



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ
ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νικόλαος Γ. Μπονάτσος

Επιβλέποντες: **Αντώνιος Αρμούντας**
Instructor, Harvard Medical School
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2007



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ
ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νικόλαος Γ. Μπονάτσος

Επιβλέποντες: **Αντώνιος Αρμούντας**
Instructor, Harvard Medical School
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 2^α Ιουλίου 2007.

.....
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Παναγιώτης Φράγκος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2007

.....
Νικόλαος Γ. Μπονάτσος

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Νικόλαος Μπονάτσος, 2007

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Στόχος της διπλωματικής αυτής είναι η διεξοδική μελέτη, κατανόηση και ανάπτυξη σε *Matlab* του αλγορίθμου για την ανίχνευση και μέτρηση του φαινομένου καρδιακού «*alternans*» (εναλλαγή στην μορφολογία σε πρότυπο *ABABAB*) στο έπαρμα T του ΗλεκτροΚαρδιοΓραφήματος (*ΗΚΓ*) ενός ασθενούς. Σε αυτή την διπλωματική, γίνεται για πρώτη φορά, εφαρμογή του αλγόριθμου για την μέτρηση του *alternans* σε 24ωρα *ΗΚΓ* που πήραμε από ασθενείς του Γενικού Νοσοκομείου της Μασσαχουσέττης (**MGH**). Η διπλωματική εργασία εκπονήθηκε εξ' ολοκλήρου στις εγκαταστάσεις του **MGH**, στο Charlestown της Βοστώνης, με στενή συνεργασία των εμπλεκόμενων ερευνητών από την *Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Χάρβαρντ* και του *Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου*. Το πλήρες κείμενο αυτής της εργασίας είναι στην αγγλική γλώσσα, ενώ στα ελληνικά υπάρχει το κομμάτι που αφορά την δική μας δουλειά. Για τις ανάγκες της εργασίας χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό *Matlab* της εταιρείας *The MathWorks, Inc.* και ελεύθερο λογισμικό για επεξεργασία *ΗΚΓ* από το *PhysioNet*, μια ελεύθερη βιβλιοθήκη-κοινότητα, που προσφέρει πολύτιμα εργαλεία για την μελέτη σύνθετων φυσιολογικών σημάτων.

Αρχικά, παραθέτουμε το θεωρητικό υπόβαθρο πάνω στο οποίο βασιστήκαμε για την ανάπτυξη του αλγορίθμου. Έτσι, αναφέρουμε ορισμένες βασικές πληροφορίες για την φυσιολογία της καρδιάς και το *ΗΚΓ*. Στη συνέχεια, δίνουμε το ιστορικό της έρευνας, τις αιτίες, την σημασία και την κύρια μέθοδο υπολογισμού του *alternans*, όπως αυτό παρουσιάζεται σε έγκυρες επιστημονικές εργασίες. Έπειτα, προχωράμε στο κύριο τμήμα της διπλωματικής που αφορά την δική μας εργασία, το οποίο συνοψίζεται σε ένα διάγραμμα ροής με τα βήματα του αλγορίθμου. Ο αλγόριθμος που υλοποιούμε βασίζεται στον υπολογισμό του *alternans* του επάρματος T σε επίπεδο μV με τη φασματική μέθοδο. Κάθε βήμα αναλύεται εκτενώς και παράλληλα δίνονται εικόνες και διαγράμματα από την επεξεργασία των δεδομένων, που αποδεικνύουν τα λεγόμενά μας. Παράλληλα με την περιγραφή των βημάτων του αλγορίθμου, παρουσιάζονται και διάφορα χαρακτηριστικά ή επιλογές που προσφέρει το πρόγραμμά μας. Επιπρόσθετα, στο τέλος του αγγλικού κειμένου, επισυνάπτεται μια λίστα με τις 40 συναρτήσεις του *Matlab* που αναπτύξαμε, τα ορίσματα και τις λειτουργίες τους. Τέλος, γίνονται αναφορές για σημεία του λογισμικού μας που μπορούν να βελτιωθούν στο μέλλον.

Λέξεις – Κλειδιά

Alternans Επάρματος T, Ηλεκτροκαρδιογράφημα, Ηλεκτροφυσιολογία, Ψηφιακή Επεξεργασία Σημάτων, Καρδιακές Αρρυθμίες, Matlab

Abstract

The goal of this thesis is to study extensively and develop in the *Matlab* programming language the algorithm that calculates microvolt T Wave *Alternans* (**TWA**) in long-term electrocardiographic (ECG) recordings. *Alternans* involves an ‘ababab...’ pattern of variation in T-wave morphology in sequential beats. For purposes of this thesis we attempted to locate and estimate T-wave *alternans* in 24-hour data (first time ever in such large data files), which was obtained from holter monitors (portable *ECG* electronic devices) from the *Massachusetts General Hospital* (**MGH**). All the work was carried out at the **MGH** facilities in Charlestown, MA. Moreover, there was close cooperation between the researchers at *Harvard Medical School* and the *National Technical University of Athens*. The full text of this thesis is written in English and there is also a translation of the piece concerning our own work in Greek. For needs of our work, we used the *Matlab* programming language, which is property of *The MathWorks, Inc.* and some free software tools from *PhysioNet*, an online community that offers precious tools for the study of complex physiologic signals.

Initially, we present the theoretical background that is the basis of our code. Following this, we provide some basic information for the physiology of the heart, the *ECG* and its processing. Afterwards, we present prior scientific work that is relevant to the present one. This section includes the history, the causes, the significance and the main method of calculation of T wave *alternans*. Next, we present our own work, which is based on a flow chart with the steps of the algorithm, and is considered to be the core of this thesis. The algorithm for detection and quantification of microvolt **TWA** we develop is that of the spectral method. Each step is analyzed extensively and at the same time images and plots from the *ECG* data processing are given. Moreover, all the features of our program are illustrated along with its parameters, which should be well defined prior to data loading. Furthermore, in the end of the English text, there is a list of 40 new *Matlab* functions developed for this thesis, their arguments and some comments regarding their usage. Last but not least, throughout the text, we mention some useful points concerning improvements that could be done in the future.

Keywords

T Wave *Alternans* (**TWA**), Electrocardiogram (*ECG*), Electrophysiology, Digital Signal Processing, Cardiac Arrhythmias, Matlab, repolarization alternans

Ευχαριστίες

Για την εκπόνηση της διπλωματικής αυτής, σημαντική ήταν η συμβολή του Λέκτορα κ. Αντώνη Αρμούνητα, ο οποίος με την εργατικότητα και το πάθος για τη δουλειά του με ενέπνευσε να συνεργαστώ μαζί του και να εξερευνήσω και εγώ το αντικείμενο της ηλεκτροφυσιολογίας σε ένα άριστο ακαδημαϊκό περιβάλλον. Για το λόγο αυτό τον ευχαριστώ θερμά, όπως και τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Ουζούνογλου, ο οποίος δίχως δεύτερη σκέψη έδωσε ηθική και υλική υποστήριξη στα σχέδια μου από την πρώτη στιγμή.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όσους με στήριξαν ηθικά και υλικά κατά τη διάρκεια των σπουδών μου στο Ε.Μ.Π. και όλα τα σημαντικά πρόσωπα που μου έδιναν κουράγιο και ώθηση να συνεχίσω να προσπαθώ. Ιδιαίτερα κατά το τελευταίο έτος των σπουδών μου, ευχαριστώ όσους συνέβαλλαν στις αποφάσεις μου για τις μελλοντικές μου σπουδές και όσους είχαν την ικανότητα να ομορφαίνουν την ζωή μου.

Acknowledgments

Towards carrying out this diploma thesis, Dr. Antonis Armoundas played a vital role. His being a hard worker and the passion for his work inspired me to explore the fascinating field of electrophysiology at Harvard University. For the above reasons, I would very much like to express my thanks. I would also like to thank Professor Nikolaos Uzunoglu, who very generously offered moral and material support to all my plans.

I would like to express my special thanks to those who supported me and believed in me during the whole period of my academic studies, and all the important persons that encouraged me to keep trying. Especially during the final year of my studies, I am grateful to those that contributed to my decisions for my graduate studies, and the person who had the ability of making my everyday life special.

Contents

List of Images	13
List of Plots	13
List of Tables	14
1. Facts about the Heart	15
1.1 the heart	15
1.2 structure	16
1.3 electrical conduction system of the heart	17
1.4 requirements for effective pumping	18
1.5 electrochemical mechanism	18
1.6 conduction pathway	19
1.7 pathology	19
2. Electrocardiogram (ECG)	20
2.1 introduction	20
2.2 history	21
2.3 ECG graph paper	22
2.4 filter selection	22
2.5 leads	23
2.6 waves and intervals	27
2.7 clinical lead groups	30
2.8 axis	31
2.9 the ECG signal and its processing	32
2.9.1 the ECG signal	32
2.9.2 ECG signal processing	33
2.9.3 sampling of the ECG signal	33
2.9.4 low-frequency filtering	34
2.9.5 high-frequency filtering	35
3. T – Wave Alternans (TWA)	36
3.1 introduction	36
3.2 history of cardiac alternans	36
3.3 pathophysiology of cardiac alternans	38
3.4 the FFT spectral analysis	40
3.5 clinical results	42
3.6 perspectives	43
4. Developing the TWA estimation algorithm in Matlab	45
4.1 introduction	45
4.2 loading ECG signal	48
4.3 calibrating and upsampling initial ECG signal	49
4.4 signal conversion to Physionet data format	53
4.5 run Ecgpuwave and create annotation files	53
4.6 creating matrices for Vector	53
4.7 plotting ECG signal	55
4.8 initial QRS peak detection	56
4.9 creating 128 – 256 beats window	58

4.10 cross-Correlation and QRS peak correction	58
4.11 classifying beats as good or bad ones	61
4.12 downsampling to initial frequency and creating output files – matrices	63
4.13 good dataset	65
4.14 baseline estimation	65
4.15 align all beats under R-wave	66
4.16 subtract Baseline	69
4.17 create Odd and Even median beats	69
4.18 calculate TWA and create Stats files	71
4.19 create Plots	76
4.20 next beats window (if available)	79
4.21 shifting defined number of beats to next window	79
4.22 next hour (if available)	79
4.23 end	79
4.24 define Parameters pop up window	80
4.25 paced Data Option	80
4.26 list of Matlab functions and their arguments	81
5. Υλοποίηση του αλγορίθμου για τον υπολογισμό του TWA σε Matlab	85
5.1 εισαγωγή	85
5.2 φόρτωμα ΗΚΓ	88
5.3 βαθμολόγηση και αύξηση συχνότητας δειγματοληψίας ΗΚΓ	88
5.4 μετατροπή σήματος σε τύπο δεδομένων συμβατό με το Physionet	89
5.5 τρέχουμε το Ecgruwave και σώζουμε σε αρχεία τα αποτελέσματα του .	90
5.6 δημιουργία Πινάκων για το Μέτρο	90
5.7 σχεδίαση ΗΚΓ	92
5.8 αρχικός εντοπισμός κορυφών συμπλέγματος QRS	93
5.9 δημιουργία σετ 128, 256 ή άλλου μήκους συνεχόμενων παλμών	93
5.10 διόρθωση αρχικής εκτίμησης των κορυφών συμπλέγματος QRS	94
5.11 διαχωρισμός καλών από κακούς παλμούς	95
5.12 μείωση f δειγμ. σε αρχική f δειγμ. και δημιουργία αρχείων-πινάκων . .	98
5.13 καλό σετ παλμών	99
5.14 υπολογισμός Baseline	99
5.15 ευθυγράμμιση όλων των παλμών κάτω από το έπαρμα R	100
5.16 αφαίρεση Baseline	101
5.17 δημιουργία περιττού και άρτιου διαμέσων παλμών	101
5.18 υπολογισμός TWA και εξαγωγή στατιστικών στοιχείων	102
5.19 παραγωγή Γραφημάτων	103
5.20 επόμενο σετ παλμών (αν υπάρχει)	104
5.21 ολίσθηση συγκεκριμένου αριθμού παλμών (πάμε σε νέο σετ)	104
5.22 επόμενη ώρα (αν υπάρχει)	105
5.23 τέλος	105
5.24 παράθυρο ορισμού παραμέτρων προγράμματος	105
5.25 επεξεργασία δεδομένων από ασθενής με βηματοδότη	105
5.26 κατάλογος λίστας συναρτήσεων Matlab	106
References	107

List of Images

1. The heart and the lungs	15
2. Anterior (frontal) view of the opened heart	16
3. The heart conduction system	17
4. The cardiac action potential has five phases	19
5. Normal ECG	20
6. ECG as done by Willem Einthoven Electromechanical technology	21
7. The Cambridge Simpliscribe, a popular ECG instrument of the 1950's and 1960's. Vacuum tube technology	21
8. The Cambridge VS4, a popular ECG instrument of the 1970's and 1980's. Solid State Technology	21
9. ECG graph paper	23
10. Graphic showing the relationship between positive electrodes, depolarization wavefronts (or mean electrical vectors), and complexes displayed on the ECG	23
11. Leads	24
12. Proper placement of the limb leads	25
13. Proper placement of the precordial leads	26
14. Schematic representation of normal ECG	27
15. Various QRS complexes with nomenclature	28
16. Diagram showing the contiguous leads in the same color	30
17. QRS complex in leads I, II, and III can be used to estimate the heart's electrical axis in the frontal plane	31
18. Visible and microvolt T-wave alternans	37
19. Mechanisms by which T-wave alternans is involved in the development of arrhythmias	37
20. T wave alternans measurement: spectral method	40
21. Representative example of the use of a computer algorithm aimed to detect microvolt-level oscillations of intracardiac electrograms. Measures of risk	41
22. Bad Beats	46
23. T wave divided in 5 bins	71
24. Parameters Window	80
25. Paced Data Window	81

List of Plots

1. Calibration Pulses and ECG signal	48
2. Graphical User Interface (main figure)	49
3. ECG Signal at 512 Hz (QRS complex width: ~40 samples)	50
4. ECG Signal (the above downsampled) at 128 Hz	50
5. Plot showing the spectrum of the same signal once upsampled with RESAMPLE function at 512 Hz (the one on the top) and the other it was only padded with zeros in order to maintain the same spectrum as at 128 Hz	51
6. QRS complex at 512 Hz (we notice how smooth it is)	52
7. QRS complex (the above downsampled) at 128 Hz (we notice how edgy and steep it is). Ecgpuwave and QRS correction may specify as QRS peak the wrong sample	52
8. ECG signal that has just been loaded	56
9. QRS Detection at 128 Hz	57

10. QRS Detection at 512 Hz	57
11. Average QRS complex	59
12. QRS correction at 512 Hz	60
13. QRS Correction at 128 Hz (Due to the edgy peak, the corrected peak was misplaced)	61
14. Baseline values	65
15. Plot showing good and bad beats prior to baseline subtraction	67
16. Plot showing beats that aren't aligned properly under their QRS peaks .	68
17. Plot showing the same beats that are now properly aligned under their QRS peaks	68
18. Plot showing good and bad beats after baseline subtraction	69
19. Plot showing only good beats after baseline subtraction	70
20. Plot depicting a close up of the T-waves that are going to be examined for alternans	71
21. K score plot for a patient with alternans	73
22. Alternans Voltage plot for a patient with alternans	73
23. Noise Voltage plot for a patient with alternans	74
24. All the 24-hour aggregate spectra of a patient with alternans are depicted above. The alternans peak of every spectrum is obvious on the down right edge of the figure.	75
25. Close up of the above plot as far as its interesting part is concerned (the right ending of it). Obviously, this patient has alternans	75
26. Plots figure after very first full run of the main loop	77
27. Plots figure after two full runs of the main loop were completed	78
28. Plots figure after completion of the data processing	78

List of Tables

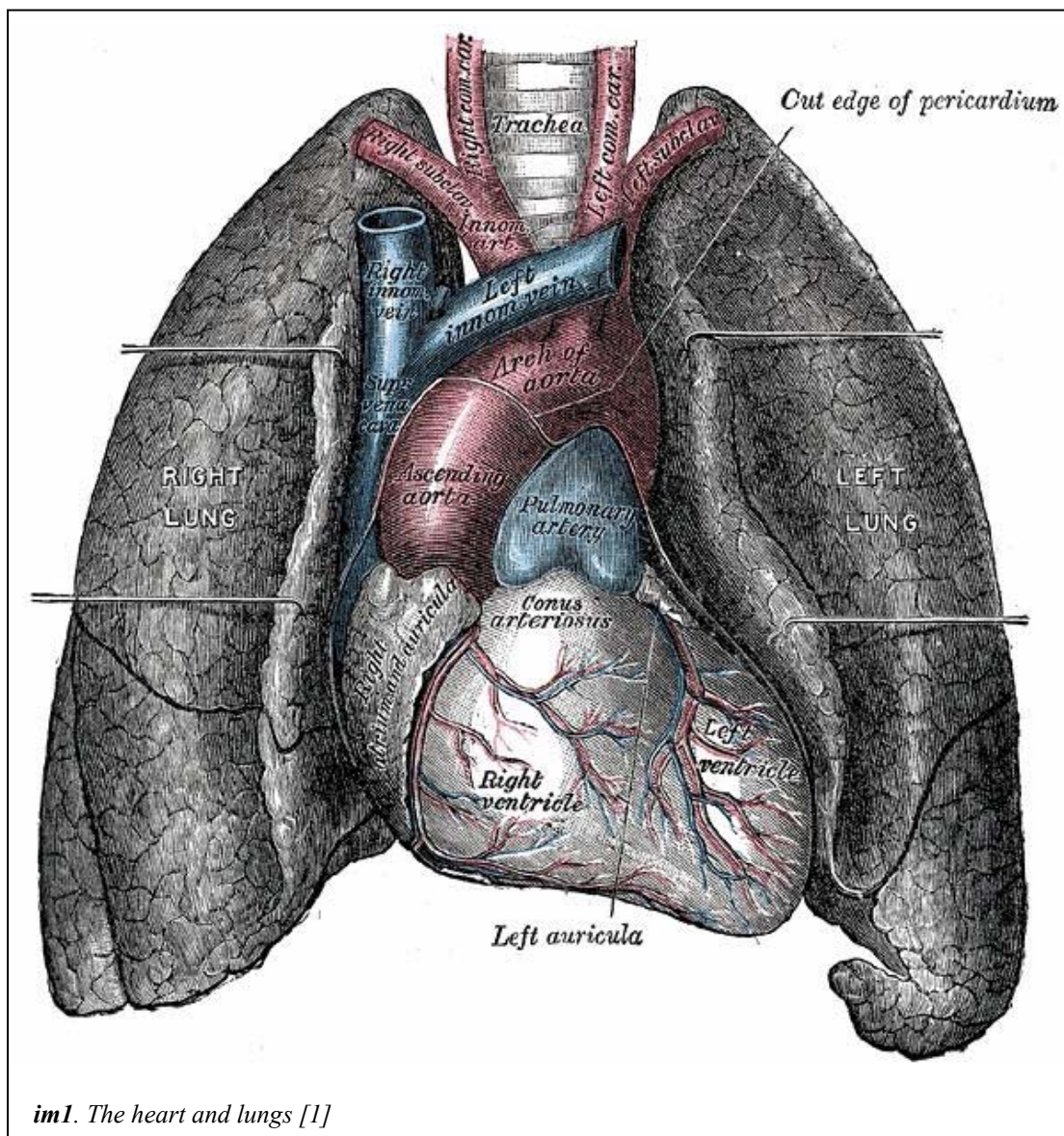
1. Abbreviations and Acronyms	38
2. Ecgpuwave Annotation file	59
3. Decision Matrix for Beats Classification	67
4. Matlab functions	85
5. Matlab Functions and their Description	87

Chapter 1

Facts about the Heart

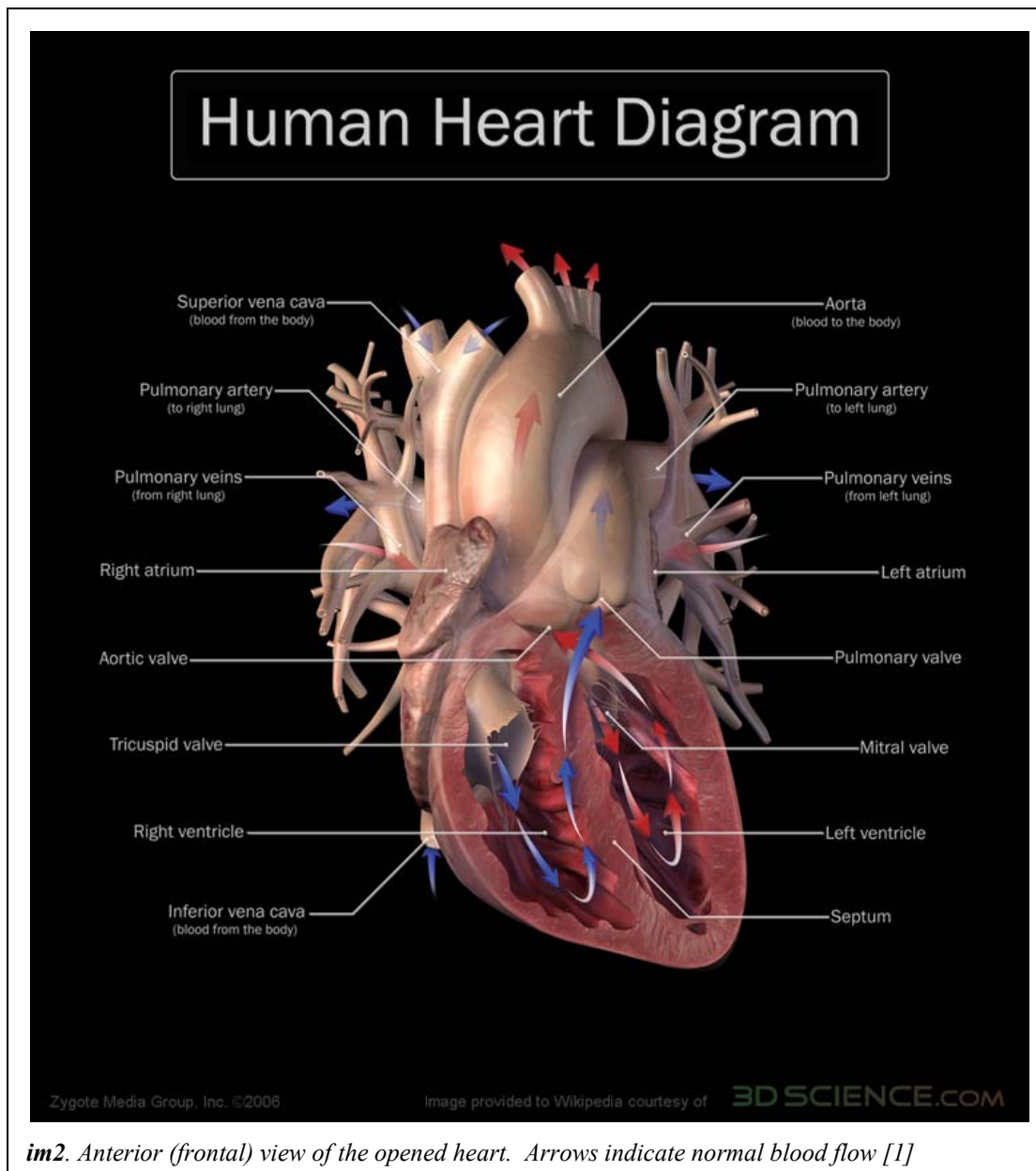
1.1/the heart

The heart is a squared shape, muscular organ responsible for pumping blood through the blood vessels by repeated, rhythmic contractions, or a similar structure in annelids, mollusks, and arthropods. The term *cardiac* (as in cardiology) means "related to the heart" and comes from the Greek καρδιά, *kardia*, for "heart." The heart is composed of cardiac muscle, an involuntary muscle tissue which is found only within this organ. [1]



1.2/structure

In the human body, the heart is usually situated to the left of the middle of the thorax (although sometimes it is on the right), underneath the breastbone. The heart is usually felt to be on the left side because the left heart (left ventricle) is stronger (it pumps to all body parts). The left lung is smaller than the right lung because the heart occupies more of the left hemithorax. The heart is enclosed by a sac known as the pericardium and is surrounded by the lungs. The pericardium is a double membrane structure containing a serous fluid to reduce friction during heart contractions. The mediastinum, a subdivision of the thoracic cavity, is the name of the heart cavity. [1]



im2. Anterior (frontal) view of the opened heart. Arrows indicate normal blood flow [1]

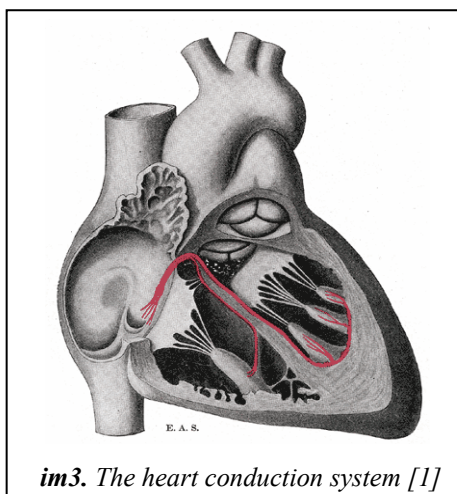
The *apex* is the blunt point situated in an inferior (pointing down and left) direction. A stethoscope can be placed directly over the apex so that the beats can be counted. It

is located posterior to the 5th intercostal space in the left mid-clavicular line. In normal adults, the mass of the heart is 250-350 g (9-12 oz), or about three fourths the size of a clenched fist, but extremely diseased hearts can be up to 1000 g (2 lb) in mass due to hypertrophy. It consists of four chambers, the two upper *atria* (singular: atrium) and the two lower *ventricles*. The function of the right side of the heart (see right heart) is to collect de-oxygenated blood, in the right atrium, from the body and pump it, via the right ventricle, into the lungs (pulmonary circulation) so that carbon dioxide can be dropped off and oxygen picked up (gas exchange). This happens through a passive process called diffusion. The left side (see left heart) collects oxygenated blood from the lungs into the left atrium. From the left atrium the blood moves to the left ventricle which pumps it out to the body. On both sides, the lower ventricles are thicker and stronger than the upper atria. The muscle wall surrounding the left ventricle is thicker than the wall surrounding the right ventricle due to the higher force needed to pump the blood through the systemic circulation.

The blood flows through a system, starting in the right atrium, the blood flows to the tricuspid valve, then to the right ventricles that pump blood out, to the pulmonary semilunar valve [psv], and on to the pulmonary artery which delivers blood to the lungs. From there, blood flows back to the pulmonary vein to the left atrium, then the bicuspid valve, and to the left ventricle, then on to the aortic semilunar valve. Then the blood "forks off" and is delivered to the rest of the body through the aorta, then the arteries, to the arterioles, and to capillaries where they go back to the heart to the venules, to the veins, to the inferior/superior vena cava, and starts all over again. The heart is effectively a syncytium, a meshwork of cardiac muscle cells interconnected by contiguous cytoplasmic bridges. This relates to electrical stimulation of one cell spreading to neighboring cells.

1.3/electrical conduction system of the heart

The normal electrical conduction in the heart allows the impulse that is generated by the sinoatrial node (SA node) of the heart to be propagated to (and stimulate) the myocardium (Cardiac muscle). After myocardium is stimulated, it contracts. It is the ordered stimulation of the myocardium that allows efficient contraction of the heart, thereby allowing blood to be pumped throughout the body. [1]



1.4/requirements for effective pumping

In order to maximize efficiency of contraction and cardiac output, the conduction system of the heart has [1]:

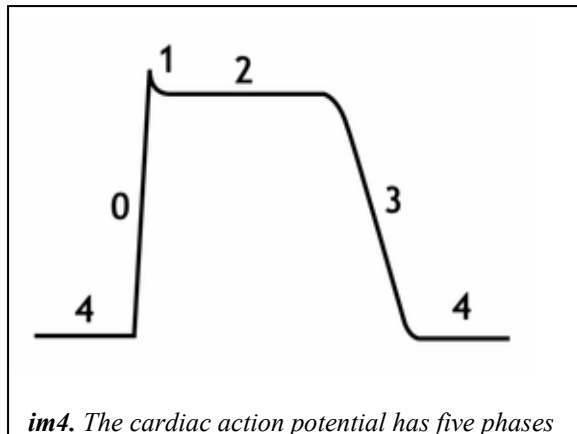
- Substantial atrial to ventricular delay. *This allows the atria to completely empty their contents into the ventricles; simultaneous contraction would cause inefficient filling and backflow. The atria are electrically isolated from the ventricles, connected only via the AV node which briefly delays the signal.*
- Coordinated contraction of ventricular cells. *The ventricles must maximize systolic pressure to force blood through the circulation, so all the ventricular cells must work together.*
 - Ventricular contraction begins at the apex of the heart, progressing upwards to eject blood into the great arteries. *Contraction that squeezes blood towards the exit is more efficient than a simple squeeze from all directions. Although the ventricular stimulus originates from the AV node in the wall separating the atria and ventricles, the Bundle of His conducts the signal to the apex.*
 - Depolarization propagates through cardiac muscle very rapidly. *Cells of the ventricles contract nearly simultaneously.*
 - The action potentials of cardiac muscle are unusually sustained. *This prevents premature relaxation, maintaining initial contraction until the entire myocardium has had time to depolarize and contract.*
- Absence of tetany. *After contracting, the heart must relax to fill up again. Sustained contraction of the heart without relaxation would be fatal, and this is prevented by a temporary **inactivation** of certain ion channels.*

1.5/electrochemical mechanism

Cardiac muscle has some similarities to neurons and skeletal muscle, as well as important unique properties. Like a neuron, a given myocardial cell has a negative membrane potential when at rest. Stimulation above a threshold value induces the opening of voltage-gated ion channels and a flood of cations into the cell. The positively charged ions entering the cell cause the depolarization characteristic of an action potential. Like skeletal muscle, depolarization causes the opening of voltage-gated calcium channels and release of Ca^{2+} from the t-tubules. This influx of calcium causes calcium-induced calcium release from the sarcoplasmic reticulum, and free Ca^{2+} causes muscle contraction. After a delay (the absolute refractory period), Potassium channels reopen and the resulting flow of K^+ out of the cell causes repolarization to the resting state. [1]

Note that there are important physiological differences between nodal cells and ventricular cells; the specific differences in ion channels and mechanisms of

polarization give rise to unique properties of SA node cells, most importantly the spontaneous depolarizations necessary for the SA node's pacemaker activity.



im4. The cardiac action potential has five phases

1.6/conduction pathway

Signals arising in the SA node stimulate the atria to contract and travel to the AV node. After a delay, the stimulus is conducted through the bundle of His to the Purkinje fibers and the endocardium at the apex of the heart, then finally to the ventricular epicardium. [1]

Microscopically, the wave of depolarization propagates to adjacent cells via gap junctions located on the intercalated disk. The heart is a *syncytium*: electrical impulses propagate freely between cells in every direction, so that the myocardium functions as a single contractile unit. This property allows rapid, synchronous depolarization of the myocardium. While normally advantageous, this property can be detrimental as it potentially allows the propagation of incorrect electrical signals. These gap junctions can close to isolate damaged or dying tissue, as in a myocardial infarction.

1.7/pathology

An impulse (action potential) that originates from the SA node at a rate of 60 - 100 beats/minute (bpm) is known as *normal sinus rhythm*. If SA nodal impulses occur at a rate less than 60 bpm, the heart rhythm is known as sinus bradycardia. If SA nodal impulse occurs at a rate exceeding 100 bpm, the consequent rapid heart rate is sinus tachycardia. These conditions are not necessarily bad symptoms, however. Trained athletes, for example, usually show heart rates slower than 60bpm when not exercising. If the SA node fails to initialize, the AV Junction can take over as the main pacemaker of the heart. The AV Junction "surrounds" the AV node (the AV node is not able to initialize its own impulses) and has a regular rate of 40 to 60 bpm. These "Junctional" rhythms are characterized by a missing or inverted P-Wave. If both the SA node and the AV Junction fail to initialize the electrical impulse, the ventricles can fire the electrical impulses themselves at a rate or 20 to 40 bpm and will have a QRS complex of greater than 12ms. [1]

Chapter 2

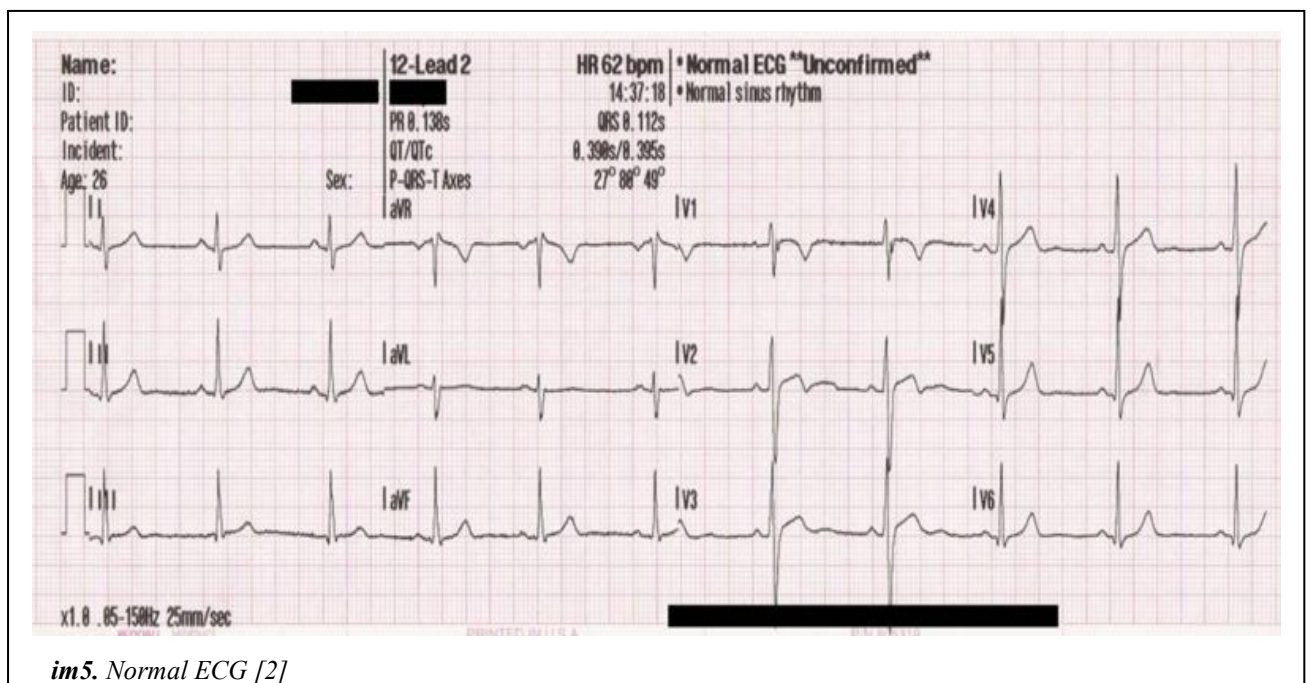
Electrocardiogram (ECG)

2.1/ Introduction

An **electrocardiogram** (ECG or EKG, abbreviated from the German *Elektrokardiogramm*) is a graphic produced by an **electrocardiograph**, which records the electrical activity of the heart over time. Analysis of the various waves and normal vectors of depolarization and repolarization yields important diagnostic information. [2]

- It is the gold standard for the diagnosis of cardiac arrhythmias
- It guides therapy and risk stratification for patients with suspected acute myocardial infarction
- It helps detect electrolyte disturbances (e.g. hyperkalemia and hypokalemia)
- It allows for the detection of conduction abnormalities (e.g. right and left bundle branch block)
- It is used as a screening tool for ischemic heart disease during a cardiac stress test
- It is occasionally helpful with non-cardiac diseases (e.g. pulmonary embolism or hypothermia)

The electrocardiogram does not directly assess the contractility of the heart. However, it can give a rough indication of increased or decreased contractility.



2.2/history



*im6. ECG as done by Willem Einthoven
Electromechanical technology [2]*

~~In 1856 Kollicker and Mueller discovered the electrical activity of the heart when a frog sciatic nerve/gastrocnemius preparation fell onto an isolated frog heart and both muscles contracted synchronously. Alexander Muirhead attached wires to a feverish patient's wrist to obtain a record of the patient's heartbeat while studying for his DSc (in electricity) in 1872 at St Bartholomew's Hospital. [2]~~



*im7. The Cambridge Simpliscribe, a
popular ECG instrument of the 1950's
and 1960's. Vacuum tube technology [2]*

This activity was directly recorded and visualized using a Lippmann capillary electrometer by the British physiologist John Burdon Sanderson.

The first to systematically approach the heart from an electrical point-of-view was Augustus Waller, working in St Mary's Hospital in Paddington, London. His electrocardiograph machine consisted of a Lippmann capillary electrometer fixed to a projector. The trace from the heartbeat was projected onto a photographic plate which was itself fixed to a toy train. This allowed a heartbeat to be recorded in real time. In 1911 he still saw little clinical application for his work.



*im8. The Cambridge VS4, a popular
ECG instrument of the 1970's and
1980's. Solid state technology [2]*

~~The breakthrough came when Willem Einthoven, working in Leiden, The Netherlands, used the string galvanometer invented by him in 1901, which was much~~

more sensitive than the capillary electrometer that Waller used. Einthoven assigned the letters **P**, **Q**, **R**, **S** and **T** to the various deflections, and described the electrocardiographic features of a number of cardiovascular disorders. In 1924, he was awarded the Nobel Prize in Medicine for his discovery.

