 | 108.48 | 52.40 |
| aVR | 46.53 | 60.36 | 44.38 |
| aVL | 33.22 | 81.17 | 35.34 |
| aVF | 48.23 | 95.38 | 53.68 |
| V1 | 46.97 | 113.91 | 47.03 |
| V2 | 74.38 | 151.22 | 67.14 |
| V3 | 71.26 | 142.85 | 71.19 |
| V4 | 75.71 | 104.18 | 83.81 |
| V5 | 71.55 | 55.62 | 75.85 |
| V6 | 54.55 | 32.97 | 53.76 |
| Srednja vrednost | 55.85 | 92.73 | 56.98 |



Slika 3.18. Dijagram RMSE vrednosti za ceo median srčani otkucaj po svim kanalima za 3K4M, EASI i 3K1M metod.

RMSE vrednosti za EASI metodu su skoro duplo veće na skoro svim kanalima u odnosu na 3K4M metodu, osim na kanalima V5 i V6 gde su značajno manje (55.62 naspram 71.55 i 75.85 za kanal V5, 32.97 naspram 54.55 i 53.76 za kanal V6). Poslednje navedeno je saglasno sa dobijenim XCORR vrednostima i uzrokovano je položajem elektrode A u EASI konfiguraciji, koja se poklapa sa položajem elektrode V6 i u čijoj neposrednoj blizini se nalazi elektroda V5 standardnog EKG mernog sistema.

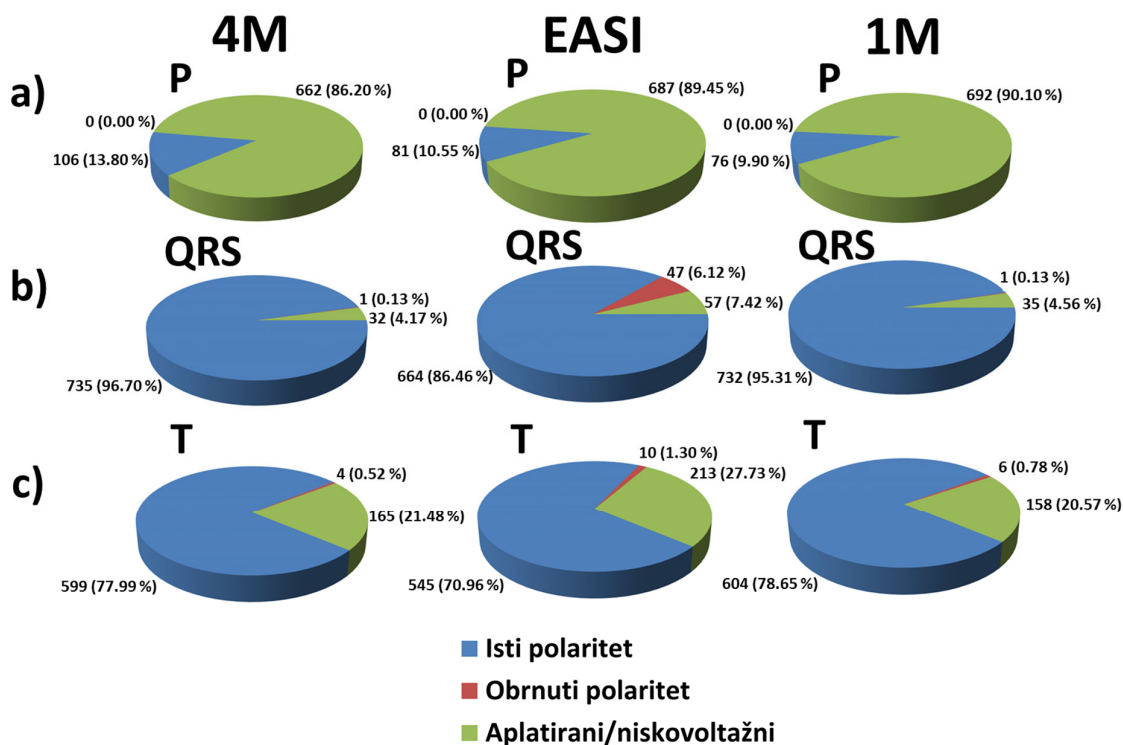
Uporedni rezultati za metrike polariteta za P talas, QRS kompleks i T talas za 3K4M, EASI i 3K1M metod su date u Tabeli 3.5 i na Slici 3.19.

Broj QRS kompleksa istog polariteta u odnosu na referentni signal je veoma visok (735 (95.70 %)), a broj T talasa istog polariteta je relativno visok (599 (78.00%)) kod 3K4M metoda i u oba slučaja značajno veći nego kod EASI metode (664 (86.46%) QRS kompleksa istog polariteta i 545 (70.96 %) T talasa istog polariteta). Broj P talasa istog polariteta kod 3K4M metode je nešto veći kod EASI metode, (106 (13.80%) naspram 81 (10.55%)). Zajedničko kod obe metode da ima značajan

broj aplatiranih P talasa male amplitude (skoro preko 86% P talasa je $< 0.1\text{mV}$) i da nema P talasa obrnutog polariteta.

Tabela 3.5. VREDNOSTI METRIKA POLARITETA NA P TALASU, QRS KOMPLEKSU I T TALASU ZA 3K4M, EASI I 3K1M METODU REKONSTRUKCIJE.

| Talas Broj | P talas | QRS kompleks | T talas |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 4M metod | | | |
| Isti polaritet | 106 (13.80 %) | 735 (95.70 %) | 599 (77.99 %) |
| Obrnuti polaritet | 0 (0.00 %) | 1 (0.13 %) | 4 (0.52 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 662 (86,20 %) | 32 (4.17 %) | 165 (21.48 %) |
| EASI | | | |
| Isti polaritet | 81 (10.55 %) | 664 (86.46 %) | 545 (70.96 %) |
| Obrnuti polaritet | 0 (0.00 %) | 47 (6.12 %) | 10 (1.30 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 687 (89.45 %) | 57 (7.42 %) | 213 (27.73 %) |
| 1M metod | | | |
| Isti polaritet | 76 (9.90 %) | 732 (95.31 %) | 604 (78.65 %) |
| Obrnuti polaritet | 0 (0.00 %) | 1 (0.13 %) | 6 (0.78 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 692 (90,10 %) | 35 (4.56 %) | 158 (20.57 %) |



Slika 3.19. Dijagrami polariteta za: a) P talas; b) QRS kompleks; c) T talas za 3K4M, EASI i 3K1M metod.

3K4M metoda i 3K1M metoda imaju vrednosti za XCORR istog reda veličine na svim kanalima osim za kanal III (0.90% naspram 0.84%) i kanal aVF (0.94% naspram 0.91%), dok je srednja vrednost za sve kanale neznatno veća za 3K4M metodu nego za 3K1M metodu (0.96% naspram 0.95%) (Tabela 3.1 i Slika 3.10).

Srednje vrednosti razlika ($SRVR_{raz,3K4M}$ i $SRVR_{raz,3K1M}$), standardne devijacije razlika ($SD_{raz,3K4M}$ i $SD_{raz,3K1M}$) i vrednosti Pearson-R korelacionih koeficijenata ($PEARSON_{3K4M}$ i $PEARSON_{3K1M}$) za 3K4M metodu i 3K1M metodu imaju vrednosti istog reda veličine, osim za vrednost Pearson-R korelacionih koeficijenata za P talas, gde je za 3K4M metodu značajno veći u odnosu na 3K1M metodu (0.86% naspram 0.76%) (Tabela 3.2, Slika 3.14 i Slika 3.15).

Vrednosti metrika $SRVR_{raz-SO}$, SD_{raz-SO} za 3K4M i 3K1M metod su istog reda veličine i skoro identične. Značajna razlika postoji u vrednostima PEARSON korelacionog koeficijenta u P talasu i T talasu, gde su značajno veće vrednosti kod 3K4M metode u odnosu na 3K1M metodu (0.24 naspram 0.16 za P talas i 0.83 naspram 0.50 za T talas). Iz toga se zaključuje da 3K4M metoda značajno bolje rekonstruiše ugao srčane ose u P talasu i naročito T talasu (Tabela 3.3, Slika 3.16 i Slika 3.17). Na Slici 3.20 je dat primer uporednog prikaza rekonstrukcije (plavo) i referentnog signala (crno) signala rekonstruisanog metodom 3K4M koja dobro rekonstruisala sve P talase (Slika 3.20a) i signala rekonstruisanog metodom 3K1M koja je loše rekonstruisala P talase na aVF i V1 kanalu koji su bifazni, a na referentnom signalu monofazni (Slika 3.20b). Na Slici 3.21 je dat primer uporednog prikaza rekonstrukcije (plavo) i referentnog signala (crno) signala rekonstruisanog metodom 3K4M koja dobro rekonstruisala sve T talase (Slika 3.21a) i signala rekonstruisanog metodom 3K1M koja je loše rekonstruisala T talas na III kanalu, koji je inverzan na rekonstrukciji u odnosu na referentni signal (Slika 3.21b).

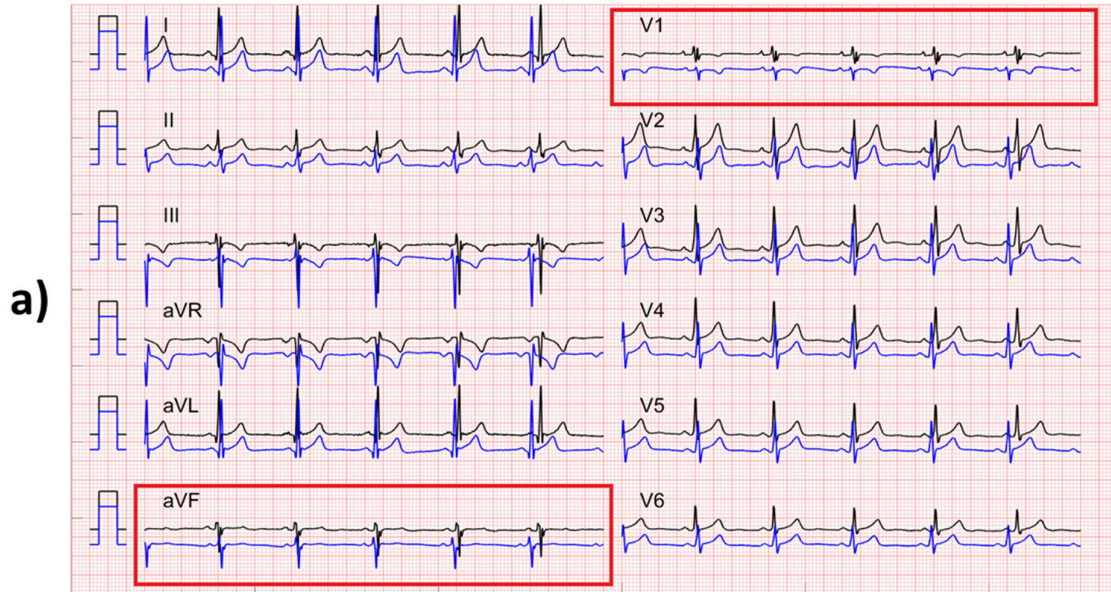
RMSE vrednosti za metodu 3K4M i 3K1M su istog reda veličine i skoro identične za sve kanale (Tabela 3.4 i Slika 3.18).

Vrednosti svih metrika polariteta za 3K4M metodu i 3K1M su istog reda veličine i vrlo malo se razlikuju, osim kod P talasa gde 3K4M metod daje značajno veći broj P talasa koji su istog polariteta (istog pravca (znaka) na maksimumu amplitude na rekonstrukciji i referentnom snimku) nego 3K1M

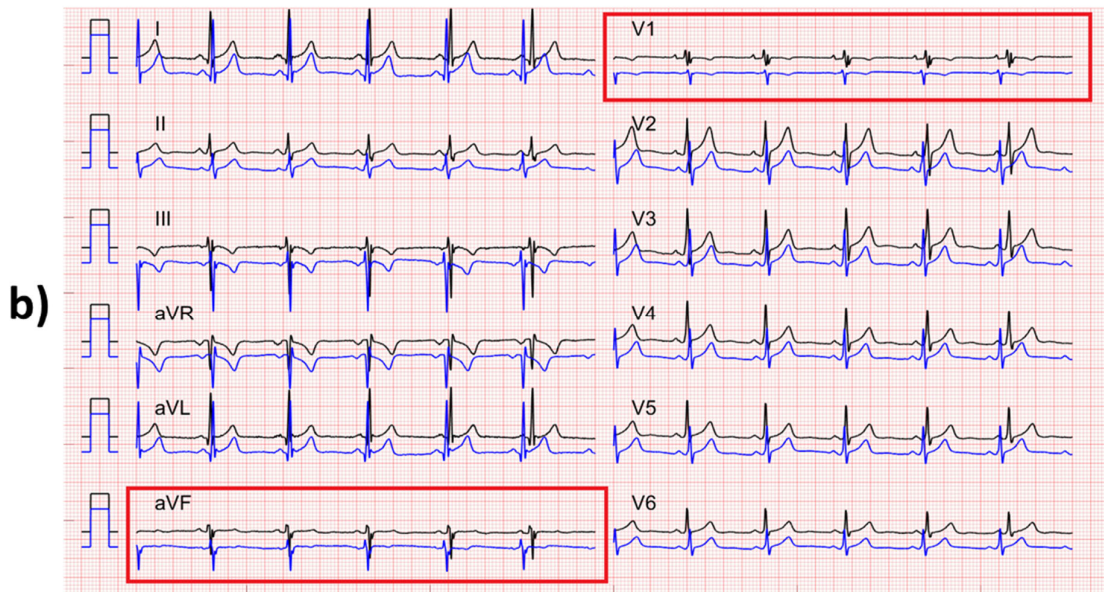
metoda (106 (13.80%) naspram 76 (9.90 %)). Takođe, %)). Zajedničko za obe metode da ima značajan broj aplatiranih P talasa male amplitude (skoro preko 86% P talasa je $< 0.1\text{mV}$) i da nema P talasa obrnutog polariteta (Tabela 3.5 i Slika 3.19). Broj T talasa istog polarite za obe metode je u saglasnosti sa dobijenim SRVR_{raz} , SDVR_{raz} i PEARSON vrednostima koje su skoro identične, ali nije sa PEARSON-SO vrednostima obe metode, jer je kod 3K4M metode skoro duplo veća nego kod 3K1M metode (0.83 naspram 0.50). Prethodno se može objasniti činjenicom da je ugao srčane ose preciznija metrika ocenjivanja grešaka od polariteta i oslikava grešku srčane ose globalno na celoj rekonstrukciji, dok polariteti samo prate znak poklapanja amplitude talasa na svakom od kanala rekonstrukcije. Tačnije. na rekonstrukciji gde je dobijena najveća greška odstupanja ugla srčane ose na T talasu u odnosu na referentni signal, može se desiti da su većina T talasi na svih 12 kanala istog znaka kao kod referentnog signala i samim tim većina su istog polariteta.

Rezultati kliničke analize sprovedene od strane dva čitača kardiologa prikazani su u Tabeli 3.6. Čitači su se složili da se 87.5% rekonstrukcija ne razlikuje u odnosu na standardni EKG koji je uzet za referencu. Njihovi izveštaji o razlikama su se slagali samo u jednom snimku, što je rezultiralo vrednošću Cohen-ovog kappa koeficijenta slaganja [119] od 0.16 za binarnu klasifikaciju 'da/ne'. Sve uočene razlike između rekonstruisanih i referentnih signala su male i ne ometaju kliničko odlučivanje niti zahtevaju ponovnu primenu standardnog EKG-a radi konačne odluke. Razlike su obuhvatale: manju razliku u osetljivosti za detekciju intraventrikularne smetnje provodnosti desne strane (pri čemu je rekonstruisani snimak pokazao bolje rezultate od standardnog EKG-a), smanjenje P talasa u nekim kanalima (ne u svim), promene u smeru i amplitudi T-talasa u izolovanim kanalima, ograničene razlike u detekciji i prikazu malog Q talasa u specifičnim kanalima, kao i u amplitudi i širini QRS kompleksa. Razlike između rekonstruisanog i standardnog 12-kanalnog EKG-a bile su unutar varijacija koje mogu biti uzrokovane pomeranjem elektroda za nekoliko centimetara, respiratornim varijacijama ili prisustvom povećanog vagalnog tonusa.

4M

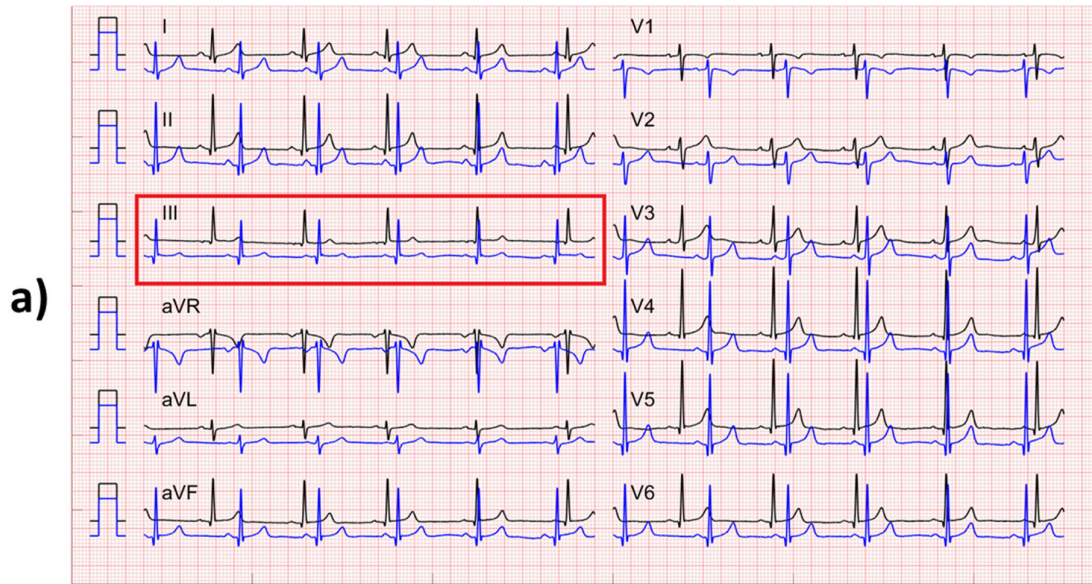


1M

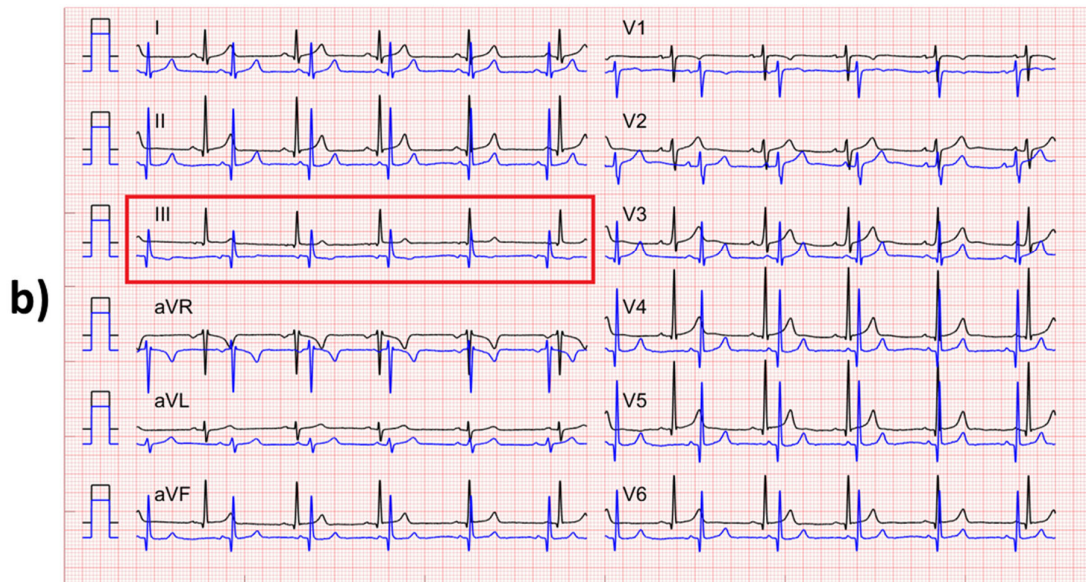


Slika 3.20. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom 3K1M rekonstrukcijom, a dobrom 3K4M rekonstrukcijom P talasa: a) dobra 3K4M rekonstrukcija P talasa; b) loša 3K1M rekonstrukcija sa bifaznim P talasom na aVF i V1 kanalu.

4M



1M



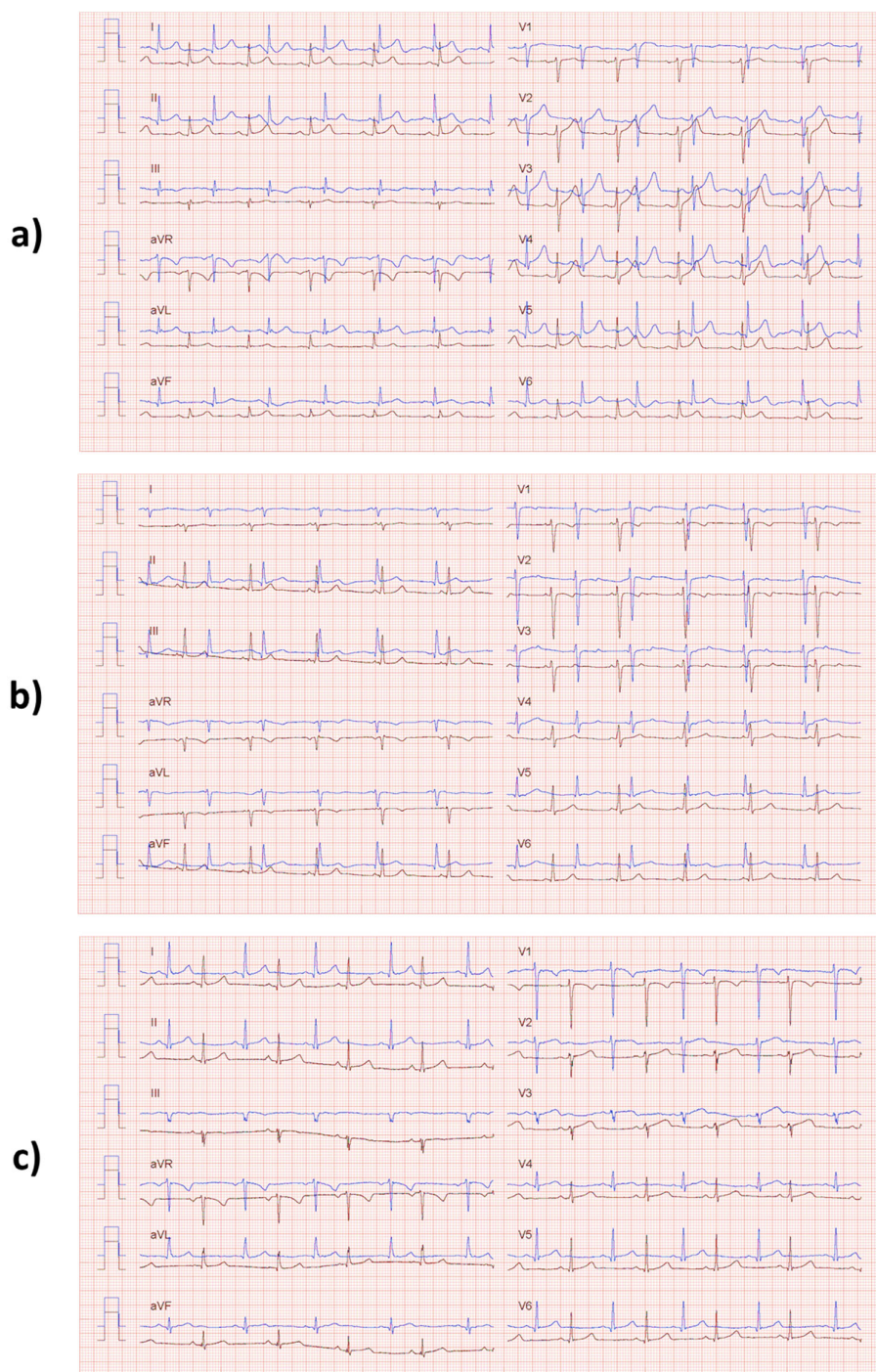
Slika 3.21. Primeri uporednog prikaza rekonstruisanog signala (plavo) i referentnog (crno) sa lošom 3K1M rekonstrukcijom, a dobrom 3K4M rekonstrukcijom T talasa: a) dobra 3K4M rekonstrukcija T talasa; b) loša 3K1M rekonstrukcija sa inverznim T talasom na III kanalu.

Tabela 3.6. REZULTATI UPOREDNOG ČITANJA 4M REKONSTRUISANOG I STANDARDNOG 12-KANALNOG EKG-A OD STRANE ČITAČA EKSPERATA KARDIOLOGA

| Čitač | adekvatno podudaranje | prihvatljivo podudaranje | neadekvatno podudaranje |
|-------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| I | 59 | 5 | 0 |
| II | 60 | 4 | 0 |

Tipičan primer uspešne rekonstrukcije standardnog EKG-a metodom 4M je prikazan na Slici 3.22a. Primeri manje uspešnih rekonstrukcija prikazani su na Slici 3.22b. i 3.22c. Slika 3.22b. pokazuje neuspeh u rekonstrukciji P talasa prisutnih u referentnom snimku. P talasi su uski i niske amplitude u kanalu III i većini prekordijalnih kanala, dok su smanjeni, ali vidljivi u kanalima I, II i aVL. U celini, dijagnostička vrednost za određivanje osnovnog srčanog ritma je sačuvana. Pri tom, vidljivost P talasa u kanalu aVL pruža tačnu informaciju o prisustvu P talasa, što je veoma važno za dijagnozu aritmija koje potiču iz pretkomore. Slika 3.22c. prikazuje neuspeh u rekonstrukciji R zupca QRS kompleksa u kanalu III (prisutni kao mali R zupci na originalnom snimku) i amplitude S talasa u istom kanalu. Generalno, ovo ne izaziva problem u dijagnostičkom odlučivanju zbog prisustva zdravog donjeg zida miokarda na koji ukazuju pozitivni R talasi u odgovarajućim donjim kanalima.

Poređenje rezultata metrika 3K4M metoda i 3K1M metoda rekonstrukcije otvara pitanje o potrebi za pristupom segment po segment koji koristi metoda 3K4M. Poslednja kolona u Tabeli 3.1 pokazuje XCORR vrednosti dobijene korišćenjem 3K1M metode. Obe metode, 3K4M i 3K1M, pokazuju bolje rezultate od EASI metode, osim u kanalima V5 i V6. Razlog leži u poziciji AIMIGo elektroda, koje vernije reprodukuju standardne EKG kanale. Elektrode V5 i V6 se gotovo poklapaju sa EASI elektrodom A, te se stoga ovi kanali bolje rekonstruišu EASI metodom. 3K1M metoda ima nižu XCORR vrednost od 3K4M metode u kritičnim kanalima III, aVL i aVF sto dovodi do rekonstrukcija nižeg kvaliteta, dok njena performansa odgovara 3K4M metodi u ostalim kanalima. Razlika je najuočljivija u Pearson-R koeficijentima za uglove srčane ose na P i T talasima. 3K1M metoda daje 0,16 i 0,50, dok 3K4M metoda daje 0,236 i 0,833, respektivno.



Slika 3.22. Primeri 12-kanalnih EKG signala rekonstruisanih 3K4M metodom (plavo) i referentnih signala (crno): a) dobra saglasnost sa referentnim signalom; b) smanjena amplituda P-talasa u kanalima II, III, aVF, V1-V6; c) loše rekonstruisan R talas QRS kompleksa na kanalu III.

Lošija rekonstrukcija srčane ose od strane 3K1M metode dovodi do povremenih lažnih inverzija T talasa (Slika 3.21b), što može dovesti do lažnih uzbuna za akutni MI [120].

Na osnovu vrednosti za PEARSON-SO iz Tabeli 3.3 može se zaključiti da 4M pristup segment po segment pruža skoro 2 puta bolju rekonstrukciju T talasa. Stoga ima potencijal da pruži kardiolozima sigurnije odluke o upućivanju u bolnicu od 1M i EASI matričnih metoda. Performanse metode u dijagnostički i klinički relevantnoj situaciji biće predmet budućih istraživanja i delimično

će biti ispitana i prikazana u narednom poglavlju 4, gde je metoda 4M rekonstrukcije primenjena na ispitanicima sa indukovanom ishemijskom nastalom prilikom intervencije balonske angiografije.

3.5 Zaključak

U ovom poglavlju teze je obrađen problem rekonstrukcije standardnog EKG-a sa 12 kanala iz EKG-a snimljenog pomoću prenosivog uređaja sa 3 kanala (3K), što je od velikog značaja za pravovremeno prepoznavanje akutnih koronarnih stanja. Predloženi 4M algoritam rekonstrukcije zasniva se na matičnom množenju koje se obavlja segment po segment na P talasu, QRS kompleksu, ST segmentu i T talasu svakog srčanog otkucaja. Kalibracija transformacionih matrica ne zahteva istovremeno snimanje signala kalibracije sa 3 i 12 kanala. Studija na 64 zdrava dobrovoljca pokazala je da predložena 3-kanalna 4M metoda rekonstruiše 12-kanalni EKG i vektor srca sa većom tačnošću od EASI metode u svim segmentima EKG signala osim u niskoamplitudnom ST segmentu. Očekuje se da će ovo ograničenje biti manje izraženo kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda kod kojih postoji elevacija ST segmenta. Za razliku od opšte/populacijske matrice rekonstrukcije, kakvu koristi EASI ili 3K1M metod, predložena metoda sadrži informacije o individualnim karakteristikama svakog pacijenta, čime se smanjuje greška rekonstrukcije. Predstavljeni rezultati dokazuju da jednostavno merenje pomoću prenosivog uređaja sa 3 kanala može pružiti informacije o amplitudi i smeru 3D vektora srca. Puno bežično funkcionisanje 3-kanalnog AIMIGo uređaja i rekonstrukcija u trajanju od 5 sekundi čine uređaj pogodnim za mobilnu samoevaluaciju. Ovi rezultati imaju potencijala da postanu prekretnica u razvoju mobilne EKG tehnologije.

Glavni dalji izazov je validacija 3-kanalne 4M metode na subjektima sa različitim dijagnozama od kliničkog značaja. Primarni cilj je dijagnoza akutnog infarkta miokarda za koju je pokazano da je moguća analizom ST segmenta vektor-kardiografskih signala [26], ali još uvek nije postignuta mobilnom EKG tehnologijom. U sledećem Poglavlju 4 opisano je istraživanje u kojem je metoda 4M rekonstrukcije uspešno primenjena na ispitanicima sa indukovanim infarktom miokarda čime je napravljen važan korak da postizanju ovog cilja.

4 VALIDACIJA METODA 4 MATRICE NA ISPITANICIMA SA INDUKOVANOM ISHEMIJOM³

4.1 Uvod

Prototip mobilnog 3-kanalnog EKG uređaja veličine kreditne kartice AIMIGo [88][108], koji omogućava merenje 3-kanalnog predbolničkog EKG signala u kućnim uslovima i daljinsko prenošenje, zajedno sa metodom 4M rekonstrukcije [108] opisanom u poglavlju 3 ove teze, dobija na značaju u brznoj detekciji ispitanika sa STEMI dijagnozom [10]. 4M metoda rekonstrukcije omogućava rekonstrukciju prenetog 3-kanalnog predbolničkog EKG signala u standardni 12-kanalni EKG signal za čiju su interpretaciju kardiozi specijalizovani.

U ovom poglavlju teze, metod 4M rekonstrukcije biće primenjen i validiran na setu 15-kanalnih EKG signala sa ST promenom dobijenom indukovanom ishemijom tokom perkutarne koronarne intervencije (PCI - percutaneous coronary intervention) na 66 ispitanika. Izmereni 15-kanalni EKG signali simuliraju EKG signale pacijenata sa dijagnozom infarkta miokarda (MI), koji uključuje infarkte sa ST elevacijom (STEMI - ST-segment Elevation Myocardial Infarction) i bez ST elevacije (NSTEMI - Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction), i sadrže simultano izmerene standardne 12-kanalne EKG signale i 3-kanalne EKG signale u AIMIGo konfiguraciji [88].

Glavni cilj istraživanja prikazanog u ovom poglavlju teze je utvrđivanje tačnosti rekonstrukcije 12-kanalnog EKG signala iz 3-kanalnog EKG signala metodom 4M rekonstrukcije kod ljudi sa izazvanim infarktomiokarda. U svrhu validacije metoda 4M rekonstrukcije korišćeni su tehnički i klinički metod validacije.

³Delimično zasnovano na radu:

1. Alexei Shvilkin, Dejan Vukajlović, Boško P. Bojović, Ljupčo R. Hadžievski, Branislav Vajdic, Vladimir A. Atanasoski, **Marjan N. Miletić**, Peter J. Zimetbaum, C. Michael Gibson, Vladan Vukčević, "Coronary Artery Occlusion Detection Using 3-Lead ECG System Suitable for Credit Card-Size Personal Device Integration", JACC: Advances, vol. 2(6), Aug 2023.

Tehnički metod validacije je rađen u cilju utvrđivanja kvaliteta rekonstrukcije signala i on uključuje poređenje rekonstruisanih i direktno merenih standardnih 12-kanalnih EKG signala korišćenjem morfoloških metrika grešaka i metrika srčanih uglova kao u prethodnom poglavlju 3.

Kliničku metod validacije je rađen u cilju utvrđivanja dijagnostičke vrednosti rekonstrukcije signala i on uključuje poređenje markera dobijenih sa rekonstruisanih i standardnih 12-kanalnih signala na osnovu simuliranog čitanja od strane kardiologa i automatski generisanih ST markera. Sami rezultati kliničkog metoda validacije su izraženi preko parametara površine ispod krivih operativnih karakteristika prijemnika (AUC - area under curve), senzitivnosti (SEN- sensitivity), specifičnost (SPE - specificity) i tačnosti (ACC – accuracy) dobijenih u odnosu na zlatni standard. Zlatni standard je standard balona, pošto je infarkt miokarda indukovao PCI metodom. Pritom su posmatrana 2 slučaja: određivanje markera na osnovu jednog trenutno dostupnog signala (apsolutni pristup) i na osnovu razlike 2 signala, trenutno dostupnog i signala snimljenog pre simptoma infarkta (diferencijalni pristup). Apsolutni pristup je relevantan za trenutni klinički standard, dok će diferencijalni pristup biti relevantan u budućnosti kada će biti široko dostupni 3-kanalni mobilni EKG uređaji, te i mogućnost lakog snimanja i čuvanja signala snimljenih pre simptoma infarkta miokarda.

U ovom poglavlju teze biće opisan set izmerenih 15-kanalnih EKG signala indukovanih ishemija dobijenih PCI intervencijom, formirani novi set na kome se primenjuje 4M metoda rekonstrukcije, kao i procena kvaliteta rekonstrukcije pomoću metrika performansi koji se sastoje od morfoloških metrika grešaka i metrika srčanih uglova (tehnička metoda validacije) i ishemijskih ST markera (klinička metoda validacije) [26]. U svetlu rezultata diskutovaće se primene i izvesti zaključak o korisnosti 3-kanalnog mobilnog EKG-a u pravovremenoj detekciji akutnog infarkta miokarda.

4.2 Metod

4M metod rekonstrukcije koji se primenjuje na ispitanicima sa indukovanom ishemijom je opisan u podpoglavlju 3.2. On uključuje procedure predobrade, kalibracije 4 matrice i rekonstrukcije 12-kanalnog EKG signala. Validacija 4M metoda na ispitanicima sa indukovanom ishemijom uključuje kliničku studiju u kojoj su izmereni 15-kanalni EKG signali u trajanju od 10 sekundi tokom procedure PCI u sali za kateterizaciju. Da bi se metod 4M rekonstrukcije primenio na izmerenoj bazi EKG snimaka mora se formirati kalibracioni i test set EKG snimaka. Kalibracioni i test set sadrže odgovarajuće 3-kanalne i 12-kanalne EKG signale, repsektivno, koji su podskup izmerenog 15-kanalnog EKG seta. Pri tom 3-kanalni EKG snimci odgovaraju izmerenim 3-kanalnim snimcima iz položaja elektroda AIMiGo uređaja, dok 12-kanalni EKG snimci odgovaraju standardnom 12-kanalnom EKG merenju.

4.2.1 Protokol studije i opis baze

4.2.1.1 Karakteristike ispitanika

Klinička studija je sprovedena u Univerzitetskom kliničkom centru Srbije (UKCS) i odobrena je od strane Etičkog komiteta za klinička istraživanja date institucije. Svi učesnici studije su potpisali pismenu saglasnost.

U istraživanje je bilo uključeno 66 pacijenata, prosečne starosti 55 ± 9 godina (79% muškaraca), sa angiografski potvrđenom koronarnom bolešću arterija (stenoza koronarne arterije $>70\%$ prečnika) pogodnom za perkutarnu koronarnu intervenciju (PCI). Kriterijumi isključivanja iz studije bili su ugrađen pejsmejker ili implantabilni kardioverter defibrilator, STEMI u poslednjih 7 dana, blok leve grane, alergijska reakcija na elektrode za kožu ili drugi uslovi koji sprečavaju završetak studijskog protokola.

4.2.1.2 Protokol merenja, instrumentacija i merenja

Sva merenja su izvedena tokom planirane PCI procedure prema standardnom protokolu UKCS. Kao model ishemije miokarda koristi se privremena okluzija koronarne arterije balon kateterom kao deo PCI procedure sa ciljnim trajanjem od 90 sekundi. Trajanje okluzije je skraćeno na maksimalno 60 sekundi, ako su pacijenti razvili jake bolove u grudima, hemodinamčku nestabilnost ili ventrikularne aritmije. Kada su inflacije rađene na više lokacija, dozvoljeno je dovoljno vremena između inflacija kako bi se EKG vratio na osnovni nivo prema vizuelnoj analizi u realnom vremenu. Svi pacijenti su bili hemodinamički stabilni i bez bolova u grudima pre kateterizacije. Pacijentima su se vršile jedna ili više PCI procedura koje odgovaraju različitim koronarnim arterijama (LAD, LCX, RCA) i položajima u njima - proximal (početak), medial (sredina) i distal (kraj).

U merenjima je korišćen digitalni 15-kanalni EKG uređaj sa frekvencijom odabiranja od 500 Hz, koji simultano meri standardni 12-kanalni EKG i dodatni 3-kanalni EKG signal. Dodatne 4 elektrode, sa kojima se mere dodatna 3 EKG kanala, se nalaze na pozicijama koje odgovaraju položajima prototipa mobilnog 3-kanalnog AIMIGo uređaja (Slika 3.8c), sa jedinom razlikom kod prvog lateralnog kanala. Zbog ograničenja položaja tokom PCI procedure, elektrode na prstima, koje odgovaraju prvom lateralnom kanalu AIMIGo uređaja, premeštene su na ramena. Pošto su električni potencijali izmereni u ovom položaju elektroda ekvivalentni klasičnom položaju elektroda na zglobovima ruku, i oni daju kanal I [121]. Tokom svih snimanja su korišćene samolepljive radiolucentne (elektrode otporne na rendgenske zrake) gel elektrode od proizvođača Quinton (Quinton, Bothell, WA). U daljem tekstu termin 3-kanalni EKG snimak odnosi se na ovako izmeren EKG, a 12-kanalni na EKG dobijen merenjem standardnom konfiguracijom elektroda.

Protokol merenja obuhvata merenje 3 podskupa 15-kanalnih EKG signala trajanja od 10 sekundi po svakom pacijentu:

- Osnovni podset signala – obuhvata signale snimljene na pacijentima u prostoru za pripremu u kateterizacionoj sali pre prve PCI procedure i pre postavljanja katetera u arteriju.
- Preinflacioni podset – signali snimljeni na pacijentima na angiografskom stolu nakon postavljanja katetera, a pre inflacije balona (koronarna arterija otvorena).
- Inflacioni podset - signali snimljeni na pacijentima tokom same PCI procedure na kraju 90-sekundne inflacije balona (koronarna arterija začepljena).

Kod snimaka u osnovnom i preinflacionom podsetu signala se ne očekuje promena na ST segmentu, jer nije došlo do okluzije (začepjenja) arterije. Stoga se ovi signali mogu smatrati referentnim signalima u osnovnom stanju pacijenta. Do okluzije dolazi inflacijom (naduvavanjem) balona, te se od snimaka u inflacionom podsetu signala očekuje da imaju ST promenu, elevaciju ili depresiju.

Broj snimaka u osnovnom podsetu i preinflacionom podsetu je identičan, iznosi 66 i odgovara ukupnom broju pacijenata. Broj snimaka u inflacionom podsetu je 120 i ima ih više od broja pacijenata pošto je kod svakog pacijenta urađena PCI procedura na jednoj ili više koronarnih arterija i položaja u koronarnim arterijama. Statistika intervencija po arteriji i položaju je data u Tabeli 4.1.

Tabela 4.1. STRUKTURA KORONARNIH ARTERIJA (LAD, LCX, RCA) I POLOŽAJA U KORONARNIM ARTERIJAMA (PROXIMAL, MEDIAL, DISTAL) U KOJIMA JE RAĐENA PCI PROCEDURA I SREDNJE VREME TRAJANJA OKLUZIJE KORONARNIH ARTERIJA.

| | LAD | LCx | RCA |
|--|------------|------------|------------|
| Ukupan broj | 48 (40%) | 31 (26%) | 41 (34%) |
| Proximal | 19 (16%) | 10 (8%) | 19 (16%) |
| Medial | 22 (18%) | 14 (12%) | 15 (13%) |
| Distal | 7 (6%) | 7 (6%) | 7 (6%) |
| Srednje vreme trajanje okluzije [s] | 95 | 94 | 91 |

4.2.2 Formiranje setova podataka

Baza 15-kanalnih EKG signala dobijena iz merne studije je modifikovana da bi na njoj mogla da se primeni metoda 4M rekonstrukcije na 3-kvaziortogonalna kanala (3K4M). Modifikovana baza signala se sastoji iz kalibracionog, test i referentnog seta EKG signala

Kalibracioni test set EKG signala sastoji od 66 parova 3-kanalnih i standardnih 12-kanalnih EKG snimaka, trajanja od 10 sekundi, koji odgovaraju svakom od 66 pacijenata koji su učestvovali u studiji. Da bi se ostvario uslov nesimulatnih kalibracionih merenja mobilnim 3-kanalnim i standardnim 12-kanalnim EKG-om, objašnjen u poglavlju 3.2.2, kalibracioni, set je formiran od 3-kanalnih snimaka iz osnovnog podseta i 12-kanalnih snimaka iz preinflationog podseta.