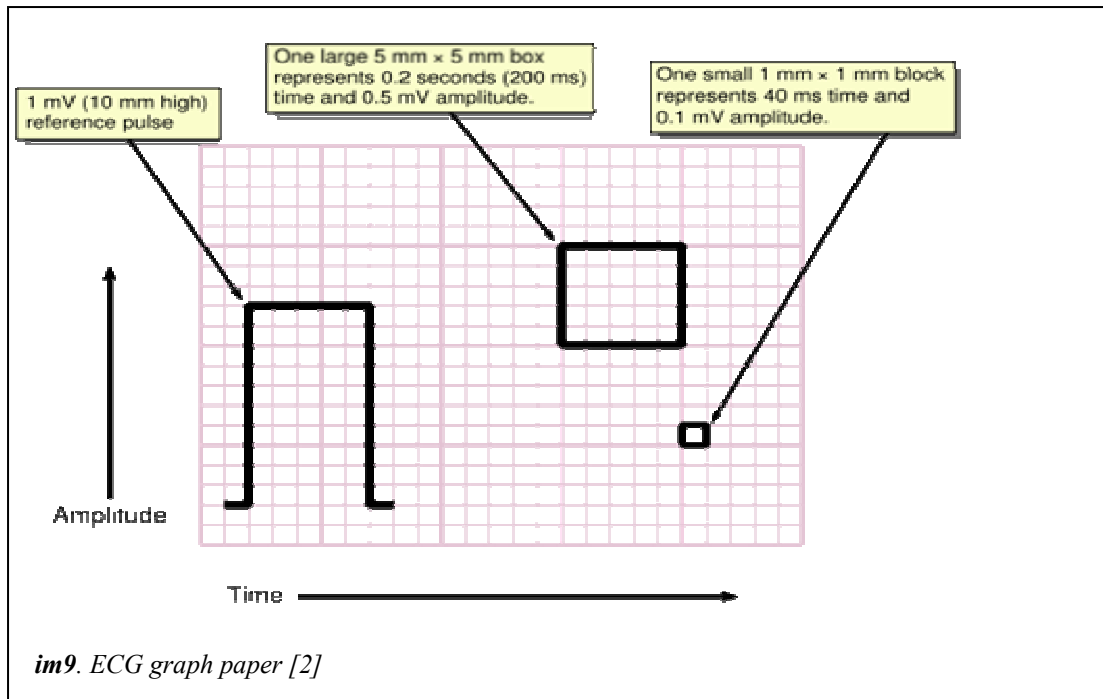
Though the basic principles of that era are still in use today, there have been many advances in electrocardiography over the years. The instrumentation, for example, has evolved from a cumbersome laboratory apparatus to compact electronic systems that often include computerized interpretation of the electrocardiogram.

2.3/ECG graph paper

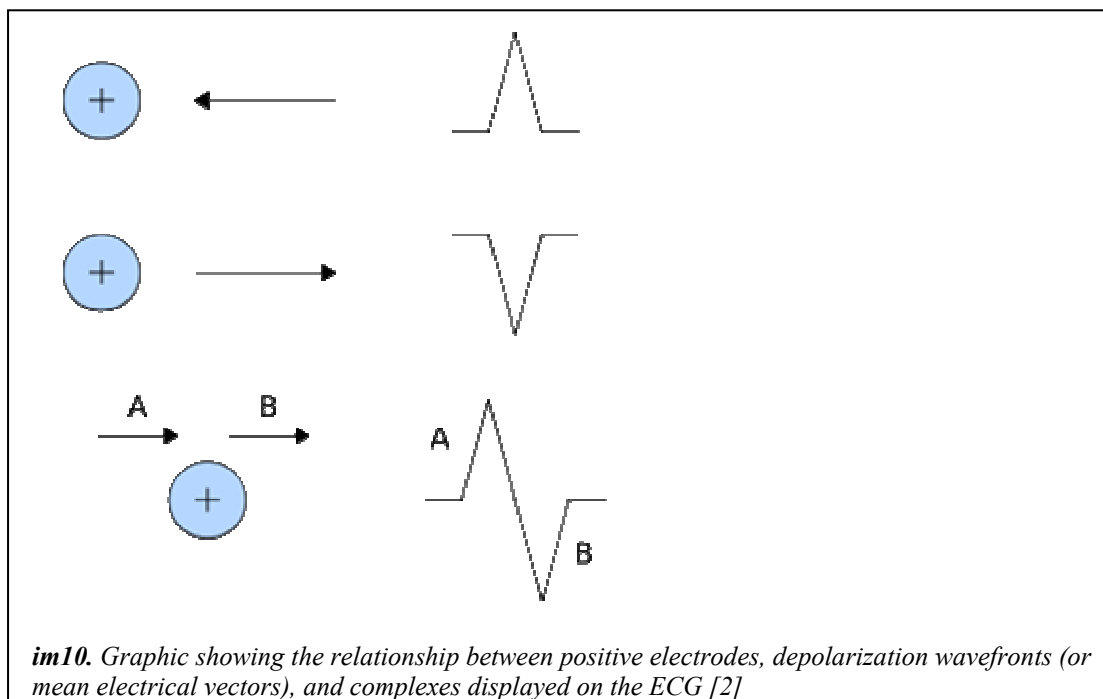
A typical electrocardiograph runs at a paper speed of 25 mm/s, although faster paper speeds are occasionally used. Each small block of ECG paper is 1 mm². At a paper speed of 25 mm/s, one small block of ECG paper translates into 0.04 s (or 40 ms). Five small blocks make up 1 large block, which translates into 0.20 s (or 200 ms). Hence, there are 5 large blocks per second. A diagnostic quality 12 lead ECG is calibrated at 10 mm/mV, so 1 mm translates into 0.1 mV. [2]

2.4/filter selection

Modern ECG monitors offer multiple filters for signal processing. The most common settings are **monitor mode** and **diagnostic mode**. In monitor mode, the low frequency filter (also called the *high-pass filter* because signals above the threshold are allowed to pass) is set at either 0.5 Hz or 1 Hz and the high frequency filter (also called the *low-pass filter* because signals below the threshold are allowed to pass) is set at 40 Hz. This limits artifact for routine cardiac rhythm monitoring. The low frequency (high-pass) filter helps reduce wandering baseline and the high frequency (low pass) filter helps reduce 50 or 60 Hz power line noise (the power line network frequency differs between 50 and 60 Hz in different countries). In diagnostic mode, the low frequency (high pass) filter is set at 0.05 Hz, which allows accurate ST segments to be recorded. The high frequency (low pass) filter is set to 40, 100, or 150 Hz. Consequently, the monitor mode ECG display is more filtered than diagnostic mode, because its bandpass is narrower. [2]



2.5/leads



An electrocardiogram is obtained by measuring electrical potential between various points of the body using a biomedical instrumentation amplifier. A *lead* records the electrical signals of the heart from a particular combination of recording electrodes which are placed at specific points on the patient's body. [2]

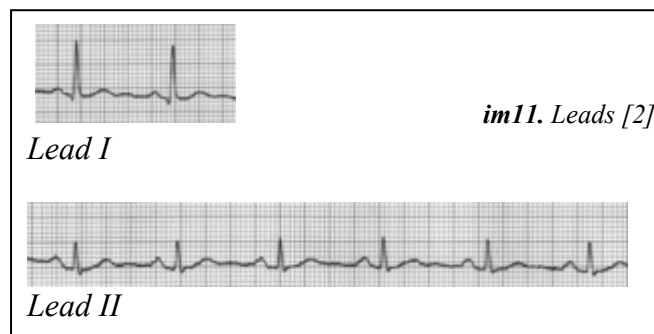
- When a depolarization wavefront (or mean electrical vector) moves toward a positive electrode, it creates a *positive* deflection on the ECG in the corresponding lead.

- When a depolarization wavefront (or mean electrical vector) moves away from a positive electrode, it creates a *negative* deflection on the ECG in the corresponding lead.
- When a depolarization wavefront (or mean electrical vector) moves perpendicular to a positive electrode, it creates an *equiphasic* (or isoelectric) complex on the ECG. It will be positive as the depolarization wavefront (or mean electrical vector) approaches (A), and then become negative as it passes by (B).

There are two types of leads—*unipolar* and *bipolar*. The former have an indifferent electrode at the center of the Einthoven's triangle (which can be likened to a 'neutral' of the wall socket) at zero potential. The direction of these leads is from the "center" of the heart radially outward and includes the precordial (chest) leads and limb leads—VL, VR, & VF. The latter, in contrast, have both the electrodes at some potential and the direction of the corresponding electrode is from the electrode at lower potential to the one at higher potential, e.g., in limb lead I, the direction is from left to right. These include the limb leads--I, II, and III.

Note that the coloring scheme for leads varies by country.

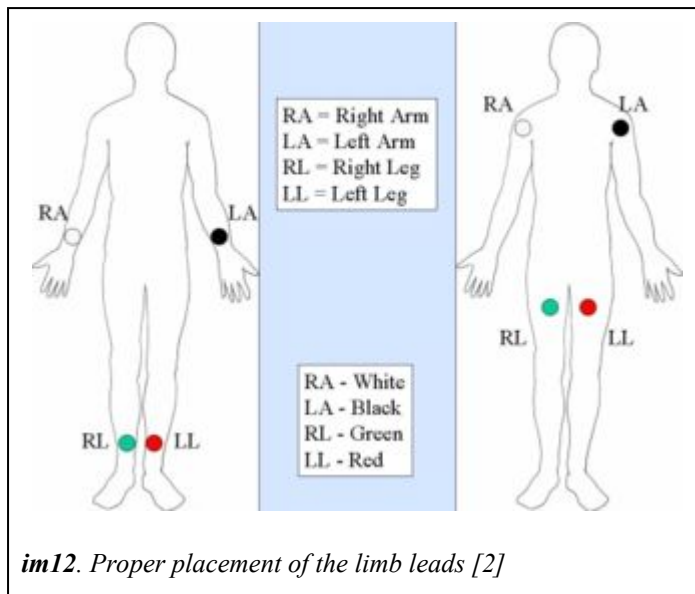
Limb



Leads I, II and III are the so-called **limb leads** because at one time, the subjects of electrocardiography had to literally place their arms and legs in buckets of salt water in order to obtain signals for Einthoven's string galvanometer. They form the basis of what is known as **Einthoven's triangle**. Eventually, electrodes were invented that could be placed directly on the patient's skin. Even though the buckets of salt water are no longer necessary, the electrodes are still placed on the patient's arms and legs to approximate the signals obtained with the buckets of salt water. They remain the first three leads of the modern 12 lead ECG.

- *Lead I* is a dipole with the negative (white) electrode on the right arm and the positive (black) electrode on the left arm.
- *Lead II* is a dipole with the negative (white) electrode on the right arm and the positive (red) electrode on the left leg.
- *Lead III* is a dipole with the negative electrode (black) on the left arm and the positive (red) electrode on the left leg.

Augmented limb



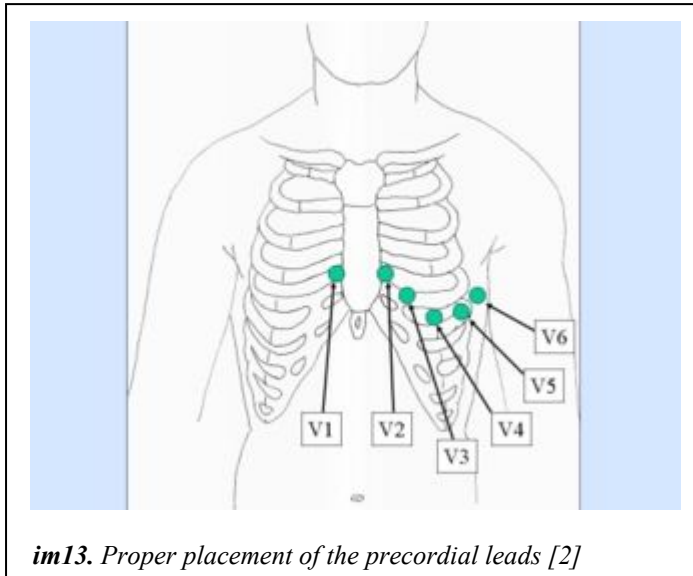
Leads aVR, aVL, and aVF are **augmented limb leads**. They are derived from the same three electrodes as leads I, II, and III. However, they view the heart from different angles (or vectors) because the negative electrode for these leads is a modification of **Wilson's central terminal**, which is derived by adding leads I, II, and III together and plugging them into the negative terminal of the EKG machine. This zeroes out the negative electrode and allows the positive electrode to become the "exploring electrode" or a **unipolar lead**. This is possible because **Einthoven's Law** states that $I + (-II) + III = 0$. The equation can also be written $I + III = II$. It is written this way (instead of $I + II + III = 0$) because Einthoven reversed the polarity of lead II in Einthoven's triangle, possibly because he liked to view upright QRS complexes. Wilson's central terminal paved the way for the development of the augmented limb leads aVR, aVL, aVF and the precordial leads V1, V2, V3, V4, V5, and V6.

- Lead aVR or "augmented vector right" has the positive electrode (white) on the right arm. The negative electrode is a combination of the left arm (black) electrode and the left leg (red) electrode, which "augments" the signal strength of the positive electrode on the right arm.
- Lead aVL or "augmented vector left" has the positive (black) electrode on the left arm. The negative electrode is a combination of the right arm (white) electrode and the left leg (red) electrode, which "augments" the signal strength of the positive electrode on the left arm.
- Lead aVF or "augmented vector foot" has the positive (red) electrode on the left leg. The negative electrode is a combination of the right arm (white) electrode and the left arm (black) electrode, which "augments" the signal of the positive electrode on the left leg.

The augmented limb leads aVR, aVL, and aVF are amplified in this way because the signal is too small to be useful when the negative electrode is Wilson's central terminal. Together with leads I, II, and III, augmented limb leads aVR, aVL, and aVF

form the basis of the **hexaxial reference system**, which is used to calculate the heart's electrical axis in the **frontal plane**.

Precordial



im13. Proper placement of the precordial leads [2]

The precordial leads V1, V2, V3, V4, V5, and V6 are placed directly on the chest. Because of their close proximity to the heart, they do not require augmentation. **Wilson's central terminal** is used for the negative electrode, and these leads are considered to be **unipolar**. The precordial leads view the heart's electrical activity in the so-called **horizontal plane**. The heart's electrical axis in the horizontal plane is referred to as the **Z axis**.

Leads V1, V2, and V3 are referred to as the **right precordial leads** and V4, V5, and V6 are referred to as the **left precordial leads**.

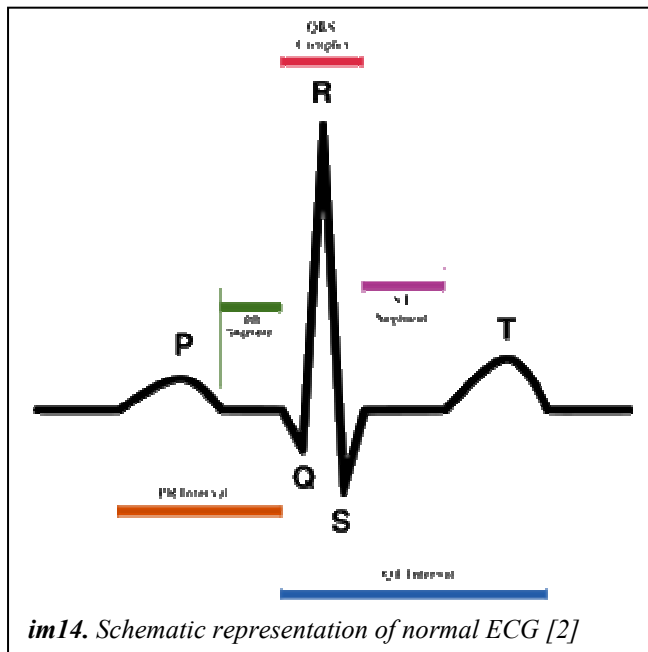
The QRS complex should be negative in lead V1 and positive in lead V6. The QRS complex should show a gradual transition from negative to positive between leads V2 and V4. The equiphasic lead is referred to as the transition lead. When the transition occurs earlier than lead V3, it is referred to as an **early transition**. When it occurs later than lead V3, it is referred to as a **late transition**. There should also be a gradual increase in the amplitude of the R wave between leads V1 and V4. This is known as **R wave progression**. Poor R wave progression is a nonspecific finding. It can be caused by conduction abnormalities, myocardial infarction, cardiomyopathy, and other pathological conditions.

- Lead V1 is placed in the fourth intercostal space to the right of the sternum.
- Lead V2 is placed in the fourth intercostal space to the left of the sternum.
- Lead V3 is placed directly between leads V2 and V4.
- Lead V4 is placed in the fifth intercostal space in the midclavicular line (even if the apex beat is displaced).
- Lead V5 is placed directly between leads V4 and V6.
- Lead V6 is placed horizontal with V4 in the midaxillary line.

Ground

An additional electrode (usually green) is present in modern four-lead and twelve-lead ECGs. This is the ground lead and is placed on the right leg by convention, although in theory it can be placed anywhere on the body. With a three-lead ECG, when one dipole is viewed, the remaining lead becomes the ground lead by default.

2.6/waves and intervals



A typical ECG tracing of a normal heartbeat (or cardiac cycle) consists of a P wave, a QRS complex and a T wave. A small *U wave* is normally visible in 50 to 75% of ECGs. The baseline voltage of the electrocardiogram is known as the **isoelectric line**. Typically the isoelectric line is measured as the portion of the tracing following the T wave and preceding the next P wave.

Rhythm analysis

There are some basic rules that can be followed to identify a patient's heart rhythm. What is the rate? Is it regular or irregular? Are P waves present? Are QRS complexes present? Is there a 1:1 relationship between P waves and QRS complexes? Is the PR interval constant?

P wave

During normal atrial depolarization, the mean electrical vector is directed from the SA node towards the AV node, and spreads from the right atrium to the left atrium. This turns into the P wave on the ECG, which is upright in II, III, and aVF (since the general electrical activity is going toward the positive electrode in those leads), and inverted in aVR (since it is going away from the positive electrode for that lead). A P wave must be upright in leads II and aVF and inverted in lead aVR to designate a cardiac rhythm as **Sinus Rhythm**.

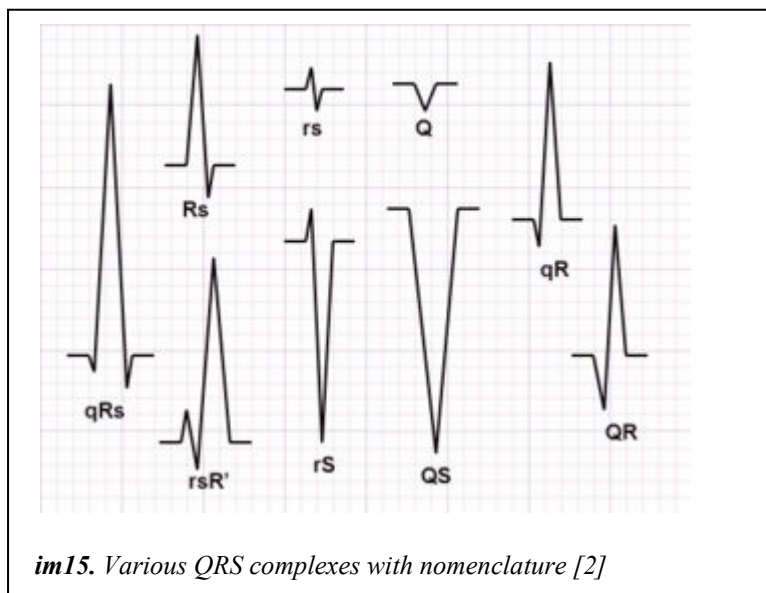
- The relationship between P waves and QRS complexes helps distinguish various cardiac arrhythmias.
- The shape and duration of the P waves may indicate atrial enlargement.

PR interval

The PR interval is measured from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex. It is usually 120 to 200 ms long. On an ECG tracing, this corresponds to 3 to 5 small boxes.

- A prolonged PR interval may indicate a first degree heart block.
- A short PR interval may indicate a **pre-excitation** syndrome via an **accessory pathway** that leads to early activation of the ventricles, such as seen in Wolff-Parkinson-White syndrome.
- A variable PR interval may indicate other types of heart block.
- PR segment depression may indicate atrial injury or pericarditis.
- Variable morphologies of P waves in a single ECG lead is suggestive of an ectopic pacemaker rhythm such as wandering pacemaker or multifocal atrial tachycardia

QRS complex



The QRS complex is a structure on the ECG that corresponds to the depolarization of the ventricles. Because the ventricles contain more muscle mass than the atria, the QRS complex is larger than the P wave. In addition, because the **His/Purkinje system** coordinates the depolarization of the ventricles, the QRS complex tends to look "spiked" rather than rounded due to the increase in conduction velocity. A normal QRS complex is 0.06 to 0.10 sec (60 to 100 ms) in duration. Not every QRS complex contains a Q wave, an R wave, and an S wave. By convention, any combination of these waves can be referred to as a QRS complex. However, correct interpretation of difficult ECGs requires exact labeling of the various waves. Some authors use lowercase and capital letters, depending on the relative size of each wave. For example, an Rs complex would be positively deflected, while a rS complex

would be negatively deflected. If both complexes were labeled RS, it would be impossible to appreciate this distinction without viewing the actual ECG.

- The duration, amplitude, and morphology of the QRS complex is useful in diagnosing cardiac arrhythmias, conduction abnormalities, ventricular hypertrophy, myocardial infarction, electrolyte derangements, and other disease states.
- Q waves can be normal (physiological) or pathological. Normal Q waves, when present, represent depolarization of the interventricular septum. For this reason, they are referred to as septal Q waves, and can be appreciated in the lateral leads I, aVL, V5 and V6.
- Q waves greater than 1/3 the height of the R wave, greater than 0.04 sec (40 ms) in duration, or in the right precordial leads are considered to be abnormal, and may represent myocardial infarction.

ST segment

The ST segment connects the QRS complex and the T wave and has duration of 0.08 to 0.12 sec (80 to 120 ms). It starts at the **J point** (junction between the QRS complex and ST segment) and ends at the beginning of the T wave. However, since it is usually difficult to determine exactly where the ST segment ends and the T wave begins, the relationship between the ST segment and T wave should be examined together. The typical ST segment duration is usually around 0.08 sec (80 ms). It should be essentially level with the PR and TP segment.

- The normal ST segment has a slight upward concavity.
- Flat, down sloping or depressed ST segments may indicate coronary ischemia.
- ST segment elevation may indicate myocardial infarction. An elevation of >1mm and longer than 80 milliseconds following the J-point. This measure has a false positive rate of 15-20% (which is slightly higher in women than men) and a false negative rate of 20-30%.

T wave

The T wave represents the repolarization (or recovery) of the ventricles. The interval from the beginning of the QRS complex to the apex of the T wave is referred to as the **absolute refractory period**. The last half of the T wave is referred to as the **relative refractory period** (or vulnerable period).

In most leads, the T wave is positive. However, a negative T wave is normal in lead aVR. Lead V1 may have a positive, negative, or biphasic T wave. In addition, it is not uncommon to have an isolated negative T wave in lead III, aVL, or aVF.

- Inverted (or negative) T waves can be a sign of coronary ischemia, Wellens' syndrome, left ventricular hypertrophy, or CNS disorder.
- Tall or "tented" symmetrical T waves may indicate hyperkalemia. Flat T waves may indicate coronary ischemia or hypokalemia.

- The earliest electrocardiographic finding of acute myocardial infarction is sometimes the **hyperacute T wave**, which can be distinguished from hyperkalemia by the broad base and slight asymmetry.
- When a conduction abnormality (e.g., bundle branch block, paced rhythm) is present, the T wave should be deflected opposite the terminal deflection of the QRS complex. This is known as **appropriate T wave discordance**.

QT interval

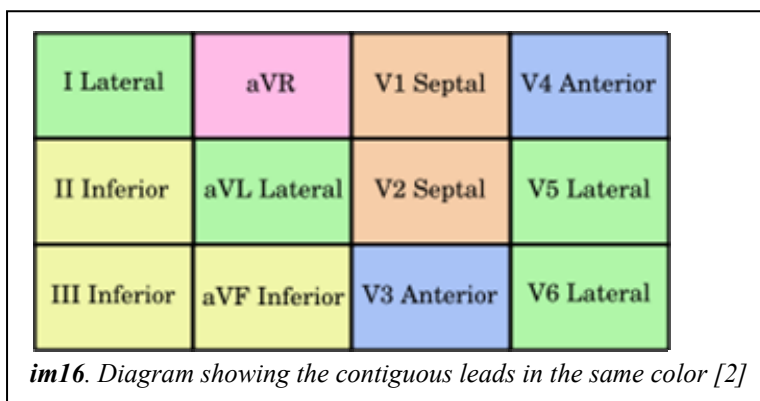
The QT interval is measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave. A normal QT interval is usually about 0.40 seconds. The QT interval as well as the corrected QT interval are important in the diagnosis of long QT syndrome and short QT syndrome. The QT interval varies based on the heart rate, and various correction factors have been developed to correct the QT interval for the heart rate. The most commonly used method for correcting the QT interval for rate is the one formulated by Bazett and published in 1920. **Bazett's formula** is:

$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$, where QTc is the QT interval corrected for rate, and RR is the interval from the beginning of one QRS complex to the beginning of the next QRS complex, measured in seconds. However, this formula tends to be inaccurate, and over-corrects at high heart rates and under-corrects at low heart rates.

U wave

The U wave is not always seen. It is typically small, and, by definition, follows the T wave. U waves are thought to represent repolarization of the papillary muscles or Purkinje fibers. Prominent U waves are most often seen in hypokalemia, but may be present in hypercalcemia, thyrotoxicosis, or exposure to digitalis, epinephrine, and Class 1A and 3 antiarrhythmics, as well as in congenital long QT syndrome and in the setting of intracranial hemorrhage. An inverted U wave may represent myocardial ischemia or left ventricular volume overload.

2.7/clinical lead groups



There are twelve leads in total, each recording the electrical activity of the heart from a different perspective, which also correlate to different anatomical areas of the heart for the purpose of identifying acute coronary ischemia or injury. Two leads that look

at the same anatomical area of the heart are said to be *contiguous* (see color coded chart). [2]

- The **inferior leads** (leads II, III and aVF) look at electrical activity from the vantage point of the inferior (or diaphragmatic) wall of the left ventricle.
- The **lateral leads** (I, aVL, V₅ and V₆) look at the electrical activity from the vantage point of the lateral wall of left ventricle. Because the positive electrode for leads I and aVL are located on the left shoulder, leads I and aVL are sometimes referred to as the high lateral leads. Because the positive electrodes for leads V₅ and V₆ are on the patient's chest, they are sometimes referred to as the low lateral leads.
- The **septal leads**, V₁ and V₂ look at electrical activity from the vantage point of the septal wall of the left ventricle. They are often grouped together with the anterior leads.
- The **anterior leads**, V₃ and V₄ look at electrical activity from the vantage point of the anterior wall of the left ventricle.
- In addition, any two precordial leads that are next to one another are considered to be contiguous. For example, even though V₄ is an anterior lead and V₅ is a lateral lead, they are contiguous because they are next to one another.
- Lead aVR offers no specific view of the left ventricle. Rather, it views the inside of the endocardial wall from its perspective on the right shoulder.

2.8/axis

	Normal Axis 0 to 90	Left Axis Physiological 0 to -30	Left Axis Pathological -30 to -90	Right Axis 90 to 180	Extreme Axis -90 to -180	Indeterminate Axis ?
Lead I						
Lead II						
Lead III						

im17. QRS complex in leads I, II, and III can be used to estimate the heart's electrical axis in the frontal plane [2]

The heart's **electrical axis** refers to the general direction of the heart's depolarization wavefront (or **mean electrical vector**) in the frontal plane. It is usually oriented in a right shoulder to left leg direction, which corresponds to the left inferior quadrant of the hexaxial reference system, although -30° to $+90^{\circ}$ is considered to be normal. [2]

- **Left axis deviation** (-30° to -90°) may indicate left anterior fascicular block or Q waves from inferior MI.
 - **Right axis deviation** ($+90^{\circ}$ to $+180^{\circ}$) may indicate left posterior fascicular block, Q waves from high lateral MI, or a right ventricular strain pattern.
 - In the setting of right bundle branch block, right or left axis deviation may indicate bifascicular block.
- Apo:

2.9/the ECG signal and its processing

Automated analysis of the digital 12-lead ECG involves signal analysis and diagnostic classification. Processing of the ECG occurs in a series of steps, each of which requires adherence to methodological standards. These steps include [3]:

1. signal acquisition, including filtering;
2. data transformation, or preparation of data for further processing, including finding the complexes, classification of the complexes into “dominant” and “nondominant” (ectopic) types, and formation of an average or median complex for each lead;
3. waveform recognition, which is the process for identification of the beginning and ending of the diagnostic waves;
4. feature extraction, which is the measurement of amplitudes and intervals; and
5. diagnostic classification. Diagnostic classification may be heuristic (i.e., deterministic, or based on experience-based rules) or statistical in approach.

2.9.1/the ECG signal

The ECG was regarded by Einthoven et al as originating in a stationary, time-dependent single-dipole source that can be represented by a vector, the heart vector. In this model, voltage in any lead was explained by projection of the heart vector onto the straight line that defined the lead axis. Burger et al expanded this concept by treating the lead axes as vectors. A lead vector, in addition to having a direction that is not the same as that of the lead axis, also has a length. At any point in time, the electrical activity of the heart is composed of differently directed forces. Accordingly, the potential at any point on the body surface represents the instantaneous uncanceled electrical forces of the heart, where cancellation also is dependent on torso inhomogeneities. As electrodes move farther away from the heart, signal strength decreases together with lead strength. According to solid angle theory, signal magnitude can be related to both spatial and nonspatial factors. Nonspatial factors include the magnitude of transmembrane potential difference across a boundary within the heart. Spatial factors include the projected boundary of the difference in potential relative to the area of a sphere of unit size; this will increase with the absolute size of the area but decrease with distance of the electrode from the heart. Simultaneously active wave fronts within the heart may confound the seeming simplicity of these models. [3]

The fundamental frequency for the QRS complex at the body surface is ~10 Hz, and most of the diagnostic information is contained below 100 Hz in adults, although low amplitude, high-frequency components as high as 500 Hz have been detected and studied. The QRS of infants often contains important components as high as 250 Hz. The fundamental frequency of T waves is approximately 1 to 2 Hz. Filtering of the ECG signal to within the band between 1 to 30 Hz produces a stable ECG that is generally free of artifact, but this bandwidth is unacceptable for diagnostic recording because it produces distortions of both high- and low-frequency components of the signal. The high-frequency components of the ECG signal define the most rapidly changing parts of the signal, including Q waves and notched components within the QRS complex. Because QRS amplitude measurement depends on accurate detection of the peak of an R wave, an inadequate high frequency response results in systematic

underestimation of signal amplitude and in smoothing of notches and Q waves. On the other hand, an inadequate low-frequency response can result in important distortions of repolarization. Accordingly, the transfer functions of the filtering algorithms of analog and digital electrocardiographs have a major effect on the resulting ECG.

2.9.2/ECG signal processing

Processing of the ECG signal by a digital electrocardiograph involves initial sampling of the signal from electrodes on the body surface. Next, the digital ECG must eliminate or suppress low-frequency noise that results from baseline wander, movement, and respiration and higher-frequency noise that results from muscle artifact and power-line or radiated electromagnetic interference. As a result, the ECG signal at the body surface must be filtered and amplified by the electrocardiograph. Digital filters can be designed to have linear phase characteristics, and this avoids some of the distortion introduced by classic analog filters. Once filtered, individual templates are constructed for each lead from data sampled generally from dominant complexes, from which amplitude and duration measurements are made. Global measurements are made from individual lead data or from mathematical combinations of simultaneously acquired individual lead data. Measurement error has an important effect on the accuracy of ECG diagnostic statements. [4]

2.9.3/sampling of the ECG signal

Technology

Direct-writing electrocardiographs, which were preponderant until the 1970s, recorded signals that were analog, that is, continuous, in nature. Nearly all current-generation ECG machines convert the analog ECG signal to digital form before further processing. Analog-to-digital conversion in modern digital ECGs generally occurs at the front end, such as the lead cable module. The initial sampling rate during analog-to-digital conversion at the front end is higher than the sampling rate that is used for further processing of the ECG signal. Oversampling was originally introduced to detect and represent pacemaker stimulus outputs, which are generally <0.5 ms in duration. Front-end sampling has been performed at rates from 1000 to 2000 per second, but newer converters can routinely sample at 10 000 to 15 000 per second or even higher; other converters are adaptive in sampling rate, with output that is proportional to the energy detected. [3]

Clinical implications

The initial sampling rate used by the computer to transform the analog electrical signal to a series of discrete digital points (generally described in the unit of samples per second, or imprecisely as a sampling rate of x Hz) is most often many times greater than required for further processing of the ECG signal. This is known as “oversampling.” Pacemaker stimulus outputs are generally shorter in duration than 0.5 ms, and therefore, they cannot be reliably detected by ordinary signal processing technique at 500 to 1000 Hz. Accordingly, a primary benefit of oversampling is the detection of narrow pacemaker pulses. Pacemaker detection is not reliably or accurately performed in all current systems.

Oversampling can also improve signal quality at the high frequency cutoff. Separate from difficulties caused by pacemaker spike duration, the very small amplitudes of modern bipolar pacemaker stimulus outputs are often too small to be recognized on the standard ECG, a problem that requires resolution without introducing artificially enhanced pacemaker signals into the tracing. Oversampling by a significant multiple of the upper-frequency cutoff is recommended to provide recommended bandwidth in the digitized signal.

2.9.4/low-frequency filtering

Technology

The heart rate, in beats (cycles) per minute (bpm), when divided by 60 (seconds per minute) forms a lower bound for the frequency content in Hertz (Hz, cycles per second). In practice, this is unlikely to be lower than 0.5 Hz, which corresponds to a heart rate of 30 bpm; heart rates below 40 bpm (0.67 Hz) are uncommon in practice. However, with traditional analog filtering, a 0.5-Hz low-frequency cutoff introduces considerable distortion into the ECG, particularly with respect to the level of the ST segment. This distortion results from phase nonlinearities that occur in areas of the ECG signal where frequency content and wave amplitude change abruptly, as occurs where the end of the QRS complex meets the ST segment. Digital filtering provides methods for increasing the low-frequency cutoff without the introduction of phase distortion. This can be accomplished with a bidirectional filter by a second filtering pass that is applied in reverse time, that is, from the end of the T wave to the beginning of the P wave. This approach can be applied to ECG signals that are stored in computer memory, but it is not possible to achieve continuous real-time monitoring without a time lag. Alternatively, a zero phase shift can be achieved with a flat step response filter, which allows the reduction of baseline drift without low-frequency distortion. [3]

Clinical implications

Low-frequency noise, such as that produced by respiration, causes the tracing to wander above and below the baseline. A low-frequency cutoff at 0.5 Hz, which was once widely used in ECG rhythm monitors, reduces baseline drift due to the generally lower frequency of respiratory motion but can result in marked distortion of repolarization that may produce artifactual ST-segment deviation. The 1975 AHA recommendations included a 0.05-Hz low-frequency cutoff for diagnostic electrocardiography. This recommendation preserves the fidelity of repolarization, but it does not eliminate the problem of baseline drift. Baseline drift suppression is necessary for coherent alignment of the sequential complexes that many modern ECG systems use in the formation of a representative PQRST complex, which is sometimes called a template; otherwise, baseline wander can distort template amplitudes. Newer digital filters can correct baseline drift while preserving the fidelity of ST-segment levels, and these digital methods obligate revision of prior standards required for analog filters. The low-frequency cutoff should be 0.05 Hz for routine filters but that this requirement could be relaxed to 0.67 Hz or below for linear digital filters with zero phase distortion.

2.9.5/high-frequency filtering

Technology

The digital sampling rate (samples per second) determines the upper limit of the signal frequency that can be faithfully represented. According to the Nyquist theorem, digital sampling must be performed at twice the rate of the desired high-frequency cutoff. Because this theorem is valid only for an infinite sampling interval, the 1990 AHA report recommended sampling rates at 2 or 3 times the theoretical minimum. A series of studies have now indicated that data at 500 samples per second are needed to allow the 150-Hz high-frequency digital filter cutoff that is required to reduce amplitude error measurements to ~1% in adults. Greater bandwidth may be required for accurate determination of amplitudes in infants. The European CSE group recommended that waveforms should be recognized if they have amplitudes of at least 20 μV and durations of at least 6 ms. This implies a high-frequency response in the range of 150 Hz. A 2001 Dutch report showed that in order to keep amplitude errors $<25 \mu\text{V}$ in $>95\%$ of the cases, a bandwidth up to 250 Hz is needed for pediatric cases and up to 150 Hz for adolescents. [3]

Clinical implications

The higher the frequencies contained in the filtered signal, the more accurate will be the measurement of rapid upstroke velocity, peak amplitude, and waves of small duration. Inadequate high-frequency response reduces the amplitude of QRS measurements and the ability to detect small deflections. Because digital ECGs have a temporal resolution in milliseconds and an amplitude resolution in microvolts, recommendations for the high-frequency response of ECGs have evolved over the years. A high-frequency cutoff of 100 Hz was considered adequate by the AHA in 1975 to maintain diagnostic accuracy during visual inspection of direct writing tracings by electrocardiographers. Even so, it has long been recognized that higher-frequency components of the QRS complex are present and that these components may have clinical significance in patients with various forms of heart disease. To measure routine durations and amplitudes accurately in adults, adolescents, and children, an upper-frequency cutoff of at least 150 Hz is required; an upper-frequency cutoff of 250 Hz is more appropriate for infants. An obvious consequence of these high frequency recommendations is that reduction of noise by setting the high-frequency cutoff of a standard or monitoring ECG to 40 Hz will invalidate any amplitude measurements used for diagnostic classification.