Test set EKG signala (PCI 186 set) sadrži ukupno 186 3-kanalnih EKG signala. On se sastoji od preinflationog podseta (Preinflationi 66 set) i inflationog podseta (Inflacioni 120 set). Preinflationi test podset se sastoji iz 66 3-kanalnih EKG signala, koji odgovaraju svakom od 66 pacijenata. Inflationi test podset se sastoji od 120 3-kanalnih EKG signala, pri čemu svakom od pacijenata odgovara jedan ili više snimaka u zavisnosti od toga na koliko arterija je rađena PCI procedura.

Referentni set EKG signala se sastoji od 186 standardnih 12-kanalnih EKG signala koji predstavljaju 12-kanalne EKG snimke datog pacijenta iz preinflationog i inflationog seta. Referentni set se analogno test setu deli na dva podseta – preinflationi i inflacioni.

Svi EKG signali iz kalibracionog, test i referentnog seta prolaze predobradu opisanu u podpoglavlju 3.2.1. Zatim signali iz kalibracionog seta prolaze proces 4M kalibracije, opisan u podpoglavlju 3.2.2, nakon koga se dobijaju po 4 transformacione matrice (T_P , T_{QRS} , T_{ST} i T_T) za svakog od 66 pacijenata. Ove matrice se zatim koriste za rekonstrukciju 12-kanalnih EKG signala iz test seta metodom 4M rekonstrukcije koji je opisan u podpoglavlju 3.2.3. Na kraju se dobijeni medijan signali srčanih otkucaja 12-kanalnih rekonstrukcija test seta i standardnih 12-kanalnih EKG signala iz referentnog seta porede računanjem metrika performansi koji su opisani u narednom podpoglavlju 4.2.3.

4.2.3 Metrike performansi

Metrike performansi predstavljaju kvantitavne mere validacije primenjene metode 4M rekonstrukcije na formiranim setovima podataka opisanom u prethodnom podpoglavlju. Sve metrike performansi se računaju na medijan signalima srčanih otkucaja rekonstruisanih 12-kanalnih EKG signala iz test seta i standardnih 12-kanalnih EKG signala iz referentnog seta.

Metrike performansi su računane za tehnički i klinički metod validacije. Tehnički metod validacije uključuje metrike zasnovane na morfologiji signala i uglovima srčanih osa, koje su detaljno opisane u podpoglavlju 3.3.2.1 i kratko ponovljene u potpoglavlju 4.2.3.1, dok klinički metod validacije uključuje metrike zasnovane na markerima simuliranih čitanja kardiologa i ishemijskim ST markerima [26], koje su ovde uvedene i koje će biti detaljno opisane u potpoglavlju 4.2.3.2.

4.2.3.1 Metrike tehničkog metoda validacije

Metrike tehničkog metoda validacije obuhvataju morfološke metrike rekonstrukcije i metrike uglova srčanih osa po talasima (P talas, R talas i T talas). Morfološke metrike čine: kroskorelacija (XCORR) signala, amplitudske metrike po svim segmentima signala (maksimalne amplitude P talasa, QRS kompleksa, ST segmenta i T talasa), koren srednje kvadratne greške (RMSE) i polariteti talasa po talasima signala (P talas, R talas i T talas). Sve prethodno navedene morfološke metrike se računaju za svaki kanal ponaosob, dok se metrike uglova srčanih osa računaju integralno za ceo signal.

Za amplitudske metrike i metrike uglova srčanih osa se računaju globalne mere na celom setu: srednja vrednost i standardna devijacija razlike vrednosti između rekonstrukcija i referentnih signala (SRVRraz i SDraz - amplitude, SRVRraz-SO i SDraz-SO – srčane ose) i Pearson-R korelacioni

koeficijenti (PERSON-amplitude, PEARSON-SO –srčane ose). Takođe su prikazani za svaku od metrika Pearson-R uporedni plotovi i Bland-Altman plotovi.

Sve prethodno navedene metrike su računane i grafički prikazane za 3 seta: ceo set od 186 rekonstrukcija (PCI 186 set), preinflacioni podset rekonstrukcija (Preinflacioni 66 set) i inflacioni podset rekonstrukcija (Inflacioni 120 set).

4.2.3.2 Metrike kliničkog metoda validacije

Metrike kliničkog metoda validacije obuhvataju validaciju rekonstrukcija preko markera simuliranog čitanja kardiologa i ishemijskih ST markera. Sama validacija markera je rađena poređenjem performansi po kriterijumu binarne klasifikacije (odvajanja) indukovanih ST ishemijskih (mera ACS dijagnoze), na rekonstrukcijama i referentnim snimcima. Kao zlatni standard za odvajanje je uzet balonski zlatni standard, tj. inflacioni podset rekonstrukcija i referentnih snimaka je uzet kao pozitivna grupa po kriterijumu ST promene (MI sa ST promenom), dok je preinflacioni podset rekonstrukcija i referentnih snimaka uzet kao mera negativne grupe po pitanju ST promene.

Markeri simuliranog čitanja kardiologa predstavljaju automatski izračunate markere koji su zasnovani na zvaničnom uputstvu za kardiologe za detekciju infarkta miokarda (MI) Thygesen K i Alpert JS et al. [122].

Svi markeri, ishemijski ST markeri i markeri simuliranog čitanja kardiologa, po načinu računanja su podeljeni na markere računane po apsolutnom pristupu i markere računane po diferencijalnom pristupu.

Markeri računati po apsolutnom pristupu su računati na jednom snimku bilo na rekonstrukciji test PCI 186 seta ili na odgovarajućem referentnom snimku.

Markeri računati po diferencijalnom principu uzimaju u obzir pored test snimka i prethodni osnovni snimak (stari snimak), koji je izmeren pre indukovane ST promene, i računaju se kao vrednost markera na diferencijalnom signalu (signal razlike test snimka i osnovnog snimka) ili kao razlika vrednosti markera računatog na test snimku i osnovnom snimku. Osnovni snimak standardnog 12-kanalnog referentnog snimka je odgovarajući medijan srčani otkucaj standardnog 12-kanalnog snimka iz osnovnog seta. Analogno, osnovni snimak kod rekonstruisanih 12-kanalnih EKG test signala je signal medijan srčanog otkucaja rekonstrukcije dobijen iz 3-kanalnog EKG signala osnovnog podseta primenom metode 4M rekonstrukcije.

Računati su sledeći apsolutni markeri:

- 1) apsolutni ishemijski ST marker rekonstrukcije (ST aps rec)
- 2) apsolutni ishemijski ST marker referentnog snimka (ST aps ref)
- 3) apsolutni marker simuliranog čitanja kardiologa rekonstrukcije (SimDoc aps rec)
- 4) apsolutni marker simuliranog čitanja kardiologa referentnog snimka (SimDoc aps ref).

Analogno su računati i sledeći diferencijalni markeri:

- 1) diferencijalni ishemijski ST marker rekonstrukcije (ST diff rec)
- 2) diferencijalni ishemijski ST marker referentnog snimka (ST diff ref)
- 3) diferencijalni marker simuliranog čitanja kardiologa rekonstrukcije (SimDoc diff rec)
- 4) diferencijalni marker simuliranog čitanja kardiologa referentnog snimka (SimDoc diff ref).

Važno je napomeniti da samo uputstvo za kardiologe za detekciju MI (STEMI + NSTEMI) Thygesen K i Alpert JS et al. [122] definiše standardni (apsolutni) pristup i uvodi diferencijalni pristup, ukoliko je poznat prethodni (stari) snimak koji je izmeren ranije. Po samom priručniku izračunati su markeri SimDoc aps rec, SimDoc aps ref, SimDoc diff rec i SimDoc diff ref [26]. U realnim kliničkim uslovima kardiolozi najčešće imaju pristup jednom standardnom 12-kanalnom EKG signalu (referentni EKG snimak) i nemaju stari signal za poređenje, pa na datom snimku detektuju da li ima ST promene (MI dijagnoza), što u trenutnoj situaciji pridaje veći značaj markeru SimDoc aps ref.

Svi ishemijski ST markeri su izračunati na vektorkardiografskim X, Y i Z Frankovim kanalima, koji se dobijaju primenom Kors-ove transformacione matrice na standardnih 12 EKG kanala [123], bilo rekonstruisanih ili referentnih.

ST aps rec marker i ST aps ref se računaju kao srednja vrednost intenziteta srčanog vektora u ST intervalu - [J+10ms, J + Ts] – na rekonstrukcijama i referentnim snimcima, respektivno. Ts predstavlja korekciju ST intervala po srčanom ritmu koja je računata po formuli linearne korekcije [124] i data je izrazom:

$$T_s = 60ms - 0.02925ms \cdot (1 - RR_{med}/60ms) \quad (4.1)$$

gde je RR_{med} medijan vrednost RR intervala na snimku data u milisekundama. Ts ima vrednost od 60ms za srčani ritam od 60 otkucaja u minuti (bpm), a smanjuje se ili povećava u zavisnosti od toga da li je srčani ritam sporiji ili brži od prethodno pomenutog praga.

ST dif rec marker se računa kao intenzitet razlike srčanog vektora u ST intervalu - [J+10ms, J + Ts] – između rekonstrukcije test signala i rekonstrukcije osnovnog signala. Pritom se intenzitet srčanog vektora u svakom odbirku računa kao:

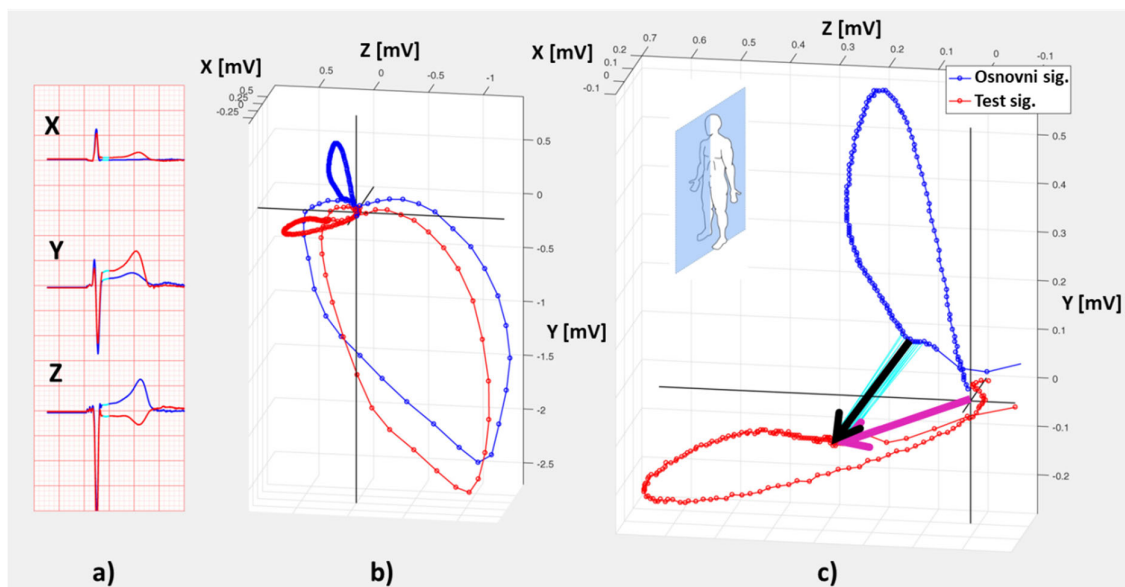
$$I_k = \sqrt{X_k^2 + Y_k^2 + Z_k^2} \quad (4.2)$$

gde je:

I_k - intenzitet vektora u k-tom odbirku

(X_k, Y_k, Z_k) – amplitude signala u k-tom odbirku Frank-ovih X, Y i Z kanala.

ST dif ref marker se računa analogno prethodnom markeru, s tim što se računa kao intenzitet razlike srčanog vektora između referentnog signala i osnovnog 12-kanalnog signala.



Slika 4.1. Ilustrativni prikaz računanja ishemijskih ST markera: a) prikaz medijan snimaka srčanih otkucaja test snimka (crveno) i osnovnog snimka (plavo) na Frankovim X, Y i Z kanalima, gde je svetlo plavom bojom označen ST segment na sva 3 kanala oba signala; b) prikaz u 3D prostoru QRS-T petlje osnovnog snimka (plavo) i test snimka (crveno) sa pogledom u sagitalnoj ravni; c) prikazan ST segmenta sa T petljom osnovnog (plavo) i test signala (crveno), gde svetlo plave strelice predstavljaju razliku ST segmenta između oba signala, crna strelica vrednost markera ST diff, a ljubičasta strelica vrednost markera ST aps.

Na Slici 4.1 je ilustrovano kako se računaju marker ST aps i ST diff. Na Slici 4.1a su prikazani medijan snimci srčanih otkucaja test snimka (crveno) i osnovnog snimka (plavo) na Frankovim X, Y i Z kanalima, gde je svetlo plavom bojom označen ST segment na sva 3 kanala oba signala. Na Slici

4.1b su prikazane QRS-T petlje osnovnog snimka (plavo) i test snimka (crveno) u 3D-prostoru sa pogledom u sagitalnoj ravni. Na Slici 4.1c su prikazani ST segmenti sa T petljom osnovnog (plavo) i test signala (crveno), gde svetlo plave linije predstavljaju razlike ST segmenta u svakom od odbiraka ovih signala, crna strelica vrednost markera ST diff, a ljubičasta strelica vrednost markera ST aps.

Performanse svih ishemijskih ST markera (ST aps rec, ST aps ref, ST diff rec, ST dif ref) su iskazane preko krivih operativnih karakteristika prijemnika (ROC - receiver operating characteristic curve) i parametra površine ispod ROC krivih (AUC – area under the curve). Takođe za ROC krivu je prikazan optimalni prag po kriterijumu najvećeg zbira senzitivnosti (SEN) i specifičnosti (SPE) u levom gornjem uglu (SEN=1,1-SPE=0), za koji su prikazani senzitivnost, specifičnost i tačnost (ACC – accuracy) [125][126][127][128], koja se za optimalni prag naziva optimalna ACC. Performanse markera simuliranih čitanja kardiologa (SimDoc aps rec, SimDoc aps ref, SimDoc dif rec, SimDoc dif ref) su izražene preko vrednosti SEN, SPE i ACC.

Senzitivnost (SEN), specifičnost (SPE) i tačnosti (ACC) se računaju prema relacijama.

$$\begin{aligned} \text{SEN} &= \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \\ \text{SPE} &= \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} \end{aligned} \quad (4.3)$$

$$\text{ACC} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{FN} + \text{TN} + \text{FP}}$$

gde su:

TP (true positive) – stvarno pozitivni, broj pozitivnih slučajeva po balonskom zlatnom standardu koje je marker proglasio za pozitivne

FN (false negative) – lažno negativni, broj pozitivnih slučajeva po balonskom zlatnom standardu koje je marker proglasio za negativne

TN (true negative) – stvarno negativni, broj negativnih slučajeva po balonskom zlatnom standardu koje je marker proglasio za negativne

FP (false positive) - lažno pozitivni, broj negativnih slučajeva po balonskom zlatnom standardu koje je marker proglasio za pozitivne.

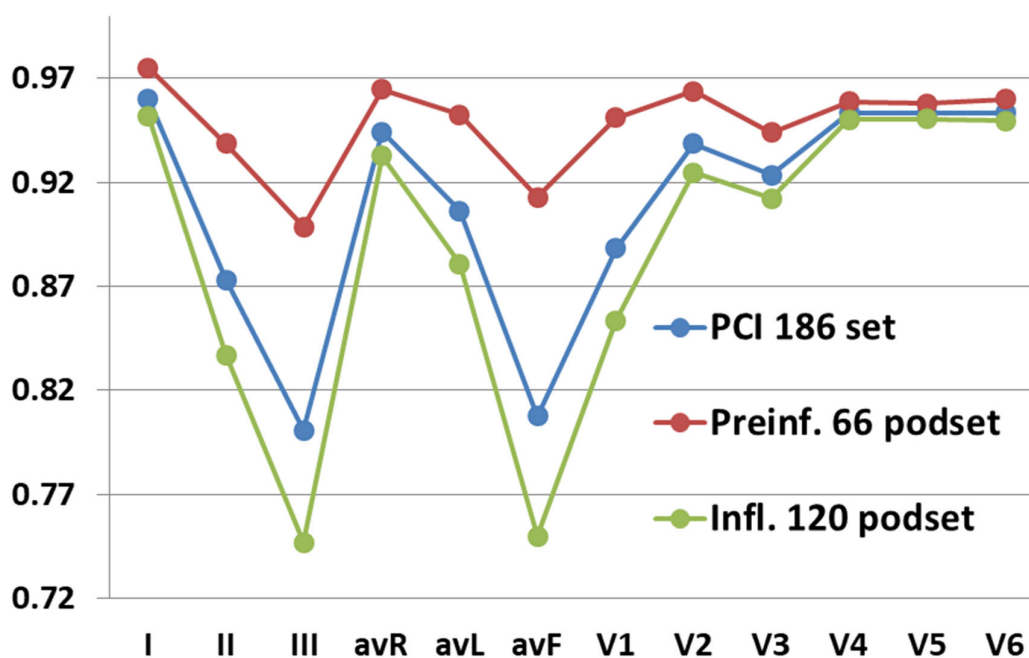
4.3. Rezultati i diskusija

4.3.1 Tehnička validacija rekonstruisanih signala

XCORR vrednosti za PCI 186 test set, preinflacioni 66 test podset i inflacioni 66 test podset dobijene primenom 3K4M metode su prikazane u Tabeli 4.2 i na Slici 4.2. U Tabeli 4.2 su dodate i odgovarajuće vrednosti primenjene 3K4M i EASI metode na 64 setu zdravih ispitanika prikazane u Poglavlju 3.

Tabela 4.2. XCORR VREDNOSTI ZA SVAKI KANAL DOBIJENE PRIMENOM METODE 3K4M NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONI 66 PODSETU I INFLACIONI 120 PODSETU, SA DODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA.

| | 4M PCI 186 set | 4M Preinf. 66 podset | 4M Infl. 120 podset | 4M 64set zdravi | EASI 64set zdravi |
|-------------------------|----------------|----------------------|---------------------|-----------------|-------------------|
| I | 0.960 | 0.975 | 0.952 | 0.974 | 0.965 |
| II | 0.873 | 0.939 | 0.837 | 0.964 | 0.880 |
| III | 0.801 | 0.899 | 0.747 | 0.897 | 0.747 |
| avR | 0.944 | 0.965 | 0.933 | 0.973 | 0.955 |
| avL | 0.906 | 0.953 | 0.881 | 0.912 | 0.558 |
| avF | 0.808 | 0.913 | 0.750 | 0.939 | 0.820 |
| V1 | 0.888 | 0.951 | 0.853 | 0.966 | 0.785 |
| V2 | 0.939 | 0.964 | 0.925 | 0.975 | 0.867 |
| V3 | 0.924 | 0.944 | 0.912 | 0.976 | 0.876 |
| V4 | 0.953 | 0.959 | 0.950 | 0.964 | 0.940 |
| V5 | 0.953 | 0.958 | 0.951 | 0.966 | 0.981 |
| V6 | 0.953 | 0.960 | 0.950 | 0.968 | 0.985 |
| Srednja vrednost | 0.909 | 0.948 | 0.887 | 0.956 | 0.863 |



Slika 4.2. Maksimalne vrednosti XCORR za sve kanale dobijene primenom 3K4M metode na PCI 186 setu (plava linija), preinflationom 66 podsetu (crvena linija) i inflacionu 120 podsetu (zelena linija).

Vrednosti XCORR za sve kanale na preinflationom 66 podsetu ($XCORR_{66pi,3K4M}$) su značajno veći nego na inflacionom podsetu ($XCORR_{120i,3K4M}$) i to naročito za kanale III (0.75 naspram 0.90) i avF (0.75 naspram 0.91). Jedini izuzetak su kanali V4, V5 i V6 gde su vrednosti u istom rangu (oko 0.95). Srednja vrednost $XCORR_{66pi,3K4M}$ je za 5% veća (0.95) nego srednja vrednost $XCORR_{120i,3K4M}$ (0.95%). Ovo se može objasniti neznatnim povećanjem nedipolnog sadržaja u izmerenim 3-kanalnim inflacionom snimcima, zbog promene električne raspodele naelektrisanja u samom srcu i samim tim

promene srčanog vektora prilikom inflacije balona. Nedipolni sadržaj se ne može rekonstruirati linearnim metodom 3K4M.