Chapter 3

T-Wave Alternans (TWA)

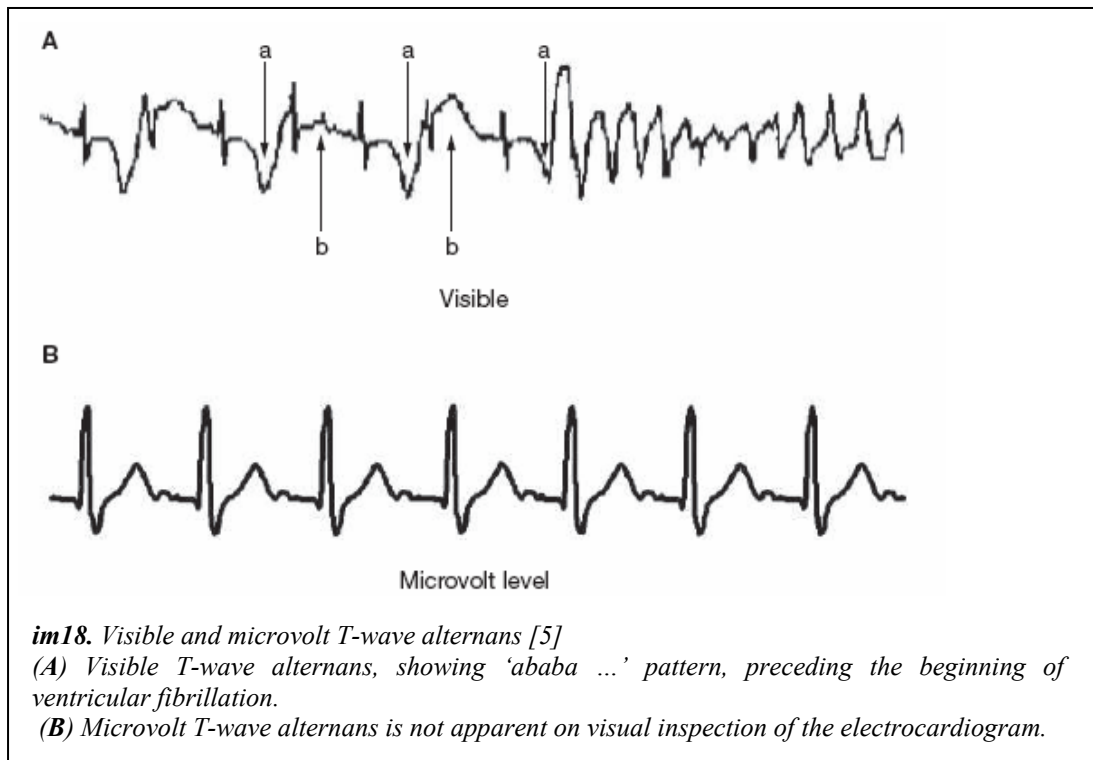
3.1/Introduction

Sudden cardiac death (SCD) remains a major challenge in developed countries; it accounts for 11% of all deaths and approximately 50% of all cardiovascular deaths. In the U.S. alone, nearly 300,000 patients (1 to 2 per 1,000 of population) experience SCD. The vast majority of these cases are due to ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF). Over the past two decades, significant progress has been made in the development of therapeutic modalities, such as the implantable cardioverter-defibrillator (ICD); however, similar progress in identifying patients at high risk has lagged behind. Large multicenter studies, such as the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial and the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT), suggested that electrophysiologic (EPS) testing may be useful in identifying patients who would benefit from ICD therapy. The MUSTT suggested that EPS testing alone was not sensitive enough to identify broader groups of patients at risk for SCD. Moreover, noninvasive markers of risk-stratification, such as left ventricular ejection fraction (LVEF), frequent ventricular premature complexes and ventricular late potentials (LP), though sensitive, suffer from low specificity and positive predictive value. Determination of heart rate variability (HRV), especially in combination with LVEF, ventricular premature complexes and LP, has significantly improved risk prediction, but its positive predictive accuracy remains low. Recently, assessment of repolarization alternans (T-wave alternans [TWA]) in the electrocardiogram (ECG) has been suggested as a predictor of susceptibility to malignant ventricular arrhythmias. The TWA is characterized by changes in contour, amplitude or polarity of the T-wave, appearing with regular rhythmicity, usually every other beat, unaccompanied by gross changes in the cycle length. [4]

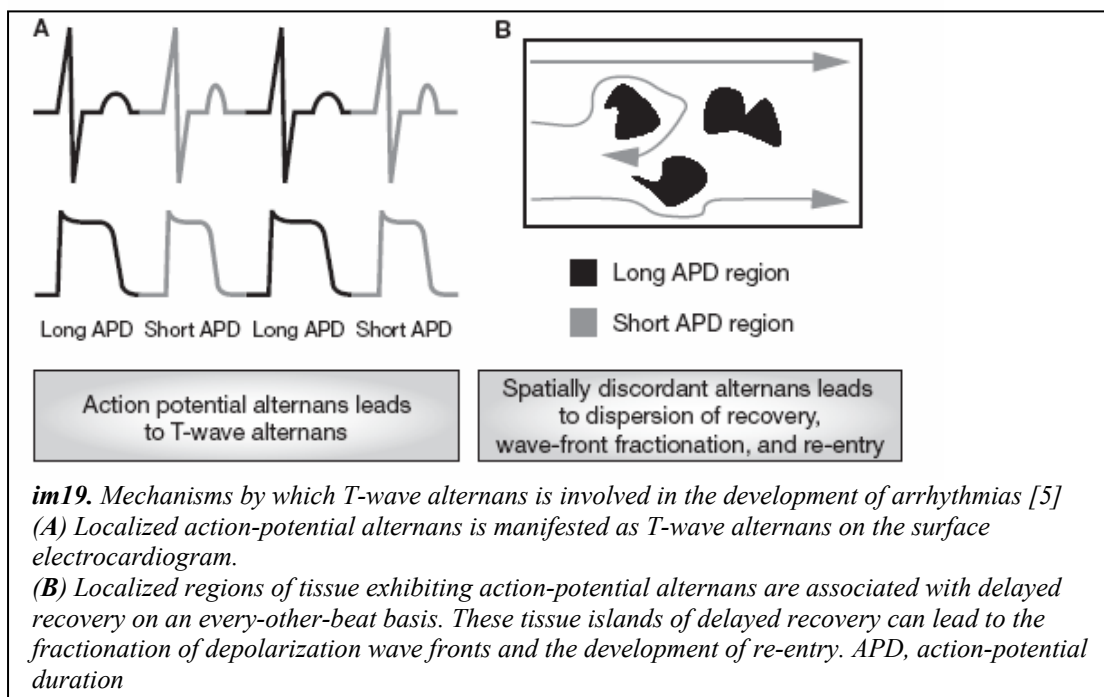
3.2/history of cardiac alternans

Cardiac alternans has been divided into two general categories: electrical and mechanical; *electrical alternans* arises from a fundamental change in the electrical conduction pattern of the myocardium, and *mechanical alternans* arises from an alternation of the mechanical activity of the heart. Electrical alternans is a pattern of variation in the shape of ECG waveform that appears on an every-other-beat basis. [4]

T-wave alternans, which involves an ‘ababab...’ pattern of variation in T-wave morphology in sequential beats, is a phenomenon that has been recognized for around 100 years. Computer simulations have suggested that T-wave alternans is associated with the development of re-entrant arrhythmias. The technique of measuring TWA was developed to detect fluctuations in T-wave morphology at levels far below that which can be observed on visual inspection of the electrocardiogram (Image 18). [5]



In initial animal trials and human studies conducted in high-risk patients TWA was shown to be an accurate predictor of susceptibility to sustained ventricular tachyarrhythmic events. Currently, TWA testing is an established noninvasive clinical technique for assessing susceptibility to ventricular tachyarrhythmia events that lead to cardiac arrest and sudden cardiac death. The presence of TWA is believed to be related to alternation in action-potential duration in localized regions of the ventricular myocardium. This feature gives rise to localized delayed recovery on an alternate-beat basis. The resulting spatial dispersion of recovery leads to the fractionation of the polarization wave fronts and the development of re-entry (Image 19).



T-wave alternans is highly heart-rate-dependent and, therefore, TWA is usually measured while the heart rate is elevated for several minutes by means of exercise, cardiac pacing or pharmacologic stress (e.g. dobutamine with or without atropine).

table1. Abbreviations and Acronyms [4]

<i>AP</i>	action potential
<i>APD</i>	action potential duration
<i>DCM</i>	dilated cardiomyopathy
<i>ECG</i>	Electrocardiogram
<i>EPS</i>	Electrophysiologic
<i>FFT</i>	fast Fourier Transform
<i>HCM</i>	hypertrophic cardiomyopathy
<i>HRV</i>	heart rate variability
<i>ICD</i>	implantable cardioverter-defibrillator
<i>K</i>	alternans ratio
<i>LP</i>	late potentials
<i>LVEF</i>	left ventricular ejection fraction
<i>MI</i>	myocardial infarction
<i>MUSTT</i>	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
<i>NSVT</i>	nonsustained ventricular tachycardia
<i>RR</i>	relative risk
<i>SAECG</i>	signal-averaged electrocardiography
<i>SCD</i>	sudden cardiac death
<i>SR</i>	sarcoplasmic reticulum
<i>TWA</i>	T-wave alternans
<i>V_{alt}</i>	alternans magnitude
<i>VF</i>	ventricular fibrillation
<i>VT</i>	ventricular tachycardia

3.3/pathophysiology of cardiac alternans

Ionic currents, calcium homeostasis and alternans.

Several lines of evidence suggest that electromechanical alternans is linked to alterations in cellular Ca^{2+} homeostasis. Calcium homeostasis is not only important for excitation-contraction coupling, but it also significantly influences the action potential (*AP*) profile and duration (*APD*). Excitation leads to the opening of voltage-gated L-type Ca^{2+} channels, allowing the entry of a small amount of Ca^{2+} into the cell. The small amount of Ca^{2+} that enters the cell through the L-type Ca^{2+} channel triggers a larger release of Ca^{2+} from the sarcoplasmic reticulum (*SR*) via Ca^{2+} release channels or ryanodine receptors (so-called calcium-induced calcium release), activating the myofilaments and leading to contraction. During relaxation, Ca^{2+} is sequestered in the *SR* by the *SR* Ca^{2+} adenosine triphosphatase and extruded from the cell by the sodium calcium exchanger. The change in intracellular Ca^{2+} during the cardiac cycle or calcium transient has direct and indirect effects on a number of ionic currents in ventricular myocytes, and therefore on the *APD* and profile. In addition to

the profound effects on myocyte repolarization, intracellular Ca^{2+} influences cell-to-cell coupling and, thus, conduction of electrical impulses in the heart.

Although the precise cellular mechanism of alternans is not established, it has been suggested that altered restitution of the calcium transient, a multistep process involving Ca^{2+} uptake into the SR, redistribution in the SR and release through the ryanodine receptor, may underlie alternans. Furthermore, an indication that electrical and mechanical alternans are mechanistically linked was provided by Orchard et al., who observed mechanical alternans in voltage-clamped isolated myocytes, suggesting that AP alternans was rather due to calcium-transient alternans and not vice versa. The profound cellular metabolic disturbances in ischemic hearts almost certainly play a role in the induction of mechanical and electrical alternans. In support of a theory that links the occurrence of cardiac alternans to decreased energy availability in the ischemic cell, Huser et al. suggest that the occurrence of alternans may be associated with the inhibition of adenosine triphosphate (*ATP*) production, thus affecting excitation-contraction coupling, perhaps on an every-other-beat basis. [4]

Repolarization alternans and arrhythmogenesis

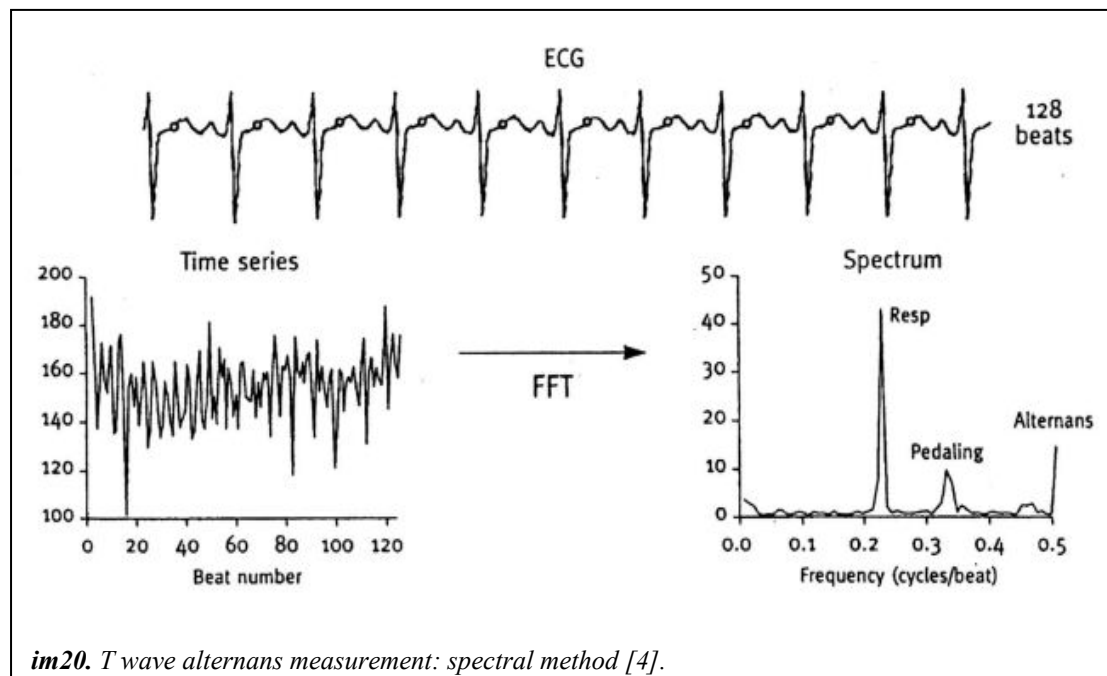
Whether TWA is solely an effect or a cause linked to arrhythmogenesis has been an intriguing question. In both animal experiments and computer simulations the presence of TWA is consistently associated with an increased susceptibility to VT/VF; thus, it has been hypothesized that, in addition to being a marker of vulnerability to ventricular tachyarrhythmias, TWA per se might be arrhythmogenic.

Suggested mechanisms of electrical alternans include excitation of alternating populations of cells in sequential beats, alternation of the AP waveform and global movement of the heart within the chest. The proposed mechanisms of mechanical alternans include alternation of the loading of the heart, alternation in the contractile state of the heart through alternation in the number of cells involved in systole, or alternation in the strength of contraction of each cell. Currently, there are two prevailing and closely linked hypotheses regarding the arrhythmogenic mechanisms associated with TWA. One is based on the concept that prolongation of repolarization favors re-entry when the prolongation is heterogeneous and dispersion of refractoriness is significantly enhanced. This dispersion-of-refractoriness hypothesis states that intrinsic dispersion of ventricular refractoriness prevents myocytes with the longest recovery times from depolarizing, or from depolarizing completely, every other cycle, resulting in a 2:1 behavior on the surface ECG. As a consequence, the resulting inhomogeneity in dispersion of recovery may lead to myocardial areas exhibiting prolonged recovery providing evanescent barriers to conduction (i.e., unidirectional block), which facilitate wavefront fractionation and reentry.

Indeed, computer simulations using finite-element models have shown that with sufficient intrinsic dispersion of refractoriness some areas of the myocardium depolarize only partially every other beat, leading to repolarization alternans in the simulated surface ECG. Experimental support for this hypothesis is provided in ischemia models in which ECG alternans during regional ischemia was generated by alternating conduction block into the ischemic zone.

In hypertrophic cardiomyopathy, which constitutes another form of structural heart disease, myocardial fiber disarray alone—which decreases cell-to-cell coupling and increases intraventricular conduction abnormalities—could lead to exaggerated dispersion of refractoriness and of conduction properties that could facilitate the occurrence of TWA and thus become a potential arrhythmogenic mechanism. The second hypothesis suggests that AP alternans is the primary event in a series of events mechanistically linked to arrhythmogenesis. Recently, this hypothesis was further supported in a study by Pastore et al. in Langendorff-perfused guinea pig hearts; they were able to show that increasing the pacing rate in the guinea pig ventricle consistently induced concordant repolarization alternans at a critical threshold heart rate, which led to the development of discordant epicardial APD alternans and to increased susceptibility to ventricular arrhythmias. [4]

3.4/the FFT spectral analysis



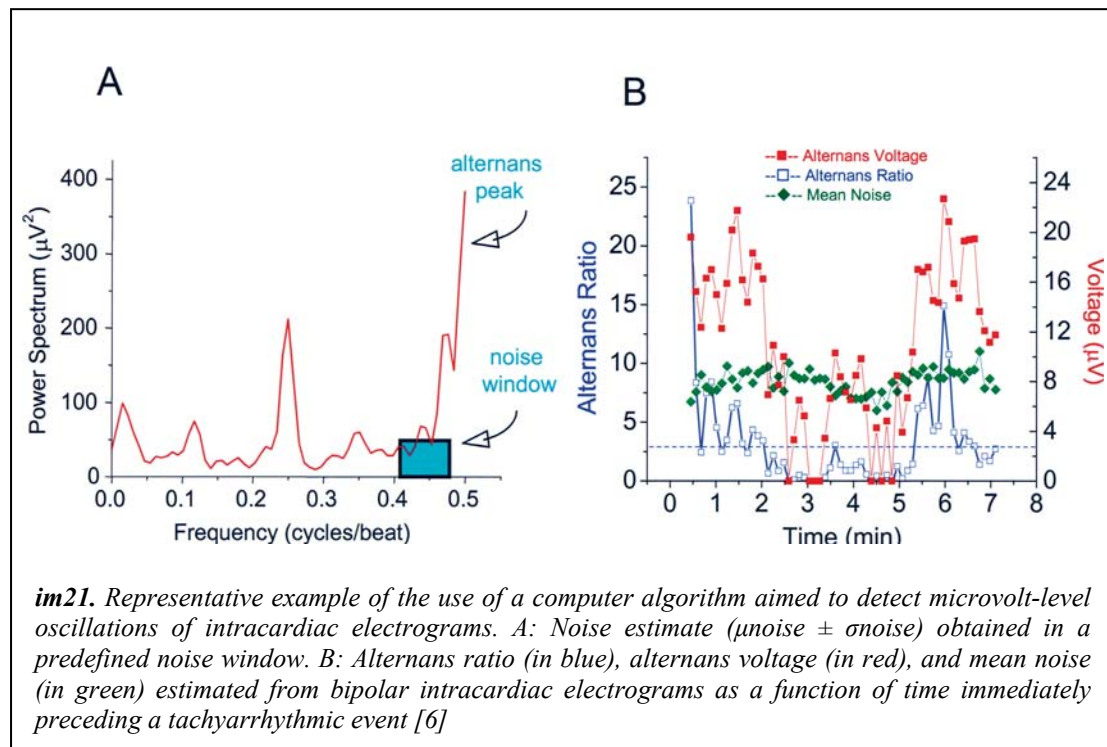
The spectral method of measuring microvolt TWA uses 128 measurements taken on corresponding points of 128 consecutive T waves to compute a spectrum. Each T wave is measured at the same time relative to the QRS complex. Because this spectrum is created by measurements taken once per beat, its frequencies are in the units of cycles per beat (instead of cycles per second). The point on the spectrum corresponding to exactly 0.5 cycles per beat indicates the level of alternation of the T wave waveform (Images 20, 21). In fact, multiple spectra are generated, each corresponding to a different time on the T wave. These spectra then are averaged to produce a composite spectrum. This composite spectrum has the characteristic that it is sensitive to any change in the morphology of the T wave even if the peak amplitude does not change. The alternans power (μV^2) is defined as the difference between the power at the alternans frequency (0.5 cycles per beat) and the power at the noise frequency band (calculated over the reference frequency band between 0.44 and 0.49 cycles per beat). This is a measure of the true physiologic alternans level.

The analysis yields two measurements: the alternans magnitude (V_{alt}) and the alternans ratio (k). [4]

$$\text{alternans voltage } (\mu\text{V}) = \sqrt{\text{alternans peak} - \mu_{\text{noise}}}$$

$$\text{alternans ratio} = \frac{\text{alternans peak} - \mu_{\text{noise}}}{\sigma_{\text{noise}}}$$

where the alternans peak is the peak in the average power spectrum corresponding to 0.5 cycles/beat and the mean (μ_{noise}) and the standard deviation (σ_{noise}) of spectral noise estimated from a predefined noise window. [6]



The V_{alt} represents the magnitude of the alternating variation in T-wave morphology compared to the mean T-wave. The alternans ratio is a measure of the statistical significance of the alternans compared to the standard deviation of the background noise.

The spectral method has a number of features that provide a robust measurement of microvolt TWA. Use of a 128-beat spectrum provides for a very accurate measurement of frequency in the beat-frequency domain. This allows for differentiation of true physiologic alternans, which occurs at exactly one half of the beat frequency, from movement or other repetitive artifact that may cause peaks at close to half the beat frequency.

The use of a reference noise band (close to the alternans frequency 0.44 to 0.49 cycles per beat) and the subtraction of the mean noise level from the alternans power makes the alternans level relatively independent of mean noise levels. An increase in white noise raises the noise levels of the entire spectrum; this is corrected by subtracting the mean noise level from the power at the alternans frequency (0.5 cycles per beat). In addition, use of the alternans ratio takes into account the variation of noise in the spectrum and requires that the magnitude of alternans power is 3 SD above the noise

levels, indicating that alternans is statistically unlikely to be an artifact. Finally, measurements of many points over the T wave makes the alternans measurement sensitive to all T wave morphology changes. The success of the spectral method in identifying microvolt TWA requires profound noise reduction. In most patients with microvolt TWA, the magnitude of alternans is on the order of several microvolts (roughly 1/50th of a millimeter in standard ECG printouts). Microvolt TWA is a low-amplitude and relatively low frequency phenomenon that can be obscured by artifacts that include baseline wander and muscle artifact (noise).

Other methods. Besides the above-described FFT-based spectral method, several other computerized methods have been applied for detection and quantification of TWA, such as autocorrelation techniques, complex demodulation and autoregression techniques. The motivation for developing these techniques is the desire to detect rapid changes in alternans such as those observed during ischemia. Further investigation is needed to show that these alternative methods are equivalent to the FFT spectral method. [4]

3.5/clinical results

Importance of heart rate onset. Animal experiments have demonstrated that under physiologic conditions a critically short cycle length is required for induction of AP alternans, and that the heart rate onset required to elicit discordant alternans was significantly reduced in the presence of a structural barrier.

Similarly in humans, a number of studies indicate that the magnitude of TWA is strongly dependent on heart rate, with an optimal heart rate for measuring microvolt-level TWA between 100 and 120 beats/min.

It does not appear to matter whether the threshold heart rate required to induce TWA is achieved by exercise or atrial pacing. In a comparison of exercise- and pacing-induced alternans, the average pacing rate at which TWA first became positive was 99 ± 9 beats/min, whereas the average heart rate at which TWA became positive during exercise in the same patients was 100 ± 13 beats/min. This suggests that it is the heart rate per se and not autonomic nervous system tone changes that appear to be the main factor of determining the onset of TWA.

However, Hohnloser et al. showed that, in patients with sustained alternans, the amplitude of alternans was greater at peak exercise than at the corresponding heart rate during atrial pacing (exercise TWA 11.4 ± 7.3 μ V, right atrial pacing TWA 5.7 ± 1.8 μ V). This suggests that sympathetic activation present at peak exercise modulates and tends to increase TWA, thus potentially influencing the sensitivity of the test. A number of studies have measured TWA in different patient populations. Interpretation of these studies is complicated by different statistical metrics used to describe the changes in risk based on the outcome of the test. [4]

Applicability of TWA testing. Several experimental and clinical studies have shown excellent reproducibility of TWA determined by the FFT spectral method. Thus far there have been only limited direct comparisons of TWA with other noninvasive

measures of risk stratification, and a clear problem is that competitive tests have well documented limitations as risk stratifiers.

Limitations on the use of TWA testing. Although TWA assessed during exercise testing correlates well with measurement of TWA during atrial pacing, there are differences and potential pitfalls in measuring TWA during cycling. These limitations are both technical, including control of the patient's pedaling rate and meticulous skin preparation to improve signal-to-noise ratio, and biological, including differences in the activation of the sympathetic nervous system with exercise compared to pacing at similar rates.

Exercise-based TWA testing is particularly appealing because of its noninvasive nature, but it may be impossible in specific subgroups of patients who are not able to perform bicycle or treadmill testing, thus resulting in an indeterminate test. In such cases, pharmacological stress testing using atropine or dopamine may be an alternative approach for TWA assessment. The number of indeterminate tests in patients includes all possible reasons for indeterminate TWA testing, such as the inability to achieve an adequate heart rate, excess noise, frequent atrial or ventricular ectopy or atrial arrhythmias. However, the indeterminate rate of TWA testing may be reduced by prolonging the exercise protocol to reduce the likelihood that intermittent noise or ectopic beats will obscure the TWA data, by efforts to reduce noise, and by developing algorithms that enable one to measure alternans in the presence of a higher level of ectopy.

Furthermore, the indeterminate rates are highly population dependent; they tend to be highest in patients with the lowest LVEF. Atrial fibrillation and other frequent arrhythmias, such as frequent atrial and/or ventricular premature beats, limit the use of TWA testing, as they do in other noninvasive electrocardiographically based noninvasive tests that have been employed as risk stratifiers.

3.6/perspectives

A major challenge, which is also the focus of a number of ongoing large clinical trials, is the prevention of SCD in patients with structural heart disease. Invasive testing (e.g., EPS testing) is impractical and has limited predictive power; noninvasive testing methods thus far lack specificity and predictive power. Implantation of defibrillators in all those at risk will place an unmanageable economic burden on the health care system.

The clinical utility of TWA in predicting SCD appears promising, although still unproven, for patients with; 1) symptoms suggestive of ventricular arrhythmias; 2) congestive heart failure or ejection fraction $\leq 40\%$; and 3) a recent MI (TWA testing should be performed three to six weeks post-MI). Because TWA has an excellent negative predictive value, patients who have a negative TWA test are at low risk for ventricular arrhythmias and SCD, whereas patients who test positive may be at significant risk and should be considered for invasive testing and prophylactic treatment. T-wave alternans testing has shown promise as a noninvasive predictor of potentially lethal ventricular arrhythmias in initial studies of diverse patient populations with structural heart disease.

The ultimate role of TWA testing in the armamentarium of noninvasive predictors of mortality awaits further large-scale prospective testing. Future studies should address the reproducibility of TWA, the effectiveness of ICD therapy using TWA testing in patients with a negative EPS test, the role of TWA in guiding therapy with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aldosterone antagonists and antiarrhythmic drugs. [4]

Chapter 4

Developing the TWA estimation algorithm in Matlab

4.1/Introduction

The basic frame of this chapter is going to be the following flow chart (*next page*) that contains all the steps of the T – wave alternans estimation algorithm. The main task of this thesis was to write in *Matlab* programming language the algorithm for microvolt T – Wave Alternans estimation, as described above. Almost all parts of the algorithm are written in *Matlab*, except for a few *Unix* commands.

TWA has always been calculated for short data. Nevertheless, for the purposes of this thesis we attempted to locate and estimate T-wave alternans in 24-hour data, which was obtained with holter monitors from the Massachusetts General Hospital (**MGH**) (holter: portable device for continuously monitoring the electrical activity of the heart for 24 hours or more). Of course, we were very careful with issues such as data sustainability and management.

As a result, we divided our recordings in hourly segments in order to handle them more efficiently and make the most of the computer resources that were available. A 24-hour *ECG* data file is a large data file that contains approximately 120.000 beats and 1.200.000 samples. Its size is 55mb and we load 3 channels every time, in order to create the vector magnitude. One can imagine how difficult it is to handle such data in a single shot. (The number of samples that an hourly segment contains is calculated with the following formula:

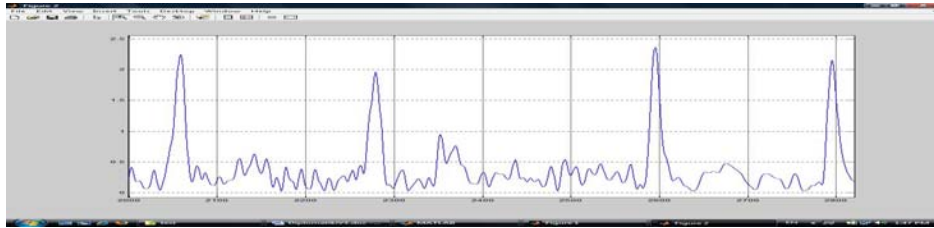
$$1 \bullet \text{hour} \times 60 \bullet \text{min} \times 60 \bullet \text{sec} \times \text{samplingfrequency} \bullet \frac{\text{samples}}{\text{sec}})$$

The very first technical issue that was addressed was to convert the *ECG* data as recorded with the holter monitor to proper format which could be processed with *Matlab*. Fortunately, the holter manufacturer provided us with some software that converted the *ECG* data to text files. Consequently, the first task was to convert all data sets available to text files. Each data set is consisted of 3 channels – leads. Actually, every txt file is a large vector ($n \times 1$) containing all samples available. All three channels have the same number of samples.

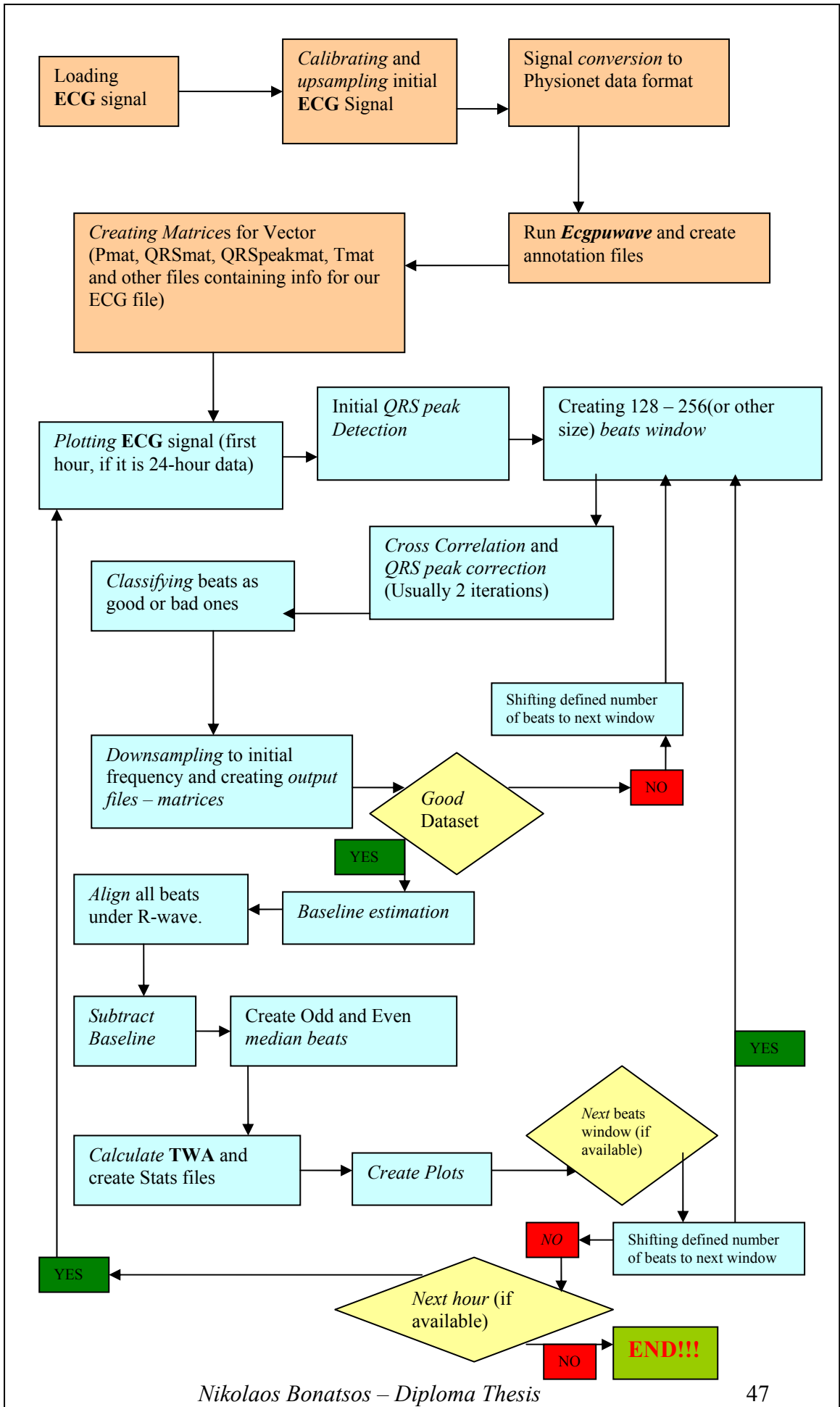
In the very beginning of each channel there are approximately 2 minutes of calibration pulses. Their scope is to calibrate our *ECG* signal, since their amplitude is 1mV. According to the figure below they are rectangular pulses and the zero point is considered to be the middle point of their amplitude. Having those two in mind we are going to calibrate properly all 3 leads later on.

Before explaining in detail the steps of our algorithm we have to say that there are two operational modes offered by our program. We could both run it automatically

and have it process the whole 24-hour dataset, or we could run each step manually by pushing some buttons of our *GUI* and inspect the progress and plots of each step separately. The latter was very useful while developing our code or for ‘difficult’ regions of the datasets. Those are *ECG* signals that contain ectopic beats or various severe heart illnesses (example below).

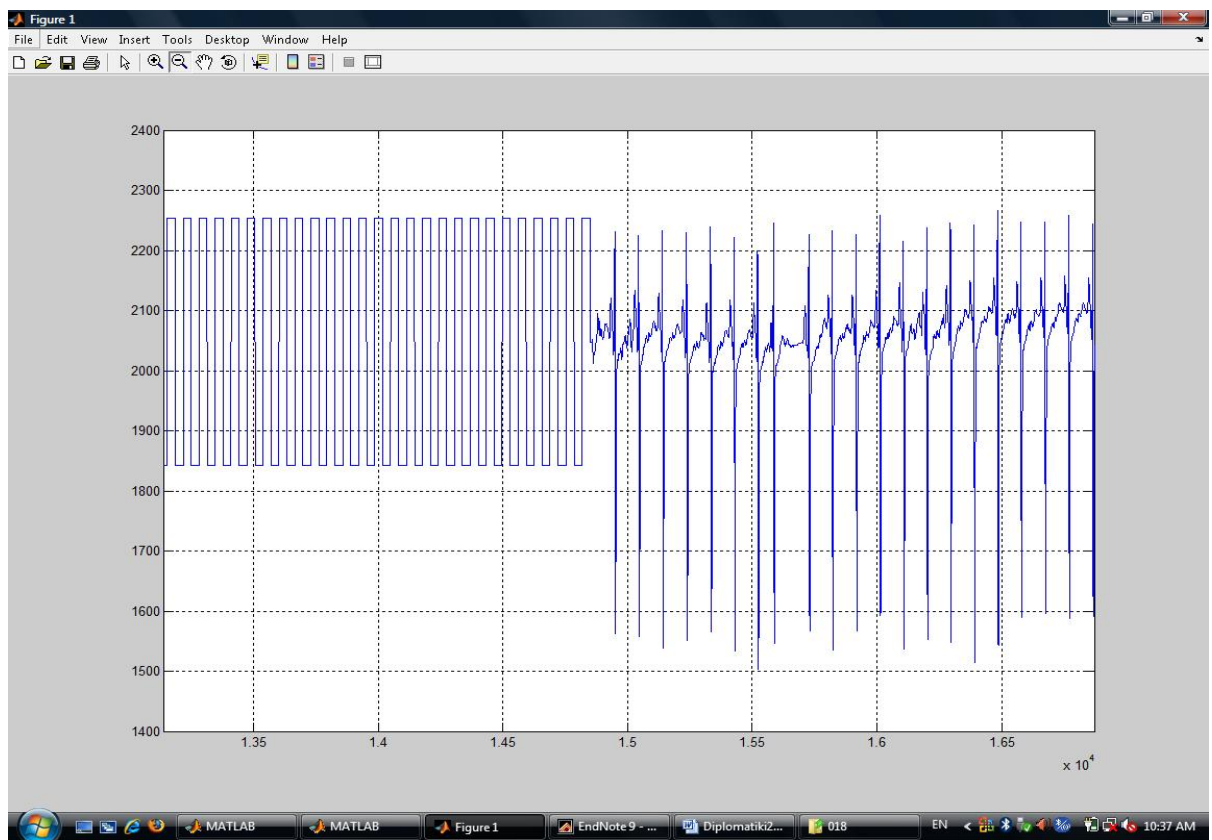


im22. Weird Beats

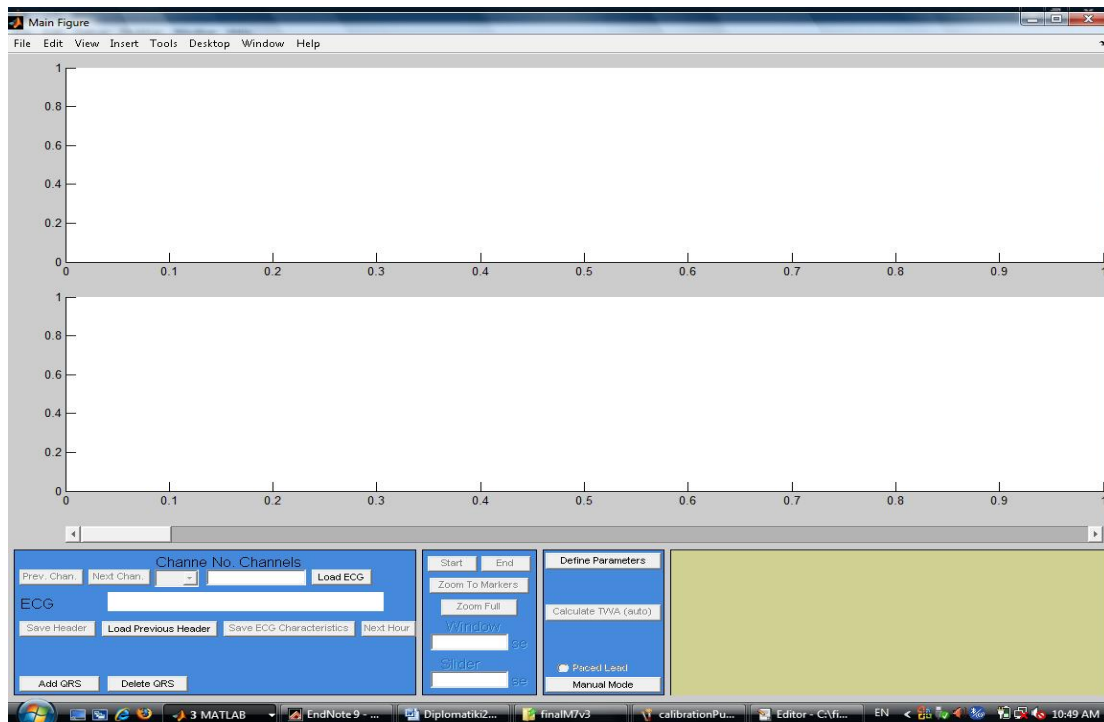


4.2/ Loading ECG signal

The very first task that we perform after launching the graphical user interface (*GUI*) of our program (depicted below), is to load a signal. Several options are offered such as loading one channel, all three channels, all three channels plus Vector, or only the Vector ECG signal. When we refer to the Vector we mean the signal that is defined as: $Vector = \sqrt{channel_1^2 + channel_2^2 + channel_3^2}$. Obviously, the Vector signal will always be positive (above zero) for the whole range. When we process a dataset for the very first time we have to accomplish a couple of tasks that are carried out only once.



plot1. Calibration Pulses and ECG signal



plot2. Graphical User Interface (main figure)

4.3/ *Calibrating and upsampling initial ECG Signal*

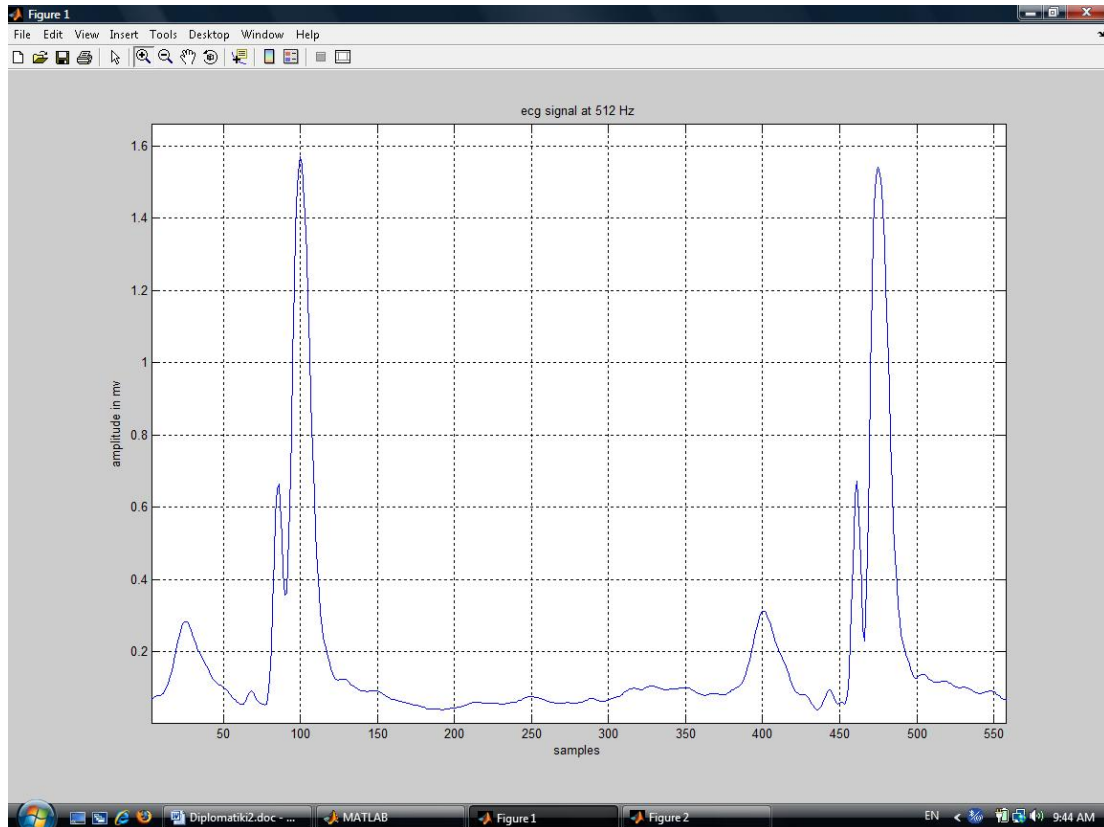
Calibrating the *ECG* signal involves the task of converting digital units to mV. At first, we load each channel separately and we locate the maximum and minimum point of the calibration pulses. The above actions are taken for all 3 channels of the *ECG* data.

After having initially calibrated the three leads we build the vector signal. However, we aren't going to feed *Ecgpuwave* (the program that will determine the *ECG* waveform characteristics) with this vector signal at 128Hz (128Hz is the frequency of all the holter monitor data), but with its upsampled version at 512Hz. We choose to do the QRS detection in the vector signal, as *Ecgpuwave* is much more efficient there.

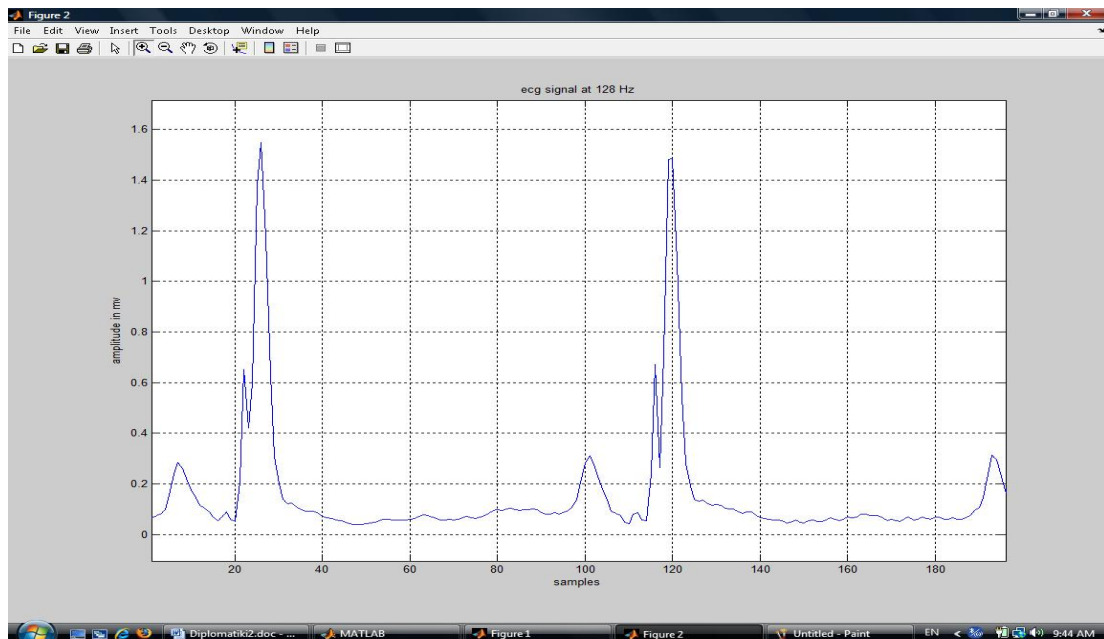
Sampling frequency is a very critical issue of our analysis and it must be properly chosen. A low sampling rate may produce a jitter in the estimation of the R-wave fiducial (=initial QRS peaks) point, which alters the spectrum considerably. The optimal range is 250 to 500 Hz or perhaps even higher, while a lower sampling rate (in any case 100Hz) may behave satisfactorily only if an algorithm of interpolation is used to refine the R-wave fiducial point. The choice of QRS fiducial point may be critical, since the closest to the real peak it is, the less iterations (for its correction) are needed, and the more precise it is. [9]

Matlab offers a wide spectrum of choices as far as upsampling is concerned. Except for creating extra points in the time domain, upsampling seriously affects the

spectrum of our signal. In that sense, we have to take care of this, since we are very much interested in working with its spectrum in later steps. We have selected to work at 512 Hz, since at that frequency QRS complexes normally contain approximately 40 points instead of 9-10 at 128 Hz, and Ecgpuwave is very reliable here. This enhancement in the signal's resolution increases the probability of finding a peak value correctly. However, computation time also grows big.



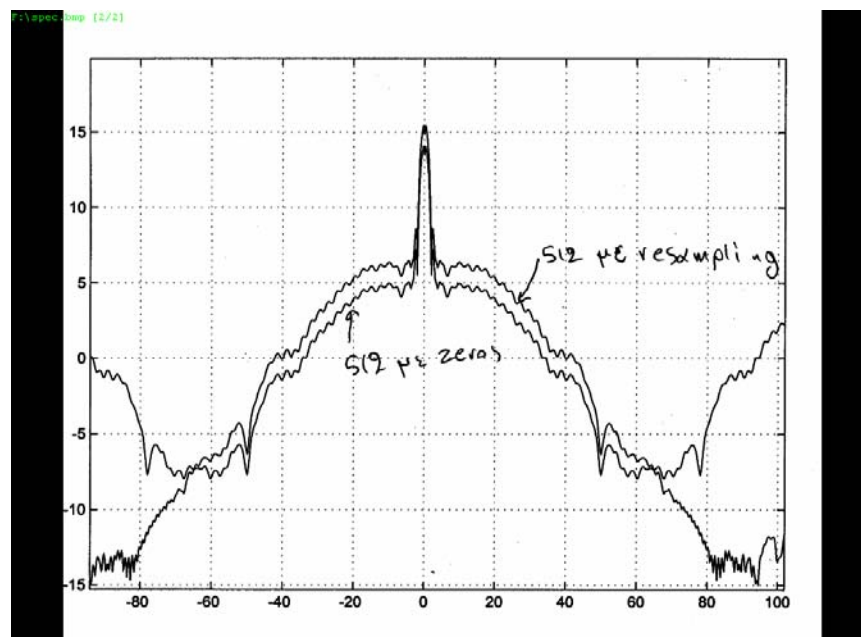
plot3. ECG Signal at 512 Hz (QRS complex width: ~40 samples)



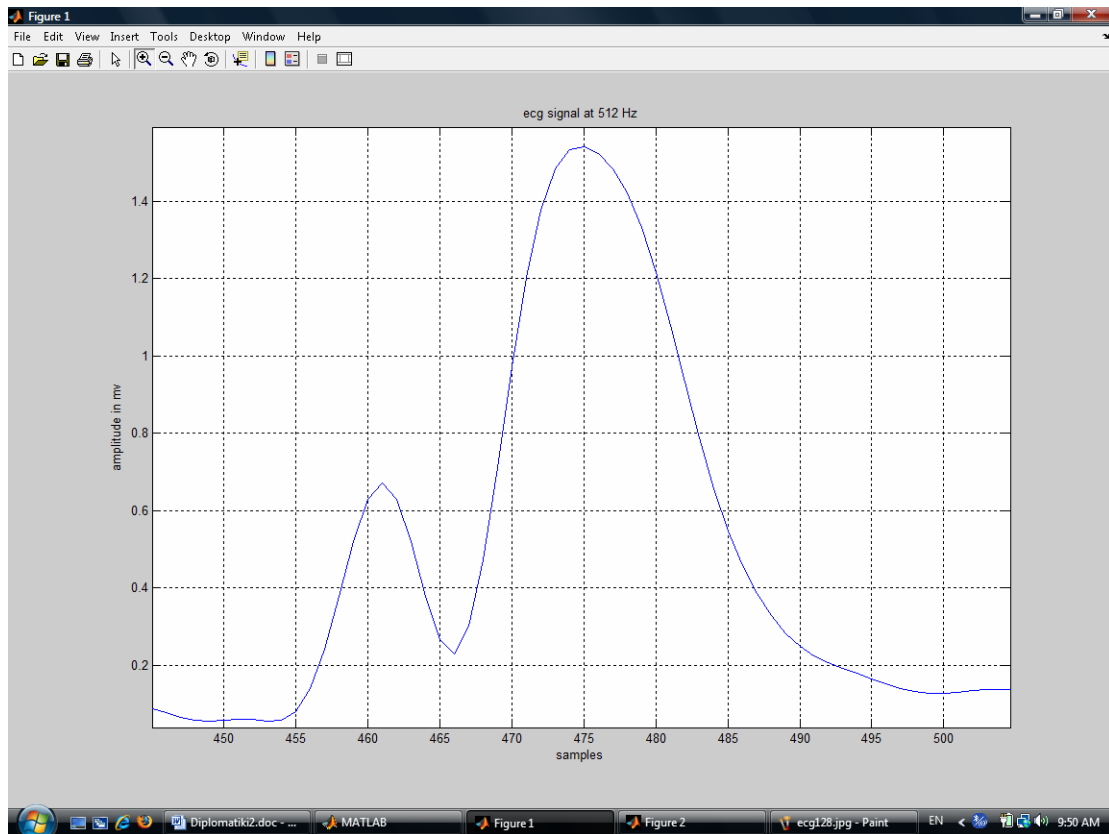
plot4. ECG Signal (the above downsampled) at 128 Hz (QRS complex width: ~9 samples)

There is no reason, to use a higher frequency, as more powerful computer resources will be needed and no serious or critical advantage is gained beyond that point. Due to the large data, in order to accomplish this upsampling process in our data, at least 2 gigabytes of RAM memory should be available. In that case, the initial signal should be divided into smaller pieces and after upsampling each one separately, we would have to concatenate them. However, this technique is prone to mistakes, as the spectrum in the break points may differ from the real one, let alone potential flaws in the breaking down and the concatenation of a large signal.

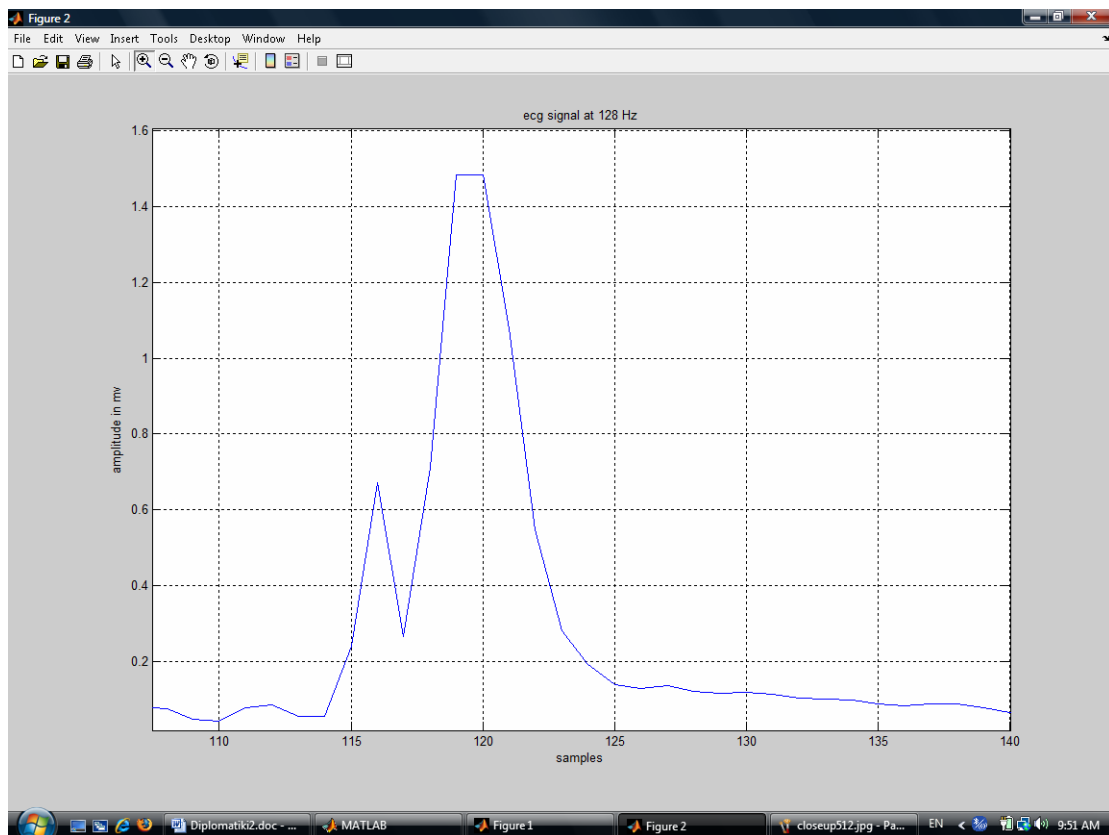
We used *Matlab*'s RESAMPLE function, which automatically applies an anti-aliasing (lowpass) FIR filter to our vector signal during the resampling process, and compensates for the filter's delay. The filter is designed using FIRLS. RESAMPLE provides an easy-to-use alternative to UPFIRDN (general function for upsampling), which does not require you to supply a filter or compensate for the signal delay introduced by filtering. In its filtering process, RESAMPLE assumes the samples at times before and after the given samples in our signal are equal to zero. Thus large deviations from zero at the end points of the signal can cause inaccuracies in the upsampled signal at its end points. Other *Matlab* functions have been tested as well, but their results weren't better in terms of the spectrum.



plot5. Plot showing the spectrum of the same signal once upsampled with RESAMPLE function at 512 Hz (the one on the top) and the other it was only padded with zeros in order to maintain the same spectrum as at 128 Hz. As we can notice, in the dominant frequency and close to it, there is only a slight difference in the two spectra.



plot6. QRS complex at 512 Hz (we notice how smooth it is)



plot7. QRS complex (the above downsampled) at 128 Hz (we notice how edgy and steep it is). Ecgpuwave and QRS correction may specify as QRS peak the wrong sample.

4.4/

Signal *conversion* to
Physionet data format

Ecgpuwave analyses an *ECG* signal, detecting the QRS complexes and locating the beginning, peak, and end of the P, QRS, and ST-T waveforms. The output of Ecgpuwave is written as a standard WFDB-format annotation file. The QRS detector is based on the algorithm of Pan and Tompkins with some improvements that make use of slope information. [10] Ecgpuwave is available as part of PhysioToolkit under the GPL (<http://www.physionet.org/physiotools/ecgpuwave/>).

We have decided to perform QRS detection in the Vector signal, since it was proved that Ecgpuwave performed much better there. If we had used one of the three leads instead, we should have got the very same points for QRS peaks, but sometimes due to the morphology of a single lead that was of smaller amplitude, Ecgpuwave could provide an erroneous detection. Ecgpuwave can't be fed with txt format data, but with MIT database format data. That's why we converted text file data to suitable data by using some of Physionet's functions (<http://www.physionet.org/>).

4.5/

Run *Ecgpuwave* and create
annotation files

We then save Ecgpuwave findings in text files, which are actually the annotation files that were produced by the previous run.

Although this QRS detector can be regarded as an efficient one, it has two severe drawbacks. Firstly, a many programs should be installed in a Linux based platform (or at least one using Cygwin <http://www.cygwin.com/>). Secondly and more importantly, Ecgpuwave is extremely time consuming and not 100% efficient. Consequently, it shouldn't be implemented in real-time systems or ones of efficiency close to perfection.

As soon as QRS detection (with Ecgpuwave) is completed, we calibrate each of the ECG leads to mV and afterwards we build the fully calibrated vector (also in mV level). Then, we save them to text files that are going to be used in the current and future runs of the program. Due to the fact that the aforementioned processes (i.e. calibration, upsampling, Ecgpuwave) should be performed only once for every dataset, we suitably mark this dataset, if all these processes have been done, and the program (in future runs) recognizes if this very first phase had been completed.

4.6/

Creating Matrices for Vector
(Pmat, QRSmat, QRSpeakmat, Tmat
and other files containing info for our
ECG file)

Afterwards, we have to create matrices containing all the info that will be utilized later on. Actually, this step saves most of the information of the annotation files (the ones produced by Ecgpuwave) into proper format for mathematical processing

(matrices). The output files of this step are 4 *Matlab* arrays, which are described below:

P_{mat} (size: $nx3$): array containing the beat number, the starting and ending point (sample numbers) of the P wave of every beat, wherever a P-wave exists.

QRS_{mat} (size: $nx3$): array containing the beat number, the starting and ending point (sample numbers) of the QRS complex of each beat, wherever such points are located.

T_{mat} (size: $nx3$): array containing the beat number, the starting and ending point (sample numbers) of the T wave of each beat, wherever a T-wave exists, since *ecgpuwave* misses T-waves sometimes.

QRS_{peakmat} (size: $nx3$): array containing the beat number, the peak of the QRS complex (sample number) of each beat as well as its RR-interval. (RR interval: period of time between two consecutive QRS peaks)

Since we want to process the 24-hour *ECG* data hourly, we have to divide it precisely in 24 segments. However, all segments have the same duration, but they don't last exactly 60 minutes. Furthermore, for the scope of our analysis we have to eliminate the first 2 minutes of the calibration pulses, along with half an hour in the end of the data. The latter should be done, because those data often represent noiseusefully data. Moreover, we have defined that each hour should start with a beat having a proper P-wave beginning (as specified by *Ecgpuwave*) and ending as well as a proper T-wave end. If the previous conditions aren't met we move some beats forward or back correspondingly so as to locate such beats. All this book-keeping is performed meticulously thus avoid losing any sample or beat.

The analysis – code, which creates the aforementioned matrices (**P_{mat}** etc.), is based on the fact that a beat exists, if and only if, a QRS peak is found (marked as N in the annotation file). If an N exists, then after identifying the QRS complex's beginning and ending(if they also exist in the relevant annotation file) , we look for the P-wave's beginning and ending (if they also exist in the relevant annotation file). Finally, we look for the T-wave's beginning and ending (if they also exist in the annotation file). However, our analysis cannot account for *Ecgpuwave*'s erroneous derections. A sample annotation file is as follows:

table2. Ecgpuwave Annotation file

Time (hh:mm:ss.millisecs)	Sample number	Type
33:19.326	1023655	(
33:19.359	1023672	p
33:19.425	1023706)
33:19.447	1023717	(
33:19.505	1023747	N
33:19.539	1023764)
33:19.810	1023903	(
33:19.863	1023930	t
33:19.945	1023972)
33:20.070	1024036	(
33:20.103	1024053	p
33:20.152	1024078)
33:20.177	1024091	(
33:20.251	1024129	N

33:20.285	1024146)
33:20.384	1024197	(
33:20.521	1024267	t
33:20.652	1024334)

Our task is to place the elements of the third column in matrices, for the entire dataset: “N” defines a QRS peak, “t” a T-wave peak, “p” a P-wave peak, “(“ the beginning of a wave and “)” the end of a wave.

The normal sequence should be as in the table above. However, sometimes, a p wave index is missing; in such case, two or even three sample numbers are specified as a QRS complex beginning and other similar erroneous detections are possible. Due to the fact, that we should only assign one sample number as a beginning, peak or end for each of a beat’s waveforms characteristics, we have constructed an algorithm that determines the waveform characteristics of a beat with at least one erroneous detection. .

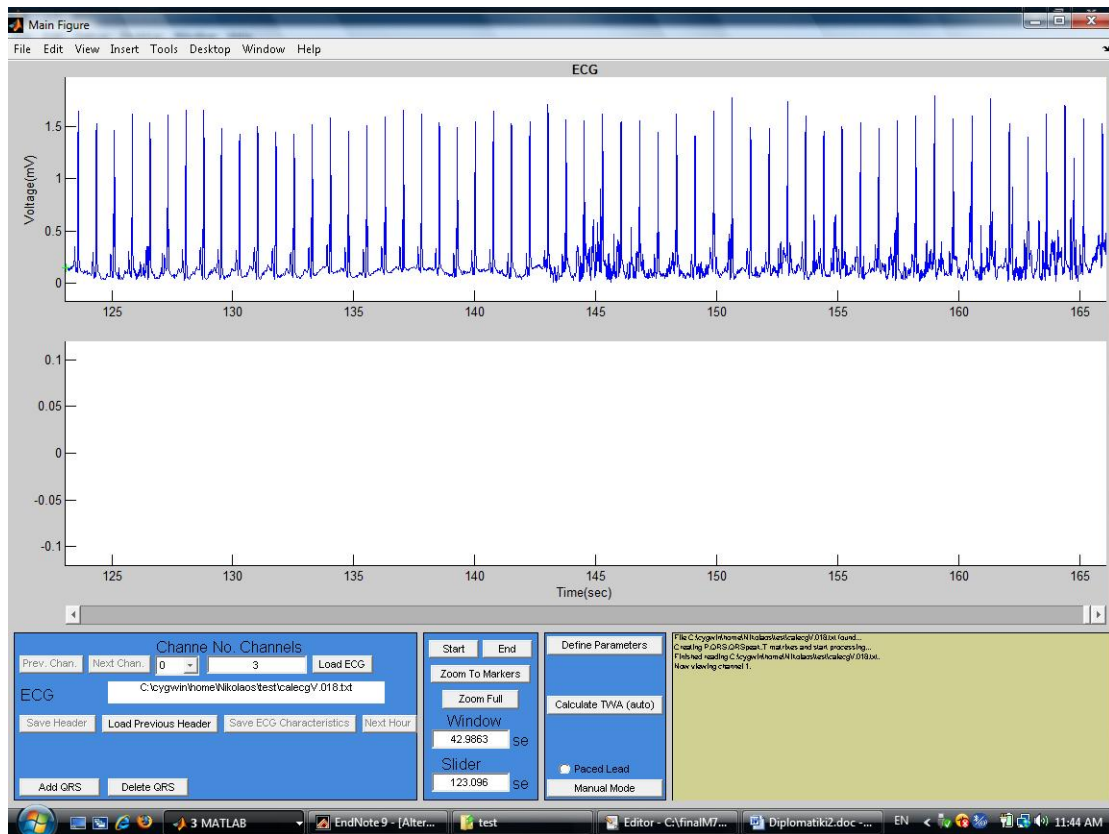
In order to successfully develop this algorithm, we selected to work at 128 Hz firstly, as Ecgpuwave is easier fooled in lower frequencies, and more ‘weird’ cases show up. Another possible solution to boost the QRS detector’s performance, other than the semi-calibrated Vector signal, would have been to use the 3 leads simultaneously. However, this is far more time consuming and the results weren’t always better than the ones acquired with the Vector signal.

This routine also saves in memory the number of beats in every hourly dataset as well as the sample number of the beginning and the end of each memory. The above numbers are used later in loading the hourly ECG segments. One could easily assume when the patient is performing physical exercise or sleeping, from the number of the hourly heart beats.

Although, Ecgpuwave is not a time consuming routine (even for 24-hour datasets), one avoid running it \, once the above matrices and files have been created. For that reason, our program, identifies if everything needed for a potential run was accomplished once and moves on to the next steps.

4.7/ Plotting ECG signal (first hour, if it is 24-hour data)

At this point the analysis will repetitively follow the same consecutive steps(the “Great loop”), every time we load new hourly data or whenever we load the same patient data in the future. Therefore, if we have 24-hour data the following processes are going to be performed 24 times, or if we have relatively short data (~1 hour or less) our software offers the capability to complete the analysis in one step. The current step that loads and plots the ECG signal (the lead of our preference) is completed as soon as the ECG pops up in our screen.



plot8. ECG signal that has just been loaded

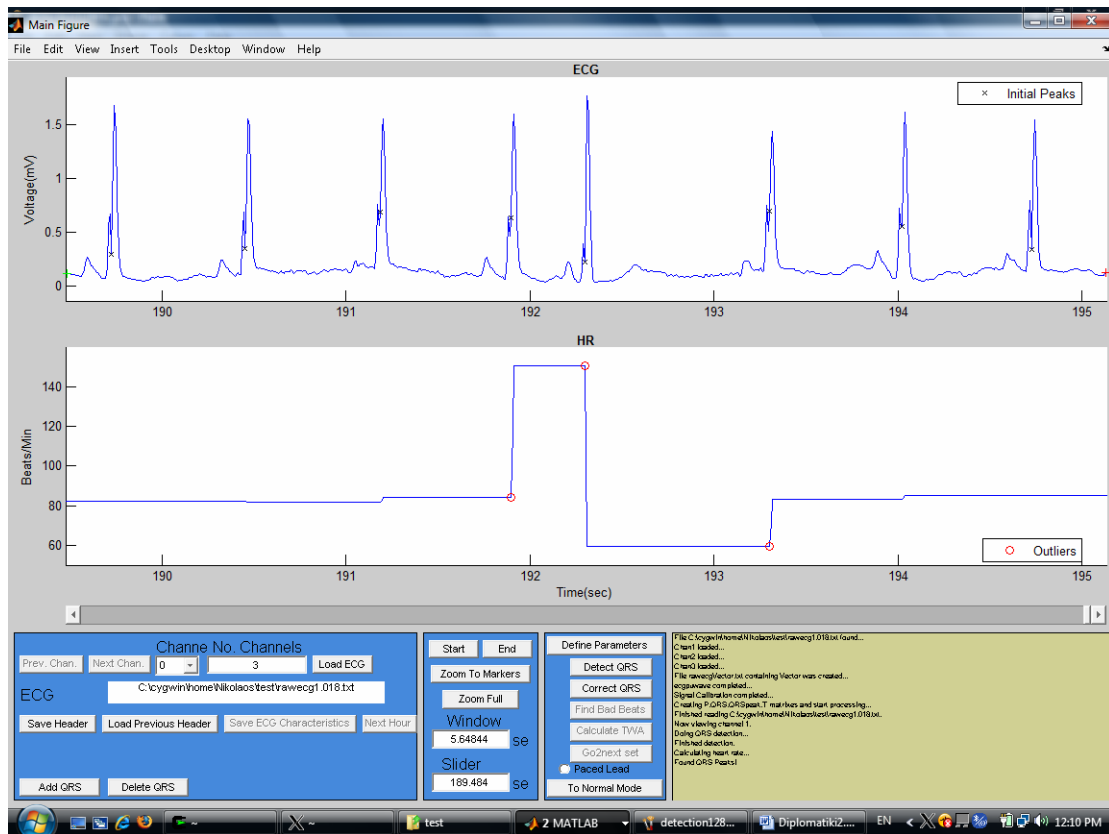
4.8/

Initial QRS peak
Detection

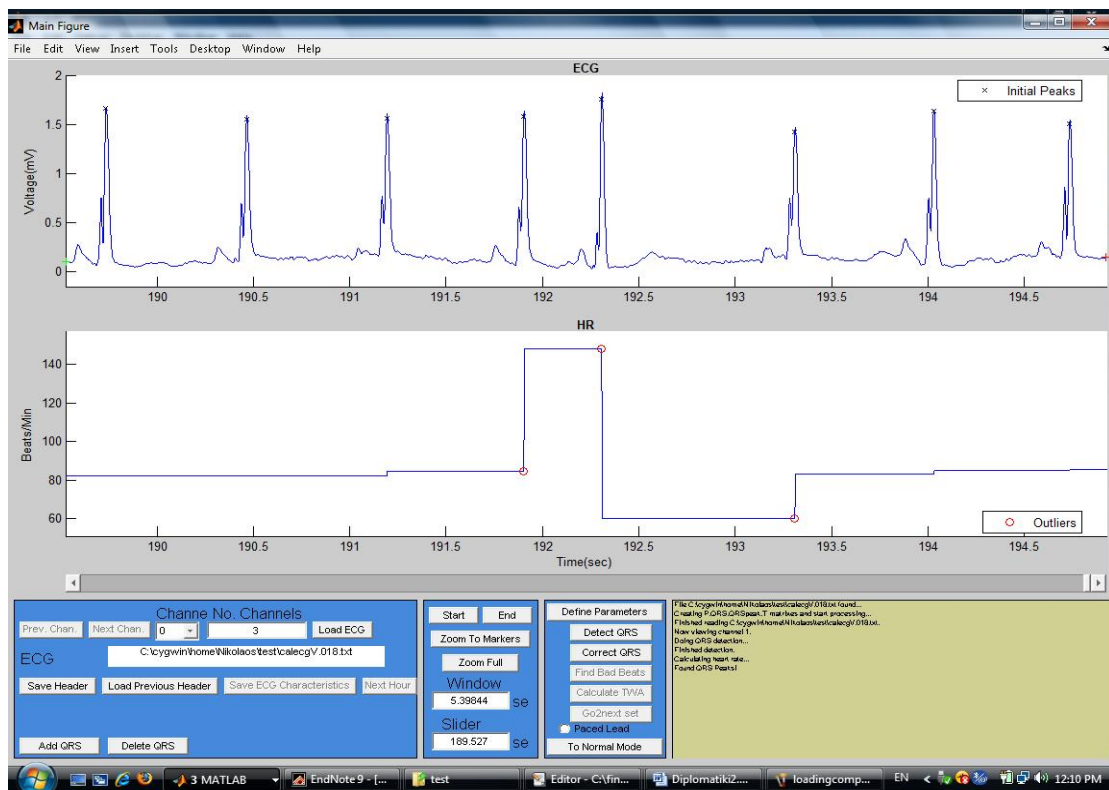
The next step utilizes the findings of the previously created matrices. It actually plots the initial QRS peaks of the *ECG* signal that is already plotted. This is done for the whole hour each time. Moreover, the heart rate during the same period is also plotted below and points where it deviates significantly from its mean value are characterized as outliers and are marked with red circles.

We can check *Ecgpuwave* findings here, since we can notice how close to the true peak the QRS peaks were assigned and where *ecgpuwave* makes mistakes. For the latter, some extra functions were built in order to delete or add QRS peaks easily in all false case scenarios. Extra care is needed in order to locate initial QRS peaks in later hours, since the signal is loaded in hour segments and the QRS peaks samples are specified for the whole signal.

Every hour ends with a “t)” meaning a proper T-wave end. Moreover, if there are not enough beats available for processing by our program at the end of every hour (read more on this below), we simply transfer all the unprocessed beats of the current hour, to those of the next hour segment. Except for plotting the fiducial points, we save them to a matrix, which will be one of the cornerstones of our further analysis, since the **TWA** estimation algorithm is based on these fiducial points.



plot9. QRS Detection at 128 Hz



plot10. QRS Detection at 512 Hz

From this plot, we can also check whether our signal was calibrated properly or whether our choice to run `ecgpuwave` on the vector was a proper one. The closer the “x” marker (Plots 11, 12) is to the true peak of an individual QRS complex, the better. Finally, it is obvious from the above plots that `Ecgpuwave` is much more efficient in higher frequencies, since x markers are closer to the true QRS peak.

4.9/ Creating 128 – 256(or other size) *beats window*

After having completed the first two steps of the Great loop, we enter another loop, nested to the Great loop, which we call the main loop of our program. From now on we will be working with a so called “beats window”, meaning that instead of running our analysis steps for the whole hour, we will work with a pre-defined set of beats. This number, which is usually 128 or 256 beats (can be verified from the introductory section as well), represents the number of samples in the spectrum created later on, where we see if alternans is present. This beats window will be shifted steadily to the right (skipping a number of beats each time) till the end of the hourly segment, where normally there are not enough beats (e.g. 78 beats left instead of 128), and they are transferred to the following hour’s segment.

The number of beats that are skipped is critical to our analysis. The less number of beats that are skipped each time the beats’ window moves to the right, the more time is needed to process a 24-hour dataset and the more points we have in our output plots after each run. The latter means that if alternans is present, we would very much like to know how it evolves in time. In that case, if alternans is encountered in only 128 beats and we skip 128 beats every time, we will only have one plot containing alternans. However, if we only skip 8 beats we will have more spectra and we could measure it more precisely (obviously, we can’t skip more beats than the length of the beats window, because in that case we will leave a number of beats unprocessed). As a result, we always have to trade-off processing time and higher resolution analysis results. Having this in mind, we recommend to process each patient at a medium analysis depth each time (meaning skipping 32 or 64 beats) and if alternans is located then go back and run it once again at a higher resolution mode (meaning skipping 16 or less beats).

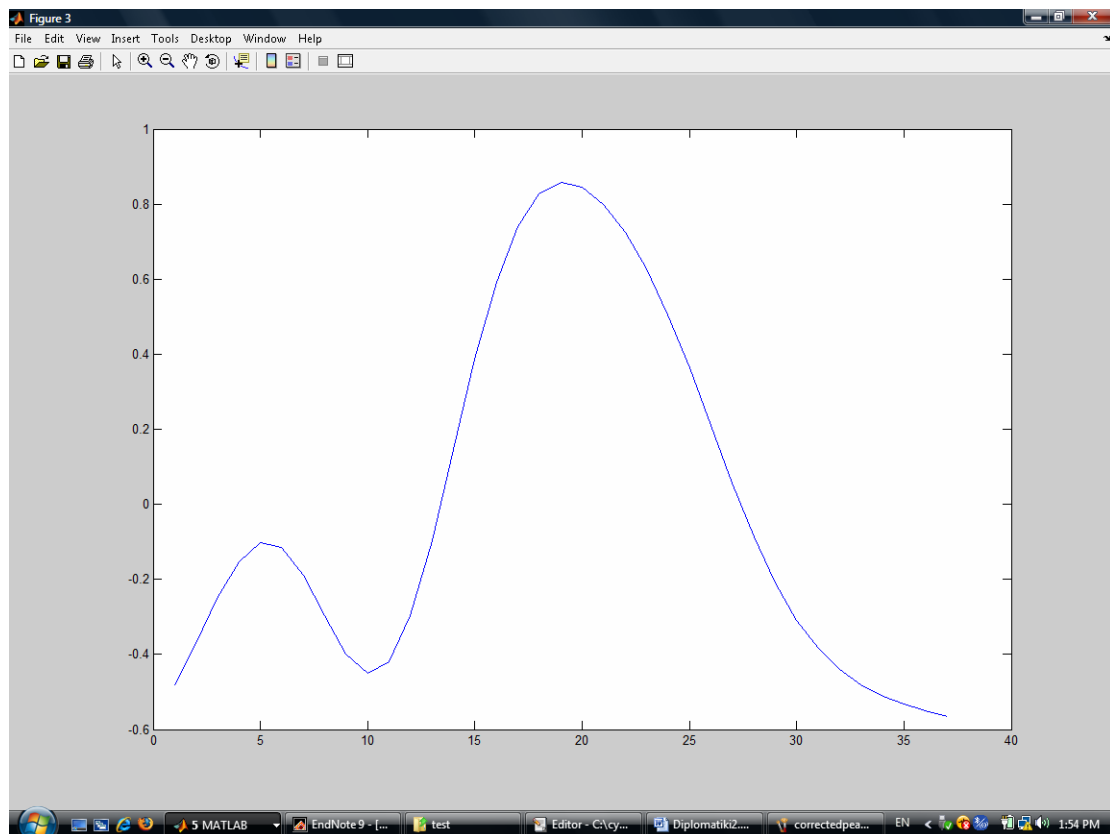
4.10/ *Cross Correlation and QRS peak correction*
(Usually 2 iterations)

In this part the cross-correlation takes place. We do this for the whole beats window, so as to obtain the corrected QRS peaks. Normally, after two iterations the peaks are corrected and moved towards the real QRS peak of each beat. However, sometimes this is not the case, especially if there is sufficiently high number of non-normal beats in the beats window; however, from theory we know that, even in such a scenario, if we increase the number of cross-correlation iterations the QRS peaks will finally “reach” their true “value”.

There are many cases that we should take into consideration prior feeding the cross-correlation function for the QRS fiducial point correction. They are the following:

1. Case for the very first time: we have to load 128 + 8 beats the first time, thus build a buffer containing 7 RR intervals.
2. Normal case: There are enough beats to feed the QRS correction function with 128 or as specified beats.
3. Case where there are not enough beats left for our processing. In that case, we save the beats remaining and we move on to the next hour.
4. Case where there are not enough beats left for our processing and we are already in the last our (24th hour). In that point our run is completed!