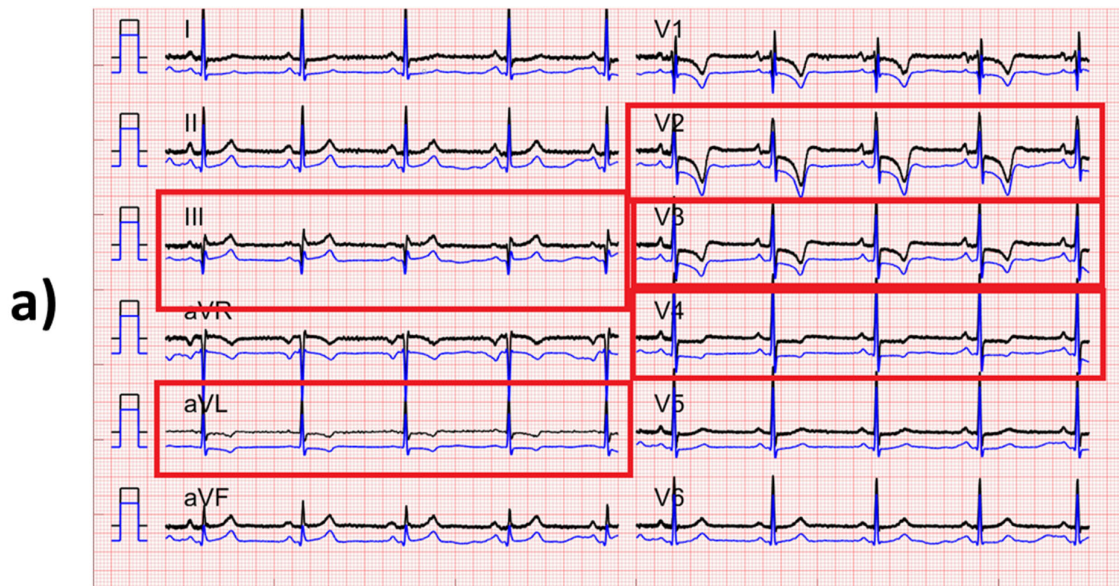
Ako se prethodni rezultati uporede sa vrednostima XCORR na 64 zdrava ispitanika sa primenjenom 3K4M metodom ($XCORR_{64z,3K4M}$) i EASI metodom ($XCORR_{64z,EASI}$) može se videti da vrednosti koincidiraju i imaju isti trend ponašanja sa $XCORR_{66pi,3K4M}$ na svim kanalima (srednja vrednost XCORR 0.96 naspram 0.95). Prethodno se može objasniti sličnošću 2 seta na koji je primenjena metoda 3K4M rekonstrukcije, jer oba seta praktično sadrže EKG snimke ispitanika bez ST promene. Vrednosti $XCORR_{120i,3K4M}$ za sve kanale su nešto lošiji od $XCORR_{64z,EASI}$ (srednja vrednost XCORR od 0.89 naspram 0.86). Prepostavljamo da je ovo zbog prethodno pomenutog povećanja nedipolnog sadržaja u izmerenim inflacionim 3-kanalnim snimcima koji utiču na vrednosti XCORR.

Zbirni PCI 186 set, koji obuhvata uniju preinflacionog seta i inflacionog seta, ima vrednosti XCORR ($XCORR_{186pci,3K4M}$) koje koincidiraju i isti trend ponašanja sa $XCORR_{120i,3K4M}$ na svim kanalima i nešto veće vrednosti po svakom kanalu (srednja vrednost XCORR od 0.91 naspram 0.89). To se može objasniti dosta većim brojem inflacija (120) u PCI 186 setu nego preinflacija (66).

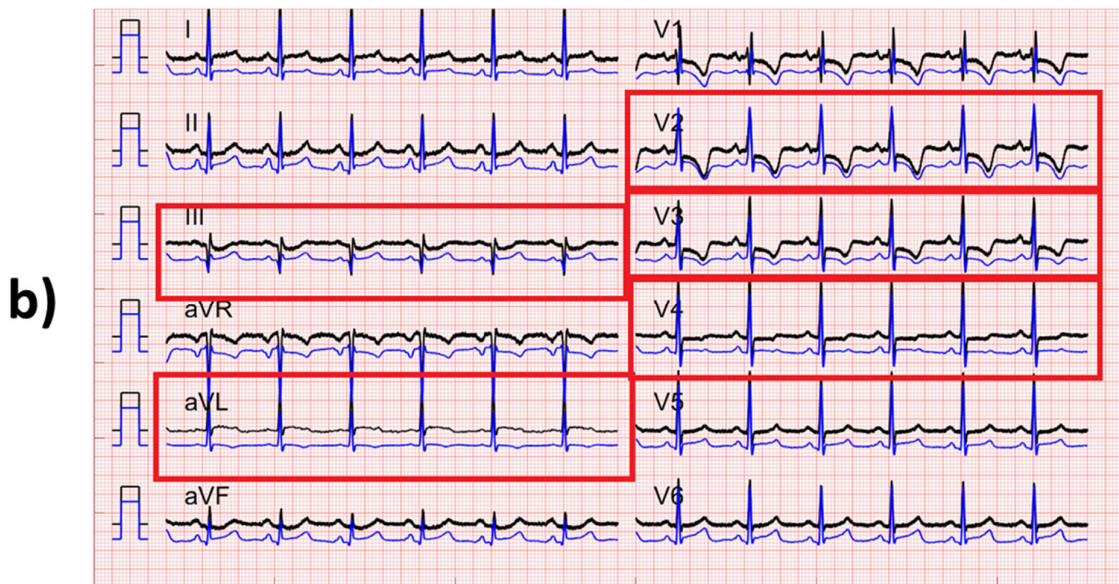
Na Slici 4.3 su prikazani primeri uporednog prikaza referentnog snimka (crno) i snimka rekonstrukcije (plavo) metodom 3K4M za istog pacijenta, gde je rekonstrukcija dobra kod preinflacionog snimka (Slika 4.3a) i loša kod inflacionog snimka na kanalima: aVF i aVL (invertovan T talas), V2, V3 i V4 (nije rekonstruisana ST depresija) koji su uokvireni crvenim pravougaonikom (Slika 4.3b). Razlog loših rekonstrukcija na prethodno pomenutim kanalima je povećani nedipolni sadržaj na izmerenom 3-kanalnom snimku, koji za posledicu ima nepostojanje ST depresija na svakom od 3 izmerena kanala. Takođe nedipolni sadržaj dovodi i do inverzije T talasa na izmerena 3 kanala. Prilikom 3K4M rekonstrukcije te greške se prenose na same rekonstruisane kanale.

Na Slici 4.4 su prikazani primeri uporednog prikaza referentnog snimka (crno) i snimka rekonstrukcije (plavo) metodom 3K4M gde su rekonstrukcija dobra na svim kanalima i na preinflacionom snimku (Slika 4.4a) i na inflacionom snimku (Slika 4.4b).

Preinflacija

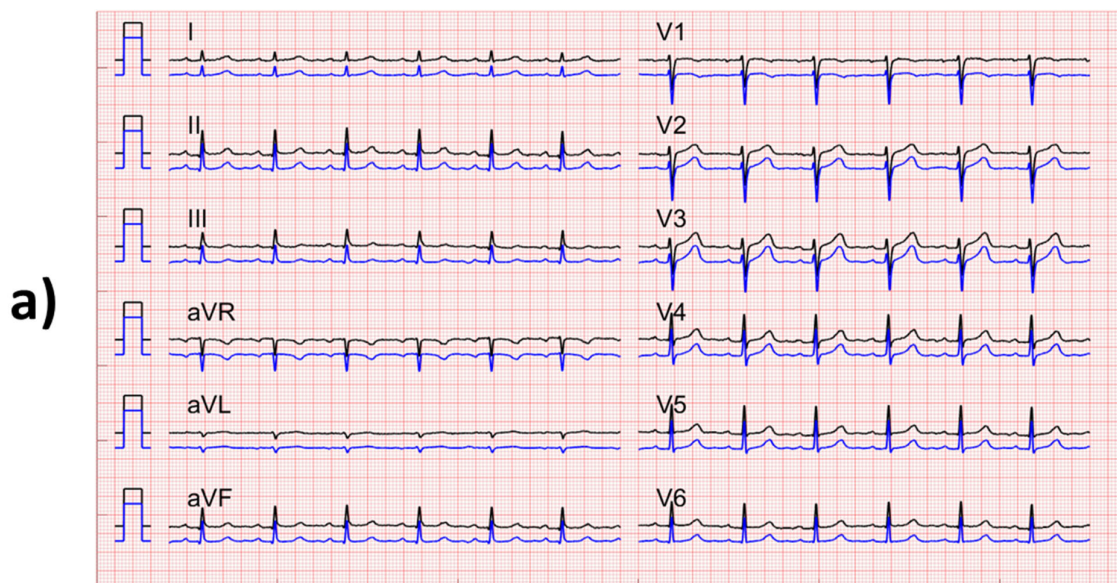


Inflacija

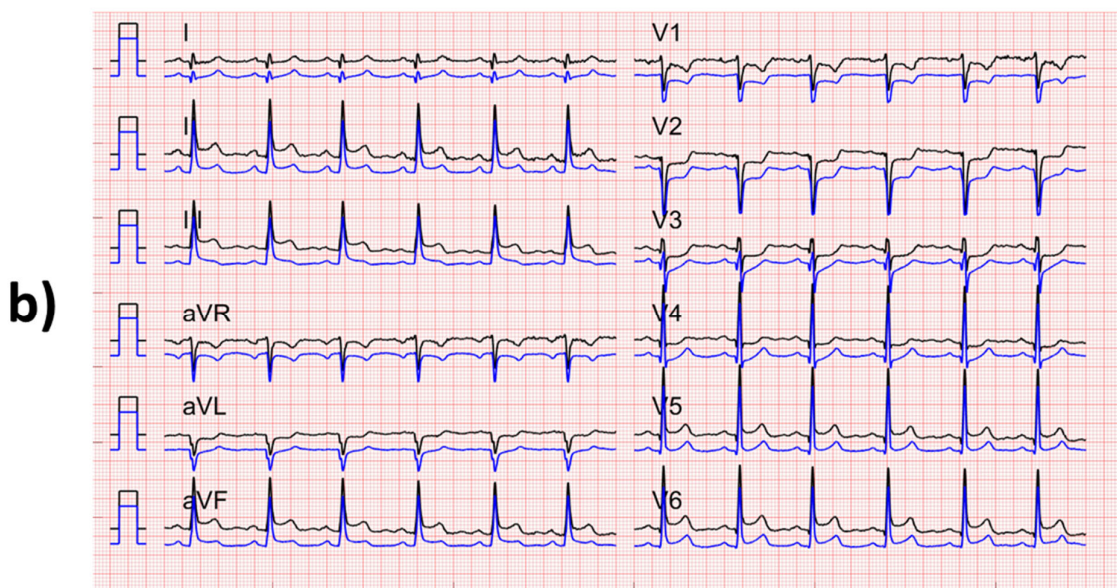


Slika 4.3. Primeri uporednog prikaza referentnog snimka (crno) i snimka rekonstrukcije (plavo) metodom 3K4M za istog pacijenta: a) preinflacioni snimak kod kog su rekonstrukcije dobre na svim kanalima; b) inflacioni snimak kod kog su rekonstrukcije loše na kanalima (obeleženi crvenim pravougaonikom): aVF i aVL (invertovan T talas), V2, V3 i V4 (nije rekonstruisana ST depresija)

Preinflacija



Inflacija



Slika 4.4. Primeri uporednog prikaza referentnog snimka (crno) i snimka rekonstrukcije (plavo) metodom 3K4M : a) preinflacioni snimak sa dobrim rekonstrukcijama svih kanala; b) inflacioni snimak sa dobrim rekonstrukcijama svih kanala.

Uporedni rezultati za srednje vrednosti razlika (SRVR_{raz.}), standardne devijacije razlika (SD_{raz}) i Pearson-R korelacione koeficijente (PEARSON) izračunate za amplitude ključnih segmenata za 3K4M metodu primenjenu na PCI 186 setu, preinflacionom 66 podsetu i inflacionom 120 podsetu su date u Tabeli 4.3. U Tabeli 4.3 su dodate i odgovarajuće vrednosti primenjene 3K4M i EASI metode na 64 setu zdravih ispitanika prikazane u Poglavlju 3. Odgovarajući Bland-Altman plotovi su prikazani na Slici 4.5, a Pearson-R uporedni plotovi na Slici 4.6.

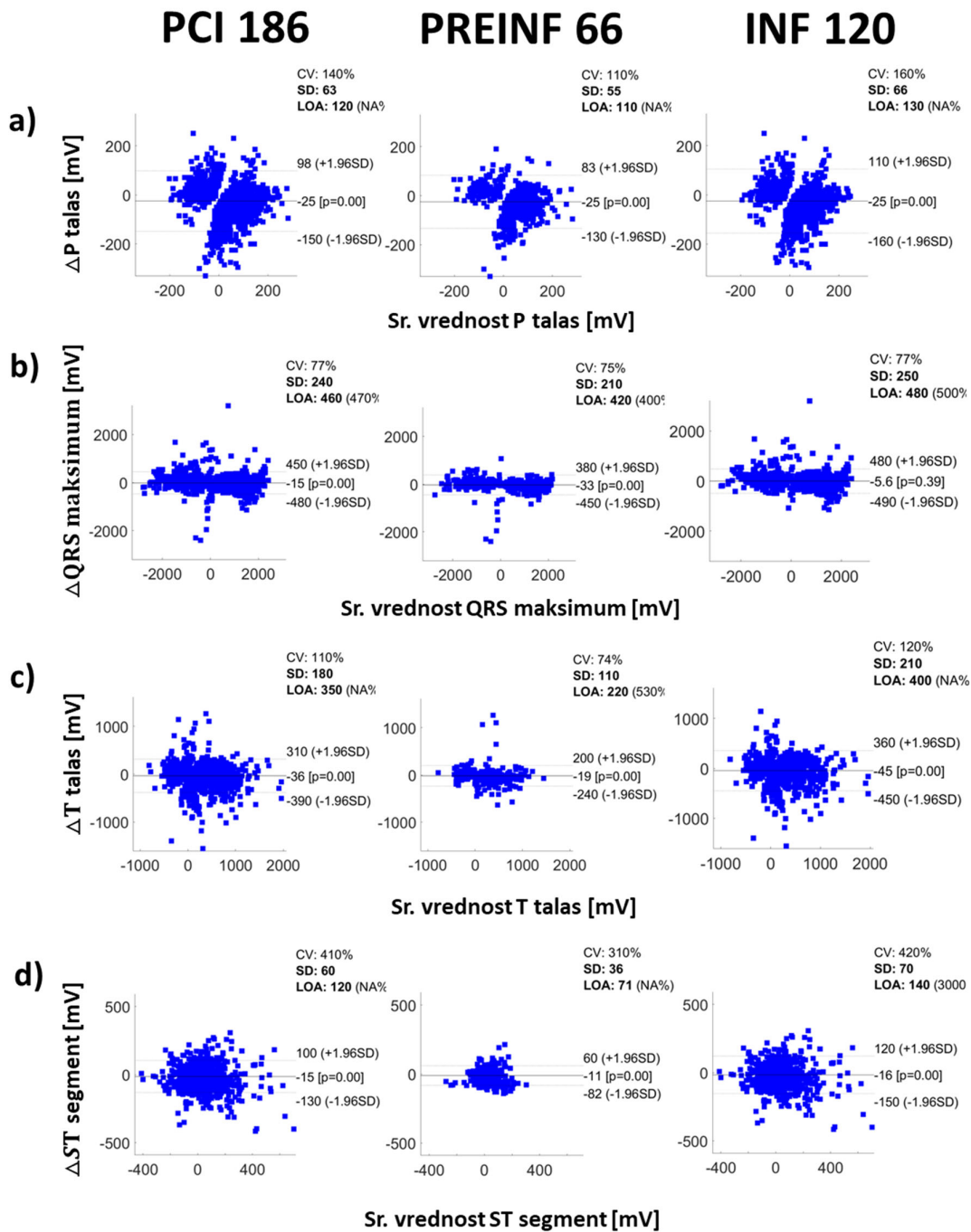
Vrednosti $SRVR_{raz66pi,3K4M}$ i $SD_{raz66pi,3K4M}$ su slične i istog reda veličine kao $SRVR_{raz120i,3K4M}$ i $SD_{raz120i,3K4M}$ za sve talase i segmente osim za SD_{raz} na QRS maksimumu koji je za red veličine veći na oba podseta (oko 220 μV). Razlog tome je što QRS maksimum ima velike vrednosti i samim tim očekivano velike standardne devijacije. Same vrednosti $SRVR_{raz66pi,3K4M}$ i $SD_{raz66pi,3K4M}$ su za nijansu veće od vrednosti $SRVR_{raz120i,3K4M}$ i $SD_{raz120i,3K4M}$ na svim talasima i segmentima. Vrednosti $SRVR_{raz186pci,3K4M}$ i $SD_{raz186pci,3K4M}$, između vrednosti preinflationog 66 podseta i inflationog 120 podseta za sve talase i segmente, bliže su vrednostima na inflationom 66 podsetu iz već pomenutog razloga većeg broja inflacija nego preinflacija. Vrednosti $PEARSON_{66pi,3K4M}$ i $PEARSON_{120i,3K4M}$ se značajno razlikuju na P talasu i T talasu i veće su na preinflationom 66 podsetu u odnosu na inflationom 120 podset (0.75 naspram 0.65 za P talas i 0.92 naspram 0.81 za T talas). To se može objasniti pojačanim nedipolnim sadržajem na P i T talasu na izmerenim 3-kanalnim inflationim snimcima. Vrednosti $PEARSON_{66pi,3K4M}$ i $PEARSON_{120i,3K4M}$ za QRS maksimum i ST segment se skoro ne razlikuju, s tim što je za QRS maksimum vrednost veoma visoka (0.97), dok kod ST segmenta oko 0.80. Vrednosti $PEARSON_{186pci,3K4M}$ na svim talasima i segmentima se nalaze između vrednosti dva podseta i nešto bliže su vrednostima na inflationom 120 podsetu.

Poređenjem vrednosti $SRVR_{raz}$, SD_{raz} i Pearson na svim talasima i segmentima dobijenim primenom metoda 3K4M na zdravim ispitanicima sa odgovarajućim vrednostima dobijenih primenom 3K4M metode na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflationom podsetu, može se videti da su vrednosti za $SRVR_{raz}$ na svim setovima male na skoro svim talasima i segmentima, ali značajno manje (nekoliko puta) kod seta zdravih ispitanika u odnosu na vrednosti dobijene na prethodno pomenuta 3 seta. Kod poređenja vrednosti SD_{raz} situacija je analogna sa jedinom razlikom da su vrednosti na setu zdravih ispitanika duplo manje u odnosu na vrednosti na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflationom 120 podsetu. Jedini izuzetak su vrednosti na $SRVR_{raz}$ i SD_{raz} na QRS maksimumu koje su istog reda veličine i uporedive između seta zdravih ispitanika i PCI 186 seta, preinflationog 66 podseta i inflationog 120 podseta. Vrednosti $PEARSON$ na P talasu i T talasu su značajno veće kod seta zdravih ispitanika u odnosu na prethodno pomenuta 3 seta (0.86 na setu zdravih ispitanika naspram maksimalnih 0.75 na preinflationom 66 podsetu za P talas, 0.96 na setu zdravih ispitanika naspram maksimalnih 0.92 na preinflationom 66 setu za T talas). Izuzetak su $PEARSON$ na QRS maksimumu, koji je jako visok (oko 0.97), i na ST segmentu, koji je srednje velik (oko 0.80), koji su skoro iste veličine na svim setovima. Kao što je već ranije rečeno povećani nedipolni sadržaj prilikom inflacije dovodi do razlika u amplitudskim metrikama $SRVR_{raz}$ i SD_{raz} kod inflationog podseta u odnosu na set zdravih 64 ispitanika. Takođe položaj katetera u arteriji dovodi do neznatne promene raspodele naelektrisanja u signalima preinflationog seta i povećanog nedipolnog sadržaja što dovodi do većih vrednosti $SRVR_{raz}$ i SD_{raz} u tom setu u odnosu na set zdravih ispitanika. Jednake i visoke vrednosti $PEARSON$ na sva tri seta u QRS maksimumu se mogu objasniti nedipolnim sadržajem koji je isti kao kod P i T talasa, ali relativno mali u odnosu na amplitudu QRS kompleksa.