In the Cross Correlation function we make use of some pattern recognition techniques. What we roughly do is to calculate the average QRS complex for the beats window with the use of initial QRS fiducial point estimates. With this average as a template, the fiducial points corresponding to each QRS complex are shifted to maximize the cross-correlation between each candidate beat and the template. The template is now recalculated with the use of refined fiducial points estimates, and the process is repeated until all fiducial points converge (normally, after 2 runs). [11]

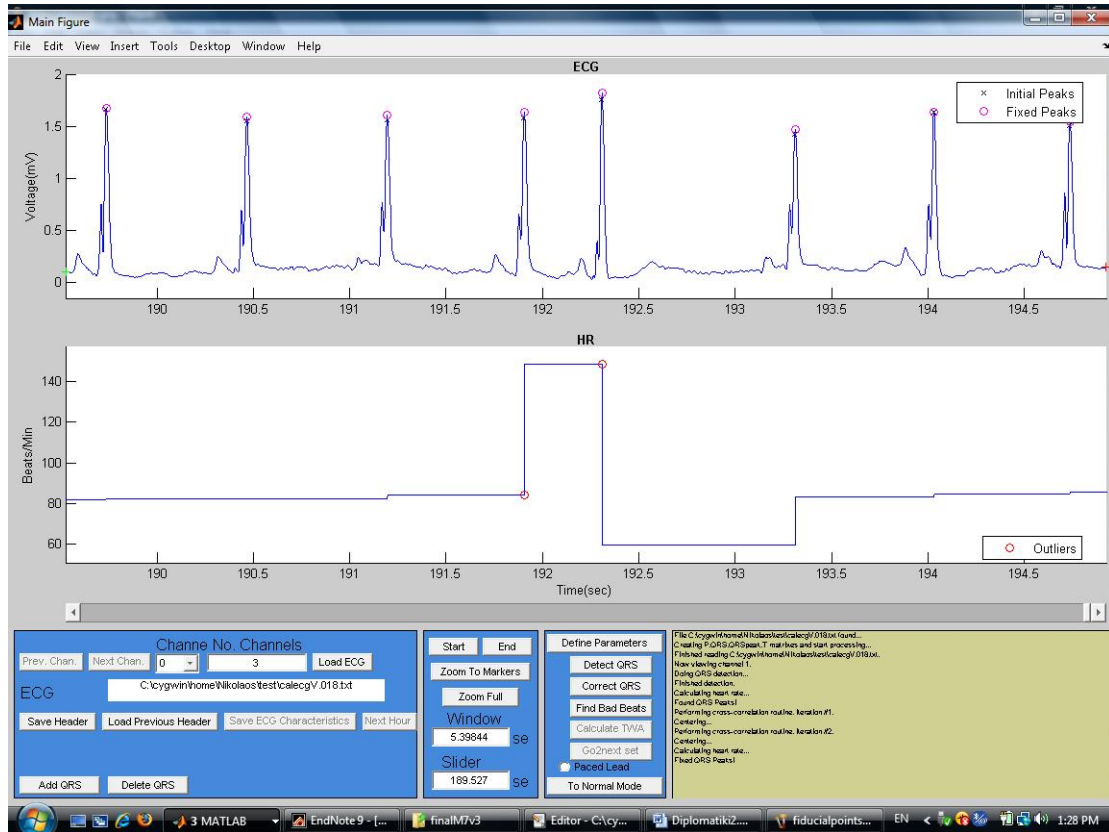


plot11. Average QRS complex

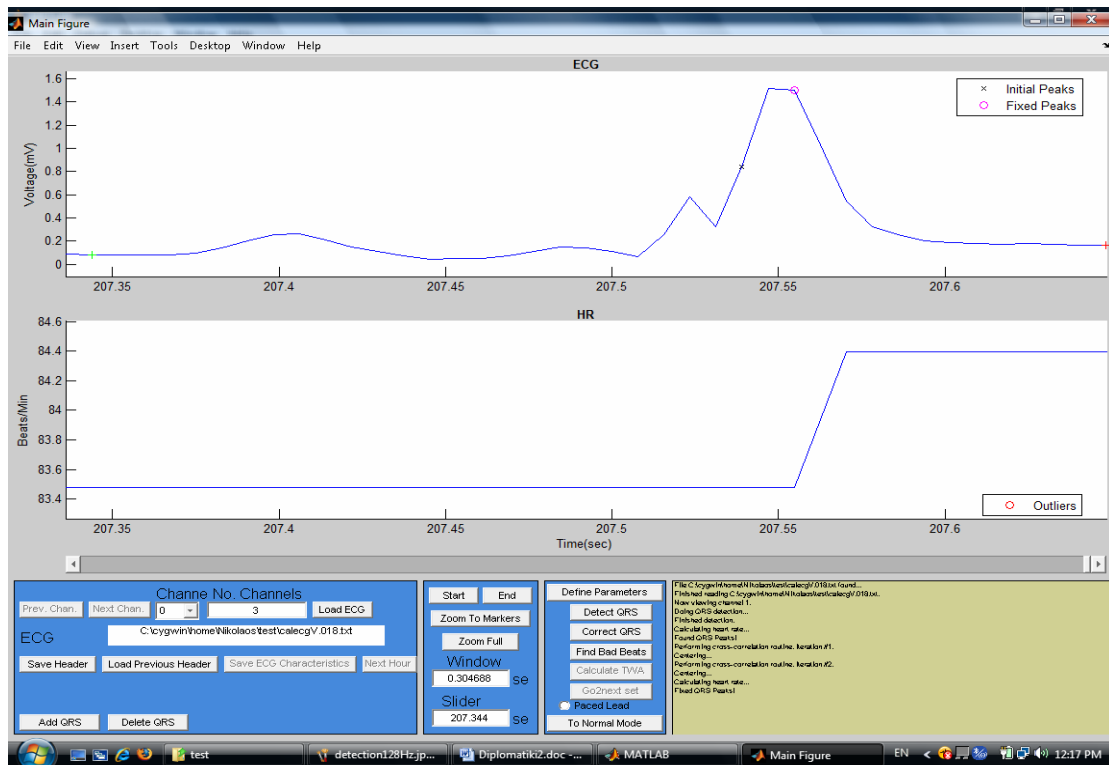
The critical values here are the window length of the template and the sampling rate.

The higher the sampling rate, the more points comprise a QRS complex and therefore it is smoother. What we do here, is to move a few samples (as specified from the

window length) to the left and a few samples to the right of each fiducial point for every beat of the beats window and then average them. We also remove the DC offset from the average QRS complex. The output variables of this function are the corrected QRS peaks (their sample numbers) and the cross-correlation coefficients for every beat. [12]



plot12. QRS correction at 512 Hz



plot13. QRS Correction at 128 Hz (Due to the edgy peak, the corrected peak was misplaced)

4.11/ Classifying beats as good or bad ones

The next step deals with beat classification. As it is written in the theoretical background of this thesis, not all beats are suitable for alternans estimation. This is because ectopic beats, arrhythmic events and noise effects may alter the estimation of the Power Spectrum Density (PSD). Consequently, in order to decrease this error we preferentially use beat sequences that are free of ectopy, noise and missing data. Beats are classified as good or bad ones, depending on their behavior in two certain criteria. The first and more crucial one is the so called morphology criterion, which is strongly related to the cross-correlation coefficient. If this coefficient is greater than a certain threshold we consider this criterion to be satisfied. The second criterion is the RR interval one and is defined as the maximum percentage of the current RR interval's standard deviation from the median RR interval value of the seven previous beats that can be accepted. The formula is:

$$|RR\ interval(current\ beat) - median(RR\ interval(previous\ 7\ beats))| < 0.1 * median(RR\ interval(previous\ 7\ beats))$$

We are using the median instead of the mean value because it has a better behavior in regions of consecutive bad beats. However, it doesn't have as good behavior as the mean value for ordinary cases. Nevertheless, we prefer to use the median value, since it is more critical for us to classify more efficiently beats in regions with frequent abnormal electrical activity and not throw away dozens of beats as bad ones, instead of losing a couple of beats as bad ones, whenever we have steep decrease or increase to the RR interval values. The optimal solution would have been to design an

adaptive algorithm that utilizes the median function in such regions and the mean function anywhere else.

A beat is classified as good if it satisfies both the morphology and the RR-interval criteria. We can build a Decision matrix that will help us to classify beats. If a beat is classified as a bad one, we throw it away and do not use it for **TWA** estimation. Moreover, as it is obvious from below in some cases we throw away and neighboring beats, which aren't suitable for **TWA** estimation as well.

table3. Decision Matrix for Beats Classification

	Morphology	RR-Criterion	Outcome	Thrown out Beats	Case
1	0	0	0	2 (present+next)	<i>Premature Ventricular Contraction</i>
2	0	1	0	2 (present+next)	<i>Supraventricular</i>
3	1	0	0	1 (present)	<i>Aberrantly conducted sinus beat (i.e. bundle branch block)</i>
4	1	1	1	0	<i>Normal</i>

In the matrix above, we mark 1 as long as a criterion is satisfied or we mark 0, if a criterion is not satisfied. A beat is classified as good if both criteria are satisfied. The beat classification is performed for all beats in the beats window. At that point, good beats are summed up and if their number divided by the number of beats in the beats window is greater than a “constant”, then we characterize this beats window as a good one and we move on to alternans calculation. Otherwise, we characterize this beats window as a bad one and depending on how big this deviation was, either we add more beats to the beats window and start the beats classification once again (after having completed once again, the cross-correlation step for the new and longer beats window), or we skip it and go to the next beats window.

In our case, this “constant” is called beats quality coefficient and is equal to 91%. Furthermore, if the number of the good beats in the current window is less than 85% we skip it, after filling some matrices with its data and move on to the next window. On the contrary, if their number is somewhere between 85% and 91% we add more beats to the window, until it reaches the beats quality coefficient. We have set this 85% limit, because in that or worst cases the beats added to the window are numerous and actually are often greater than the original size of the window.

In addition to that, not all patients are suitable for **TWA** calculation. If a patient with premature ventricular contractions is tested for alternans, the beats window will probably infinitely increase in order to reach 91% of good beats and the program will run out memory as soon as 5000 beats are loaded. However, premature ventricular contractions may only show up only in 2 hours of the 24 hour data. In that case, we may lose significant amount of data. Finally, the number of beats added each time to the beats window in order to reach beats quality coefficient is equal to $\text{ceil}(1.5 * (\text{beatsreachlimit} - \text{numendgoodbeats}))$, where

ceil(X): rounds the elements of X to the nearest integer towards infinity

beatsreachlimit: minimum number of good beats in a beats window, which is classified as a good one

numenedgoodbeats: number of good beats in the last 128, 256 or equal to the size of the normal window, beats in the end of the beats window, that are now classified as good ones

For example, if the length of our beats window is 128, then we should have at least $0.91 \cdot 128 = 117$ good beats, thus characterize it as a good window. If we have $0.85 \cdot 128 = 109$ good beats or up to 117 then we add proper number of beats in order to reach the beats quality coefficient. For instance, if we have 110 beats, according to the above formula we will now process $\text{ceil}(1.5 \cdot (117 - 110)) + 128 = \text{ceil}(10.5) + 128 = 11 + 128 = 139$ beats and examine if there are 128 consecutive beats that satisfy the beats quality coefficient. If not, we will check how many good beats are present in the last 128 beats of the 139 beats window and if there are more than 110 we will add proper number of beats calculated as above. This will be repeated until we reach 91% or fall below 85%.

We will now roughly explain the most important features of this critical routine. Firstly, after feeding this routine, we create a vector containing 1 every time the morphology criterion is satisfied and 0 where it isn't. Obviously, this vector has equal length with the beats window. Afterwards, we create the RR interval in msec vector, which contains the RR interval of every beat in the window. Then, we examine if the RR-interval criterion is satisfied and following this, classify a beat as good or bad and decide how many beats we will throw out, following the rules listed in the matrix above. Next, we calculate the number of good beats in the window and if it exceeds the beats quality coefficient we move on to alternans calculation. If the size of the window was greater than the normal size, we would only work with the 'optimal' 128 for example beats in order to calculate alternans. Moreover, at this point we calculate the number of good beats in the latter 128 beats (in case it will be needed in the future) and we mark 1 where a bad beat is in the optimal beats window and 0 if there is a good beat.

After having completed beats' classification we are going to create several matrices that contain all the necessary info for alternans calculation and plots' creation. Some of these matrices (not those related to the plots) are filled in with data, even if the beats window is classified as a bad one. The elements of these matrices are going to be disclosed in the following steps of our algorithm.

4.12/

Downsampling to initial frequency and creating output files – matrices

In this step, which is actually internal part of the previous one, we downsample the ECG signal that we are processing and the QRS corrected peaks at their initial sampling frequency. This is done right now, since we need to save the sample number of all corrected QRS peaks at the upsampled (512 Hz) and the initial (128 Hz) frequency for all beats windows no matter if they are classified as bad ones. It is

easily understood from the above that the main goal of this routine will be to precisely match a corrected QRS peak at the upsampled frequency to each sample number at the initial sampling frequency. In the final steps (alternans calculation and plots) of our algorithm we will work at 128 Hz, since we don't need all this additional 'resolution' any more.

After having completed the cross-correlation step, where we took advantage of the higher resolution and specified precisely the corrected QRS peaks, there is no reason to keep in memory with all this extra load of data. The output vectors of this function include a vector containing the R wave sample numbers converted to the initial sampling frequency (downsampled one), and a time QRS vector whose elements specify the time in seconds of the existence of R wave in every beat.

Of course there is not always possible to specify with 100% precision the R-wave location in the downsampled signal since its location in the upsampled signal may be in a "new" point. Therefore, we have developed an approximation algorithm based on the residue of the division sample number/sampling frequency ratio, where sampling frequency ratio is the ratio of the upsampled sampling frequency to the initial one (downsampled). This function is also used for other purposes such as specifying the 128 Hz value of the upsampled T or P-wave matrices (e.g. P wave start). This is because their sample number values have also been calculated for the upsampled signal. The current step is an extremely crucial function, since if we don't match correctly the sample number at 512 Hz to the sample number at 128 Hz, it will be like not having located the QRS peak correctly at 128 Hz. Finally, it is responsible for the proper aligning of the corrected QRS peaks that will be used for alternans estimation, a feature that will be explained in detail later on.

At 512 Hz we have four samples for each sample at 128 Hz. When we downsample the *ECG* signal here we simply throw out the new samples, or in other words keep only the first of every four samples. A simple example that explains all the above has as follows:

If we have sample 101 at 512 Hz and we want to match it to its sample number at 128 Hz we simply divide $101/(512/128)=101/4$ and we calculate its residue. Here it is equal to 1. Now we have to decide if this matches to sample number 25, 26 or 27 at 128 Hz. Normally, it should match with sample number 25 or 26. This is precisely specified by checking the value of the *ECG* signal (the downsampled one) in samples 25, 26 and 27. If this value is bigger in sample 25 then this will be the match to sample 101. Roughly the same rules apply and for other residues like 0, 1, 2 etc. The time in seconds when this QRS peak takes place is easily calculated as $101/512=0.1973$ sec.

In this step, we also save in memory, except for the QRS peak sample numbers at 512 and 128 Hz, the time when each QRS peak took place, the correlation coefficient, the instantaneous heart rate (1/RR interval) and the RR interval for every beat. Moreover, we save the bad beats percent, the average heart rate in the beats window and the index number of every beat. Finally, we save the Decision matrix values for every beat. The Decision Matrix is an array, which contains info for which criteria each beat satisfies and whether it is classified as a good or bad one. The latter matrix actually is the fruit of the beats classification routine.

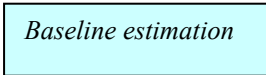
4.13/



Good Dataset

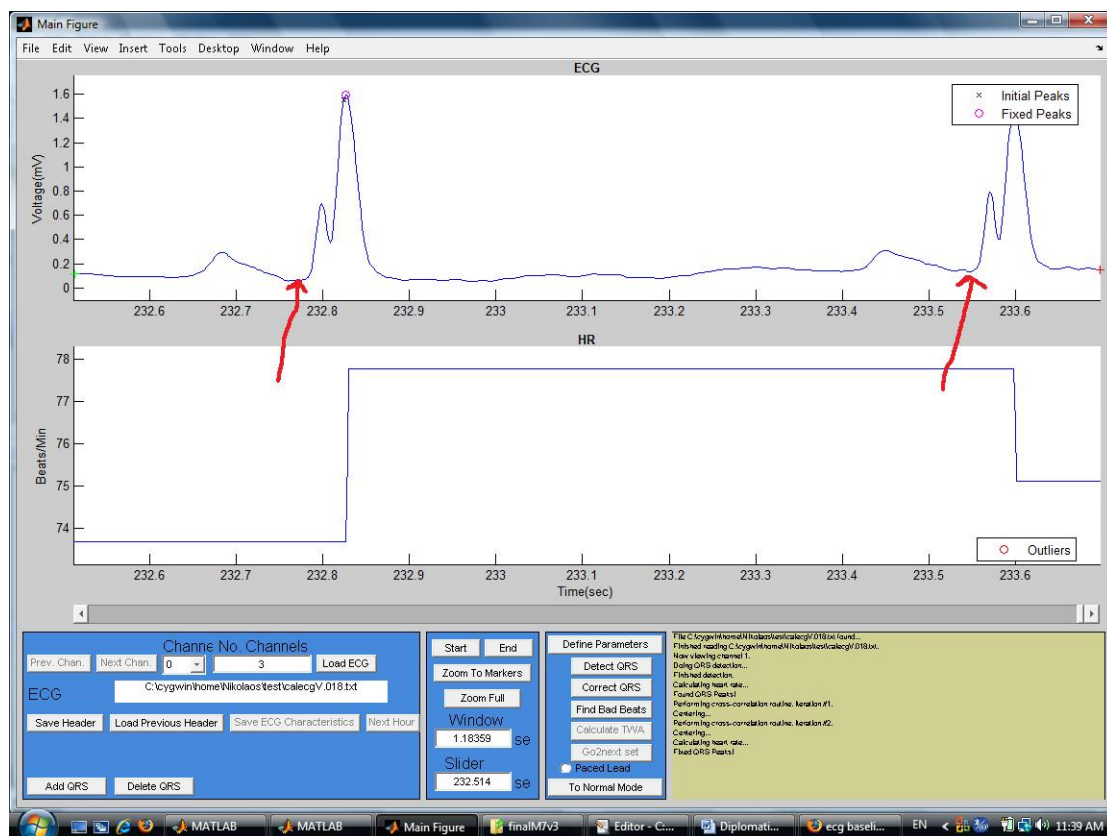
Now we either exit the nested loop of the main loop, if this window was characterized as a good one, or we enter it once again, for a bigger beats window or even a brand new one. This loop may also be the ending point of the whole program if we are close to the end of the 24th hour and we are in a region of consecutive bad beats windows. In that case the program will come to an end as soon as no more beats are available.

4.14/



Baseline estimation

As soon as we have completed the beats classification and it happens to locate a good beats window (normal case scenario), we move on to the baseline estimation. The baseline voltage of the electrocardiogram is known as the **isoelectric line**. The baseline is located somewhere (usually close to the middle) between the end of the P-wave and the beginning of the QRS complex. Normally, the voltage there is close to zero. This can be noticed from the figure below:



plot14. Baseline values

We estimate the baseline value for every heart beat of the optimal window of each beats window that is classified as a good one. The calculation of the baseline is done in every heart beat by locating the median point of the PR interval (P wave end - QRS complex beginning). Following this, we move some samples on the left of that point

and some samples on the right of that point and we estimate the median of all these samples (the median of their amplitude). This number is then assigned as the baseline value of this heart beat.

Moreover, often the ending of a P-wave, the beginning of a QRS complex or both are not available (in case that the *Ecgpuwave* has not located any of them for that beat). However, even in that case a baseline value can be estimated, since we have created some buffers that store the P ending, QRS peak, and QRS beginning of the most recent good beats. Therefore, we make use of them and calculate approximately the baseline value for a beat which has no P-wave. These buffers are updated regularly in order to be close to the region of interest (current beat). They aren't only updated while this function is running (meaning for good beats windows only), but also whenever we run this function after a bad beats window and we can't use the values stored from the previous run. In such a case we build these buffers from scratch. This is because there may be significant variations in the PR and QR distance values depending on the physical condition of the patient and if we are careless, we could assign as baseline value the voltage of a sample far away from the middle of the PQ segment.

In the end of this function we create a matrix where we store all baseline values calculated along with other additional info such as the PR, QR and PQ distances of course the baseline sample number for every beat. This was a very useful matrix while debugging our program, since the estimation of baseline was a difficult task due to the multiple cases involved.

Last but not least, baseline is only estimated for the good beats of the good beats windows. This action will be justified later on. Nevertheless, we could add here, that this saves us from a lot of trouble, as bad beats usually have very peculiar behavior and morphology.

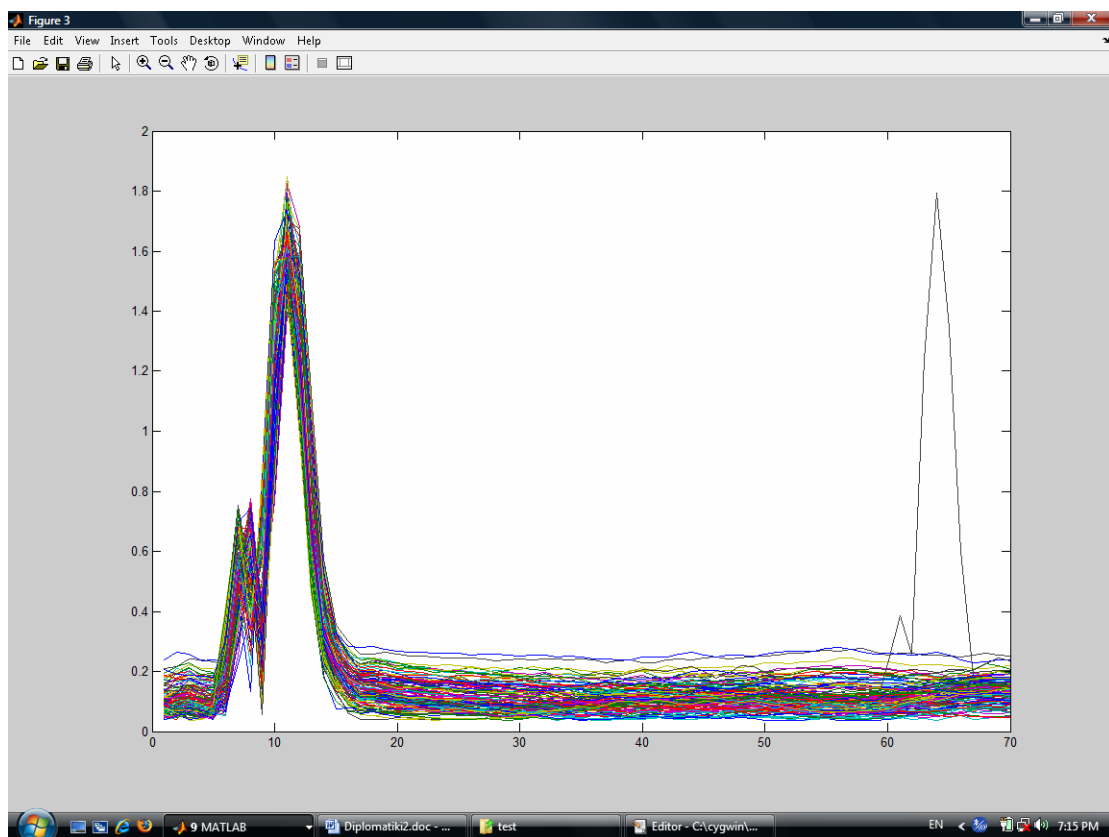
4.15/ *Align all beats under R-wave.*

In this function we firstly downsample the *ECG* signal to the initial sampling frequency (128 Hz in our case). Secondly, it prepares all the beats of a "good" dataset to be aligned under their QRS complex peak sample number (R wave).

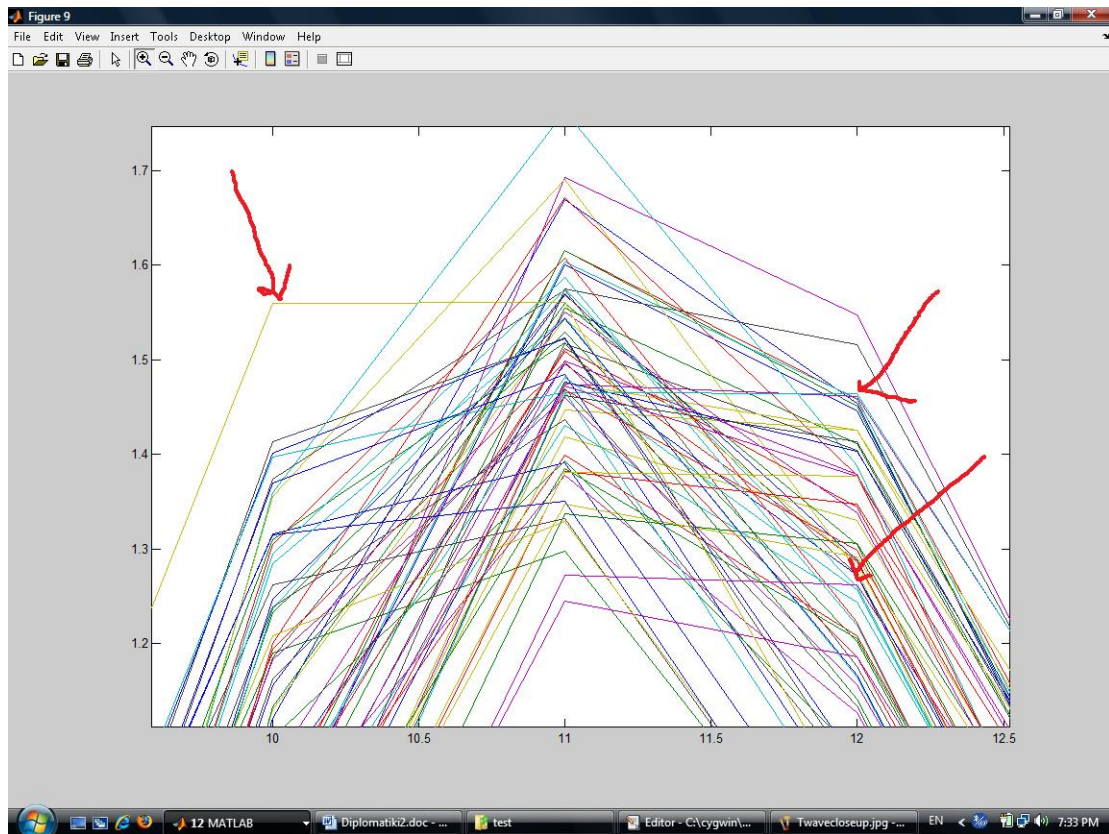
For the scope of this function and in order to define the beginning and ending of the T-wave of each good beat, we take advantage of the previously developed downsampling to the initial frequency routine. This is because this matrix was created at 512 Hz. Since all this analysis was done in order to calculate alternans that is present in the T-wave, we are very much interested in establishing a general way of defining, which sample number will be the generic beginning of all T-waves in the beats window and which will be the generic ending of all T-waves in the beats window. This is accomplished by aggregating the distances from R-wave to T wave beginning (as defined for every beat separately) and from R-wave to T-wave ending. Then, we sort them and we call generic T-wave beginning the sample number that is roughly equal to the first 2% of all the R-wave peak – T-wave beginning distances. (For example if we have 128 good beats and all of them have well defined T-wave

beginnings, after sorting the R-wave peak – T wave beginning distances, the generic onset for the whole dataset will be the 3rd value of the sorted vector). As far as the generic T-wave end is concerned, we perform the same steps and we consider as generic end, the number that equals to the 98% R-wave peak – T wave end value of the sorted distance vector (following the previous example, this will be the 125th value of the sorted R-wave peak – T wave ending vector).

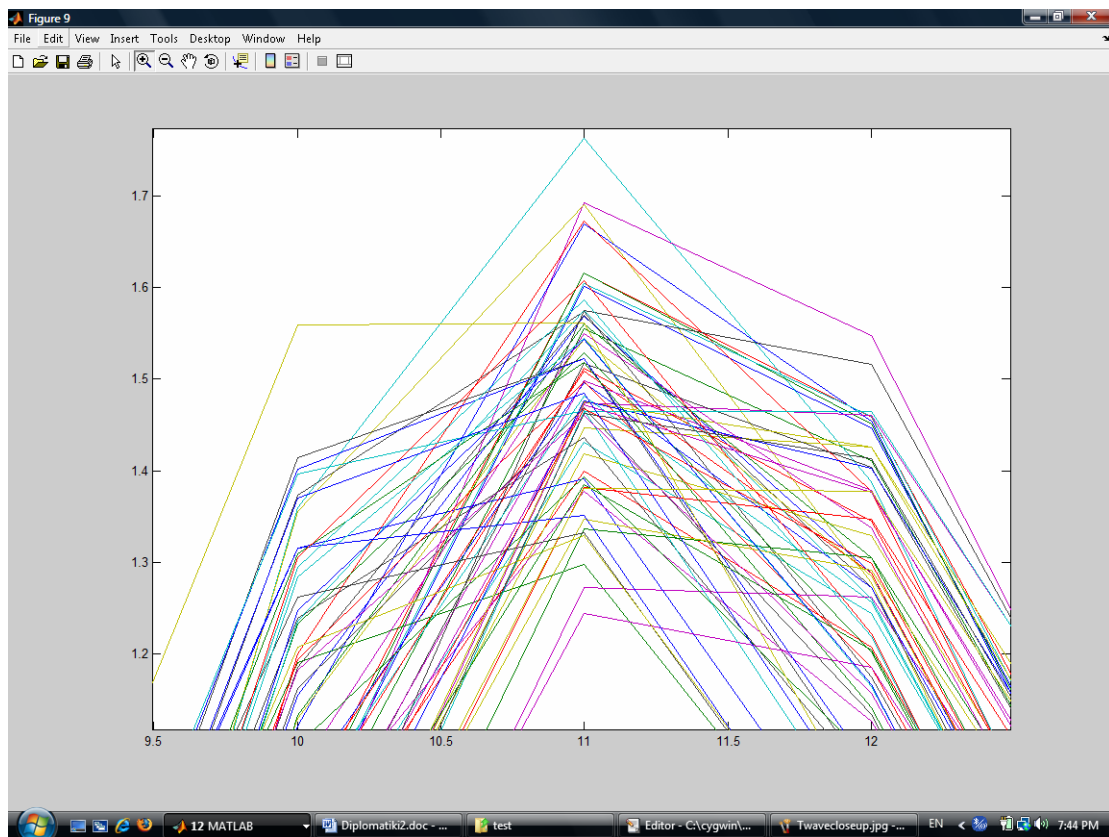
Afterwards, we create a *Matlab* array that has a size of $n \times m$, where n equals to the length of the beats window and m to the number of samples that we want to ‘save’ from every beat. This array aligns all beats under their R-wave and if we plot it afterwards, we will notice that we have also saved for every beat some samples of the P-wave (these are to the left of R-wave peak) and all the samples far to the right, which are equal to the generic end of the T-wave as described above. At this point, we could verify if the downsampling to the initial frequency was done correctly.



plot15. Plot showing good and bad beats prior to baseline subtraction



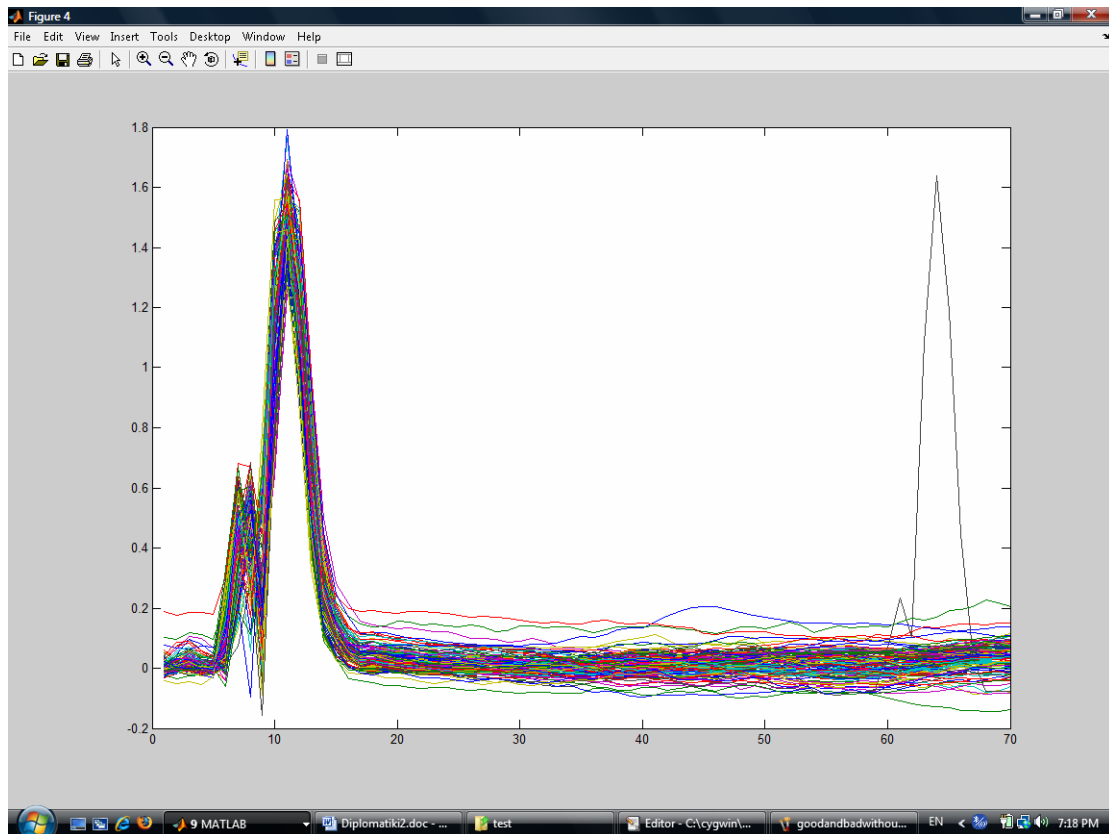
plot16. Plot showing beats that aren't aligned properly under their QRS peaks



plot17. Plot showing the same beats that are now properly aligned under their QRS peaks

4.16/ Subtract Baseline

Following our previous work, we now subtract the baseline value for every row of the previous matrix (of course only for the good beats' rows, since only for them was the baseline value estimated). Due to the fact that microvolt T-wave alternans is a very low frequency phenomenon, we have to eliminate other artifacts which have the same spectral effect. Since, baseline wander is one of them, that's why we proceed to its subtraction. If we plot the elements of this new matrix right now, we are going to notice that all good beats will be sketched around the x axis.

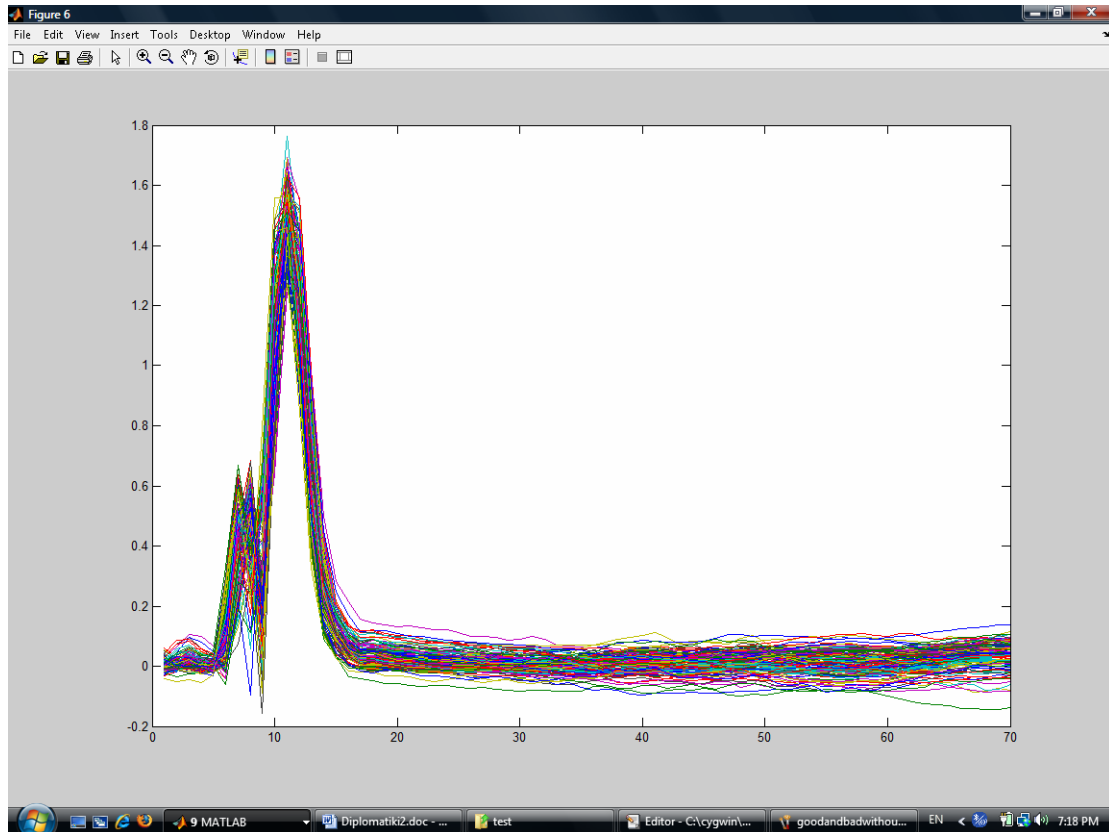


plot18. Plot showing good and bad beats after baseline subtraction

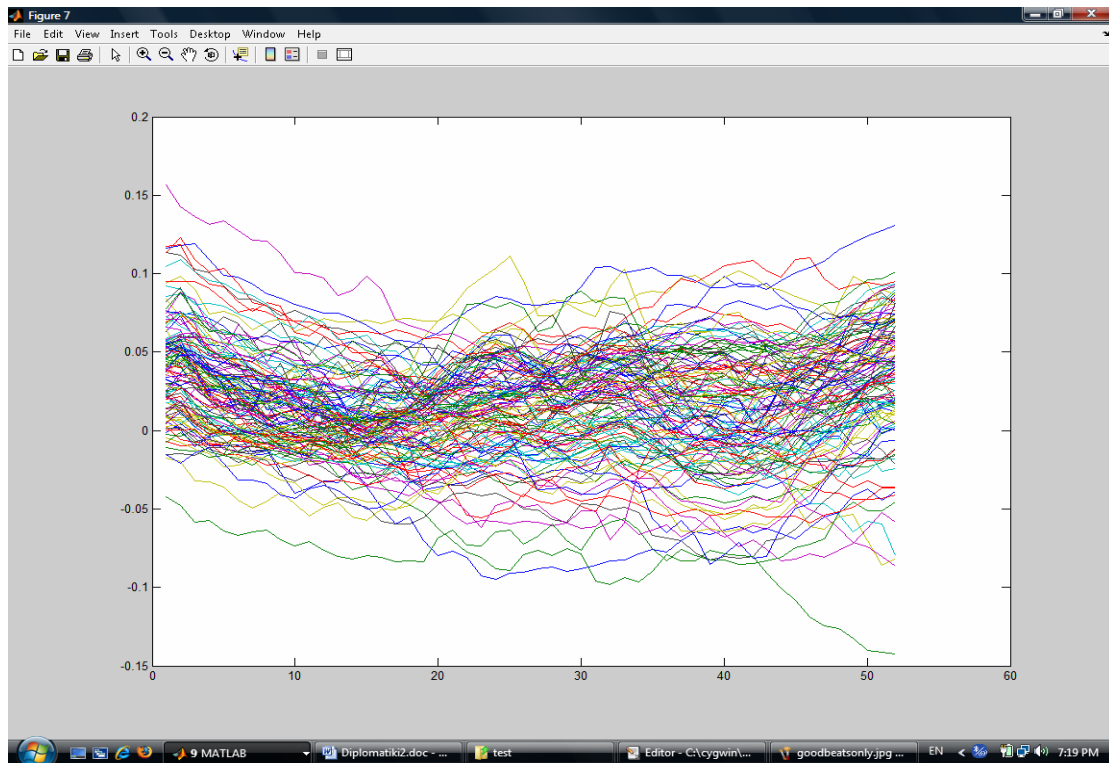
4.17/ Create Odd and Even median beats

In this step we separate all the odd and even rows (actually beats) of the previous matrix. However, this is only done for those containing good beats, as we are not interested in the rest of them. Afterwards, we calculate the so called odd and even median beats. This is because, we want to replace all the rows containing bad beats of the previous matrix, with the odd median beat, if there is an odd bad beat or with the even median beat, if there is an even bad beat. Furthermore, we count how many times every median beat is used. Of course, their total is already known (=number of bad beats).

Replacing erroneous beats with the median ones is not significantly detrimental and this is done in order to achieve the greatest accuracy of the final results. Finally, we save in a matrix all the samples that belong to the T-wave (generic beginning – generic ending) of the previous matrix, where the bad beats were replaced with their median counterparts. At this point we are ready to use the latest matrix built and proceed with the alternans estimation.



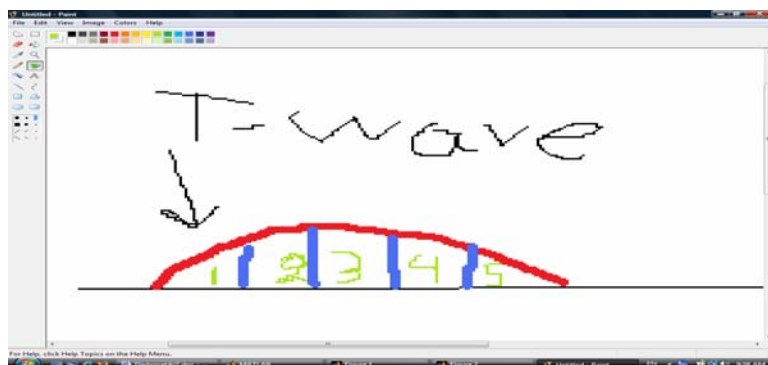
plot19. Plot showing only good beats after baseline subtraction



plot20. Plot depicting a close up of the T-waves that are going to be examined for alternans

4.18/ Calculate TWA and create Stats files

This function calculates several values for our beats window. The very first task includes the loading of the matrix containing the samples of the T-waves of all beats. Then, we count the number of samples that comprise the T-wave for all beats (this is equal to generic T-wave ending – generic T-wave beginning +1). In order to locate and calculate T-wave alternans, we may want to divide the T-wave into "segments". These "segments" are called bins. Selecting one bin means that we will estimate alternans for the T-wave as a whole. More bins, offer us more precision regarding the origin of alternans (which part of the T-wave) and greater resolution as far as its plots are concerned. The number of bins can't exceed that of the number of samples of the T-wave.



im23. T wave divided in 5 bins

Afterwards, we are going to perform the following tasks. Initially, we estimate the power spectrum for each point of the T-wave and across a beats window is estimated using the Fast Fourier transform technique. The outcome of this action is a matrix where, each row represents frequency (going from 0 to 0.5 beats/cycle-from top to bottom) and each column represents an individual point (or bin) in the T wave window.

After that, we calculate the aggregate spectrum for every bin, which is actually the average spectrum of all the T-wave samples of that bin. Now, we are able to estimate alternans. Moreover, we make use of the measurements, explicitly defined in the theoretical background part of this thesis.

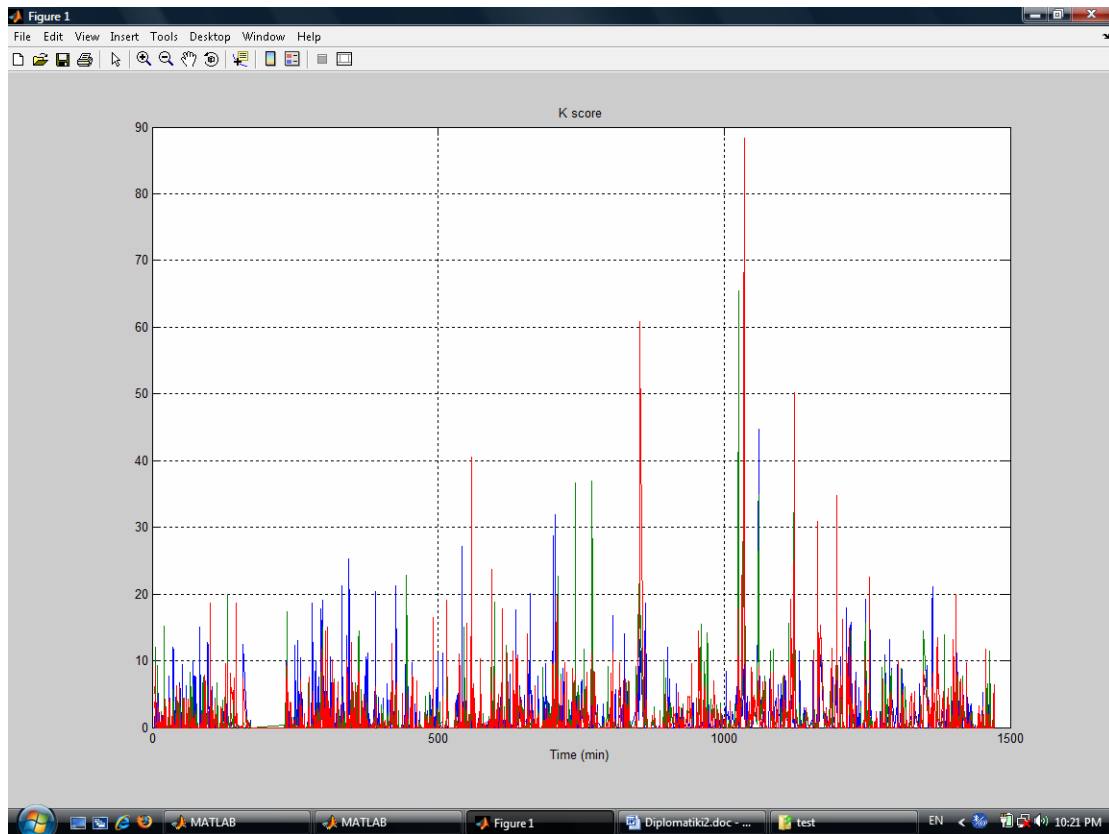
These include:

The *alternans peak* of every bin, which is the peak in the average power spectrum corresponding to 0.5 cycles/beat. Instead of the peak at the alternans frequency (0.5 cycles/beat) in some cases the average power spectrum of the spectrum at neighboring frequencies is used. These samples are the peak and its previous one or two samples. In that case, we consider as alternans peak the mean value of those 2 or 3 samples.

The *noise window* is a predefined window that contains 8 samples from the 15/16 point in the aggregate spectrum. In a 128 beats window these are samples 113-120 in the spectrum plot.

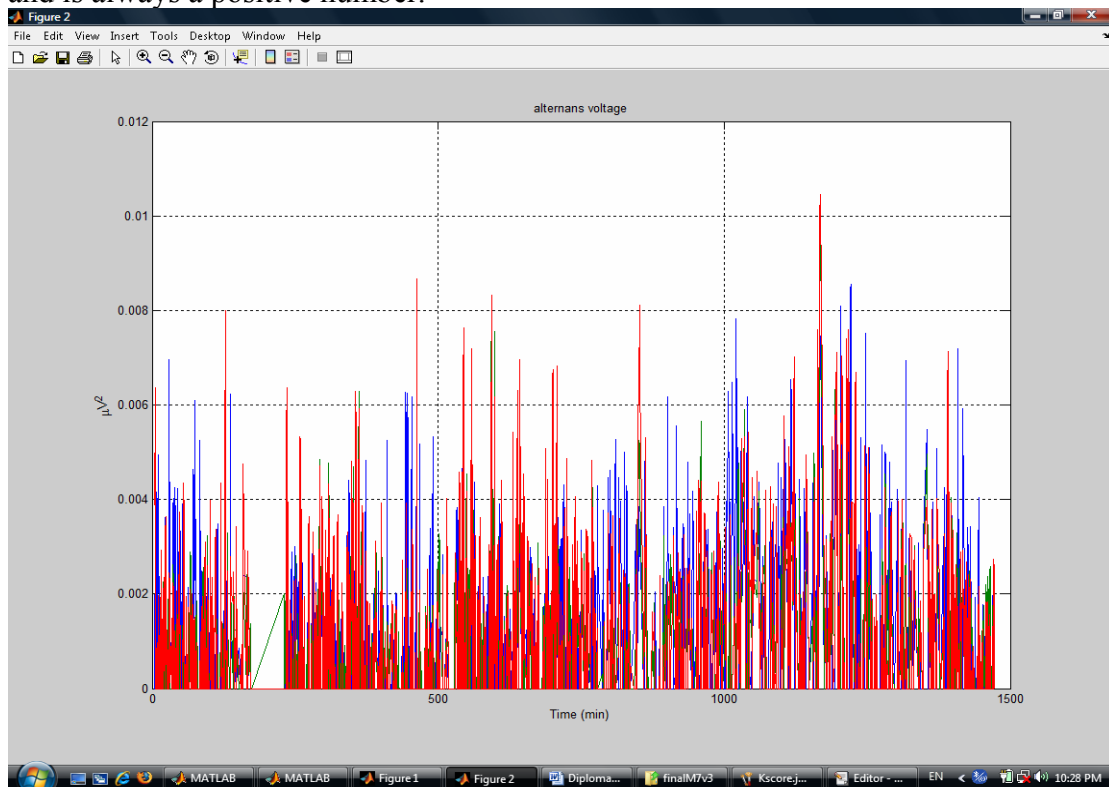
The *alternans ratio* is defined as $\text{alternans ratio} = \frac{\text{alternans peak} - \mu_{\text{noise}}}{\sigma_{\text{noise}}}$ and we

calculate it for every bin. If it turns out to be negative we set its value to zero, since there is no physical explanation of a negative alternans ratio. This occurs, where the amplitude of the noise window is bigger than that of the alternans peak.



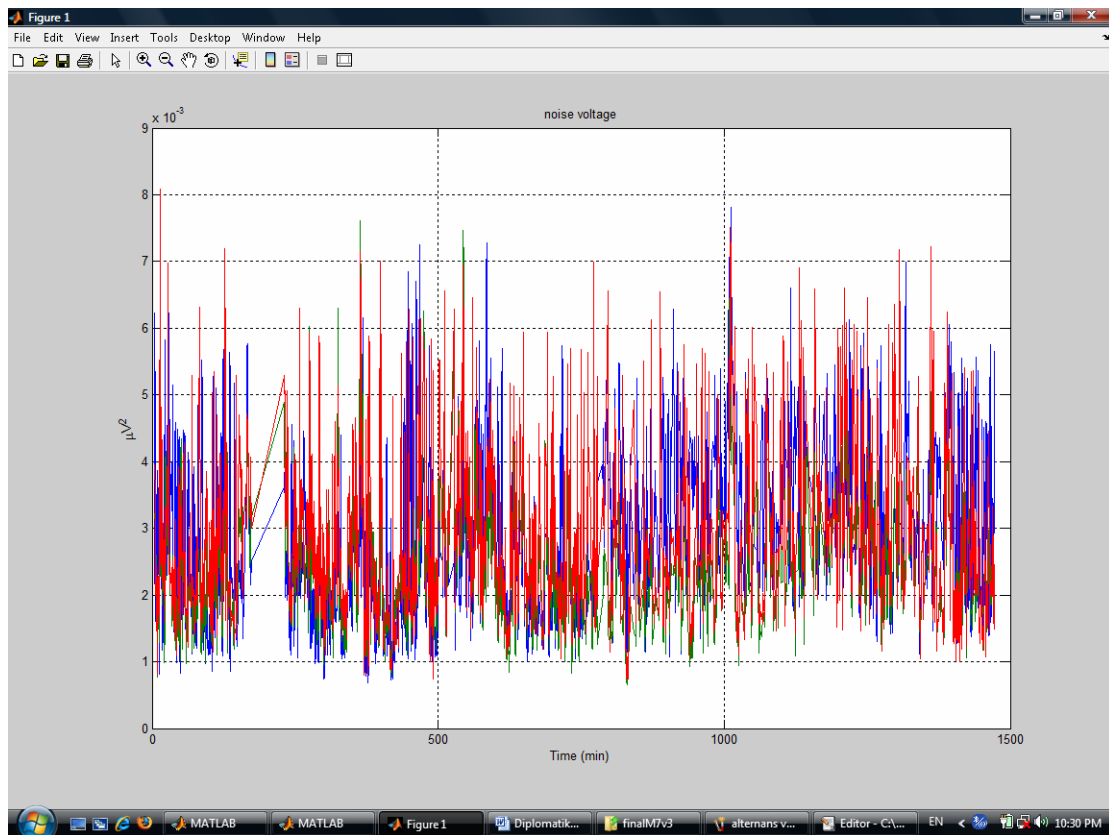
plot21. K score plot for a patient with alternans

The **alternans voltage** is equal to: $\text{alternans voltage } (\mu\text{V}) = \sqrt{\text{alternans peak} - \mu_{\text{noise}}}$ and is always a positive number.



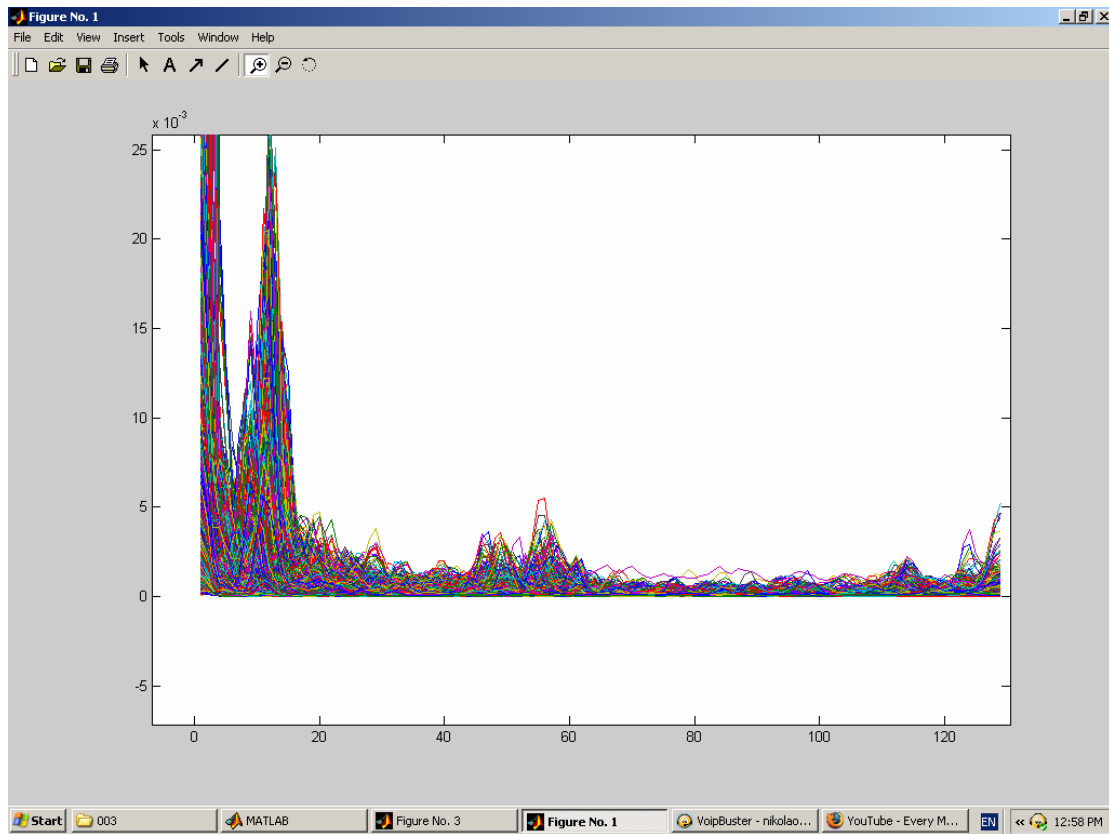
plot22. Alternans Voltage plot for a patient with alternans

Finally, we calculate another positive value that we are going to plot. This is the noise voltage, which is defined by the following formula:
Noise voltage (μV) = square root of the mean value of the noise window

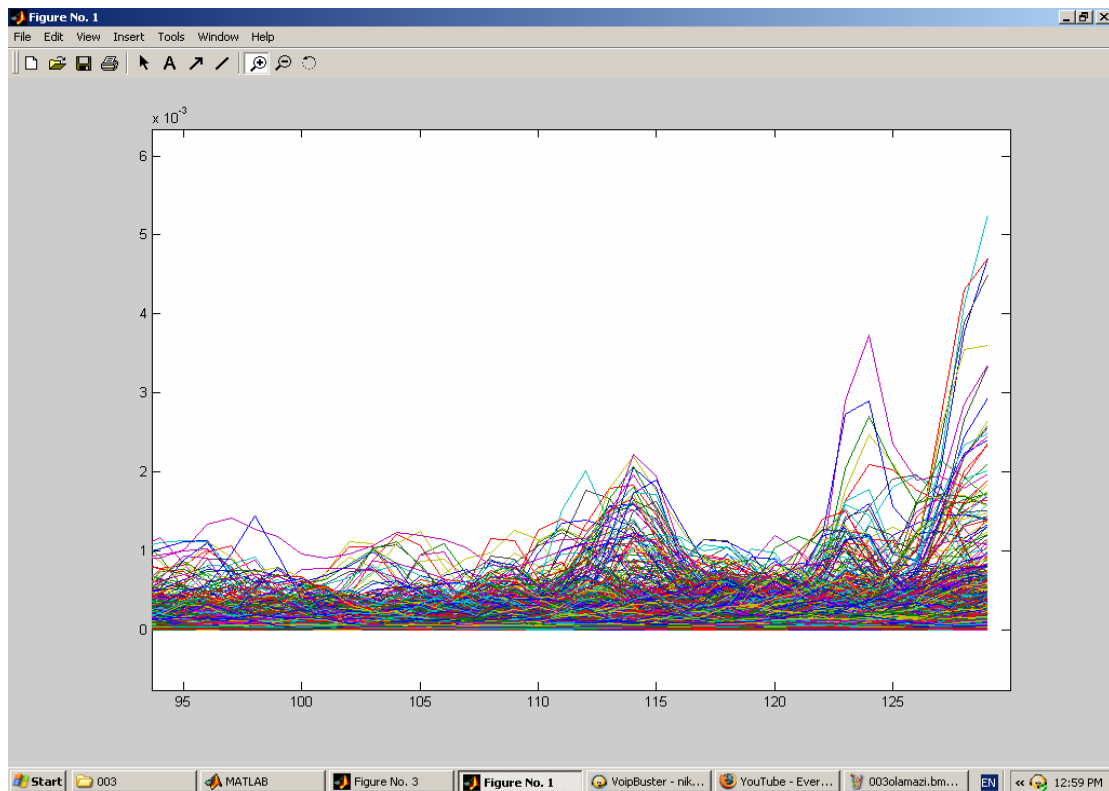


plot23. Noise Voltage plot for a patient with alternans

All the above plots are for the same patient. Next, we save the aforementioned values to files, since we may need to go back to them in the future. These statistical analysis files are extremely useful for patients with alternans, as we can plot their variables in the future in order to do further processing.



plot24. All the 24-hour aggregate spectra of a patient with alternans are depicted above. The alternans peak of every spectrum is obvious on the down right edge of the figure.



plot25. Close up of the above plot as far as its interesting part is concerned (the right ending of it). Obviously, this patient has alternans.

4.19/

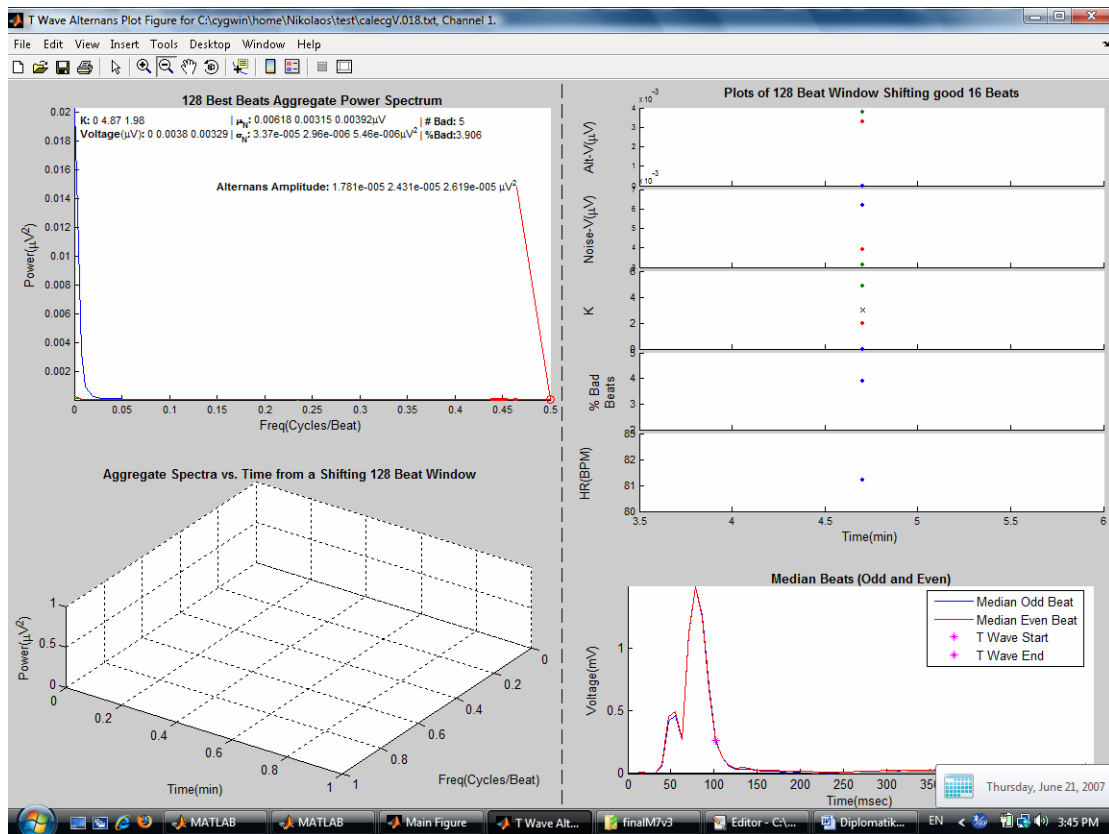
Create Plots

Now that all the analysis for the beats window was completed in the background, we are going to plot its results in order to examine if our program detected alternans. In this step a pop-up window shows up that actually contains four plots. These are (from top left and clockwise):

1. *Aggregate Power Spectrum* - The aggregate power spectra of the beats window (contains that many spectra as the number of bins)
2. *Moving 128 Beat Window Plots* - Shows 5 plots of values from the moving beats window (mainly the values calculated above):
 - Alternans voltage
 - Noise Voltage
 - The Alternans Ratio
 - The percentage of bad beats
 - HR(shaded underneath line if the alternans ratio is greater than 3)
3. *Aggregate Spectra vs. Time* - A 3-D graph showing the aggregate spectrum of the moving beats window for all beats windows of the data file.
4. *Median Beat Plot* - Shows the odd and even median beats of the beats window (shaded underneath line if the alternans ratio is greater than 3)

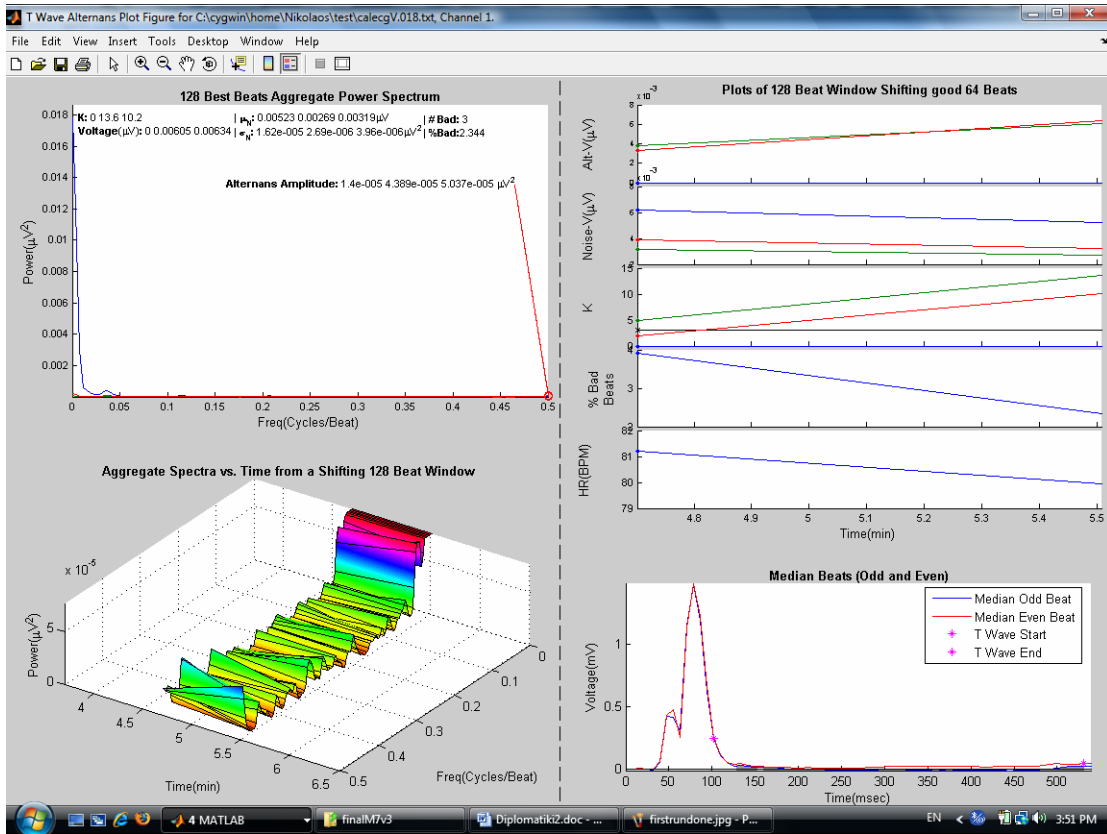
All of the above plots are updated after the completion of the main loop of our code. In other words, the plots are updated as long as a 'good' beats window is located. We jumped to this conclusion, since the data that should be plotted is large, and we prefer not to store them permanently as whole, but only some useful parts of it. As a result plotting them in real time, may add some significant delay to our program, however it saves us from other computer oriented problems. Last but not least, its bin is plotted in a different color.

The plots window that is created after the very first run is shown below. The third plot is empty because in order to create a 3-D spectrum we should already have processed 2 'good' beats windows.

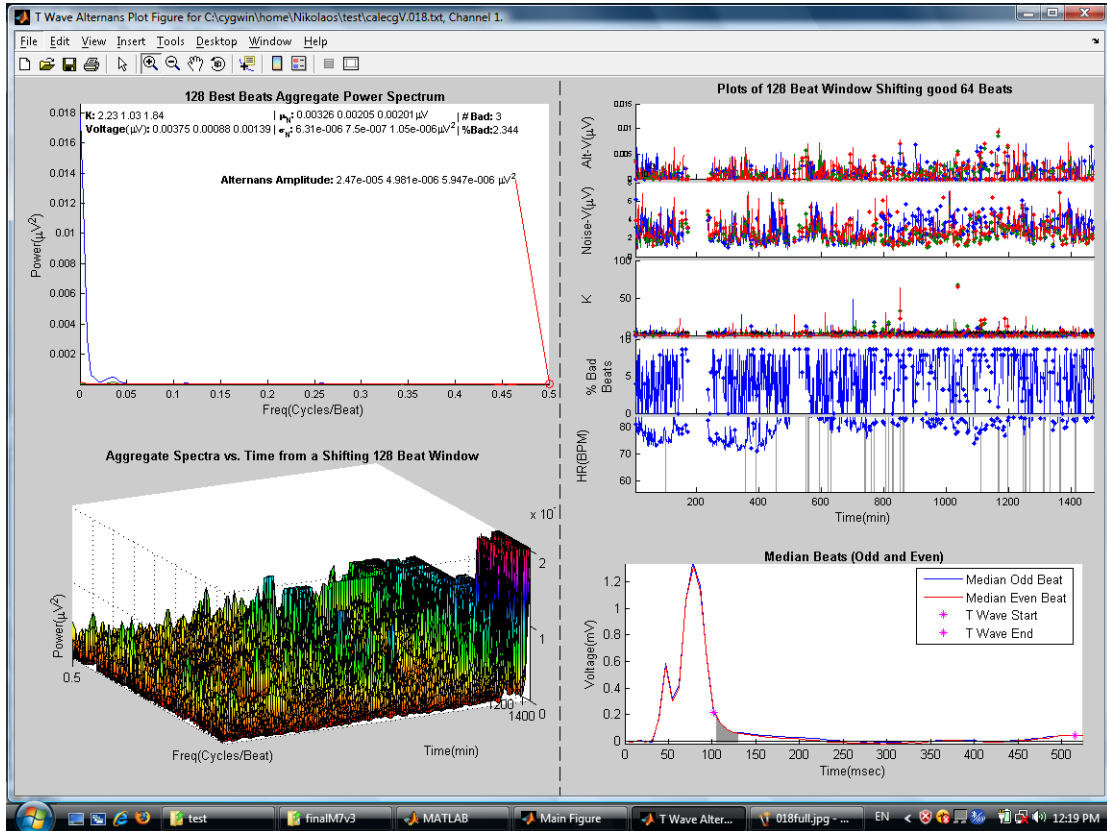


plot26. Plots figure after very first full run of the main loop

The plots window that was created after the second run (it also located a good beats window) is depicted below. Now the 3-D plot has a 3rd dimension available, since time has elapsed. Moreover, the resolution issue can easily be understood right now. The higher the resolution, the denser our plots are (the time interval between two distinct points is less).

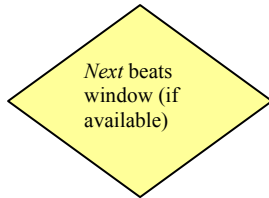


plot27. Plots figure after two full runs of the main loop were completed



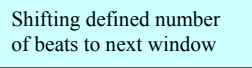
plot28. Plots figure after completion of the data processing

4.20/



Now that we exited the main loop of our program successfully we move on to the next beats window of the current hourly - *ECG* segment. Of course, this is done, only if there are enough beats available that they can form a beats window.

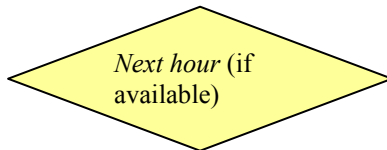
4.21/



In order to proceed to the next beats window we have to skip some beats to the right. This number is specified in the ‘Define Parameters’ section of our GUI. Moreover, this is the number responsible for greater or lower resolution of our T-wave alternans estimation analysis. If we set it equal to one, which can provide us the maximum possible resolution, and assume that only good beats windows (128 beats long) are present, we will process beats 1-128 in the first run, beats 2-129 in the second run, beats 3-130 in the third one and goes on.

If there are enough beats available, we proceed to the construction of the new beats window and enter our main loop once again. If this is not the case, we load the next hourly segment of the *ECG*, if we are not already in the last one.

4.22/



Prior to the loading of the next *ECG* segment we have to save some information regarding our current hourly-data segment. This is because, the part of the current segment that wasn’t used (as there weren’t enough beats present to form a beats window), should be integrated into the next hourly-*ECG* segment and be processed first. Furthermore, we should save the sample number of the last sample being used (normally a proper ending of a T-wave) both at 128 and 512 Hz. The latter is done, as the sample numbers enumeration starts from the beginning whenever we load an *ECG* segment. However, all matrices and plots require the continuous and true sample number values.

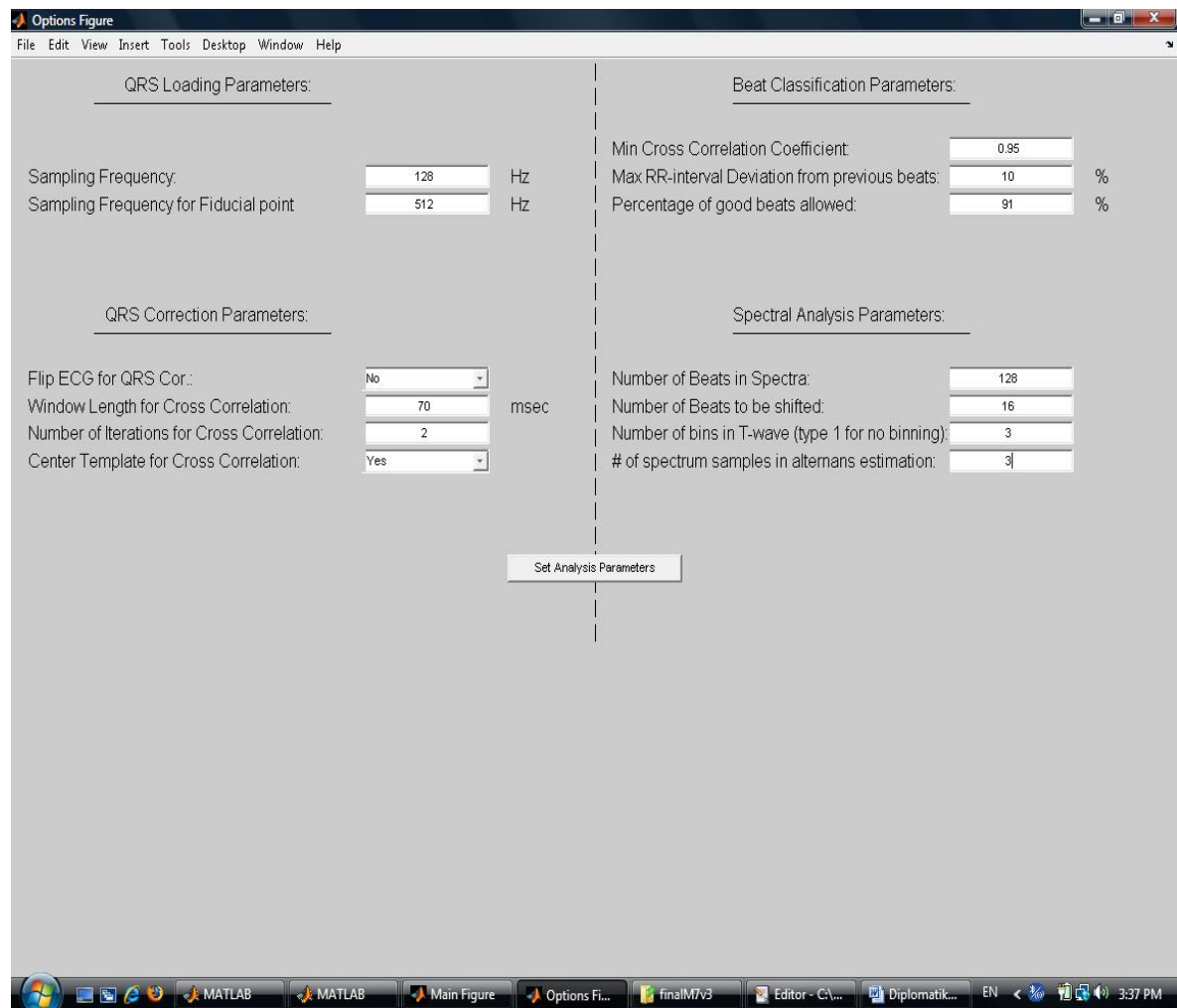
4.23/



If there is no hourly *ECG* segment left, then we have reached the end of our run. Now all plots are completed and we may inspect and evaluate the results of our analysis.

4.24/Define Parameters pop up window

The following pop up window contains all the parameters that affect our analysis and are properly define before every run. The values shown below are the ones used in our runs.



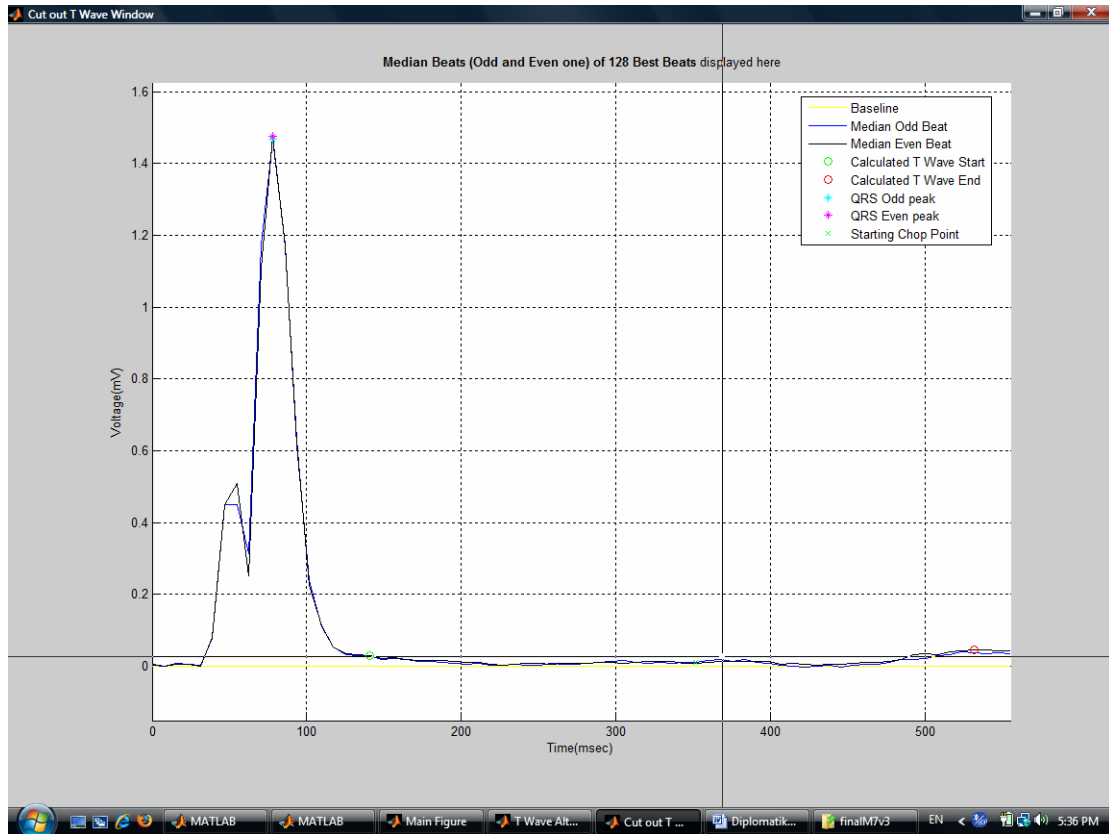
im24. Parameters Window

We normally define the parameters values prior to the loading of a new *ECG* signal. Of course, there are always some default values, in case we don't want to proceed to any changes.