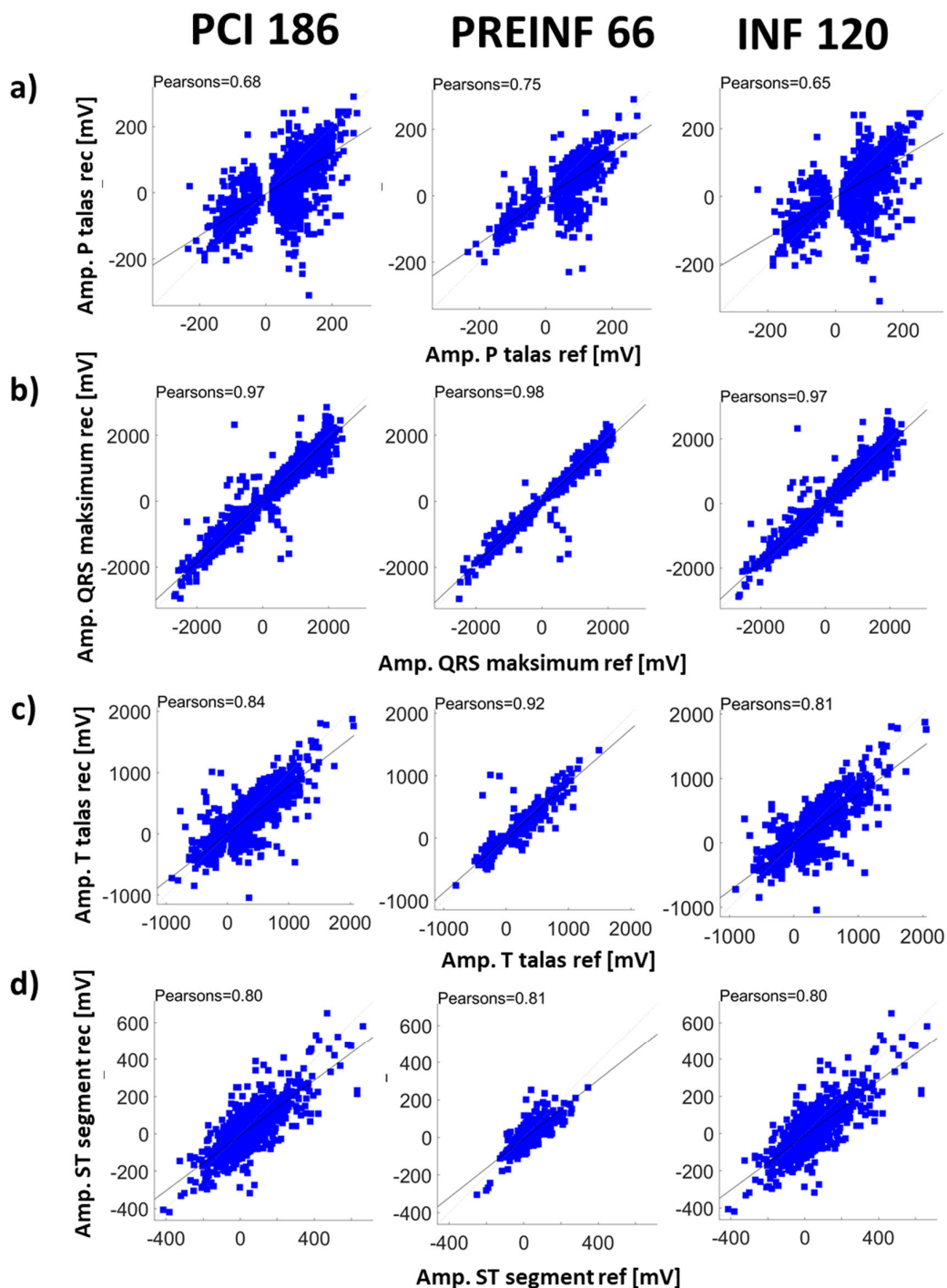
Tabela 4.3. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I PEARSON-R KORELACIJA AMPLITUDA EKG SIGNALA DOBIJENIH PRIMENOM 3K4M METODE REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU, SA DODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA.

| Metrika | $SRVR_{raz}$ | SD_{raz} | Pearson-R |
|---------------------------------------|--------------|------------|-----------|
| Amplituda [μV] | | | |
| 4M PCI 186 set | | | |
| P talas | -25.07 | 62.63 | 0.69 |
| QRS maksimum | -15.21 | 235.77 | 0.97 |
| T talas | -35.70 | 178.72 | 0.84 |
| ST segment | -14.54 | 60.27 | 0.80 |
| 4M Preinflationi 66 podset | | | |
| P talas | -25.31 | 55.33 | 0.75 |
| QRS maksimum | -32.66 | 212.09 | 0.98 |
| T talas | -18.76 | 112.10 | 0.92 |
| ST segment | -11.00 | 36.08 | 0.81 |

| 4M Inflacioni 120 podset | | | |
|---------------------------------|--------|--------|-------|
| P talas | -24.94 | 66.36 | 0.65 |
| QRS maksimum | -5.61 | 247.38 | 0.97 |
| T talas | -45.02 | 205.84 | 0.81 |
| ST segment | -16.49 | 70.03 | 0.80 |
| 4M 64 set zdravi | | | |
| P talas | -1.37 | 35.28 | 0.860 |
| QRS maksimum | -27.61 | 161.93 | 0.986 |
| T talas | -12.96 | 73.92 | 0.958 |
| ST segment | -2.52 | 34.54 | 0.779 |
| EASI 64 set zdravi | | | |
| P talas | 9.17 | 55.74 | 0.706 |
| QRS maksimum | 187.99 | 508.80 | 0.851 |
| T talas | -19.35 | 125.53 | 0.873 |
| ST segment | -14.88 | 26.73 | 0.840 |



Slika 4.5. Bland-Altman plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflacionom 66 podsetu (sredina) i inflacionom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka.



Slika 4.6. Pearson-R uporedni plotovi amplituda u: (a) P talasima, (b) R talasima, (c) T talasima i (d) ST segmentima dobijenim primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflationom 66 podsetu (sredina) i inflationom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu.

Uporedni rezultati za srednje vrednosti razlika (SRVRaz-SO), standardne devijacije razlika (SDraz-SO) i Pearson-R korelacione koeficijente (PEARSON-SO) za uglove srčanih osa na P talasu, QRS kompleksu i T talasu dobijene primenom 3K4M metode na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflationom 120 podsetu date su u Tabeli 4.4. U Tabeli 4.4 su dodate i odgovarajuće

vrednosti primenjene 3K4M i EASI metode na 64 setu zdravih ispitanika prikazane u Poglavlju 3. Puna statistika za metrike uglova srčanih osa za primenjenu 3K4M metodu na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflationom 120 podsetu je prikazana na odgovarajućim Bland-Altman plotovima na Slici 4.7 i Pearson-R uporednim plotovima na Slici 4.8.

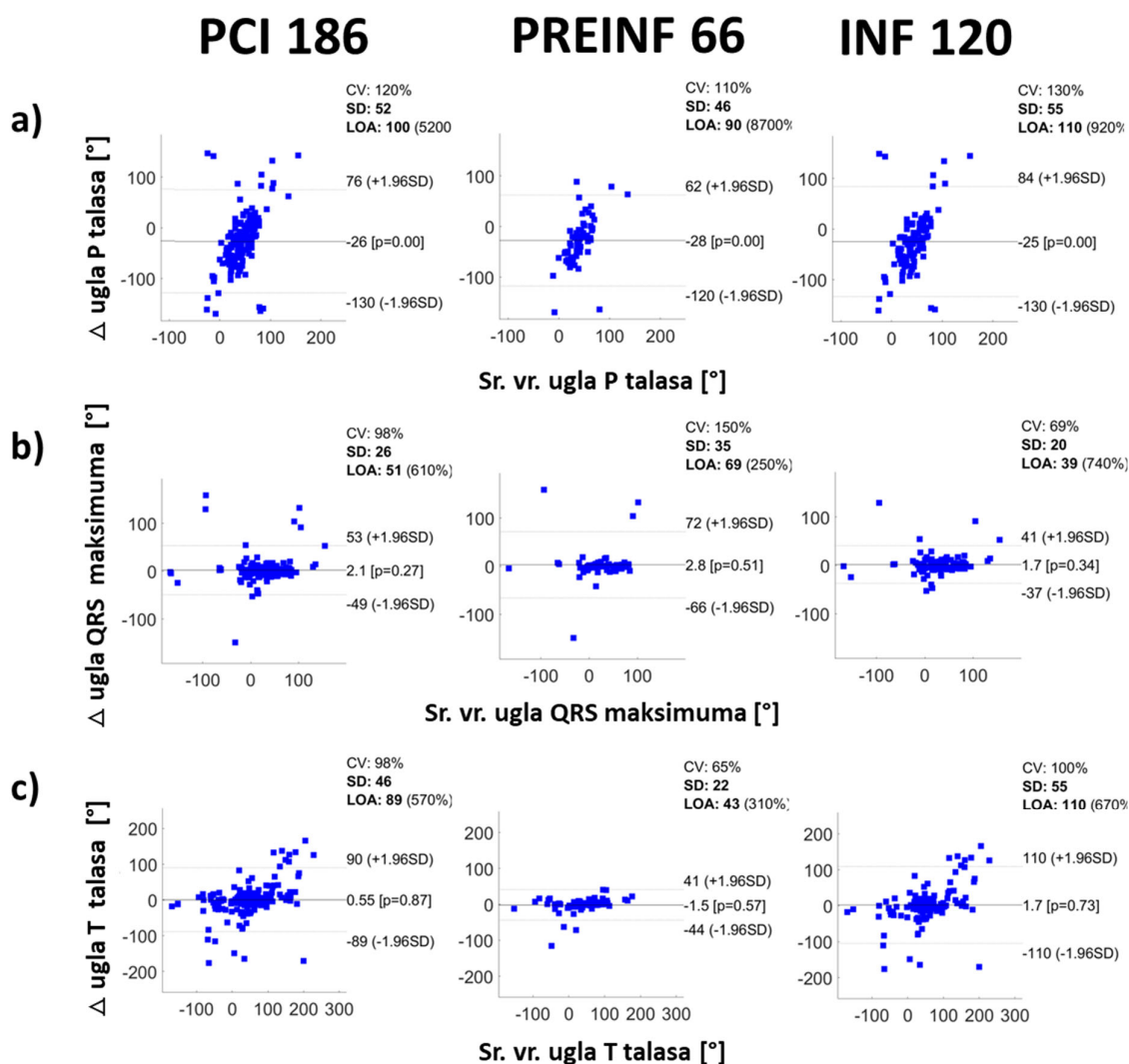
Vrednosti za SRVRraz-SO u QRS maksimumu i T talasu su male i istog reda veličine za PCI 186 set, preinflationi 66 podset i inflationi 120 podset. Izuzetak su vrednosti SRVRraz-SO u P talasu koje su za red veličine veće nego kod prethodna dva talasa, ali i dalje istog reda veličine za sva 3 predhodno pomenuta seta. Vrednosti za SDraz-SO su za red veličine veće u odnosu na vrednosti SRVRraz-SO za sve talase na sva tri seta. Vrednosti za PEARSON-SO za P talas su jako niske za sve setove, što nam govori da metoda 3K4M loše rekonstruiše ugao srčane ose na P talasu na svim setovima. Visoke vrednosti SRVRraz-SO i SDraz-SO i niske vrednosti PEARSON-SO su posledica malih amplituda P talasa koje su u nivou šuma. Vrednosti PEARSON-SO za QRS maksimum su najveće i visoke za inflationi 120 podset (0.91 naspram 0.74 u preinlacijskom 66 podsetu i 0.85 u PCI 186 setu). Velika razlika između setova je posledica postojanja par slučajeva sa jakom velikom razlikom srčanog ugla u QRS maksimumu na preinflationom setu usled povećanog šuma, zbog kojih PEARSON-SO ima nisku vrednost (Slika 4.8). Vrednost za PEARSON-SO na T talasu najveća i jako visoka na preinlacijskom 66 podsetu (0.94 naspram 0.78 na inflacijskom 120 podsetu i 0.82 na PCI 186 setu), što se može objasniti manjim nedipolnim sadržajem na preinflationom setu.

Poređenjem vrednosti SRVRraz-SO, SDraz-SO i Pearson-SO na svim talasima dobijenim primenom metoda 3K4M na zdravim ispitanicima sa odgovarajućim vrednostima dobijenih primenom 3K4M metode na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflationom podsetu, može se videti da su vrednosti SRVRraz-SO i SDraz-SO istog međusobnog reda veličine za odgovarajuće talase. Vrednosti Pearson-SO za P talas su male i kod seta zdravih ispitanika i kod ostala 3 seta, ali su jako male za PCI 186 set, preinflationi 66 podset i inflationi 120 podset. Vrednosti Pearson-SO za QRS maksimum su značajno veće kod seta zdravih ispitanika nego na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflationom 120 podsetu (0.97 naspram maksimalnih 0.91 na inflationom 120 podsetu), što se objašnjava već pomenutim povećani nedipolnim sadržajem na inflationom setu. Vrednosti Pearson-SO za T talas su značajno veće na preinflationom 66 podsetu nego na setu zdravih ispitanika (0.94 naspram 0.83), i to je posledica jednog slučaja sa velikom razlikom ugla zbog velikog šuma na setu zdravih ispitanika (Slika 3.17) Pearson-SO na T talasu za PCI 186 set i inflationom 120 podset su uporedivih vrednosti sa vrednošću na setu zdravih ispitanika i razlog tome je verovatno mala statistika (mali broj ispitanika).

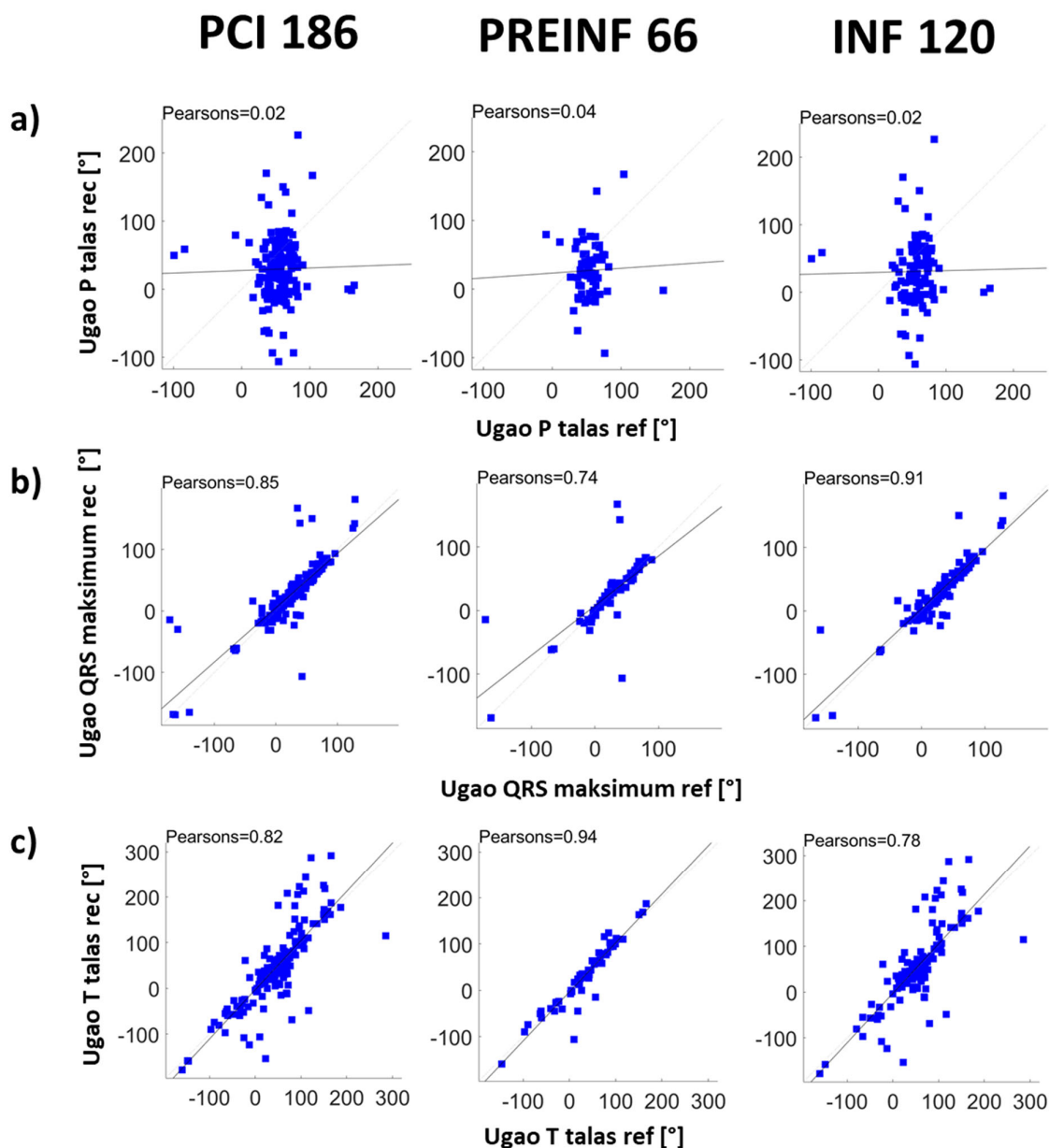
Tabela 4.4. SREDNJA VREDNOST RAZLIKE, STANDARDNA DEVIJACIJA RAZLIKE I VREDNOST PEARSON-R KORELACIONOG KOEFICIJENTA ZA UGLOVE SRČANE OSE EKG SIGNALA DOBIJENIH PRIMENOM 3K4M METODE REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU, SA PRIDODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA.

| Metrike Ugao (°) | SRVRraz-SO | SDraz-SO | Pearson-SO |
|-----------------------------------|------------|----------|------------|
| 4M PCI 186 set | | | |
| P talas | -25.87 | 52.09 | 0.02 |
| QRS maksimum | 2.13 | 26.18 | 0.85 |
| T talas | 0.55 | 45.62 | 0.82 |
| 4M Preinflationi 66 podset | | | |
| P talas | -27.68 | 45.83 | 0.04 |
| QRS maksimum | 2.84 | 35.06 | 0.74 |
| T talas | -1.54 | 21.75 | 0.94 |
| 4M Inflationi 120 podset | | | |
| P talas | -24.86 | 55.43 | 0.02 |
| QRS maksimum | 1.73 | 19.85 | 0.91 |
| T talas | 1.69 | 54.52 | 0.78 |

| 4M 64 set zdravi | | | |
|--------------------|-------|-------|------|
| P talas | -3.61 | 37.15 | 0.24 |
| QRS maksimum | -2.39 | 8.24 | 0.97 |
| T talas | -0.31 | 10.24 | 0.83 |
| EASI 64 set zdravi | | | |
| P talas | 6.96 | 48.32 | 0.10 |
| QRS maksimum | 16.65 | 20.07 | 0.79 |
| T talas | 7.04 | 26.43 | 0.71 |



Slika 4.7. Bland-Altman plotovi uglova srčane ose u (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinfacionom 66 podsetu (sredina) i infacionom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu. SD - standardna devijacija, CV (coefficient of variation) - koeficijent varijacije (SD srednjih vrednosti u %), LOA (limits of agreement) - granice saglasnosti (1,96 SD) i p - p-vrednost za t-test uparenih uzoraka.



Slika 4.8. Pearson –R uporedni plotovi uglova srčanih osa u: (a) P talasima, (b) R talasima i (c) T talasima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinflationom 66 podsetu (sredina) i inflationom 120 podsetu (desno) u odnosu na referentnu metodu.

Uporedni rezultati za metriku srednje kvadratne greške (RMSE) za ceo median srčani otkucaj po svim kanalima za primenjenu metodu 3K4M na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflationom 120 podsetu su dati u Tabeli 4.5 i na Slici 4.9. U Tabeli 4.5 su dodate i odgovarajuće vrednosti primenjene 3K4M i EASI metode na 64 setu zdravih ispitanika prikazane u Poglavlju 3.

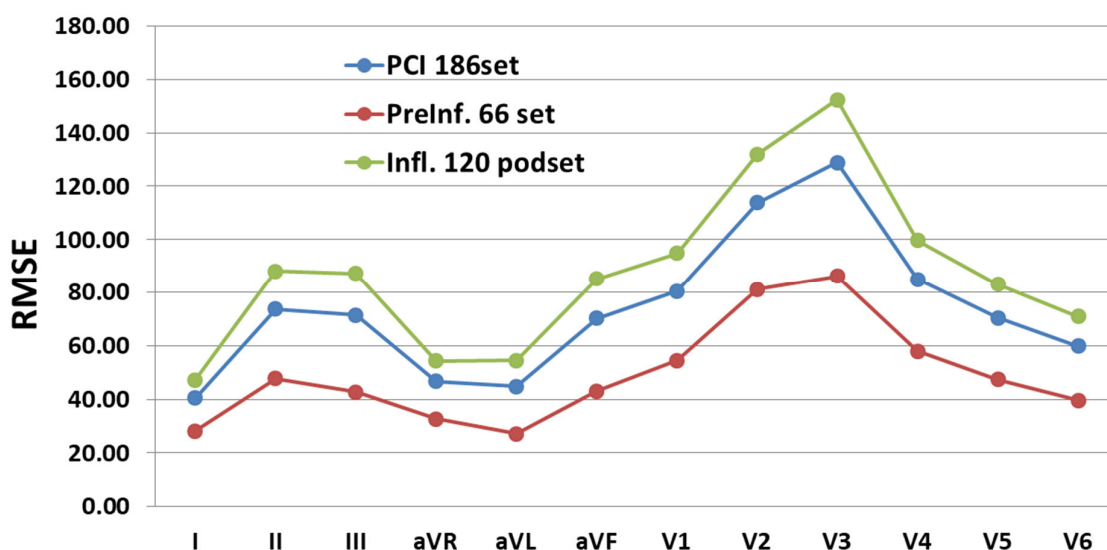
RMSE vrednosti za sve kanale su na preinflationom 66 podsetu skoro duplo manje nego vrednosti na inflationom 120 podsetu. RMSE vrednosti za sve kanale na PCI 186 setu se nalaze između vrednosti na oba podseta i nešto su bliže vrednostima na inflationom 120 podsetu, usled većeg broja inflacija nego preinflationa u celom setu. Generalno, RMSE vrednosti su nešto veće na kanalima V2 i V3 u odnosu na ostale kanale na svim setovima, što se objašnjava većim amplitudam signala na tim

kanalima. Veće vrednosti RMSE na inflacionom podsetu u odnosu na preinflacioni podset na svim kanalima se objašnjavaju većim nedipolnim sadržajem.

RMSE vrednosti na setu zdravih ispitanika za primenjenu metodu su uporedive sa vrednostima na preinflacionom 66 podsetu za sve kanale, što se objašnjava istom prirodom dva seta po pitanju postojanja ST promene, koja u oba seta ne postoji. Vrednosti RMSE sa primenjenom metodom 3K4M na inflacionom 120 podsetu uporedive su i nešto manje sa RMSE vrednostima sa primenjenom EASI metodom na setu zdravih ispitanika na svim kanalima (srednja vrednost RMSE od 87 μV naspram 93 μV), osim na kanalima V3 (142 μV naspram 152 μV), V5 (55 μV naspram 63 μV) i V6 (32 μV naspram 61 μV). Ponašanje na kanalima V5 i V6 je očekivano zbog ranije pomenutog položaja elektrode A u EASI konfiguraciji merenja (Slika 3.8b), koje se praktično nalaze u položaju elektrode koja meri kanal V6 kod standardnog 12-kanalnog EKG-a.

Tabela 4.5. RMSE VREDNOSTI ZA CEO MEDIAN SRČANI OTKUČAJ PO SVIM KANALIMA I SREDNJA VREDNOST NA SVIM KANALIMA DOBIJENA PRIMENOM 3K4M METODE REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU SA PRIDODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA.

| RMSE [μV] | 4M PCI 186 set | 4M Preinf. 66 podset | 4M Inf. 120 podset | 4M 64 set zdravi | EASI 64 set zdravi |
|-----------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| I | 40.47 | 28.11 | 47.27 | 42.18 | 77.69 |
| II | 73.78 | 47.72 | 88.12 | 59.60 | 88.94 |
| III | 71.43 | 42.69 | 87.24 | 46.00 | 108.48 |
| aVR | 46.70 | 32.71 | 54.39 | 46.53 | 60.36 |
| aVL | 44.81 | 27.21 | 54.49 | 33.22 | 81.17 |
| aVF | 70.22 | 43.03 | 85.17 | 48.23 | 95.38 |
| V1 | 80.51 | 54.58 | 94.77 | 46.97 | 113.91 |
| V2 | 113.90 | 81.08 | 131.95 | 74.38 | 151.22 |
| V3 | 128.97 | 86.20 | 152.50 | 71.26 | 142.85 |
| V4 | 84.91 | 57.93 | 99.75 | 75.71 | 104.18 |
| V5 | 70.43 | 47.41 | 83.08 | 71.55 | 55.62 |
| V6 | 59.85 | 39.57 | 71.00 | 54.55 | 32.97 |
| Srednja vrednost | 73.83 | 49.02 | 87.48 | 55.85 | 92.73 |



Slika 4.9. Dijagram RMSE vrednosti za ceo median srčani otkucaj po svim kanalima dobijeni primenom 3K4M metode rekonstrukcije na PCI 186 setu (plavo), preinflationom 66 podsetu (crveno) i inflacionom 120 podsetu (zeleno).

Uporedni rezultati za metrike polariteta za P talas, QRS kompleks i T talas za primenjenu 3K4M metodu rekonstrukcije na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflacionom 120 podsetu su date u Tabeli 4.6 i na Slici 4.10. U Tabeli 4.6 su dodate i odgovarajuće vrednosti primenjene 3K4M i EASI metode na 64 setu zdravih ispitanika prikazane u Poglavlju 3.

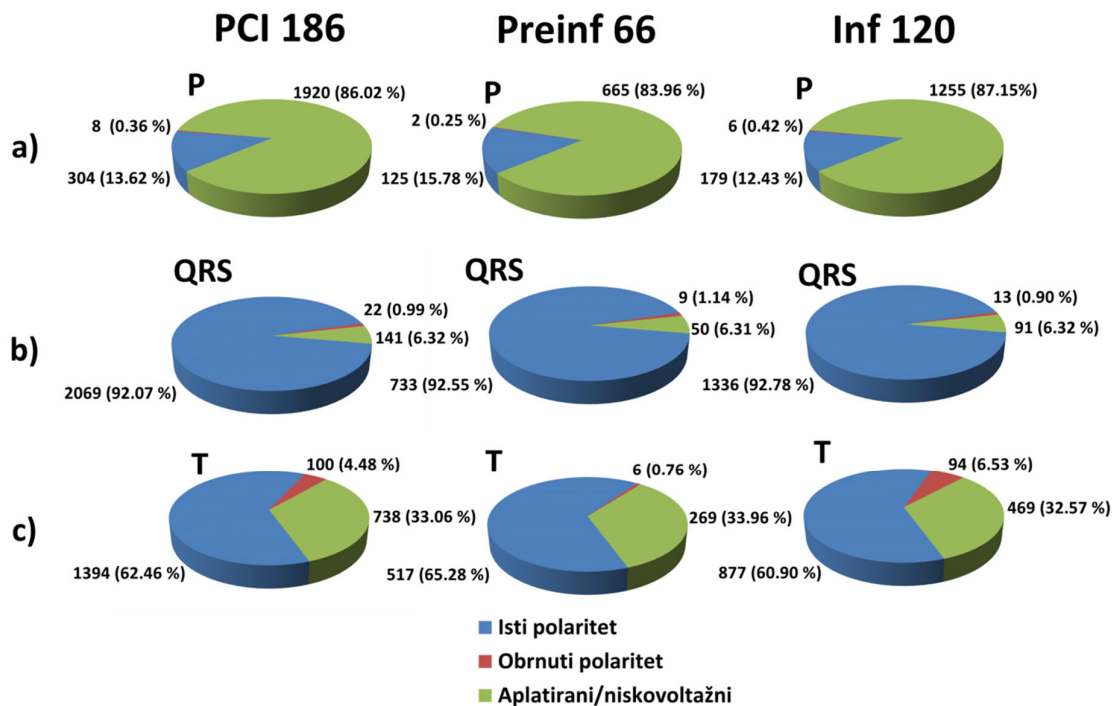
Procenat QRS kompleksa sa istim polaritetom je jako visok i istog reda veličine ($> 92\%$), a suprotnog polariteta jako nizak i istog reda veličine (oko 1%) na sva 3 seta. Ove vrednosti se objašnjavaju velikim amplitudama QRS kompleksa za sva tri seta koje samim tim u rekonstrukciji zadržavaju uglavnom isti smer. Procenat T talasa istog polariteta je srednje veličine (oko 60%) na sva 3 seta, sa nešto većim udelom na preinflationom 66 podsetu (65%). Međutim broj apatiranih T talasa niske voltaže je relativno visok na sva 3 seta (oko 33%). Manji broj T talasa istog polariteta u odnosu na QRS komplekse se objašnjava manjom amplitudom T talasa u odnosu na QRS kompleks. Procenat P talasa istog polariteta je nizak i istog reda veličine (oko 13%), a apatiranih jako visok i istog reda veličine ($> 84\%$) na sva 3 seta. Visok broj apatiranih P talasa se objašnjava generalno njihovom malom amplitudom.

Upoređivanjem vrednosti parametra polariteta dobijenih primenom 3K4M metode na 64 zdrava ispitanika sa vrednostima dobijenih primenom 3K4M metode na PCI 186 setu, preinflationom 66 podsetu i inflacionom 120 podsetu, može se videti da se većina vrednosti procentualno slaže osim za procenat istih polariteta QRS kompleksa koji su nešto viši za set zdravih ispitanika (96% naspram 92%) i procenta istih polariteta T talasa koji su za više od 13% veći na setu zdravih ispitanika (78% naspram 65%). To je posledica velikog nedipolnog sadržaja u inflacionom setu i većeg nedipolnog sadržaja u preinflationom setu u odnosu na set zdravih ispitanika. Vrednosti parametra polariteta za set zdravih ispitanika i primenjenu EASI metodu su generalno inferiorniji u odnosu na odgovarajuće vrednosti za setove PCI 186 set, preinflationom 66 podset i inflacionom 120 podset i primenjenu metodu 3K4M, osim za procenat istih polariteta na T talasu (71% naspram 65%) i procenat apatiranih na T talasu (28% naspram 33%). Prethodno je posledica većeg nedipolnog sadržaja i niskih amplituda na PCI 186 setu i oba podseta na T talasu.

Tabela 4.6. VREDNOSTI METRIKA POLARITETA NA P TALASU, QRS KOMPLEKSU I T TALASU ZA PRIMENJENU 3K4M METODU REKONSTRUKCIJE NA PCI 186 SETU, PREINFLACIONOM 66 PODSETU I INFLACIONOM 120 PODSETU, SA PRIDODATIM VREDNOSTIMA PRIMENJENE 3K4M I EASI METODE NA 64 SETU ZDRAVIH ISPITANIKA.

| Talas Broj | P talas | QRS kompleks | T talas |
|-----------------------------------|----------------|---------------------|----------------|
| 4M PCI 186 set | | | |
| Isti polaritet | 304 (13.62 %) | 2069 (92.07 %) | 1394 (62.46 %) |
| Obrnuti polaritet | 8 (0.36 %) | 22 (0.99 %) | 100 (4.48 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 1920 (86.02 %) | 141 (6.32 %) | 738 (33.06 %) |
| 4M Preinflacioni 66 podset | | | |
| Isti polaritet | 125 (15.78 %) | 733 (92.55 %) | 517 (65.28 %) |
| Obrnuti polaritet | 2 (0.25 %) | 9 (1.14 %) | 6 (0.76 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 665 (83.96 %) | 50 (6.31 %) | 269 (33.96 %) |
| 4M Inflacioni 120 podset | | | |
| Isti polaritet | 179 (12.43 %) | 1336 (92.78 %) | 877 (60.90 %) |
| Obrnuti polaritet | 6 (0.42 %) | 13 (0.90 %) | 94 (6.53 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 1255 (87.15%) | 91 (6.32 %) | 469 (32.57 %) |
| 4M 64 set zdravi | | | |
| Isti polaritet | 106 (13.80 %) | 735 (95.70 %) | 599 (77.99 %) |
| Obrnuti polaritet | 0 (0.00 %) | 1 (0.13 %) | 4 (0.52 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 662 (86.20 %) | 32 (4.17 %) | 165 (21.48 %) |
| EASI 64 set zdravi | | | |
| Isti polaritet | 81 (10.55 %) | 664 (86.46 %) | 545 (70.96 %) |
| Obrnuti polaritet | 0 (0.00 %) | 47 (6.12 %) | 10 (1.30 %) |
| Aplatirani (niskovoltažni) | 687 (89.45 %) | 57 (7.42 %) | 213 (27.73 %) |

Kao što je pokazano povećani nedipolni sadržaj u inflacionom 120 podsetu može uticati na povećane greške u 4M rekonstrukciji svih bitnih morfoloških delova EKG signala (P talas, QRS kompleks, ST segment i T talas) sa blagom promenom njihovog oblika, amplitude, uglova srčanih osa i polariteta na rekonstrukcijama u odnosu na referentni 12-kanalni EKG signal. Takođe, sama rekonstrukcija P talasa je manje efikasna, zato što je obično male amplitude koja je često reda veličine šuma i nedipolnog sadržaja. Nepostojanje P talasa kod rekonstrukcija u slučajevima gde oni postoje može dovesti do lažne detekcije nekih aritmija, kao što je atrijalna fibrilacija (AF), kod koje je nepostojanje P talasa jedna od glavnih karakteristika. Slična situacija je i kod rekonstrukcije ST segmenta koji takođe često ima male amplitude. Lažno postojanje ili nepostojanje ST promene može dovesti do greške u detekciji infarkta miokarda. Greške u rekonstrukciji T talasa i to naročito njegovo obrtanje polariteta ili stvaranje bipolarnog T talasa mogu dovesti do lažne detekcije NSTEMI infarkta miokarda.



Slika 4.10. Dijagrami polariteta za: a) P talas; b) QRS kompleks; c) T talas za primenjenu 3K4M metodu rekonstrukcije na PCI 186 setu (levo), preinfacionom 66 podsetu (sredina) i infacionom 120 podsetu (desno).

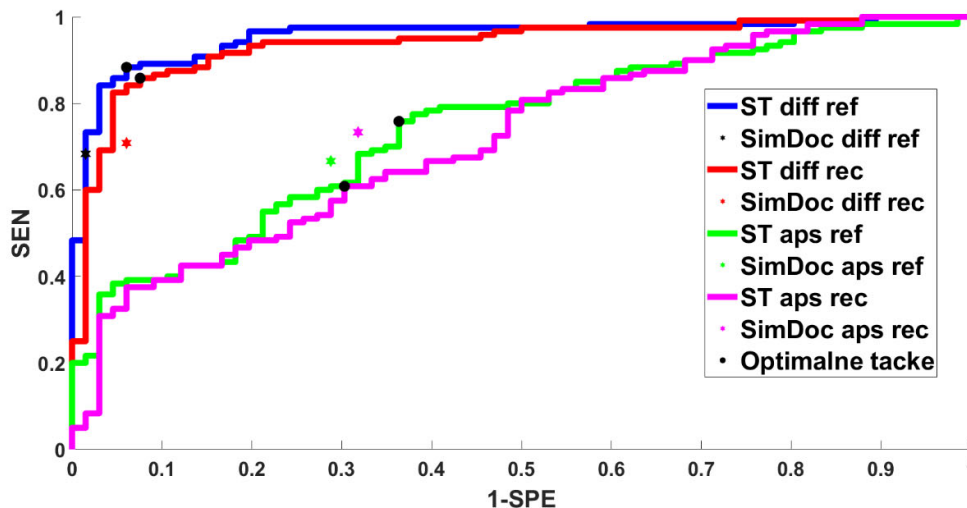
4.3.2 Poređenje dijagnostičkih markera

Vrednosti performansi ishemijskih ST markera (ST aps rec, ST aps ref, ST diff rec, ST dif ref) i markera simuliranog čitanja kardiologa (SimDoc aps rec, SimDoc aps ref, SimDoc diff rec, SimDoc dif ref) za apsolutni i diferencijalni pristup na rekonstrukcijama i referentnim signalima na PCI 186 setu su prikazane u Tabeli 4.7. ROC krive ishemijskih ST markera, zajedno sa optimalnim performansama i performansama markera simuliranog čitanja kardiologa su prikazane na Slici 4.11.

Tabela 4.7. VREDNOSTI PERFORMANSI ISHEMIJSKIH ST MARKERA I MARKERA SIMULIRANOG ČITANJA KARDIOLOGA ZA APSOLUTNI I DIFERENCIJALNI PRISTUP NA REKONSTRUKCIJAMA I REFERENTNIM SIGNALIMA ZA PCI 186 SET

| | AUC [%] | SEN [%] | SPE [%] | ACC [%] | OPT prag[mV] | TP | FN | TN | FP |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|--------------|-----|----|----|----|
| SimDoc aps ref | | 66.67 | 71.21 | 68.28 | | 80 | 40 | 47 | 19 |
| SimDoc diff ref | | 68.33 | 98.48 | 79.03 | | 82 | 38 | 65 | 1 |
| ST diff ref | 95.62 | 88.33 | 93.94 | 90.32 | 0.04 | 106 | 14 | 62 | 4 |
| ST aps ref | 74.24 | 75.83 | 63.64 | 71.51 | 0.07 | 91 | 29 | 42 | 24 |
| SimDoc aps rec | | 73.33 | 68.18 | 71.51 | | 88 | 32 | 45 | 21 |
| SimDoc diff rec | | 70.83 | 93.94 | 79.03 | | 85 | 35 | 62 | 4 |
| ST diff rec | 93.60 | 85.83 | 92.42 | 88.17 | 0.03 | 103 | 17 | 61 | 5 |
| ST aps rec | 71.68 | 60.83 | 69.70 | 63.98 | 0.08 | 73 | 47 | 46 | 20 |

Performanse diferencijalnih ishemijskih ST markera (ST diff rec, ST diff ref) su međusobno uporedive i jako visoke (AUC 94 % za ST diff rec naspram 96 % za ST dif ref) i značajno bolje od performansi apsolutnih ST markera (ST aps rec, ST aps ref), što se ogleda u AUC (94 % za ST diff rec, naspram 72 % za ST aps rec) i optimalnoj ACC (88 % za ST diff rec naspram 64% za ST aps rec). Takođe, preformance apsolutnih ishemijskih ST markera (ST aps rec, ST aps ref) su međusobno uporedive (AUC 74 % za ST aps ref naspram 72 % za ST aps rec)



Slika 4.11. Prikaz ROC krivi i optimalnih performansi ishemijskih ST markera zajedno sa performansama markera simuliranog čitanja kardiologa na PCI 186 setu

Isto važi i za performanse diferencijalnih markera simuliranog čitanja kardiologa (SimDoc diff rec, SimDoc diff ref) koje su značajno veće u odnosu performanse apsolutnih markera simuliranog čitanja kardiologa (SimDoc aps rec, SimDoc aps ref), jer je ACC skoro za 10 % veći kod diferencijalnih markera.

Diferencijalni ishemijski ST marker na rekonstrukcijama, ST diff rec, ima značajno veću vrednost optimalne ACC od markera simuliranog čitanja kardiologa na referentnim signalima, SimDoc diff ref i SimDoc aps ref, i to za skoro 10% veću vrednost od diferencijalnog markera simuliranog čitanja kardiologa (88 % naspram 79%) i za čak 20% veću vrednost od apsolutnog markera simuliranog čitanja kardiologa (88% naspram 68%).

Kao što je već navedeno u opisu markera simuliranog čitanja kardiologa, kardiolozi najčešće imaju jedan standardni 12-kanalni EKG koji pacijent meri odmah pri prijemu u bolnicu ili ambulantu i nemaju stari snimak za poređenje, tako da marker SimDoc aps ref najvernije simulira čitanje kardiologa. Na osnovu prethodno navedenog, ishemijski ST marker na rekonstrukcijama, ST diff rec, koji ima za 20% bolje performanse od markera simuliranog čitanja kardiologa, SimDoc aps ref, po kriterijumu ACC, značajno poboljšava detekciju ST promene u odnosu na kardiologe.

4.4 Zaključak

U ovom poglavlju teze predstavljeni su rezultati primene i validacije metoda 4M rekonstrukcije, koji je prethodno opisan kao metoda rekonstrukcije standardnog 12-kanalnog EKG signala iz 3-kanalnog EKG signala (Poglavlje 3), na EKG signalima sa indukovanim infarktomiokarda sa ST promenom. Signali na kojima je primenjen i validiran metod 4M dobijeni su u studiji koja je obuhvatila 66 ispitanika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) u sali za kateterizaciju u UKCS. Studija je uključivala simultano merenje standardnih 12-kanalnih EKG signala i 3-kanalnih EKG signala (merenih u konfiguraciji elektroda/odvoda koja simulira stvarni mobilni 3-kanalni EKG uređaj AIMiGo) pre i tokom PCI intervencije, čime su obuhvaćeni pozitivni (sa ST promenom) i negativni (bez ST promene) signali. Validacija metoda 4M sprovedena je putem parametara metrika

grešaka rekonstrukcije i ishemijskih ST markera za detekciju ST promena, uz uvođenje novog diferencijalnog pristupa u računanju markera.

Pokazano je da metod 4M rekonstruiše sve segmente na negativnim signalima sa nešto većom tačnošću nego na pozitivnim signalima, što se objašnjava nešto većim nedipolnim sadržajem u signalima sa inflacijom zbog PCI intervencije koja menja strukturu izvora naelektrisanja srca kao celine. Takođe je utvrđeno da na ukupnom setu signala (pozitivni + negativni) metod 4M ima bolje performanse rekonstrukcije nego EASI metod na setu zdravih ispitanika (Poglavlje 3).

Performanse odvajanja signala sa ST promenama kod ishemijskih ST markera sa diferencijalnim pristupom pokazale su se skoro iste rezultate na rekonstrukcijama i referentnim snimcima, i značajno su bolje rezultate od ishemijskih ST markera sa apsolutnim pristupom bilo na rekonstrukcijama ili na referentnim snimcima.

Ključan rezultat je da su se performanse odvajanja signala sa ST promenama ishemijskog ST markera sa diferencijalnim pristupom na rekonstrukcijama pokazale značajno boljim od performansi markera koji simuliraju čitanje ST promena od strane kardiologa i to sa čak 20% većom tačnošću (ACC).

Rezultati ove studije potvrđuju da primenjena metoda 4M rekonstrukcije pruža adekvatne dijagnostičke informacije, sadržane u 3D vektoru srca, za dijagnozu infarkta miokarda sa ST promenom. Takođe, metoda se može implementirati u mobilnim uređajima za daljinsko merenje 3-kanalnog EKG-a u kućnim uslovima, te koristiti za EKG monitoring i u sistemima za automatsku detekciju infarkta miokarda sa ST promenom.

Rekonstrukcija standardnog EKG signala primenom metode 4M iz signala dobijenih 3-kanalnim mobilnim uređajem može značajno poboljšati predbolničku dijagnostiku. Daljinsko slanje ovih rekonstrukcija može smanjiti vreme od pojave simptoma do medicinske intervencije kod pacijenata sa MI dijagnozom, što je ključni faktor za smanjenje smrtnosti i povećanje efikasnosti lečenja.

Prednost diferencijalnog merenja ukazuje na potrebu da se čuvaju snimci zdravih ljudi kako bi se iskoristili kao referentni (baseline) snimci za potrebe dijagnostike eventualnih kasnijih srčanih oboljenja. Mobilna EKG tehnologija pruža upravo ovakve mogućnosti.