4.25/Paced Data Option

This is a very interesting feature that our program offers. It can all process and look for **TWA** in paced data. These data usually has a spike somewhere in the T-wave of every beat. For that reason, we have to remove it prior to estimating T-wave alternans. That's why; we have developed a function where we manual remove this spike. As soon as this task is completed, we perform the statistical analysis. However, we should be extra cautious right now, since we have removed some of the samples of the T-wave. Consequently, some bins may have different width than regular. For

example, if we have 36 samples long T-wave, three bins, paced data and the spike is located in the last bin, instead of having three 12 samples wide bins we will have two 12 samples wide bins and a third one, which is 9 samples wide. A figure of this pop-up window is provided below. We simply mark the beginning and the end of the spike on the screen and then the pop-up window disappears. The cross is the tool with which we mark the beginning and the end of the spike.



im25. Paced Data Window

4.26/List of Matlab functions and their arguments

In order to calculate successfully and precisely T-wave alternans, we have developed 40 matlab functions (matlab files format). A full alphabetic list of them, along with their arguments is provided below:

table4. Matlab functions

<i>Name</i>	<i>Output</i>	<i>Input</i>
<i>alignRR</i>	tstartwaveindex,tendwaveindex, rindex128window,medianEcgo dd,medianEcgeven	rindex128,samplingfreq,optimalindex,numberspectrabeats,baselineindex,badbeatsoptimal,lastnumber,origsamplingfreq,pathname
<i>all_of_the_above</i>	_____	ecg,pathname
<i>calc_alt</i>	noisevoltage,altvoltage,alratio, powerspectra,aggregatespectra, noiseindex	twavestartindex,chop_start,chop_end, numberbins,alternanspoints,pathname
<i>control_gui2</i>	varargout	action,varargin

<i>dbloop</i>	_____	key
<i>dialogboxtext</i>	_____	newtext
<i>endmark</i>	endmarker,startmarkerfinal	samplingfreq,startmarker,datalength
<i>find_128_beatsv2</i>	badbeats,rroptimal,loadmorebeatsint,tstartwaveindex,tendwaveindex,medianEcgodd,medianEcgeven,badbeatsoptimal	rrindexcoeffs,rrindex,samplingfreq,mincc,maxrrdev,numberspectrabeats,qualitycoeff,skipbeats,origsamplingfreq,pathname
<i>findbaselineNEW</i>	baselineindex	rrindex,numberspectrabeats,lastnumber,optimalindex,badbeatsoptimal,pathname,skipbeats,qualitycoeff
<i>findhr</i>	hr	imp, ecgSR, hrSR
<i>get_chopped_twave</i>	chop_start,chop_end	twavestartmedian,twaveendmedian,origsamplingfreq,medianEcgodd,medianEcgeven
<i>keycodev2</i>	QbegTend,TbegTend,RR	_____
<i>load_prev_header</i>	parameters,data,origimphr,imphr,hr	data,previousamplingfreq
<i>loadecg</i>	data,dir	parameters
<i>loadvector</i>	_____	filename,pathname,samplingfreq,origsamplingfreq,numchans
<i>nextchan</i>	_____	_____
<i>plotecg</i>	_____	samplingfreq,imphr,origimphr,startmarker,endmarker
<i>plothr</i>	movingwindowdata	samplingfreq,hr,rrindex,outliers,numberspectrabeats
<i>plottwa</i>	_____	twavestartindex,twaveendindex,samplingfreq,badbeats,optimalbeatindex,chop_start,chop_end,numberspectrabeats,numberbins,badbeatsoptimal,medianEcgodd,medianEcgeven,alternanspoints,origsamplingfreq,qualitycoeff,skipbeats,pathname
<i>powerspectrum</i>	powerspectra	data
<i>prevchan</i>	_____	mainfighandle
<i>qrsgui</i>	fig	_____
<i>qrsxv2</i>	rrnew, coeffs, template	flipqrscorrect,rrloc,SRin,win,centered
<i>rrindexTOinitial</i>	rrindex128,timeQRS	rrindex,samplingfreq,origsamplingfreq
<i>save_ecg_char</i>	_____	rrindex,hr,rrindexcoeffs,badbeats,tstartwaveindex,tendwaveindex,samplingfreq
<i>save_header</i>	_____	parameters
<i>set_default_parameters</i>	parameters	_____
<i>set_parameters</i>	parameters	_____
<i>setaxes</i>	_____	action,datalength,samplingfreq,hr
<i>setuptwaplotfig</i>	_____	_____
<i>showtool</i>	_____	parameters
<i>slider2</i>	_____	_____

<i>slidedit</i>	result	mainfighandle,samplingfreq,datalength
<i>startmark</i>	startmarker,endmarkerfinal	samplingfreq,endmarker,datalength
<i>switch_mode</i>	_____	_____
<i>vectorprocessing</i>	startingpoint,endset	filename,pathname,samplingfreq,origsamplingfreq
<i>window_size</i>	errormessage	mainfighandle,samplingfreq,datalength
<i>zclip</i>	timematrix,zclippedmatrix	freqvector,timevector,zmatrix,zmax
<i>zoomfull</i>		mainfighandle,samplingfreq,datalength
<i>zoomtomarkers</i>	_____	mainfighandle,startmarker,endmarker,samplingfreq,datalength

Below, there is also an alphabetic table of the routines developed with a short description for every function.

table5. Matlab Functions and their Description

Name	Description
<i>alignRR</i>	T-wave alignment
<i>all of the above</i>	Run code automatically till the end of the dataset
<i>calc_alt</i>	Calculate alternans and perform statistical analysis
<i>control_gui2</i>	Main function calling all other functions
<i>dbloop</i>	Function that can pause a full-run
<i>dialogboxtext</i>	Dialog box that is created on the down right corner of the main GUI
<i>endmark</i>	End marker, which is used for zooming the ECG signal
<i>find_128_beatsv2</i>	Classifying beats as good or bad ones
<i>findbaselineNEW</i>	Estimating baseline value
<i>findhr</i>	Calculating the heart rate of our signal
<i>get_chopped_twave</i>	Function used for paced data
<i>keycodev2</i>	Prepare data for PDM processing
<i>load_prev_header</i>	Load previous patient characteristics
<i>loadecg</i>	Load new hourly ECG segment
<i>loadvector</i>	Create vector and run ecgpuwave
<i>nextchan</i>	Go to next channel
<i>plotecg</i>	Plot ECG signal
<i>plothr</i>	Plot hr signal
<i>plottwa</i>	Create TWA plots
<i>powerspectrum</i>	Calculate power spectrum using FFT
<i>prevchan</i>	Go to previous channel
<i>qrsgui</i>	Creates main GUI
<i>qrsxv2</i>	Cross-correlation
<i>rrindexTOinitial</i>	Downsample data to initial frequency
<i>save_ecg_char</i>	Save current patient's characteristics
<i>save_header</i>	Create a header file of our analysis
<i>set_default_parameters</i>	Define analysis' parameters automatically
<i>set_parameters</i>	Define analysis' parameters manually
<i>setaxes</i>	Create axes for main figure's plots
<i>setuptwaplotfig</i>	Set up figure for TWA plots

<i>showtool</i>	Pop up window containing analysis parameters
<i>slider2</i>	Slider under window in main figure
<i>slidedit</i>	ECG plot slider
<i>startmark</i>	Marker indicating the beginning of an area, used for zooming in
<i>switch_mode</i>	Changing to manual mode
<i>vectorprocessing</i>	Create matrices utilizing ecgpuwave's annotation files
<i>window_size</i>	Initial ECG plot window length
<i>zclip</i>	Clip aggregate spectrum for 3D plot
<i>zoomfull</i>	Zoom out to original ECG signal
<i>zoomtomarkers</i>	Zoom in ECG to the area indicated by the markers

Chapter 5

Υλοποίηση του αλγορίθμου για τον υπολογισμό του *alternans* του επάρματος T σε Matlab

5.1/Εισαγωγή

Το κείμενο αυτού του κεφαλαίου βασίζεται στο ακόλουθο διάγραμμα ροής (εικονίζεται στην επόμενη σελίδα), το οποίο περιέχει συνοπτικά όλα τα βήματα του αλγορίθμου για τον υπολογισμό του *alternans* (εναλλαγή στην μορφολογία σε πρότυπο ABABAB, εικόνα 18) στο έπαρμα T του ΗλεκτροΚαρδιοΓραφήματος (HKΓ) [σημείωση: T - αλγόριθμος εκτίμησης κυμάτων *alternans* (TWA)]. Ο κύριος στόχος αυτής της διπλωματικής εργασίας ήταν να αναπτυχθεί στη γλώσσα προγραμματισμού *Matlab* ο αλγόριθμος για τον υπολογισμό του TWA σε επίπεδο μικροβόλτ (μV).

Σχεδόν όλα τα μέρη του αλγορίθμου έχουν αναπτυχθεί σε *Matlab*, εκτός από μερικές γραμμές του κώδικα που είναι εντολές *Unix*. Το TWA ως τώρα το υπολογίζαμε σχεδόν πάντα για τα HKΓ μικρής διάρκειας (μερικών λεπτών της ώρας). Εντούτοις, για τους σκοπούς αυτής της διπλωματικής εργασίας προσπαθήσαμε να εντοπίσουμε και να υπολογίσουμε το T-wave *alternans* σε εικοσιτετράωρα δεδομένα, τα οποία καταγράφησαν με φορητούς HKΓ τύπου holter, σε ασθενείς του Γενικού Νοσοκομείου της Μασσαχουσέττης (MGH) (holter: φορητή ηλεκτρονική συσκευή HKΓ που καταγράφει συνεχώς την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς για 24 ώρες ή και περισσότερες, ενώ ο ασθενής πραγματοποιεί τις φυσιολογικές του καθημερινές δραστηριότητες).

Φυσικά, ήμασταν πολύ προσεκτικοί με ζητήματα όπως η αποτελεσματική διαχείριση των δεδομένων και η θεώρηση πως δουλεύουμε με στάσιμα υπό την ευρεία έννοια σήματα. Το τελευταίο είναι απαραίτητο να συμβαίνει, διότι δεν είναι δυνατόν να εξάγουμε χρήσιμα συμπεράσματα αν μελετήσουμε τα 24ωρα δεδομένα στο σύνολό τους, εφόσον, αυτά παρουσιάζουν τεράστιες διακυμάνσεις και διαφορές (π.χ. ο ασθενής να κοιμάται κάποιες ώρες και να αθλείται κάποιες άλλες).

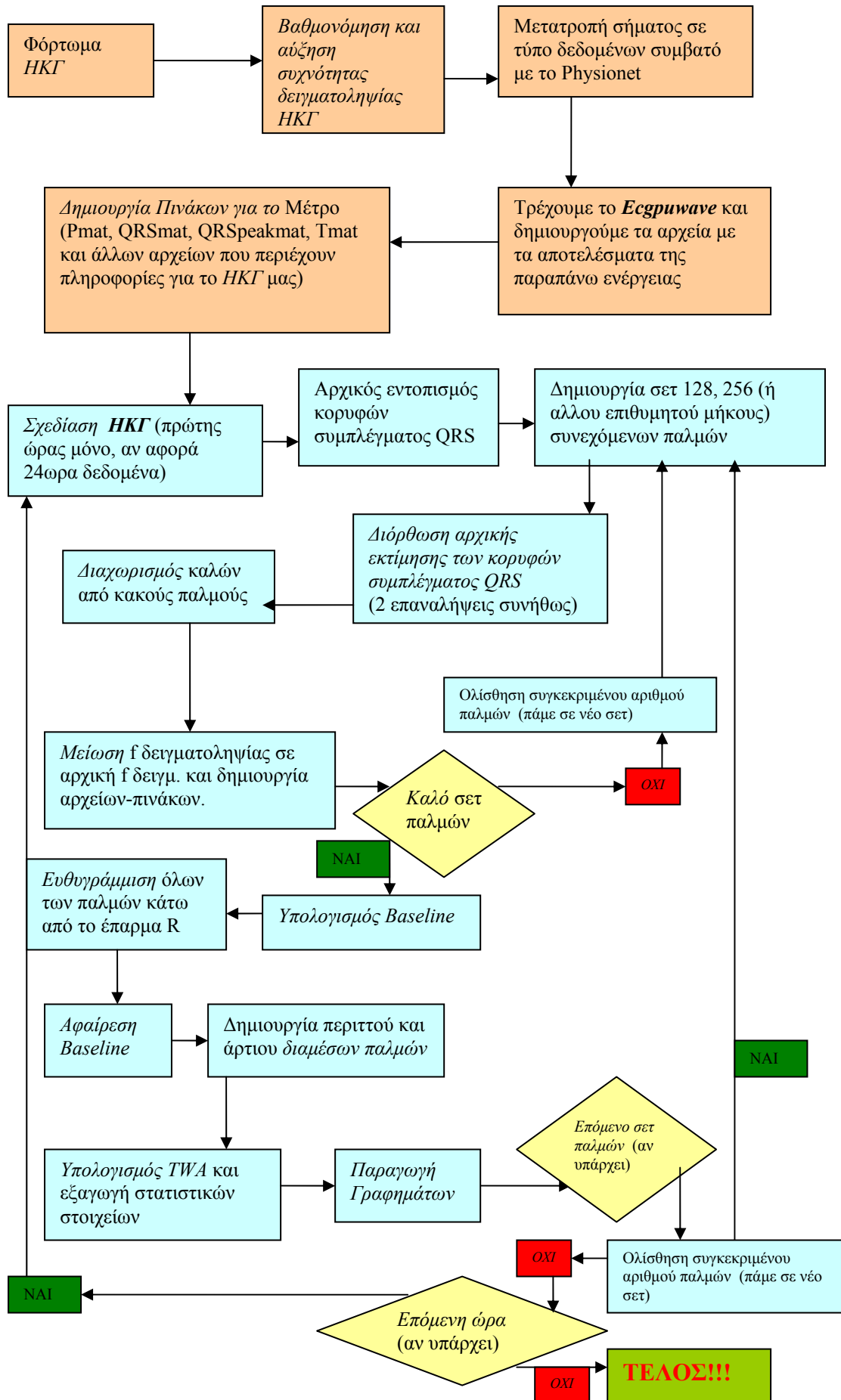
Γι' αυτό, χωρίσαμε τα δεδομένα μας σε κατά συνθήκη ωριαία τμήματα προκειμένου να τα επεξεργαστούμε ευκολότερα και αποτελεσματικότερα και τέλος να αξιοποιηθούν περισσότερο οι πόροι των υπολογιστών που ήταν διαθέσιμοι. Ένα εικοσιτετράωρο αρχείο δεδομένων HKΓ είναι ένα τεράστιο αρχείο που περιέχει περίπου 120.000 παλμούς και 1.200.000 δείγματα (οι αριθμοί είναι κατά προσέγγιση). Το μέγεθός του είναι 55mb και φορτώνουμε 3 απαγωγές κάθε φορά, προκειμένου να δημιουργήσουμε το αλγεβρικό μέτρο του σήματος (στο εξής θα αναφέρεται ως μέτρο), το οποίο τελικά αντιμετωπίζεται ως μια τέταρτη απαγωγή. Εξαιτίας του μεγέθους των δεδομένων, η διαχείριση και η επεξεργασία τους είναι ένα δύσκολο εγχείρημα. (Ο αριθμός δειγμάτων που ένα ωριαίο τμήμα HKΓ περιέχει, υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο:

$$1 \cdot \text{ώρα} \times 60 \cdot \text{λεπτά} \times 60 \cdot \text{δευτερόλεπτα} \times \text{συχνότητα} \cdot \left(\frac{\text{δείγματα}}{\text{δευτερόλεπτο}} \right)$$

Το πρώτο τεχνικό ζήτημα που αντιμετωπίστηκε ήταν να μετατραπούν τα δεδομένα μας, όπως αυτά καταγράφησαν με το *holter*, σε κατάλληλο τύπο αρχείου που θα μπορούσε να επεξεργαστεί με το *Matlab*. Ευτυχώς, ο κατασκευαστής των *holter* παρείχε σε μας κάποιο λογισμικό που μετατρέπει τα δεδομένα σε αρχεία κειμένου. Συνεπώς, η πρώτη δική μας εργασία ήταν να μετατραπούν όλα τα δεδομένα που είχαμε στη διαθέσή μας σε αρχεία κειμένου. Για τον κάθε ασθενή έχουμε 3 απαγωγές διαθέσιμες, τις οποίες και πρέπει να μετατρέψουμε σε αρχεία κειμένου. Ουσιαστικά, κάθε αρχείο *txt* είναι ένα τεράστιο διάνυσμα ($n \times 1$) (πίνακας στήλη) που περιέχει όλα τα διαθέσιμα δείγματα. Εννοείται ότι και οι τρεις απαγωγές έχουν τον ίδιο αριθμό δειγμάτων κάθε φορά.

Στην αρχή κάθε απαγωγής υπάρχουν περίπου 2 λεπτά ειδικών τετραγωνικών παλμών βαθμονόμησης. Σκοπός ύπαρξής τους είναι να χρησιμοποιηθούν για τη βαθμονόμηση του σήματος και την σωστή μετατροπή των ψηφιακών μονάδων σε μV , δεδομένου ότι το πλάτος τους είναι $1mV$. Όπως είναι ορατό και από το διάγραμμα 1 (για τα διαγράμματα – σχήματα ανατρέξατε στο αγγλικό μέρος) ως σημείο μηδέν, θεωρείται το σημείο που αντιστοιχεί στο μισό του πλάτους τους. Με βάση τα παραπάνω, μετατρέπουμε κατάλληλα και τις 3 απαγωγές σε μV .

Πριν από το να εξηγήσουμε λεπτομερώς τα βήματα του αλγορίθμου μας πρέπει να αναφέρουμε ότι αυτός μπορεί να εκτελεστεί είτε αυτόματα για ολόκληρο το 24ωρο είτε χειροκίνητα, όπου πατάμε κατάλληλα κουμπιά ύστερα από την ολοκλήρωση κάθε βήματος του αλγορίθμου. Ο δεύτερος τρόπος επεξεργασίας ήταν πολύ χρήσιμος κατά την ανάπτυξη του κώδικα, διότι μπορούσαμε να επιθεωρήσουμε την πορεία κάθε βήματος, αλλά και για τις περιοχές του σήματος που παρουσιάζουν μεγάλη ιδιομορφία. Αυτές αφορούν κυρίως *HKΓ*, όπου καταγράφονται σοβαρές αρρυθμίες ή άλλες καρδιολογικές παθήσεις (εικόνα 22).



5.2/

Φόρτωμα
HKΓ

Αφού εισέλθουμε στο γραφικό διαδραστικό περιβάλλον του προγράμματός μας (διάγραμμα 2), πρέπει να φορτώσουμε κάποιο HKΓ. Διάφορες επιλογές προσφέρονται όπως η φόρτωση μιας απαγωγής, 3 απαγωγών ταυτοχρόνως, 3 απαγωγών συν το μέτρο, ή μόνο το μέτρο. Όταν αναφερόμαστε στο σήμα του αλγεβρικού μέτρου ή απλά μέτρου εννοούμε το σήμα που ορίζεται ως:

$Μέτρο = \sqrt{απαγωγή_1^2 + απαγωγή_2^2 + απαγωγή_3^2}$. Προφανώς, το μέτρο είναι πάντα

θετικό (μεγαλύτερο από μηδέν). Όταν επεξεργαζόμαστε τα δεδομένα ενός ασθενή για πρώτη φορά, πρέπει να πραγματοποιήσουμε μερικές ενέργειες που εκτελούνται απαραίτητως μόνο την πρώτη αυτή φορά.

5.3/

Βαθμονόμηση και
αύξηση
συχνότητας
δειγματοληψίας
HKΓ

Η βαθμονόμηση του σήματος μας αφορά ουσιαστικά τη μετατροπή των ψηφιακών μονάδων σε μV . Αρχικά, φορτώνουμε κάθε απαγωγή χωριστά και εντοπίζουμε το μέγιστο και ελάχιστο σημείο των τετραγωνικών παλμών βαθμονόμησης. Αυτό γίνεται με τον υπολογισμό της πρώτης παραγώγου των παλμών αυτών. Έχοντας τα μέγιστα και ελάχιστα σημεία των παλμών βαθμονόμησης, τροποποιούμε το σήμα κάθε απαγωγής, ώστε τελικά να είναι γύρω από το 0 του άξονα του χρόνου, αλλά δεν το μετατρέπουμε σε μV (διαιρώντας το με τον κατάλληλο παράγοντα, αφού το πλάτος των παλμών βαθμονόμησης είναι ισοδύναμο με 1 μV). Αυτό γιατί το Ecgruwave (ανιχνευτής κορυφών QRS) δεν λειτουργεί για κοντά στο μηδέν δεδομένα. Μετά από την εν μέρει αυτή βαθμονόμηση των τριών απαγωγών υπολογίζουμε το μέτρο.

Εντούτοις, δεν πρόκειται να επεξεργαστούμε με το Ecgruwave το μέτρο στα 128Hz (128Hz είναι η συχνότητα δειγματοληψίας όλων των δεδομένων μας όπως καταγράφησαν από τα holter), αλλά με την αύξηση της συχνότητας στα 512Hz. Προτιμάμε να κάνουμε την ανίχνευση QRS στο μέτρο, διότι το Ecgruwave είναι αποδοτικότερο εκεί. Η συχνότητα δειγματοληψίας είναι ένα πολύ κρίσιμο ζήτημα της ανάλυσής μας και πρέπει να επιλεγεί κατάλληλα. Μια χαμηλή συχνότητα δειγματοληψίας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αποκλίσεις στην εκτίμηση των κορυφών των συμπλεγμάτων QRS (κορυφή επάρματος R), γεγονός που επιδρά στο φάσμα αρκετά. Η βέλτιστη περιοχή συχνοτήτων είναι 250 έως 500 Hz ή ίσως και λίγο υψηλότερα, ενώ σε χαμηλότερες συχνότητες δειγματοληψίας (π.χ. 100Hz) μπορεί να έχουμε ικανοποιητική συμπεριφορά μόνο εάν ένας αλγόριθμος αύξησης της συχνότητας δειγματοληψίας με παρεμβολή, χρησιμοποιείται για να καθοριστούν οι κορυφές των R επαρμάτων (όπως ακριβώς δηλαδή, λαμβάνει χώρα στην περίπτωση μας).

Η αρχική εκτίμηση των κορυφών των QRS είναι κρίσιμη, δεδομένου ότι όσο βρίσκεται πιο κοντά στην πραγματική κορυφή, τόσο λιγότερες επαναλήψεις (για τη διόρθωσή της) απαιτούνται, αλλά και πιθανότατα, είναι ακριβέστερη η τελική διορθωμένη τιμή. Το Matlab προσφέρει ένα ευρύ φάσμα επιλογών για την αύξηση

της συχνότητας δειγματοληψίας. Αυτή η ενέργεια, εκτός από τη δημιουργία-προσθήκη νέων σημείων στο πεδίο του χρόνου, έχει σοβαρές επιπτώσεις στο φάσμα του σήματός μας. Συνεπώς, πρέπει να το φροντίσουμε, δεδομένου ότι ενδιαφερόμαστε πάρα πολύ να εργαστούμε με το φάσμα του σήματος μας σε επόμενα βήματα του αλγορίθμου. Έχουμε επιλέξει να εργαστούμε στα 512 Hz, διότι σε αυτή την συχνότητα τα συμπλέγματα QRS αποτελούνται από περίπου 40 δείγματα αντί 9-10 στα 128 Hz, και το Ecgruwave είναι πολύ πιο αξιόπιστο εδώ. Αυτή η αύξηση στη συχνότητα του σήματος, αυξάνει την πιθανότητα να βρεθεί μια κορυφή με ακρίβεια. Εντούτοις, ο χρόνος των υπολογισμών αυξάνεται σημαντικά. (διάγραμμα 3, διάγραμμα 4, διάγραμμα 6, διάγραμμα 7)

Δεν υπάρχει κανένας λόγος να εργαστούμε σε μεγαλύτερες συχνότητες δειγματοληψίας δεδομένης της αυξανόμενης απαιτούμενης υπολογιστικής ισχύος, και του γεγονότος ότι κανένα σοβαρό όφελος δεν αποκομίζεται πέρα από αυτό το σημείο. Λόγω του μεγάλου όγκου των δεδομένων, προκειμένου να ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία αύξησης της συχνότητας δειγματοληψίας, τουλάχιστον 2 gigabytes της μνήμης RAM πρέπει να είναι διαθέσιμα. Διαφορετικά, το αρχικό σήμα πρέπει να τεμαχιστεί σε τμήματα και να επεξεργαστούμε καθένα χωριστά και στο τέλος να τα ενώσουμε. Εντούτοις, αυτή η τεχνική είναι επιρρεπής σε λάθη, αφού το φάσμα στα σημεία των σπασιμάτων μπορεί να διαφέρει από το πραγματικό και να έχουν γίνει λάθη στην τελική σύντμηση των δεδομένων.

Χρησιμοποιήσαμε την συνάρτηση RESAMPLE του *Matlab*, που εφαρμόζει αυτόματα ένα anti-aliasing (βαθυπερατό) FIR φίλτρο στο σήμα του μέτρου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αύξησης της συχνότητας δειγματοληψίας, και αντισταθμίζει κατάλληλα την καθυστέρηση του φίλτρου. Το φίλτρο σχεδιάζεται χρησιμοποιώντας την εντολή FIRLS. Η RESAMPLE είναι μια εύχρηστη εναλλακτική λύση σε σχέση με την UPFIRDN (γενική συνάρτηση για αύξηση της συχνότητας δειγματοληψίας ενός σήματος), η οποία δεν απαιτεί την παροχή φίλτρου ή την αντισταθμίστη της καθυστέρησης που εισάγεται με το φιλτράρισμα, από το χρήστη. Κατά το φιλτράρισμα, η RESAMPLE υποθέτει ότι τα νέα δείγματα πριν και μετά από τα δεδομένα αρχικά δείγματα του σήματος μας είναι ίσα με το μηδέν. Κατά συνέπεια, μεγάλες αποκλίσεις από το μηδέν στο τέλος του σήματος, μπορούν να προκαλέσουν ανακρίβειες στα τελικά δείγματα του προκύπτοντος σήματος. Άλλες συναρτήσεις *Matlab* εξετάστηκαν επίσης, αλλά τα αποτελέσματά τους δεν ήταν καλύτερα για το φάσμα του σήματος (το διάγραμμα 5 επισημαίνει τις μικρές διαφορές στο φάσμα).

5.4/

Μετατροπή σήματος σε
τύπο δεδομένων συμβατό
με το Physionet

Το Ecgruwave επεξεργάζεται ένα σήμα *HKΓ*, εντοπίζει τα συμπλέγματα QRS, βρίσκει την αρχή, την κορυφή, και το τέλος των επαγμάτων P, QRS, και ST-T. Τα παραπάνω αποθηκεύονται σε ένα αρχείο κειμένου το λεγόμενο annotation file. Ο ανιχνευτής συμπλεγμάτων QRS είναι βασισμένος στον αλγόριθμο των Pan και Tompkins με μερικές βελτιώσεις. [10] Το Ecgruwave είναι διαθέσιμο ως τμήμα του PhysioToolkit κάτω από το GPL (<http://www.physionet.org/physiotools/ecgpuwave/>).

Έχουμε αποφασίσει να πραγματοποιήσουμε την ανίχνευση των QRS συμπλεγμάτων στο μέτρο, δεδομένου ότι αποδείχθηκε ότι το Ecgruwave αποδίδει πολύ καλύτερα

εκεί. Εάν είχαμε χρησιμοποιήσει μια από τις τρεις απαγωγές αντ' αυτού, πρέπει να βρίσκαμε τα ίδια σημεία για τις κορυφές του QRS, αλλά μερικές φορές λόγω της μορφολογίας των σημάτων των απαγωγών, που έχουν και μικρότερο πλάτος από το μέτρο το *Ecgruwave* έκανε συχνά λάθη. Το *Ecgruwave* δεν μπορεί να επεξεργαστεί αρχεία κειμένου, αλλά κατάλληλου τύπου αρχεία που ονομάζονται αρχεία τύπου MIT (MIT data format). Γι' αυτό μετατρέψαμε τα δεδομένα των αρχείων κειμένου στην κατάλληλη μορφή με τη χρήση μερικών από τις συναρτήσεις του *Physionet* (<http://www.physionet.org/>).

5.5/

Τρέχουμε το *Ecgruwave* και δημιουργούμε τα αρχεία με τα αποτελέσματα της παραπάνω ενέργειας

Τρέχουμε το *Ecgruwave* για το σήμα του μέτρου και σώζουμε τα αποτελέσματα σε αρχεία κειμένου. Αν και αυτός ο ανιχνευτής QRS μπορεί να θεωρηθεί ως ένα πραγματικά αποδοτικό εργαλείο, έχει δύο σημαντικά μειονεκτήματα. Αρχικά, μια ολόκληρη σειρά προγραμμάτων πρέπει να έχει εγκατασταθεί, το μεγαλύτερο μέρος της οποίας είναι άχρηστο για την περίπτωσή μας, και πρέπει να εργαστούμε σε ένα βασισμένο σε Linux λειτουργικό σύστημα. (ή τουλάχιστον κάτι αντίστοιχο χρησιμοποιώντας το *Cygwin* <http://www.cygwin.com/>). Δεύτερο και σημαντικότερο, το *Ecgruwave* είναι εξαιρετικά χρονοβόρο και όχι 100% αποδοτικό πάντα. Συνεπώς, δεν πρέπει να εφαρμοστεί σε πραγματικού χρόνου συστήματα ή σε αυτά που απαιτούν 100% ακρίβεια.

Μόλις η ανίχνευση των συμπλεγμάτων QRS (με το *Ecgruwave*) ολοκληρωθεί, εμείς μετατρέπουμε τις απαγωγές μας σε mV και κατόπιν υπολογίζουμε εκ νέου το πλήρως βαθμονομημένο σήμα του αλγεβρικού μέτρου (επίσης στο επίπεδο των mV). Κατόπιν, σώζουμε τα σήματα αυτά σε αρχεία κειμένου, εφόσον πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε τρέχοντα και μελλοντικά τρεξίματα του προγράμματος. Εξαιτίας του γεγονότος ότι τα παραπάνω (βαθμονόμηση σημάτων, αύξηση συχνότητας δειγματοληψίας, *Ecgruwave*) πρέπει να γίνουν μόνο μία φορά για κάθε ασθενή, το πρόγραμμά μας (στο μέλλον) θα αναγνωρίζει εάν αυτά έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν.

5.6/

Δημιουργία Πινάκων για το Μέτρο (Pmat, QRSmat, QRSpeakmat, Tmat και άλλων αρχείων που περιέχουν πληροφορίες για το ΗΚΓ μας)

Ύστερα, πρέπει να δημιουργήσουμε τις μήτρες-πίνακες που περιέχουν όλες τις πληροφορίες που θα χρησιμοποιηθούν αργότερα. Σε αυτό το βήμα σώζουμε το μεγαλύτερο μέρος των πληροφοριών των αρχείων με τα αποτελέσματα του *Ecgruwave*, σε κατάλληλη μορφή για τη μαθηματική επεξεργασία τους (μήτρες). Οι μήτρες που παράγονται είναι 4 *Matlab* πίνακες. Επιπλέον, δημιουργούνται και μερικά άλλα πρόσθετα αρχεία χαμηλότερης σημασίας με συνοδευτικές πληροφορίες. Οι κύριες μήτρες είναι οι:

P_{mat} (διαστάσεις: $n \times 3$): μήτρα που περιέχει τον αριθμό του παλμού, το αρχικό και τελικό σημείο (αριθμοί δειγμάτων) του κύματος P του κάθε παλμού, όπου βέβαια ένα τέτοιο έπαρμα έχει εντοπιστεί.

QRS_{mat} (διαστάσεις: $n \times 3$): μήτρα που περιέχει τον αριθμό του παλμού, το αρχικό και τελικό σημείο (αριθμοί δειγμάτων) του συμπλέγματος QRS του κάθε παλμού, όπου βέβαια ένα τέτοιο σύμπλεγμα έχει εντοπιστεί (πάντα υπάρχει, αλλά μπορεί να μην έχει εντοπιστεί η αρχή ή το τέλος του).

T_{mat} (διαστάσεις: $n \times 3$): μήτρα που περιέχει τον αριθμό του παλμού, το αρχικό και τελικό σημείο (αριθμοί δειγμάτων) του κύματος T του κάθε παλμού, όπου βέβαια ένα τέτοιο έπαρμα έχει εντοπιστεί.

$QRS_{peakmat}$ (διαστάσεις: $n \times 3$): μήτρα που περιέχει τον αριθμό του παλμού, την κορυφή (αριθμος δειγμάτων) του συμπλέγματος QRS του κάθε παλμού και το χρονικό διάστημα RR. (Διάστημα RR: χρονική περίοδος μεταξύ δύο διαδοχικών κορυφών QRS)

Δεδομένου ότι θέλουμε να επεξεργαστούμε τα εικοσιτετράωρα *HKΓ* ανά ώρα, πρέπει να τα τεμαχίσουμε ακριβώς σε 24 τμήματα. Όλα τα τμήματα έχουν την ίδια διάρκεια, αλλά δεν διαρκούν πάντα ακριβώς 60 λεπτά. Επιπλέον, για την ορθή ανάλυσή μας πρέπει να αποβάλουμε τα πρώτα 2 λεπτά των παλμών βαθμονόμησης, και μισή ώρα στο τέλος των δεδομένων. Τα τελευταία πρέπει να απομακρυνθούν, επειδή συχνά αυτά είναι μόνο θόρυβος. Επιπλέον, έχουμε καθορίσει ότι κάθε ώρα δεδομένων πρέπει να αρχίζει με μια κατάλληλη αρχή επάρματος P (όπως αυτή ορίζεται από το *Ecgruwave*) και να τελειώνει με ένα κατάλληλο τέλος επάρματος T. Εάν οι προηγούμενοι όροι δεν ικανοποιούνται, μεταβαίνουμε εμπρός ή πίσω αντίστοιχα ώστε να βρεθούν τέτοιοι παλμοί. Εννοείται ότι όλα τα προηγούμενα εκτελούνται με προσοχή, ώστε να αποφευχθούν τα λάθη.

Ο κώδικας, όπου παράγονται οι προαναφερθείσες μήτρες (P_{mat} κ.λπ.), είναι βασισμένος στο γεγονός ότι ένας παλμός ορίζεται-υπάρχει εάν και μόνο εάν ένα σύμπλεγμα QRS εντοπίζεται (κωδικοποιημένο ως N στο αρχείο αποτελεσμάτων του *Ecgruwave*). Εάν ένα N υπάρχει, κατόπιν μετά από την εύρεση της αρχής και του τέλους (εάν υπάρχουν - συνήθως υπάρχουν πάντα), ψάχνουμε την αρχή και το τέλος του κύματος P (εάν υπάρχουν στο αρχείο των αποτελεσμάτων). Τέλος, ψάχνουμε την αρχή και το τέλος του επάρματος T (εάν υπάρχουν επίσης στο αρχείο αποτελεσμάτων). Η ανάλυσή μας δεν αντισταθμίζει τα λάθη του *Ecgruwave*. Ένα αρχείο αποτελεσμάτων δίνεται στον πίνακα 4.

Ο στόχος μας είναι να τοποθετήσουμε τα στοιχεία της τρίτης στήλης του πίνακα σε μήτρες για ολόκληρο το σύνολο των δεδομένων. Το “N” καθορίζει τη κορυφή του συμπλέγματος QRS, το “t” τη κορυφή του επάρματος T, το “p” τη κορυφή του επάρματος P, η “(“ την αρχή ενός επάρματος και η “)” το τέλος ενός επάρματος. Η κανονική - ορθή ακολουθία πρέπει να είναι όπως στον πίνακα 4. Εντούτοις, μερικές φορές, ένα κύμα P λείπει, δύο ή ακόμα και τρεις αριθμοί δειγμάτων εμφανίζονται ως αρχή ενός συμπλέγματος QRS και άλλες παρόμοιες παράξενες περιπτώσεις είναι δυνατές. Εξαιτίας του γεγονότος, ότι πρέπει μόνο να ορίσουμε έναν αριθμό δειγμάτων ως αρχή, κορυφή και τέλος για κάθε ένα τα επάρματα ενός παλμού (όσα εντοπίζονται κάθε φορά), έχουμε κατασκευάσει έναν αλγόριθμο που ταξινομεί κατάλληλα την ακολουθία των παρενθέσεων και των λοιπών στοιχείων του αρχείου αυτού στους προαναφερθέντες 4 πίνακες. Προκειμένου να αναπτυχθεί επιτυχώς και λεπτομερώς

αυτός ο αλγόριθμος, επιλέξαμε να εργαστούμε στα 128 Hz αρχικά, όπου το Ecgpruwave κάνει περισσότερα λάθη και ιδιόμορφες περιπτώσεις παρουσιάζονται.

Επιπλέον, πολυάριθμες ενδιαφέρουσες δοκιμές έχουν γίνει όπως μια ενδεχόμενη χρήση του Ecgpruwave για κάθε ωριαίο σύνολο δεδομένων, όπου υπάρχουν προβλήματα με τον τελευταίο και τον πρώτο παλμό ή όποτε το *HKΓ* παρουσιάζει σοβαρές ιδιομορφίες. Μια άλλη πιθανή λύση για την αύξηση της απόδοσης και της αποτελεσματικότητας του ανιχνευτή QRS, εκτός από την επεξεργασία του μέτρου, είναι η επεξεργασία των 3 απαγωγών ταυτόχρονα. Εντούτοις, αυτό είναι πολύ πιο χρονοβόρο και τα αποτελέσματα δεν είναι πάντα ή πολύ καλύτερα.