Glavni izazov za buduća istraživanja je validacija 3-kanalne 4M metode na ispitanicima sa različitim klinički relevantnim dijagnozama, koristeći EKG signale snimljene mobilnom EKG tehnologijom.

5 ZAKLJUČAK

Istraživanje sprovedeno u okviru disertacije u velikoj meri je potvrdilo polazne hipoteze. Ovde su izloženi glavni zaključci koji potvrđuju hipoteze kao i retke izuzetke.

U prvom delu ove teze analizirane su performanse različitih suvih materijala za elektrode koje se mogu integrisati na PCB, s ciljem da se mogu koristiti kao suve elektrode u pametnim prenosivim uređajima za monitoring EKG-a (EKG PPUM). Rezultati su pokazali da su elektrode na bazi Ag/AgCl pokazale najbolje performanse u merenju elektrofizioloških signala sa površine kože bez obzira na oblik i varijabilnost među korisnicima. Sa druge strane, ORB minimizuje šum iz električne mreže, ima najmanje pomeranje bazne linije signala i poseduje najduže sekvence visokog kvaliteta snimanja u poređenju sa drugim suvim elektrodama. Elektrode na bazi Ag/AgCl skupljaju malo više šuma iz električne mreže i imaju najveći broj kratkih sekvenci signala visokog kvaliteta. Elektrode na bazi drugih materijala pokazale su lošije karakteristike u merenjima i to naročito INOX elektrode, koje imaju najgore performanse po svim metrikama. Uvedeno visoko propusno filtriranje od 1 Hz, prihvatljivo kod primena u detekciji srčanog ritma i većina aritmija, značajno je smanjilo pomeranje bazne linije signala i druge artefakte pokreta, čime je smanjena razlika u performansama između različitih suvih elektroda i vlažnih elektroda sa gelom. Međutim, za primene u EKG PPUM sa algoritmima za automatsko otkrivanje srčane ishemije i drugih srčanih bolesti na osnovu procene morfologije EKG signala, ANSI standard za VPF mora biti zadovoljen (VPF na 0.05 Hz). U tim primenama, mnogo bolje performanse su postignute sa elektrodama na bazi Ag/AgCl. Prethodno sugerise da iako su INOX elektrode prihvatljiv kompromis za određene primene poput detekcije srčanog ritma, Ag/AgCl elektrode ostaju superiorne za tačne aplikacije u EKG PPUM koje zahtevaju prepoznavanje srčane ishemije i drugih bolesti. Takođe, rezultati istraživanja u ovoj tezi sugerisu da impedansa elektroda-koža nije nužno dobar pokazatelj performansi elektrode za snimanja koja traju kratko. Prema svemu prethodnom navedenom potvrđena je hipoteza da kvalitet izmerenog EKG signala sa EKG PPUM zavisi od korišćenog tipa suvih elektroda. Postignuti je i cilj istraživanja, jer je dobijena sveobuhvatna analiza metrika kvaliteta suvih elektroda, koja je iskorišćena u izradi prototipa 3-kanalnog mobilnog EKG uređaja AIMIGo veličine kreditne kartice koji je korišćen u

mernoj studiju u drugom delu ove teze. U samom AIMiGo uređaju su integrisane ORB CUT suve elektorde, jer imaju zadovoljavajuće performanse po svim metrikama.

U drugom delu ove teze, predstavljena je nova 4M metoda za rekonstrukciju standardnog 12-kanalnog EKG-a iz 3 kvazi-ortogonalna EKG kanala. Ova metoda zasnovana na matricnom množenju koje se obavlja segment po segment na P talasu, QRS kompleksu, ST segmentu i T talasu svakog srčanog otkucaja. Prednost ove metode je što ne zahteva istovremeno snimanje kalibracionih signala sa 3 i 12 EKG kanala. Studija na 64 zdrava ispitanika pokazala je da predložena 3-kanalna 4M metoda precizno rekonstruiše 12-kanalni EKG i vektor srca sa većom tačnošću od EASI metode, osim u niskoamplitudnom ST segmentu, gde su obe metode dobile nešto slabije performanse (PEARSON oko 0.80). Takođe, 4M metoda sadrži informacije o individualnim karakteristikama svakog pacijenta, što je poznato da smanjuje greške rekonstrukcije. Prema svemu prethodnom navedenom potvrđena je polazna hipoteza da personalizovana rekonstrukcija segment po segment (P talas, QRS kompleks, T talas i ST segment) daje tačniji oblik EKG signala od EASI 3-kanalne rekonstrukcije bazirane na univerzalnoj matrici. Predstavljene rezultati ukazuju na to da jednostavno merenje pomoću prenosivog uređaja sa 3 kanala može pružiti relevantne informacije o amplitudi i smeru trodimenzionalnog vektora srca. Potpuno bežično funkcionisanje 3-kanalnog AIMiGo uređaja, uz mogućnost rekonstrukcije signala u trajanju od 5 sekundi, čini ovaj uređaj pogodnim za mobilnu samoevaluaciju. Ovi rezultati imaju potencijal da predstavljaju značajnu prekretnicu u razvoju mobilne EKG tehnologije.

U trećem delu ove teze, metoda 4M je validirana na pacijentima sa indukovanim infarktom miokarda sa ST promenom, dobijenim tokom perkutane koronarne intervencije (PCI) na 66 ispitanika. Studija je uključivala simultano merenje standardnih 12-kanalnih EKG signala i 3-kanalnih EKG signala, simulirajući položaje stvanog mobilnog 3-kanalnog EKG uređaja AIMiGo, pre i tokom PCI intervencije, čime su obuhvaćeni pozitivni (sa ST promenom) i negativni (bez ST promene) signali. Validacija metode 4M sprovedena je putem parametara metrika grešaka rekonstrukcije (metrike tehničkog metoda validacije) i ishemijskih ST markera za detekciju ST promena (metrike kliničkog metoda validacije), uz uvođenje novog diferencijalnog pristupa u računanju markera. Ishemijski ST markeri su upoređeni sa markerima koji simuliraju čitanje ST promena od strane kardiologa. Rezultati metrika tehničkog metoda validacije su pokazali da metoda 4M precizno rekonstruiše sve segmente sa većom tačnošću nego EASI metoda na zdravim ispitanicima i to na negativnim signalima sa nešto većom tačnošću nego na pozitivnim signalima, što se objašnjava većim nedipolnim sadržajem u signalima sa inflacijom tokom PCI intervencije. Diferencijalni pristup u detekciji ishemijskih ST promena u metrikama kliničkog metoda validacije pokazao je skoro iste rezultate na rekonstrukcijama i referentnim snimcima, sa značajnim poboljšanjima u odnosu na apsolutni pristup. Ključan rezultat pokazuje da su performanse odvajanja signala sa ST promenama ishemijskog ST markera, korišćenjem diferencijalnog pristupa na rekonstrukcijama, značajno bolje od performansi markera koji simuliraju čitanje ST promena od strane kardiologa, sa tačnošću većom za čak 20% (ACC). Prema svemu prethodnom navedenom potvrđena je polazna hipoteza da nema značajne razlike između rekonstrukcije i izmerenog standardnog 12-kanalnog EKG-u detekciji infarkta miokarda sa ST promenom. Postignut je i sami cilj istraživanja u ovom delu teze o uspešnoj validaciji 4M metoda rekonstrukcije na signalima sa indukovanim infarktom miokarda sa ST promenom.

Kombinovani rezultati prethodnih istraživanja pružaju sveobuhvatan uvid u mogućnosti unapređenja mobilne EKG tehnologije. Prvo, analiza različitih suvih materijala za elektrode ukazuje na važnost odabira odgovarajućeg materijala u zavisnosti od specifičnih primena, sa Ag/AgCl elektrodama kao zlatnim standardom za visoko precizne aplikacije. Drugo, razvijena 4M metoda za rekonstrukciju 12-kanalnog EKG-a iz 3-kanalnog EKG-a omogućava mobilnim uređajima da pruže detaljne i tačne informacije o srčanom stanju pacijenta, čineći ih pogodnim za mobilnu samoevaluaciju i potencijalno za kućno praćenje. Konačno, validacija metode 4M na pacijentima sa infarktom miokarda sa ST promenom pokazala je njenu efikasnost u pružanju dijagnostičkih informacija, što može značajno unaprediti predbolničku dijagnostiku i skratiti vreme do medicinske

intervencije, smanjujući smrtnost i poboljšavajući efikasnost lečenja pacijenata sa dijagnozom infarkta miokarda.

Dalji koraci u istraživanju uključuju unapredjenje 4M metode da bi se preciznije rekonstruisao ST segment, npr. uvođenjem nelinearnosti u transformaciju, i dodatnu validaciju 4M metode rekonstrukcije na ispitanicima sa različitim klinički relevantnim dijagnozama koristeći mobilnu EKG tehnologiju, čime bi se obezbedila šira primena ove metode u kliničkoj praksi i unapredilo praćenje srčanog zdravlja pacijenata u različitim uslovima.

Literatura

- [1] A. Timmis, et al., "European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017" , *Eur. Heart J.*, vol. 39, pp. 508-579, 2018.
- [2] A. Bhatia, and T. M. Maddox, "Remote Patient Monitoring in Heart Failure: Factors for Clinical Efficacy", *Int J Heart Fail*, vol. 3, no. 1, p. 31–50, 2021.
- [3] Nallamothu BK, Normand SL, Wang Y, et al., "Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study", *Lancet*, vol. 385, no. 9973, p. 1114–1122, 2015.
- [4] De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al., "Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty", *J Am Coll Cardiol*, vol. 42, p. 991–997, 2003.
- [5] Gibson CM, "Time is myocardium and time is outcomes", *Circulation*, vol. 104, p. 2632–2634, 2001.
- [6] Goldberg RJ, Spencer FA, Fox KA, et al., "Prehospital delay in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of acute coronary events [GRACE])", *Am J Cardiol*, vol. 103, p. 598–603, 2009.
- [7] N. de Vries, et al., "Detection of Ischemic ST-Segment Changes Using a Novel Handheld ECG Device in a Porcine Model", *JACC: Advances*, vol. 2, pp. 1-9, 2023.
- [8] A. Bansel, and R. Joshi, "Portable out-of-hospital electrocardiography :A review of current technologies", *J. Arrhythm*, vol. 34, pp. 129-138, 2017.
- [9] J. Malmivuo, and R. Plonsey, "12-lead ECG system", *Bioelectromagnetism*, Oxford University Press, 1995.
- [10] Marcolino MS, Maia LM, Oliveira JAQ, et al., "Impact of telemedicine interventions on mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis", *Heart*, vol. 105, no. 19, p. 1479–1486, 2019.

- [11] O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al., "2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American heart Association Task Force on Practice Guidelines", *J Am Coll Cardiol*, vol. 61, p. 78–140, 2013.
- [12] P Donnelly, D. D Finlay, C. D Nugent, and N. D Black, "Lead selection: old and new methods for locating the most electrocardiogram information", *J. Electrocardiol*, vol. 41, pp. 257-263, 2008.
- [13] H. Yang, S. Bukkapatnam, and R. Komanduri, "Spatiotemporal representation of cardiac vectorcardiogram (VCG) signals", *Biomed. Eng. Online*, vol. 11, no. 16, pp. 1-15, 2012.
- [14] I. Tomasic, and R. Trobec, "Electrocardiographic systems with reduced numbers of leads-synthesis of the 12-lead ECG", *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, pp. 126-142, 2013.
- [15] G. E. Dower, A. Yakush, S. B. Nazzal, R. V. Jutzy, and C. E. Ruiz, "Deriving the 12-lead electrocardiogram from four (EASI) electrodes", *J. Electrocardiol*, vol. 21, pp. 182-187, 1988.
- [16] B. J. Drew, et al., "Accuracy of the EASI 12-lead electrocardiogram compared to the standard 12-lead electrocardiogram for diagnosing multiple cardiac abnormalities", *J. Electrocardiol.*, vol. 32, pp. 38-47, 1999.
- [17] P. M. Rautaharju, et al., "Comparability of 12-lead ECGs derived from EASI leads with standard 12-lead ECGs in the classification of acute myocardial ischemia and old myocardial infarction", *J. Electrocardiol*, vol. 35, pp. 35-39, 2002.
- [18] G. Wehr, T. R. J. Peters, K. Khalife, A. P. Banning, V. Kuehlkamp, A. F. Rickards, U. Sechtem, "A vector-based, 5-electrode, 12-lead monitoring ECG (EASI) is equivalent to conventional 12-lead ECG for diagnosis of acute coronary syndromes", *J. Electrocardiol.*, vol. 39, p. 22–28, 2006.
- [19] D. Chantad, R. Krittayaphong, and C. Komoltri, "Derived 12-lead electrocardiogram in the assessment of ST-segment deviation and cardiac rhythm," *J. Electrocardiol.*, vol. 39, p. 7 – 12, 2006.

- [20] B. J. Drew, et al., "Comparison of standard and derived 12-lead electrocardiograms for diagnosis of coronary angioplasty-induced myocardial ischemia", *Am. J. Card.*, vol. 79, no. 5, pp. 639-644, 1997.
- [21] D. Q. Feild, C. L. Feldman, and B. M. Horacek, "Improved EASI coefficients: Their derivation, values, and performance", *J. Electrocardiol.*, vol. 35, pp. 23-33, 2002.
- [22] B. Redfors, et al., "Time Delay, Infarct Size, and Microvascular Obstruction After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction", *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 14, p. 2, 2021.
- [23] E. Svennberg, et al., "How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide", *Europace*, vol. 24, no. 6, pp. 979-1005, 2022.
- [24] J. B. Muhlestein, et al., "Smartphone ECG for evaluation of STEMI: Results of the ST LEUIS Pilot Study", *J. Electrocardiol.*, vol. 48, pp. 249-259, 2015.
- [25] M. P. Witvliet, E. P. M. Karregat, J. C. L. Himmelreich, J. S. S. G. de Jong, W. A. M. Lucassen, and R. E. Harskamp, "Usefulness, pitfalls and interpretation of handheld single-lead electrocardiograms", *J. Electrocardiol.*, vol. 66, p. 33–37, 2021.
- [26] Alexei Shvilkin, Dejan Vukajlović, Boško P. Bojović, Ljupčo R. Hadžievski, Branislav Vajdic, Vladimir A. Atanasoski, Marjan N. Miletić, Peter J. Zimetbaum, C. Michael Gibson, Vladan Vukčević, "Coronary Artery Occlusion Detection Using 3-Lead ECG System Suitable for Credit Card-Size Personal Device Integration", *JACC: Advances*, vol. 2, no. 6, Aug 2023.
- [27] Vukcevic V, Panescu D, Bojovic B, et al., "Wireless remote monitoring of myocardial ischemia using reconstructed 12-lead ECGs", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010*, p. 2215–2220, 2010.
- [28] Muhlestein JB, Anderson JL, Bethea CF, et al., "Feasibility of combining serial smartphone singlelead electrocardiograms for the diagnosis of STElevation myocardial infarction", *Am Heart J.*, vol. 221, p. 125–135, 2020.
- [29] Spaccarotella CAM, Polimeni A, Migliarino S, et al., "Multichannel electrocardiograms obtained by a Smartwatch for the diagnosis of ST-segment changes", *JAMA Cardiol.*, vol. 5, p. 1176–1180, 2020.

- [30] A. Behazdi, et al., "Feasibility and Reliability of SmartWatch to Obtain 3-Lead Electrocardiogram Recordings", *Sensors*, vol. 20, no. 18, pp. 5074-5084, 2020.
- [31] A. Aranda, P. Bonizzi, J. Karel J., and R. Peeters, "Performance of Dower's inverse transform and Frank lead system for identification of myocardial infarction", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, pp. 4495-4498, 2015.
- [32] M. El Haddad, et al., "Diagnostic accuracy of a novel method for detection of acute transmural myocardial ischemia based upon a self-applicable 3-lead configuration", *J. Electrocardiol.*, vol. 49, pp. 192-201, 2016.
- [33] A. Z. Echavarria, et al., "Detection of acute coronary occlusion with a novel mobile electrocardiogram device:a pilot study", *Eur. Heart J. Digit.Health*, vol. 5, no. 2, pp. 183-191, 2024.
- [34] ter Haar CC, Maan AC, Warren SG, et al., "Difference vectors to describe dynamics of the ST segment and the ventricular gradient in acute ischemia", *J Electrocardiol.* , vol. 46, p. 302–311, 2013.
- [35] Van Heuverswyn F, De Buyzere M, Coeman M, et al., "Feasibility and performance of a device for automatic self-detection of symptomatic acute coronary artery occlusion in outpatients with coronary artery disease: a multicentre observational study", *Lancet Digital Health*, vol. 1, p. 90–99, 2019.
- [36] Iaizzo, P. A., *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*, Third ed., Springer, 2015.
- [37] D. M. Mitrović, S. D. Mazić, and M. M. Petrović, *Osnovi fiziologije čoveka*, Beograd: Grafomark, 2000.
- [38] A. C. Guyton, and J. E. Hall, *Medicinska fiziologija*, Beograd: Savremena administracija, 2003.
- [39] A. M. Katz, *Physiology of the Heart*, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- [40] W., Einthoven, "Ueber die Form des menschlichen Electmcardiogmmms", *Arch f d Ges Physiol* , vol. 60, pp. 101-123, 1895.

- [41] Burchell HB., "Did Einthoven invent a string galvanometer?", *Br Heart J* , vol. 57, pp. 190-193, 1987.
- [42] E. Braunwald, "Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities", *N Engl J Med* , vol. 337, pp. 1360-1369, 1997.
- [43] Mehta NJ, Khan IA., "Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century", *Tex Heart Inst J* , vol. 29, pp. 164-171, 2002.
- [44] M. J. G. Cattermole (Author), A. F. Wolfe, Horace Darwin's Shop, A history of the Cambridge Scientific Instrument Company 1878-1968, 1st ed., Bristol: A. Hilger, 1987.
- [45] Herrick J. B., and Smith F., "Experimental occlusion of the coronary arteries", *Journal of Experimental Medicine*, vol. 32, no. 5, pp. 529-544, 1920.
- [46] H. Pardee, "An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction", *Arch Intern Med (Chic)*, vol. 26, no. 2, p. 244-257, 1920.
- [47] Wilson FN, MacLeod AG, Barker PS, "The distribution of the currents of action and of injury displayed by heart muscle and other excitable tissues", *Ann Arbor, MI: University of Michigan Press*, p. 1-58, 1933.
- [48] Fisch C., Frank N. Wilson, "The Unipolar Electrocardiogram", *ACC Cur J Rev*, pp. 16-19, 2000.
- [49] Burch GE, "The history of vectorcardiography", *Med Hist Suppl*, pp. 103-131, 1985.
- [50] Frank E., "An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography", *Circulation* , vol. 13, pp. 737-749, 1956.
- [51] Dower GE, Machado HB, Osborne JA, "On deriving the electrocardiogram from vectorcardiographic leads", *Clin Cardiol* , vol. 3, pp. 87-95, 1980.
- [52] Edenbrandt L, Pahlm O., "Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix", *J Electrocardiol*, vol. 21, pp. 361-367., 1988.
- [53] Levkov CL, "Orthogonal electrocardiogram derived from the limb and chest electrodes of the conventional 12-lead system", *Med Biol Eng Comput* , vol. 25, pp. 155-164, 1987.

- [54] John G. Proakis, Dimitris G. Manolakis, *Digital Signal Processing: Principles, Algorithms and Applications*, 3rd ed., Prentice Hall, 1995.
- [55] R E Mason, I Likar, "A new system of multiple-lead exercise electrocardiography", *Am Heart J*, vol. 71, no. 2, pp. 196-205, 1966.
- [56] Malik M., Camm, A. J., *Dynamic Electrocardiography*, Wiley-Blackwell, 2004.
- [57] Plonsey R., Barr R. C., *Bioelectricity: A Quantitative Approach*, Springer, 2000.
- [58] Jain U., Butchy A.A., Leasure M.T., Covallesky V.A., McCormick D., Mintz G.H., "12-Lead ECG Reconstruction via Combinatoric Inclusion of Fewer Standard ECG Leads with Implications for Lead Information and Significance", *International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing*, 2022.
- [59] Mason F, Pandey AC, Gadaleta M, Topol EJ, Muse ED, Quer G, "AI-Enhanced Reconstruction of the 12-Lead Electrocardiogram via 3-Leads with Accurate Clinical Assessment", *medRxiv [Preprint]*, 2024.
- [60] C Grande-Fidalgo A, Calpe J, Redón M, Millán-Navarro C, Soria-Olivas E, "Lead Reconstruction Using Artificial Neural Networks for Ambulatory ECG Acquisition", *Sensors*, vol. 21, no. 16, p. 5542., 2021.
- [61] Sohn J, Yang S, Lee J, Ku Y, Kim HC, "Reconstruction of 12-Lead Electrocardiogram from a Three-Lead Patch-Type Device Using a LSTM Network", *Sensors (Basel)*, vol. 20, no. 11, p. 3278, 2020.
- [62] Lj. Hadzievski, B. Bojović, V. Vukcević, P. Beličev, S. Pavlović, Z. Vasiljević-Pokrajčić, and M. Ostojić, "A Novel Mobile Transtelephonic System With Synthesized 12-Lead ECG", *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed*, vol. 8, no. 4, pp. 428-438 , 2004.
- [63] Babic MD, Veljkovic S, Lakcevic J, Babic R, Ostojic M, Petrovic M, Boljevic D, Tomic S, Bojic M, Nikolic A, "Telemedicine in the Era of a Pandemic: Usefulness of a Novel Three-Lead ECG", *Diagnostics*, vol. 13, no. 15, p. 2525, 2023.

- [64] Stefan P. Nelwan, MSc, Jan A. Kors, PhD,† Simon H. Meij, MSc, Jan H. van Bommel, PhD,† and Maarten L. Simoons, MD, PhD, "Reconstruction of the 12-Lead Electrocardiogram From Reduced Lead Sets", *Journal of Electrocardiology*, vol. 37, no. 1, pp. 11-18, 2004.
- [65] Trobec R., and Tomasic I., "Synthesis of the 12-lead electrocardiogram from differential leads", *IEEE transactions on information technology in biomedicine*, vol. 15, no. 4, p. 615–621, 2011.
- [66] Zhu H., Pan Y., Cheng K.-T., and Huan R., "A lightweight piecewise linear synthesis method for standard 12-lead ecg signals based on adaptive region segmentation", *PLoS one*, vol. 13, no. 10, 2018.
- [67] Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al., "AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation", *Circulation*, vol. 124, no. 22, pp. 2458-2473, 2011.
- [68] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., "Third universal definition of myocardial infarction", *Circulation*, vol. 126, no. 16, pp. 2020-2035, 2012.
- [69] Antman E. M., et al., "Management of patients with acute coronary syndromes", *New England Journal of Medicine*, 2004.
- [70] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al., "The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making", *JAMA*, vol. 284, no. 7, pp. 835-842, 2000.
- [71] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al., "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization", *Eur Heart J*, vol. 35, no. 37, pp. 2541-2619., 2014.
- [72] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al., "2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention", *J Am Coll Cardiol.* , vol. 58, no. 24, 2011.
- [73] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al., "2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease", *J Am Coll Cardiol.* , vol. 60, 2012.

- [74] Patel M. R., et al., "ACC/AHA/SCAI 2011 Guideline for Percutaneous Coronary Intervention", *Circulation*, 2011.
- [75] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Cremonesi F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P., "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology", *Eur Heart J*, vol. 39, no. 2, pp. 119-177, 2018.
- [76] Glenn N. Levine, et al., "2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention", *JACC*, vol. 67, no. 10, p. 1235–1250, 2016.
- [77] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al., "A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease", *N Engl J Med*, vol. 331, pp. 489-495, 1994.
- [78] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW, "Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions", *Circulation*, vol. 115, no. 17, pp. 2344-2351, 2007.
- [79] McGee, D. C., Gould, M. K., "Preventing complications of central venous catheterization", *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 12, pp. 1123-1133, (2003).
- [80] Kastrati, A., et al., "A randomized trial comparing drug-eluting stents with bare-metal stents in coronary artery disease", *New England Journal of Medicine*, 2005.
- [81] Shimony A, Joseph L, Mottillo S, Eisenberg MJ, "Coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis", *Can J Cardiol.*, vol. 27, no. 6, pp. 843-850, 2011.
- [82] Bansal A, Joshi R, "Portable out-of-hospital electrocardiography: A review of current technologies", *J Arrhythm.*, vol. 34, no. 2, pp. 129-138, 2018.

- [83] AliveCor 1L, [Online] Available: <https://alivecor.com/masolutions>.
- [84] EKG, CARDIO-B PALM, [Online] Available: <https://www.gimaitaly.com/prodotti>.
- [85] ECG Check, [Online] Available: <https://www.cardiacdesigns.com/>.
- [86] Apple Watch, [Online] Available: <https://www.apple.com/watch/>.
- [87] AliveCor 6L, [Online] Available: <https://alivecor.com/kardiacare-plus>.
- [88] HeartBeam Inc., [Online] Available: <https://www.heartbeam.com>.
- [89] Mehta DD, Nazir NT, Trohman RG, Volgman AS, "Single-lead portable ECG devices: perceptions and clinical accuracy compared to conventional cardiac monitoring", *J Electrocardiol* , vol. 48, p. 710–716., 2015.
- [90] Guo S-L, Han L-N, Liu H-W, Si Q-J, Kong D-F, Guo F-S, "The future of remote ECG monitoring systems", *J Geriatr Cardiol*, vol. 13, p. 528–530, 2016.
- [91] Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al., "Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee", *J Am Coll Cardiol* , vol. 49, p. 1109–1127, 2007.
- [92] Enderle JD, Bronzino JD (editor), Introduction to Biomedical Engineering, 3rd ed., vol. 1252, Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press, 2012.
- [93] Webster JG, Clark JW (editors), Medical Instrumentation: Application and Design, 4th ed., vol. 713, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2010.
- [94] Chi YM, Jung T-P, "Cauwenberghs G. Dry-contact and noncontact biopotential electrodes: methodological review", *IEEE Rev Biomed Eng* , vol. 3, p. 106–119, 2010.
- [95] Yong Ryu C, Hoon Nam S, Kim S, "Conductive rubber electrode for wearable health monitoring", *Eng Med Biol Soc* , vol. 4, p. 3479–3481, 2005.

- [96] Fabregat-Andres O, Munoz-Macho A, Adell-Beltran G, Ibanez-CatalaX, Macia A, Facila L, "Evaluation of a new shirt-based electrocardiogram device for cardiac screening in soccer players: comparative study with treadmill ergospirometry", *Cardiol Res*, vol. 5, p. 101, 2014.
- [97] Chamadiya B, Mankodiya K, Wagner M, Hofmann UG, "Textile-based, contactless ECG monitoring for non-ICU clinical settings", *J Ambient Intell Human Comput*, vol. 4, p. 791–800, 2013.
- [98] Albulbul A., "Evaluating major electrode types for idle biological signal measurements for modern medical technology", *Bioengineering*, vol. 3, p. 20, 2016.
- [99] Meziane N, Webster JG, Attari M, Nimunkar AJ, "Dry electrodes for electrocardiography", *Physiol Meas*, vol. 34, p. 47–69, 2013.
- [100] Macy A., "The Handbook of Human Physiological Recording, Chapter 4: Electrodes", vol. 7, Referenced, 2015, p. 2017.
- [101] Searle A, Kirkup L, "A direct comparison of wet, dry and insulating bioelectric recording electrodes", *Physiol Meas*, vol. 21, p. 271–283, 2000.
- [102] Baek J-Y, An J-H, Choi J-M, Park K-S, Lee S-H, "Flexible polymeric dry electrodes for the long-term monitoring of ECG", *Sens Actuators Phys*, vol. 143, p. 423–429, 2008.
- [103] L Popovic-Maneski, M Ivanovic, V Atanasoski, M Miletic, S Zdolsek, B Bojovic, Lj Hadzievski, "Properties of different types of dry electrodes for wearable smart monitoring device", *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*, vol. 65, no. 4, pp. 405-415, 2020.
- [104] Raethjen J, Pawlas F, Lindemann M, Wenzelburger R, Deuschl G, "Determinants of physiologic tremor in a large normal population", *Clin Neurophysiol*, vol. 111, p. 1825–1837, 2000.
- [105] Mario M, Giuliana G, Thomas L, Dario F, Lana P, Silvia C, et al., "Bioinformatic approaches used in modelling human tremor", *Curr Bioinforma*, vol. 4, p. 154–172, 2009.
- [106] C Malik M, Camm AJ (editors), *Dynamic Electrocardiography*, 1st ed., vol. 637, Elmsford, NY, USA: Blackwell, 2004.

- [107] Geddes LA, Baker LE, Principles of Applied Biomedical Instrumentation, 3rd ed., vol. 961, New York, USA: Wiley;, 1989.
- [108] Marjan Miletić, Vladimir Atanasoski, Petra Beličev, Goran Gligorić, Uroš Ralević, Jelena Kršić, Aleksa Obradović, Aleksandar Lazović, Danka Stojanović, Jovana Petrović, Member, IEEE, Rade Babić, Dejan Vukajlović, et al., "Accurate reconstruction of the 12-lead electrocardiogram from a 3-lead electrocardiogram measured by a mobile device", *IEEE Access*, vol. 12, pp. 79765-79775, 2024.
- [109] P. Belicev, B. Bojovic, Lj. Hadzievski, B. Vajdic, V. Atanasoski, G. Gligoric, and M. Miletic, "Method and apparatus for reconstructing electrocardiogram (ECG) data". United States Patent, US11445963B1, 20 September 2022.
- [110] J.Vladimir Atanasoski, Jovana Petrović, Lana Popović Maneski, Marjan Miletić, Miloš Babić, Aleksandra Nikolić, Dorin Panescu, Marija D. Ivanović, "A Morphology-Preserving Algorithm for Denoising of EMG-Contaminated ECG Signals", *IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology*, vol. 5, pp. 296-305, 2024.
- [111] Moore E. H, "On the reciprocal of the general algebraic matrix", *Bull. Am. Math. Soc.*, vol. 26, no. 9, p. 394–395, 1920.
- [112] Penrose R., "A generalized inverse for matrices", *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 51, no. 3, p. 406–413, 1955.
- [113] B. Bojovic, Lj. Hadzievski, V. Vukcević, U. Mitrović, M. Miletić, "Mobile three-lead cardiac monitoring device and method for automated diagnostics", United States Patent, US10117592B2, 6 November 2017.
- [114] G. S. Wagner, et al., "AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part VI: Acute ischemia/infarction: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee", *Circulation*, vol. 119, no. 10, p. 262–270, 2009.
- [115] E. W. Hancock, B. J. Deal, D. M. Mirvis, P. Okin, P. Kligfield, and L. S. Gettes, "AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram changes associated with cardiac chamber

- hypertrophy: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography", *Circulation*, vol. 119, no. 10, 2009.
- [116] P. M. Rautaharju, B. Surawicz, and L. S. Gettes, "AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography", *Circulation*, vol. 119, no. 10, p. 241–250, 2009.
- [117] B. Surawicz, R. Childers, B. J. Deal, and L. S. Gettes, "AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part III: Intraventricular conduction disturbances: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee", *Circulation*, vol. 119, no. 10, 2009.
- [118] J. W. Mason, E. W. Hancock, and L. S. Gettes, "Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part II: Electrocardiography diagnostic statement list: A Scientific Statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee", *Heart Rhythm*, vol. 4, no. 3, p. 413–419, 2007.
- [119] Mary L. McHugh, "Interrater reliability: the kappa statistic", *Biochem Med*, vol. 22, no. 3, p. 276–282, 2012.
- [120] A. L. Goldberger, et al., "Deep T Wave Inversions. Myocardial Ischemia and Infarction, Part II", *Goldberger's Clinical Electrocardiography*, Ninth ed., Elsevier, 2018.
- [121] Tragardh-Johansson E, Welinder A, Pahlm O, "Similarity of ST and T waveforms of 12-lead electrocardiogram acquired from different monitoring electrode positions", *J Electrocardiol.*, vol. 44, p. 109–114, 2011.
- [122] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., "Fourth Universal definition of myocardial infarction (2018)", *Circulation*, vol. 138, p. 618–651., 2018.
- [123] Kors JA, van Herpen G, Sittig AC, van Bommel JH, "Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods", *Eur Heart J.*, vol. 11, p. 1083–1092, 1990.
- [124] Hnatkova K, Vicente J, Johannesen L, et al., "Heart rate correction of the J-to-Tpeak interval", *Sci Rep*, vol. 9, p. 15060, 2019.

- [125] A Cecile J W Janssens, Forike K Martens, "Reflection on modern methods: Revisiting the area under the ROC Curve", *International Journal of Epidemiology*, vol. 49, no. 4, p. 1397–1403 , 2020.
- [126] Hassanzad M, Hajian-Tilaki K, "Methods of determining optimal cut-point of diagnostic biomarkers with application of clinical data in ROC analysis: an update review", *BMC Med Res Methodol.*, vol. 24, no. 1, p. 84 , 2024.
- [127] Morgan M, Tigges S, Murphy A, et al., "Receiver operating characteristic curve", *Reference article, Radiopaedia.org*, 2024.
- [128] Nancy R. Cook, "Statistical Evaluation of Prognostic versus Diagnostic Models: Beyond the ROC Curve", *Clinical Chemistry*, vol. 54, no. 1, p. 17–23 , 2008.

Radovi proizašli iz teze

Radovi prezentovani u časopisima:

1. **Marjan Miletić**, Vladimir Atanasoski, Petra Beličev, Goran Gligorić, Uroš Ralević, Jelena Kršić, Aleksa Obradović, Aleksandar Lazović, Danka Stojanović, Jovana Petrović, Member, IEEE, Rade Babić, Dejan Vukajlović, Ljupčo Hadžievski, Boško Bojović, Dorin Panescu, Fellow, IEEE, and Branislav Vajdić, "Accurate reconstruction of the 12-lead electrocardiogram from a 3-lead electrocardiogram measured by a mobile device.", IEEE Access, vol. 12, pp. 79765-79775, doi: 10.1109/ACCESS.2024.3408412, June 2024.
2. Alexei Shvilkin, Dejan Vukajlović, Boško P. Bojović, Ljupčo R. Hadžievski, Branislav Vajdic, Vladimir A. Atanasoski, **Marjan N. Miletić**, Peter J. Zimetbaum, C. Michael Gibson, Vladan Vukčević, "Coronary Artery Occlusion Detection Using 3-Lead ECG System Suitable for Credit Card-Size Personal Device Integration", JACC: Advances, vol. 2(6), Aug 2023.
3. Popovic-Maneski, M. Ivanovic, Vladimir Atanasoski, **Marjan Miletic**, Sanja Zdolsek, Boško Bojovic, Ljupčo Hadžievski, "Properties of different types of dry electrodes for wearable smart monitoring device.", Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik, volume 65, issue 4, pp. 405-415, doi: 10.1515/bmt-2019-0167, Aug 2020.
4. Vladimir Atanasoski, Jovana Petrović, Lana Popović Maneski, **Marjan Miletić**, Miloš Babić, Aleksandra Nikolić, Dorin Panescu, Marija D. Ivanović, "A Morphology-Preserving Algorithm for Denoising of EMG-Contaminated ECG Signals", IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology, vol. 5, pp. 296-305, doi: 10.1109/OJEMB.2024.3380352, 2024.
5. Vladimir Atanasoski, Jovana Petrović, Lana Popović Maneski, **Marjan Miletić**, Miloš Babić, Aleksandra Nikolić, Dorin Panescu, Marija D. Ivanović, "A Database of Simultaneously Recorded ECG Signals with and without EMG Noise," IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology, vol. 4, pp. 222-225, doi: 10.1109/OJEMB.2023.3330295, 2023.

Radovi prezentovani na konferencijama:

1. **Marjan Miletić**, Vladimir Atanasoski, Goran Gligorić, Marija Ivanović, Petra P. Beličev, Boško Bojović, Branislav Vajdić, Ljupčo Hadžievski and Dorin Panescu, "EDMAID: Increased Heart Attack Diagnostic Accuracy for Emergency Departments", 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC).
2. Aleksandar Lazović, Natalija Đorđević, Predrag Tadić, Marija Ivanović, Vladimir Atanasoski, **Marjan Miletić**, Ljupčo Hadžievski, Arsen Ristić, Vladan Vukčević, Jovana Petrović, "Multiparameter monitoring of cardiovascular function", 2nd International Conference on Chemo and Bioinformatics, Kragujevac, Serbia, 2023.
3. Vladimir Atanasoski, Marija Ivanovic, Lana Popović Maneski, **Marjan Miletić**, Miloš Babić, Aleksandra Nikolić and Jovana Petrovic, "SimEMG database as a tool for testing the preservation of diagnostic ECG-signal features upon the electromyographic noise removal", 11th International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering IcETRAN 2024, Niš, Serbia.
4. **Marjan Miletić**, M. D. Ivanović, B. Bojović, "Heart failure detection using multiparametric cardiac measurement system", IcETPAH 2016, 3rd International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering, pp 52-52, Zlatibor, Serbia, 2016.

5. Marija D. Ivanovic, **Marjan Miletic**, Ida Subotic, Darko Boljevic, Ljupco Hadzievski, Dorin Panescu, and Bosko Bojovic, "Signal Quality in Reconstructed 12-Lead Ambulatory ECGs Recorded Using 3-Lead Device", 41th Annual International IEEE EMBS Conference, Conference proceedings, pp 5481-5487, doi: 10.1109/EMBC.2019.8857251, Berlin, Germany, 2019.

6. **Marjan Miletic**, Marija D Ivanovic, Lana Popovic Maneski, Boško Bojović, "Application of multiparametric cardiac measurement system in ejection fraction calculation", PHOTONICA 2017, VI International School and Conference on Photonics, Book of Abstracts, p. 112, Belgrade, Serbia, 2017.

Prijavljeni patenti:

1. Bosko Bojovic, Ljupco Hadzievski, Vladan Vukcevic, Uros Mitrovic, **Marjan Miletic**, "Mobile three-lead cardiac monitoring device and method for automated diagnostics (apparatus)", United States Patent US10117592B2, Patent granted, Issue Date: November 6, 2018.

<https://patentcenter.uspto.gov/#!/applications/15632155>

2. Bosko Bojovic, Ljupco Hadzievski, Vladan Vukcevic, Uros Mitrovic, **Marjan Miletic**, "Mobile three-lead cardiac monitoring device and method for automated diagnostics (method)", United States Patent US10433744B2, Patent granted, Issue Date: October 8, 2019.

<https://patentcenter.uspto.gov/#!/applications/15096159>

3. Branislav Vajdic Dorin Panescu, Bosko Bojovic, Ljupco Hadzievski, Vladan Vukcevic, Uros Mitrovic, **Marjan Miletic**, "Electrocardiogram patch devices and methods", United States Patent US11071490B1, Patent granted, Issue Date: July 27, 2021.

<https://patentcenter.uspto.gov/#!/applications/17202299>

4. Petra Belicev, Bosko Bojovic, Ljupco Hadzievski, Branislav Vajdic, Vladimir Atanasoski, Goran Gligoric, **Marjan Miletic**, "Method and apparatus for reconstructing electrocardiogram (ECG) data", United States Patent US11445963B1, Patent granted, Issue Date: September 20, 2022.

<https://patentcenter.uspto.gov/applications/17494806>

5. Branislav Vajdic, Dorin Panescu, Bosko Bojovic, Ljupco Hadzievski, Vladan Vukcevic, Uros Mitrovic, **Marjan Miletic**, "Ambulatory electrocardiogram patch devices and methods", International Patent WO2022147520A1, Patent granted, Issue Date: July 7, 2022.

<https://patentimages.storage.googleapis.com/7b/f1/4c/b72db1141e68e7/WO2022147520A1.pdf>

Biografija

Marjan Miletić je rođen 21. aprila 1983. godine u Zaječaru. Osnovnu školu završio je u Boljevcu. Matematičku gimnaziju završio je u Beogradu. Godine 2002. upisao je osnovne studije na Elektrotehničkom fakultetu u Beogradu, smer Optoelektronika i laserska tehnika. Diplomirao je 2013. godine na temi „Detekcija i prepoznavanje saobraćajnih znakova u digitalnoj slici“ sa prosečnom ocenom 9.70. U periodu od 2009. do 2014. godine radio je u biomedicinskom sektoru na poslovima razvoja algoritama za obradu EKG signala i razvoju telemetrijskih uređaja za merenje EKG signala. Godine 2014. postao je doktorand multidisciplinarnih studija Univerziteta u Beogradu - studijski program: Biomedicinsko inženjerstvo i tehnologije. Godine 2015. zaposlio se u Institutu za nuklearne nauke Vinča, u laboratoriji za Atomsku fiziku kao istraživač pripravnik. Istraživač saradnik postao je 2016. godine, a 2022. godine stručni savetnik. Kandidat Marjan Miletić je učestvovao na 3 projekta finansirana od strane Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija. U toku svoje naučne karijere objavio je 3 rada u istaknutim međunarodnim časopisima [M22], 1 rad u međunarodnim časopisu [M23], 2 rada u međunarodnim časopisima sa impakt faktorom i 1 rad međunarodnom časopisu bez impakt faktora. Rezultati rada kandidata Marjana Miletića prezentovani su 13 puta na međunarodnim konferencijama i 3 puta na domaćim konferencijama. Kandidat je jedan od autora 5 međunarodnih patenata prijavljenih u Sjedinjenim Američkim Državama i 1 patenta prijavljenog u Zavodu za intelektualnu svojinu Republike Srbije.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора _____ Марјан Милетић _____

Број индекса _____ 30/2014 _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Развој методе за реконструкцију стандардног електрокардиограма из троканалног
мобилног електрокардиограма и примена за детекцију инфаркта миокарда“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду, _____

Потпис аутора

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марјан Милетић

Број индекса 30/2014

Студијски програм Биомедицинско инжењерство и технологије

Наслов рада „Развој методе за реконструкцију стандардног електрокардиограма из троканалног мобилног електрокардиограма и примена за детекцију инфаркта миокарда“

Ментор др Лана Поповић Манески и др Владан Вукчевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Развој методе за реконструкцију стандардног електрокардиограма из троканалног мобилног електрокардиограма и примена за детекцију инфаркта миокарда“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољаваће умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваће умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваће умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваће умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваће умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваће умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.