Αυτό το τμήμα του κώδικα σώζει επίσης στη μνήμη τον αριθμό των παλμών σε κάθε ωριαίο τμήμα δεδομένων, καθώς επίσης και τον αριθμό των δειγμάτων της αρχής και του τέλους αυτού. Οι ανωτέρω αριθμοί χρησιμοποιούνται αργότερα, όταν φορτώνεται κάθε ωριαίο τμήμα. Εύκολα φαίνεται, εάν ο ασθενής κάνει σωματική άσκηση ή κοιμάται από τον αριθμό των παλμών κάθε ώρας. Επιπλέον, περισσότερες ιδιόμορφες περιπτώσεις στη μορφολογία του *HKΓ* αναμένονται στα τμήματα με πολλούς παλμούς. Τέλος, για στατιστικούς λόγους, αποθηκεύουμε μερικά αρχεία κειμένων που περιέχουν πληροφορίες για τους παλμούς χωρίς P ή T επάρματα και λεπτομέρειες για τη μορφολογία των επαγμάτων T, όπως καθορίζονται από το Ecgpruwave.

Αν και, αυτή δεν είναι μια χρονοβόρα ρουτίνα (ακόμη και για εικοσιτετράωρα δεδομένα), μπορούμε να αποφύγουμε την επανάληψη των παραπάνω στο μέλλον για τον ίδιο ασθενή, εάν οι ανωτέρω μήτρες και τα αρχεία έχουν ήδη δημιουργηθεί στο παρελθόν. Για αυτό το πρόγραμμά μας, μπορεί να αναγνωρίσει εάν οι παραπάνω απαραίτητες διεργασίες έχουν ολοκληρωθεί επιτυχώς στο παρελθόν και να προχωρήσει κατευθείαν στα επόμενα βήματα του αλγορίθμου.

5.7/

Σχεδίαση **HKΓ** (πρώτης ώρας μόνο, αν αφορά 24ωρα δεδομένα)

Τώρα εισερχόμαστε στον μεγάλο βρόχο του προγράμματός μας. Αυτό σημαίνει ότι η ανάλυσή μας ακολουθεί τα ίδια διαδοχικά βήματα από τώρα και στο εξής, κάθε φορά που φορτώνουμε νέα ωριαία τμήματα ή όποτε φορτώνουμε τα ίδια στοιχεία ασθενών στο μέλλον, μέχρι το τέλος της επεξεργασίας των δεδομένων. Επομένως, εάν έχουμε εικοσιτετράωρα δεδομένα τα παρακάτω πρόκειται να γίνουν 24 φορές μέχρι το τέλος του προγράμματος, διαφορετικά εάν έχουμε σύντομης διάρκειας δεδομένα (με διάρκεια μικρότερη της 1 ώρας) , μία φορά είναι αρκετή. Το τρέχον βήμα, φορτώνει και παράγει το γράφημα του ωριαίου τμήματος του *HKΓ*. Φυσικά, στην οθόνη απεικονίζεται μόνο μια απαγωγή κάθε φορά, αλλά αν έχουμε επιλέξει να εργαστούμε με 3 ή 4 απαγωγές μπορούμε να δούμε και τις υπόλοιπες, αλλάζοντας την ρύθμιση για ποια θέλουμε να απεικονίζεται κάθε φορά. (διάγραμμα 8)

5.8/

Αρχικός εντοπισμός
κορυφών
συμπλέγματος QRS

Το επόμενο βήμα αξιοποιεί τις μήτρες που έχουν δημιουργηθεί προηγουμένως και απεικονίζει τις εκτιμήσεις για τις κορυφές των συμπλεγμάτων QRS αρχικές αιχμές στο *HKΓ* που είναι ήδη στην οθόνη μας. Αυτό γίνεται για ολόκληρο το ωριαίο τμήμα δεδομένων κάθε φορά. Επιπλέον, σχεδιάζεται η γραφική παράσταση του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου και τονίζονται τα σημεία (με κόκκινους κύκλους), όπου παρεκκλίνει σημαντικά από τη μέση τιμή της (διάγραμμα 9).

Μπορούμε να ελέγξουμε τα αποτελέσματα του *Ecgruwave* σε αυτό το βήμα, δεδομένου ότι μπορούμε να παρατηρήσουμε πόσο κοντά στην αληθινή κορυφή βρίσκονται, οι αρχικές εκτιμήσεις για τις κορυφές των συμπλεγμάτων QRS. Όπου υπάρχουν τελείως λανθασμένες εκτιμήσεις ή παραλείψεις, το πρόγραμμα παρέχει τη δυνατότητα προσθήκης ή διαγραφής κορυφών QRS με το χέρι και τη διόρθωση με αυτό τον τρόπο των λαθών του *Ecgruwave*.

Χρειάζεται μεγάλη προσοχή για την σωστή αντιστοίχιση των αποτελεσμάτων του *Ecgruwave* στα δεδομένα κάθε ώρας και αυτό γιατί οι εκτιμήσεις για τις κορυφές έχουν βρεθεί με αριθμούς δειγμάτων 24ώρου, ενώ σε κάθε ώρα που φορτώνεται η αρίθμηση των δειγμάτων ξεκινάει πάλι από το μηδέν.

Κάθε ώρα τελειώνει με μια ακολουθία *t*), γεγονός που αποδεικνύει την ύπαρξη ενός κανονικού τέλους για το έπαρμα *T* ενός παλμού. Επιπλέον, εάν δεν υπάρχουν αρκετοί παλμοί διαθέσιμοι για επεξεργασία από το πρόγραμμά μας στο τέλος κάθε ώρας (περισσότερα για αυτό το θέμα παρακάτω), τότε απλά μεταφέρουμε τους εναπομείναντες παλμούς στο επόμενο ωριαίο τμήμα δεδομένων. Εκτός από τη σχεδίαση των εκτιμήσεων για τις κορυφές των QRS συμπλεγμάτων, στο υπάρχον *HKΓ* που βρίσκεται στην οθόνη μας, τις σώζουμε και σε πίνακα, που αποτελεί και έναν από τους ακρογωνιαίους λίθους της περαιτέρω ανάλυσής μας, δεδομένου ότι όλα στον αλγόριθμο εκτίμησης *TWA* αρχίζουν από αυτές τις αρχικές εκτιμήσεις. (διάγραμμα 10)

5.9/

Δημιουργία σετ 128, 256 (ή
άλλου επιθυμητού μήκους)
συνεχόμενων παλμών

Μετά την ολοκλήρωση των παραπάνω εισερχόμαστε πλέον στον αποκαλούμενο κύριο βρόχο του προγράμματός μας, που ουσιαστικά αποτελεί φωλιασμένο βρόχο του μεγάλου βρόχου. Από τώρα και στο εξής θα εργαζόμαστε με σετ ενός προκαθορισμένου αριθμού συνεχόμενων καρδιακών παλμών. Επιπρόσθετα, το παρόν και τα επόμενα βήματα του αλγορίθμου επαναλαμβάνονται πολλές φορές κατά τη διάρκεια μιας ώρας και όχι μόνο μια φορά. Το τυπικό μήκος ενός τέτοιου σετ είναι συνήθως 128 ή 256 παλμοί (για περισσότερα ανατρέξτε στο θεωρητικό τμήμα του αγγλικού κομματιού της διπλωματικής). Ο αριθμός του μήκους ενός τέτοιου κινούμενου παραθύρου παλμών, ουσιαστικά αντιπροσωπεύει τον αριθμό των δειγμάτων στο φάσμα που παράγεται αργότερα, όπου βλέπουμε εάν υπάρχει **TWA**.

Το σετ των συνεχόμενων παλμών χαρακτηρίστηκε ως κινούμενο παράθυρο, γιατί μετακινείται σταθερά προς το τέλος του ωριαίου τμήματος (ύστερα από την ολοκλήρωση της επεξεργασίας κάθε 128αδας), ολισθαίνοντας κατάλληλο αριθμό παλμών κάθε φορά, μέχρις ότου να μην υπάρχουν αρκετοί παλμοί διαθέσιμοι για επεξεργασία, οπότε μεταφέρονται στην επόμενη ώρα (π.χ. 78 παλμοί αντί για 128).

Ο αριθμός των παλμών που ολισθαίνει το κινούμενο παράθυρο σε κάθε γύρο, είναι πολύ κρίσιμος για την ανάλυσή μας. Όσο μικρότερο είναι το βήμα της ολίσθησης, τόσο μεγαλύτερος χρόνος απαιτείται για να επεξεργαστούμε τα 24ωρα δεδομένα και έχουμε πολύ περισσότερα σημεία στα γραφήματα που παράγονται μετά το τέλος της επεξεργασίας κάθε σετ. Το τελευταίο είναι πολύ σημαντικό, καθώς αν υπάρχει *alternans*, θέλουμε να ξέρουμε με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια πως εξελίσσεται στον χρόνο (αν είναι δυνατόν για κάθε παλμό ξεχωριστά). Για παράδειγμα, αν υπάρχει *alternans* μόνο σε μια 128άδα παλμών και ολισθαίνουμε 128 παλμούς προς τα δεξιά κάθε φορά, τότε θα έχουμε μόνο ένα γράφημα (ουσιαστικά σημείο σε γράφημα) που περιέχει *alternans*. Εντούτοις εάν ολισθαίνουμε μόνο 8 παλμούς τη φορά, θα έχουμε περισσότερα φάσματα και θα μετρήσουμε την εξέλιξή της ακριβέστερα (προφανώς, δεν μπορούμε να ολισθαίνουμε περισσότερους παλμούς προς τα δεξιά από τον αριθμό των παλμών του σετ, επειδή σε εκείνη την περίπτωση θα αφήσουμε διάφορους ενδιάμεσους παλμούς δίχως επεξεργασία). Κατά συνέπεια, πρέπει πάντα να αποφασίζουμε τι επιθυμούμε κάθε φορά: μεγαλύτερη ακρίβεια – ανάλυση ή μικρότερο χρόνο επεξεργασίας. Έχοντάς το παραπάνω κατά νου, επεξεργαζόμαστε αρχικά κάθε ασθενή με μια μέση ανάλυση αρχικά (ολισθαίνοντας 32 ή 64 παλμούς κάθε φορά) και αν ανιχνεύσουμε *alternans*, τότε τον επεξεργαζόμαστε εκ νέου με σαφώς υψηλότερη ανάλυση (ολισθαίνοντας 16 ή λιγότερους παλμούς).

5.10/

Διόρθωση αρχικής
εκτίμησης των κορυφών
συμπλέγματος QRS
(2 επαναλήψεις συνήθως)

Σε αυτό το μέρος λαμβάνει χώρα η διόρθωση της αρχικής εκτίμησης για τις κορυφές των συμπλεγμάτων QRS. Είναι αυτονόητο ότι τα παραπάνω γίνονται για όλους τους παλμούς στο κινούμενο παράθυρο των καρδιακών παλμών. Το παρόν βήμα μπορεί να επαναλαμβάνεται μέχρις ότου όλες οι εκτιμήσεις ταυτιστούν με τις πραγματικές κορυφές. Κανονικά, μετά από δύο επαναλήψεις, έχουμε διόρθωση σχεδόν όλων των εκτιμήσεων. Εντούτοις, μερικές φορές αυτό δεν συμβαίνει, ειδικά εάν υπάρχουν αρκετοί προβληματικοί παλμοί σε κάποιο σετ. Παρ' όλα αυτά, αυξάνοντας τον αριθμό των επαναλήψεων, θεωρητικά, θα έχουμε και σε αυτή την περίπτωση πλήρη διόρθωση.

Πριν εισάγουμε τις κατάλληλες μεταβλητές εισόδου στην αρμόδια ρουτίνα διόρθωσης, πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν μας, αρκετές περιπτώσεις. Αυτές είναι:

1. Περίπτωση για την πρώτη φορά που εκτελείται το πρόγραμμα: πρέπει να φορτώσουμε 128 + 8 παλμούς την πρώτη φορά, για να δημιουργήσουμε ένα πίνακα στήλη που να περιέχει τα διαστήματα RR των 8 πρώτων παλμών (προφανώς του πρώτου δεν είναι διαθέσιμο), ώστε να ταξινομήσουμε τους παλμούς σε καλούς και κακούς.

2. Συνήθης περίπτωση: Υπάρχουν αρκετοί παλμοί διαθέσιμοι για εισαγωγή τους στο κύριο βρόχο του προγράμματος μας και αρχικά στη ρουτίνα διόρθωσης.
3. Η περίπτωση όπου δεν υπάρχουν αρκετοί παλμοί διαθέσιμοι για την συνέχιση της επεξεργασίας μας. Σε αυτή την περίπτωση, μεταφέρουμε τους παλμούς που απομένουν στην επόμενη ώρα.
4. Η περίπτωση όπου δεν υπάρχουν αρκετοί παλμοί διαθέσιμοι για την συνέχιση της επεξεργασίας μας και είμαστε ήδη στο τελευταίο (24^ο) ωριαίο τμήμα δεδομένων. Ουσιαστικά, το τρέξιμο του προγράμματός μας για το συγκεκριμένο ασθενή μόλις έφτασε στο τέλος του!

Μέσα στη ρουτίνα διόρθωσης των αρχικών εκτιμήσεων χρησιμοποιούμε μερικές τεχνικές αναγνώρισης προτύπων, όπως η συνάρτηση ετεροσυσχέτισης. Περιληπτικά, κατασκευάζουμε το μέσο QRS σύμπλεγμα όλης της 128άδας με τη χρήση των αρχικών εκτιμήσεων (διάγραμμα 11). Στη συνέχεια όλες οι αρχικές εκτιμήσεις, μετακινούνται προς τη σωστή κορυφή του κάθε παλμού, και αυτό γίνεται μέσω της διαδικασίας αύξησης των συντελεστών της συνάρτησης ετεροσυσχέτισης του μέσου QRS συμπλέγματος και του κάθε παλμού του παραθύρου. Στη συνέχεια, κατασκευάζουμε το νέο διορθωμένο μέσο QRS σύμπλεγμα και επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία με τις διορθωμένες εκτιμήσεις, μέχρις ότου όλες οι εκτιμήσεις να συγκλίνουν με τις πραγματικές κορυφές. Συνήθως, αυτό επιτυγχάνεται μετά από 2 επαναλήψεις. (διάγραμμα 12)

Οι κρίσιμες παράμετροι αυτής της ρουτίνας είναι το μήκος του παραθύρου του μέσου QRS συμπλέγματος και η συχνότητα δειγματοληψίας. Όσο υψηλότερη η συχνότητα (εννοούμε τη συχνότητα που εμείς ορίσαμε ως συχνότητα δειγματοληψίας [512 Hz] και όχι την αρχική του σήματος [128 Hz], διάγραμμα 13), τόσα περισσότερα δείγματα περιλαμβάνει ένα σύμπλεγμα QRS και επομένως είναι πιο ομαλό και δεν παρουσιάζει γωνίες.

Στην αρχή αυτής της ρουτίνας, παίρνουμε τη μέση τιμή των δειγμάτων που βρίσκονται λίγο αριστερά έως και λίγο δεξιά (διευκρινίζονται τα προηγούμενα από την παράμετρο μήκος παραθύρου για μέσο QRS σύμπλεγμα) από τις αρχικές εκτιμήσεις μας, για όλους τους παλμούς του σετ. Επιπλέον, αφαιρούμε το DC offset από το μέσο QRS σύμπλεγμα. Οι μεταβλητές εξόδου αυτής της ρουτίνας είναι οι συντελεστές τις συνάρτησης ετεροσυσχέτισης και οι διορθωμένες εκτιμήσεις για τις κορυφές των QRS συμπλεγμάτων (αριθμοί δειγμάτων) για κάθε παλμό του σετ.

5.11/

Διαχωρισμός καλών από κακούς παλμούς

Αυτό το βήμα αφορά τον διαχωρισμό των καλών από τους κακούς παλμούς. Προφανώς και δεν είναι όλοι οι παλμοί κατάλληλοι για τον υπολογισμό του *alternans* (παραπάνω στην θεωρητική εισαγωγή). Αυτό συμβαίνει, γιατί διάφορες αρρυθμίες για παράδειγμα, όπως και περιπτώσεις όπου υπάρχει ενισχυμένος θόρυβος, μπορούν να αλλάξουν σημαντικά το φάσμα ισχύος του σετ. Συνεπώς, για να εξαλείψουμε κάτι τέτοιο, χρησιμοποιούμε παλμούς δίχως αρρυθμίες, θόρυβο και ανεπαρκή δεδομένα.

Ο χαρακτηρισμός των παλμών σε καλούς και κακούς γίνεται ανάλογα με τη συμπεριφορά τους σε δύο κριτήρια. Το πρώτο είναι το μορφολογικό κριτήριο, που

σχετίζεται με το συντελεστή ετεροσυσχέτισης. Εάν ο δεύτερος είναι μεγαλύτερος από έναν κατάφωλι, τότε θεωρούμε ότι το κριτήριο αυτό ικανοποιείται για το συγκεκριμένο παλμό. Το δεύτερο κριτήριο σχετίζεται με το διάστημα RR, και ορίζεται ως το μέγιστο ποσοστό της τυπικής απόκλισης του τρέχοντος διαστήματος RR από τη διάμεσο των τιμών του διαστήματος RR των επτά προηγούμενων παλμών, που μπορεί να γίνει αποδεκτό. Ο τύπος είναι:

$$\left| \text{διάστημαRR}(\text{τρέχον}) - \text{διάμεσος}(\text{διάστημαRR}(7\text{προηγούμενων})) \right| < 0.1 * \text{διάμεσος}(\text{διάστημαRR}(7\text{προηγούμενων}))$$

Χρησιμοποιούμε τη διάμεσο αντί της μέσης τιμής, επειδή έχει καλύτερη συμπεριφορά στις περιοχές με διαδοχικούς κακούς παλμούς. Αντίθετα, δεν έχει τόσο καλή συμπεριφορά όσο η μέση τιμή για τις συνηθισμένες περιπτώσεις παλμών. Ωστόσο, προτιμάμε να χρησιμοποιήσουμε τη διάμεσο, δεδομένου ότι είναι κρισιμότερο για μας να ταξινομήσουμε τους παλμούς αποτελεσματικότερα στις δύσκολες περιοχές, από το να χαρακτηρίζει δεκάδες παλμούς ως κακούς χωρίς να είναι, αντί της απώλειας μερικών παλμών, που χαρακτηρίστηκαν κατά λάθος ως κακοί, σε φυσιολογικές περιοχές του ΗΚΓ (όποτε έχουμε απότομη μείωση ή αύξηση στις τιμές του διαστήματος RR). Η βέλτιστη λύση θα ήταν να σχεδιαστεί ένας προσαρμοστικός αλγόριθμος, που χρησιμοποιεί τη διάμεσο στις δύσκολες περιοχές και τη μέση τιμή οπουδήποτε αλλού. Ένας παλμός χαρακτηρίζεται ως καλός αν ικανοποιεί και τα 2 κριτήρια. Έχουμε ορίσει ένα πίνακα αλήθειας, που μας βοηθάει στο διαχωρισμό των παλμών (πίνακας 5). Τους κακούς παλμούς, καθώς επίσης και γειτονικούς τους μερικές φορές, δεν τους χρησιμοποιούμε για τον υπολογισμό του TWA.

Στον πίνακα 5, έχουμε 1 εφ' όσον ικανοποιείται ένα κριτήριο ή ένας παλμός ταξινομείται ως καλός και 0, εάν ένα κριτήριο δεν ικανοποιείται και σε αυτή την περίπτωση ο παλμός θα χαρακτηριστεί σίγουρα ως κακός. Ο χαρακτηρισμός των παλμών γίνεται για όλους τους παλμούς του σετ. Στο τέλος, αν ο αριθμός των καλών παλμών δια τον αριθμό των παλμών του σετ είναι μεγαλύτερος από μια σταθερά (συντελεστής ποιότητας παλμών), τότε χαρακτηρίζουμε το σετ ως καλό και προχωράμε στον υπολογισμό του *alternans*. Διαφορετικά, χαρακτηρίζουμε το σετ ως κακό και ανάλογα με την απόκλιση από την σταθερά είτε προσθέτουμε περισσότερους παλμούς και πραγματοποιούμε εκ νέου το διαχωρισμό (αφού έχουν υπολογιστεί ορθά οι διορθωμένες κορυφές QRS για το μεγαλύτερο κινούμενο παράθυρο πλέον), είτε παρατάμε το τρέχον σετ και ολισθαίνουμε μερικούς παλμούς ως το επόμενο.

Εμείς χρησιμοποιήσαμε συντελεστή ποιότητας παλμών ίσο με 91%. Επιπλέον, εάν ο αριθμός των καλών παλμών σε ένα σετ είναι μικρότερος από 85% τότε το χαρακτηρίζουμε ως κακό και πάμε στο επόμενο, μετά από την αποθήκευση ορισμένων δεδομένων σε μερικές μήτρες. Αντίθετα, εάν ο αριθμός των καλών παλμών τους είναι κάπου μεταξύ 85% και 91% προσθέτουμε περισσότερους παλμούς στο παράθυρο, έως ότου πετύχουμε να έχουμε τουλάχιστον 91% καλούς παλμούς στο μακρύτερο παράθυρο. Έχουμε θέσει αυτό το όριο του 85%, επειδή σε ανάλογη ή χειρότερες περιπτώσεις οι προστιθέμενοι παλμοί είναι συχνά περισσότεροι από το αρχικό μέγεθος του παραθύρου! Επιπροσθέτως, δεν είναι όλοι οι ασθενείς κατάλληλοι για τον υπολογισμό του TWA. Εάν ένας ασθενής με πρόωρη κοιλιακή συστολή εξεταστεί για τα *alternans*, υπάρχει πιθανότητα για κάποιο σετ, να έχουμε

συνεχή προσθήκη νέων παλμών προκειμένου να φθάσει το 91%, με αποτέλεσμα να μην είναι αρκετή η μνήμη του υπολογιστή, όταν θα φορτώνονται 5000 παλμοί για έλεγχο... Εντούτοις, η πρόωρη κοιλιακή συστολή μπορεί μόνο να παρουσιάζεται συστηματικά μόνο σε 2 ώρες των 24ωρων δεδομένων. Σε αυτή την περίπτωση, θα χάσουμε σημαντικό μέρος των δεδομένων χωρίς να έχουν επεξεργαστεί. Τέλος, ο αριθμός των προστιθέμενων κάθε φορά παλμών, ώστε να φτάσουμε το συντελεστή ποιότητας είναι ίσος με:

(άνω ακέραιο όριο($1.5 * (\text{όριο καλών παλμών} - \text{υπάρχοντες καλοί παλμοί στο σετ})$)), όπου:

Άνω ακέραιο όριο(X): στρογγυλοποιεί το X στον κοντινότερο ακέραιο αριθμό προς το άπειρο

όριο καλών παλμών: ο ελάχιστος αριθμός καλών παλμών που πρέπει να υπάρχει στο σετ, για να χαρακτηριστεί ως καλό

υπάρχοντες καλοί παλμοί στο σετ: ο αριθμός των καλών παλμών στους τελευταίους 128, 256 ή ίσου με το μέγεθος του σετ, παλμών, στο τέλος του παραθύρου, που έχουν χαρακτηριστεί ως καλοί.

Παράδειγμα:

Εάν το μήκος του σετ μας είναι 128, πρέπει να έχουμε τουλάχιστον $0.91 * 128 = 117$ καλούς παλμούς, ώστε να χαρακτηριστεί ως καλό σετ. Εάν έχουμε μεταξύ $0.85 * 128 = 109$ και 117 καλούς παλμούς, προσθέτουμε κατάλληλο αριθμό παλμών προκειμένου να φτάσουμε τον ποιοτικό συντελεστή. Για παράδειγμα, εάν έχουμε 110 καλούς παλμούς, σύμφωνα με τον ανωτέρω τύπο θα πρέπει να επεξεργαστούμε τώρα: άνω ακέραιο όριο($1.5 * (117 - 110)$) + 128 = άνω ακέραιο όριο(10.5) + 128 = 11 + 128 = 139 παλμούς και να εξετάσουμε εάν υπάρχουν 128 διαδοχικοί παλμοί που ικανοποιείται ο ποιοτικός συντελεστής. Εάν όχι, θα ελέγξουμε πόσοι καλοί παλμοί υπάρχουν στους τελευταίους 128 παλμούς από τους 139 και αν υπάρχουν περισσότεροι από 110, θα προσθέσουμε κατάλληλο αριθμό νέων παλμών, δρώντας όπως ανωτέρω. Αυτό θα επαναληφθεί έως ότου φθάσουμε το 91% ή πέσουμε κάτω από 85%.

Τώρα θα εξηγήσουμε περιληπτικά τα σημαντικότερα σημεία αυτής της κρίσιμης ρουτίνας. Αρχικά, δημιουργούμε ένα διάνυσμα που περιέχει 1 κάθε φορά (παλμό) που ικανοποιείται το κριτήριο μορφολογίας και 0 όπου δεν ικανοποιείται. Προφανώς, αυτό το διάνυσμα έχει ίσο μήκος με το σετ. Κατόπιν, δημιουργούμε τον πίνακα στήλη με τα διαστήματα RR σε msec, το οποίο περιέχει το διάστημα RR του κάθε παλμού του σετ. Έπειτα, εξετάζουμε εάν το κριτήριο για το διάστημα RR ικανοποιείται και μετά από αυτό, ταξινομούμε τους παλμούς σε καλούς και κακούς και αποφασίζουμε με ποιους θα εργαστούμε στη συνέχεια σύμφωνα με τον πίνακα 5. Έπειτα, υπολογίζουμε αν ο αριθμός των καλών παλμών στο παράθυρο υπερβαίνει τον ποιοτικό συντελεστή και αν αυτό συμβαίνει προχωράμε στον υπολογισμό του *alternans*. Εάν το μέγεθος του παραθύρου ήταν μεγαλύτερο από το κανονικό μέγεθος, θα εργαστούμε μόνο με τους βέλτιστους 128 παλμούς προκειμένου να υπολογίσουμε *alternans*. Επιπλέον, σε μια τέτοια περίπτωση υπολογίζουμε τον αριθμό των καλών παλμών στους τελευταίους 128 παλμούς του σετ (γιατί μπορεί να

είναι απαραίτητο στο μέλλον, όπως είδαμε στο παράδειγμα πριν) και τοποθετούμε 1, όπου υπάρχουν κακοί παλμοί στην βέλτιστη 128άδα και 0, όπου υπάρχουν καλοί παλμοί στην βέλτιστη 128άδα.

Τέλος, αποθηκεύουμε σε πίνακες όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για τον υπολογισμό του *alternans* και τη δημιουργία των γραφικών παραστάσεων. Μερικές από αυτές τις μήτρες (όχι εκείνες για τα γραφήματα) αποθηκεύουν στοιχεία, ακόμα και για κακά σετ.

5.12/

Μείωση f δειγματοληψίας σε αρχική f δειγμ. και δημιουργία αρχείων-πινάκων.

Σε αυτό το βήμα, που είναι ουσιαστικά εσωτερικό μέρος του προηγούμενου, μειώνουμε την συχνότητα δειγματοληψίας στην αρχική της τιμή (από τα 512 Hz στα 128 Hz) και αντιστοιχίζουμε τις διορθωμένες τιμές για τις κορυφές των QRS συμπλεγμάτων (αριθμοί δειγμάτων) από τα 512 Hz, όπου υπολογίστηκαν, στα 128 Hz. Αυτό το βήμα λαμβάνει χώρα τώρα, δεδομένου ότι πρέπει να σώσουμε τον αριθμό του δείγματος όλων των διορθωμένων κορυφών QRS και στα 512 Hz και στην αρχική (128 Hz) συχνότητα για όλους τους παλμούς (καλούς ή κακούς). Γίνεται κατανοητό εύκολα από τα ανωτέρω ότι ο κύριος στόχος αυτής της ρουτίνας θα είναι να αντιστοιχηθεί μια διορθωμένη κορυφή QRS στα 512 Hz, στον σωστό αριθμό δείγματος (περίπου υποτετραπλάσιο), στα 128 Hz. Στα τελικά βήματα (υπολογισμός *alternans* και γραφήματα) του αλγορίθμου μας θα εργαστούμε στα 128 Hz, δεδομένου ότι δεν χρειαζόμαστε όλη αυτή την πρόσθετη πληροφορία - ανάλυση πλέον. Μετά από το στάδιο της διόρθωσης των κορυφών, όπου εκμεταλλευτήκαμε την μεγαλύτερη συχνότητα και ορίσαμε ακριβώς τις κορυφές QRS, δεν υπάρχει κανένας λόγος να έχουμε πρόσθετη πληροφορία στη διάθεσή μας.

Αυτή η ρουτίνα τελικά δίνει ένα πίνακα στήλη που περιέχει τους αριθμούς των δειγμάτων των κορυφών QRS στα 128 Hz, και ένα δεύτερο πίνακα στήλη, που περιλαμβάνει του χρόνο εμφάνισης κάθε QRS συμπλέγματος (της κορυφής του) σε δευτερόλεπτα. Φυσικά, δεν είναι πάντα δυνατόν να αντιστοιχίσουμε με 100% ακρίβεια έναν αριθμό δείγματος από τα 512 Hz στα 128 Hz, δεδομένου ότι αυτό έχει 75% πιθανότητα να είναι σε κάποιο «νέο» δείγμα, που προέκυψε με την αύξηση της συχνότητας δειγματοληψίας. Γι' αυτό, έχουμε αναπτύξει έναν αλγόριθμο προσέγγισης βασισμένο στο υπόλοιπο της διαίρεσης του αριθμού δείγματος/αναλογία συχνοτήτων δειγματοληψίας, όπου η αναλογία συχνοτήτων δειγματοληψίας είναι ίση με $512/128=4$. Αυτή η ρουτίνα χρησιμοποιείται επίσης για την εύρεση των δειγμάτων στα 128 Hz για τις τιμές των πινάκων \mathbf{P}_{mat} και \mathbf{T}_{mat} . Αυτό επειδή οι τιμές τους έχουν υπολογιστεί επίσης για το μεγαλύτερης ανάλυσης σήμα. Το τρέχον βήμα είναι εξαιρετικά σημαντικό, δεδομένου ότι εάν δεν αντιστοιχίσουμε σωστά τον αριθμό του δείγματος από τα 512 Hz στα 128 Hz, ισοδυναμεί με κακό εντοπισμό της κορυφής του QRS συμπλέγματος στα 128 Hz. Τέλος, είναι υπεύθυνο για την καλή ή κακή ευθυγράμμιση των διορθωμένων κορυφών QRS που θα χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του *alternans*, γεγονός που θα εξηγηθεί λεπτομερώς αργότερα.

Στα 512 Hz έχουμε 4 δείγματα για κάθε δείγμα στα 128 Hz. Όταν επιστρέφουμε πάλι στα 128 Hz πετάμε τα νέα δείγματα, ή με άλλα λόγια κρατάμε μόνο το πρώτο από κάθε 4 δείγματα. Ένα απλό παράδειγμα που εξηγεί όλα τα ανωτέρω έχει ως εξής: Εάν

έχουμε το δείγμα 101 στα 512 Hz και θέλουμε να βρούμε τον αριθμό δείγματος στα 128 Hz διαιρούμε απλά $101/(512/128) = 101/4$ και υπολογίζουμε το υπόλοιπο. Εδώ είναι ίσο με 1. Τώρα πρέπει να αποφασίσουμε εάν αυτό αντιστοιχεί στο δείγμα με αριθμό 25, 26 ή 27 στα 128 Hz. Φυσιολογικά, πρέπει να αντιστοιχεί στο δείγμα με αριθμό 25 ή 26. Αυτό διευκρινίζεται ακριβώς με τον έλεγχο της τιμής του σήματος ΗΚΓ (στα 128 Hz) στα δείγματα 25, 26 και 27. Εάν αυτή η τιμή είναι μεγαλύτερη στο δείγμα 25, αυτό θα αντιστοιχεί στο δείγμα 101. Κατά προσέγγιση οι ίδιοι κανόνες ισχύουν και για τα άλλα υπόλοιπα όπως τα 0, 1, 2 κ.λπ. Ο χρόνος σε δευτερόλεπτα που έχουμε κορυφές QRS υπολογίζεται εύκολα ως $101/512=0.1973$ sec.

Σε αυτό το βήμα, σώζουμε επίσης στη μνήμη, εκτός από τους αριθμούς δειγμάτων των κορυφών QRS στα 512 και στα 128 Hz, το χρόνο που εμφανίστηκε κάθε κορυφή QRS, το συντελεστή ετεροσυσχέτισης, τον καρδιακό παλμό (1/διάστημα RR) και το διάστημα RR για κάθε παλμό. Επιπλέον, αποθηκεύουμε το ποσοστό των κακών παλμών, το μέσο καρδιακό ρυθμό του σετ και τον αύξοντα αριθμό δεικτών κάθε παλμού. Τέλος, σώζουμε τη συμπεριφορά κάθε παλμού για τα 2 κριτήρια και αν τελικά χαρακτηρίστηκε καλός ή κακός (μήτρα διαχωρισμού). Η μήτρα διαχωρισμού είναι ένας πίνακας, που περιέχει τις πληροφορίες για την ικανοποίηση ή μη των κριτηρίων για κάθε παλμό. Ουσιαστικά δηλαδή, περιέχει κωδικοποιημένα και συγκεντρωμένα, τα αποτελέσματα του διαχωρισμού των παλμών σε καλούς και κακούς.

5.13/

Καλό σετ
παλμών

Τώρα εξερχόμαστε από τον εσωτερικό βρόχο του κύριου βρόχου, εάν αυτό το παράθυρο χαρακτηρίστηκε ως καλό, ή εισερχόμαστε εκ νέου, για έναν μεγαλύτερο σετ παλμών ή ένα νέο σετ. Αυτός ο βρόχος μπορεί επίσης να είναι το σημείο, όπου ολοκληρώνεται η ανάλυση ολόκληρου του προγράμματος, εάν είμαστε κοντά στο τέλος της 24ης ώρας και είμαστε σε μια περιοχή διαδοχικών κακών σετ παλμών. Σε αυτή την περίπτωση το πρόγραμμα θα τερματιστεί όταν δεν υπάρχουν άλλα διαθέσιμα σετ παλμών.

5.14/

Υπολογισμός Baseline

Μόλις ολοκληρώσουμε τον διαχωρισμό των παλμών και εντοπίσουμε ένα καλό σετ (συνήθως σενάριο), προχωρούμε στον υπολογισμό της βασικής γραμμής (*baseline*). Η τάση της βασικής γραμμής του ηλεκτροκαρδιογραφήματος είναι γνωστή ως ισοηλεκτρική γραμμή. Η βασική γραμμή βρίσκεται κάπου (συνήθως κοντά στη μέση) μεταξύ του τέλους του P-κύματος και της αρχής του QRS συμπλέγματος. Κανονικά, η τάση εκεί είναι κοντά στο μηδέν. Αυτό μπορεί να γίνει αντιληπτό από το διάγραμμα 14.

Υπολογίζουμε τη *baseline* για κάθε παλμό του βέλτιστου σετ για κάθε καλό σετ παλμών. Ο υπολογισμός της *baseline* γίνεται σε κάθε παλμό με τον εντοπισμό του μεσαίου σημείου του τμήματος PR (τέλος επάρματος P - αρχή QRS συμπλέγματος). Μετά από αυτό, κινούμαστε μερικά δείγματα στα αριστερά εκείνου του σημείου και μερικά δείγματα στα δεξιά εκείνου του σημείου και υπολογίζουμε τη διάμεσο όλων αυτών των δειγμάτων (η διάμεσος του πλάτους τους). Αυτός ο αριθμός ορίζεται έπειτα ως *baseline* αυτού του καρδιακού παλμού.

Επιπλέον, συχνά το τέλος ενός επάρματος P, η αρχή ενός QRS συμπλέγματος ή και τα δύο δεν είναι διαθέσιμα, δεδομένου ότι το Ecgruwave δεν εντόπισε κάποιο από αυτά για αυτό τον παλμό. Εντούτοις, η *baseline* μπορεί να υπολογιστεί ακόμα και τώρα, δεδομένου ότι έχουμε αποθηκεύσει πίνακες με το τέλος του επάρματος P και την αρχή του συμπλέγματος QRS των πιο πρόσφατων καλών παλμών. Επομένως, τους χρησιμοποιούμε και υπολογίζουμε κατά προσέγγιση τη *baseline*. Αυτοί οι πίνακες ενημερώνονται τακτικά προκειμένου να είναι κοντά στην περιοχή ενδιαφέροντος (τον τρέχοντα παλμό). Δεν ενημερώνονται μόνο όταν η ρουτίνα αυτή είναι σε εξέλιξη τρέχει (που σημαίνει ότι υπολογίζει τις τιμές *baseline* του σετ), αλλά και όποτε τρέχουμε αυτή τη ρουτίνα μετά από ένα κακό σετ και δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις τιμές που αποθηκεύτηκαν στην προηγούμενη κλήση της. Σε αυτή την περίπτωση, δημιουργούμε αυτούς τους πίνακες από την αρχή. Αυτό γιατί, μπορεί να υπάρξει σημαντική διαφορά στο εύρος των τιμών των τμημάτων PR και QR ανάλογα με τη φυσική κατάσταση του ασθενή, με συνέπεια εάν είμαστε απρόσεκτοι, να ορίσουμε ως *baseline* την τάση ενός δείγματος μακριά από το μέσο του τμήματος PQ.

Στο τέλος αυτής της λειτουργίας δημιουργούμε μια μήτρα όπου αποθηκεύουμε όλες τις τιμές *baseline* που υπολογίζονται μαζί με άλλες πρόσθετες πληροφορίες, όπως τα μήκη των τμημάτων PR, QR και PQ και φυσικά τον αριθμό του δείγματος που βρίσκεται η *baseline*, για κάθε παλμό. Αυτή ήταν μια πολύ χρήσιμη μήτρα κατά το debugging του πρόγραμμάτος μας, δεδομένου ότι η εκτίμηση της *baseline* ήταν ένα πολύπλοκο πρόβλημα λόγω των πολλαπλών ειδικών περιπτώσεων. Η *baseline* υπολογίζεται μόνο για καλούς παλμούς. Αυτή η δράση θα δικαιολογηθεί αργότερα. Εντούτοις, θα μπορούσαμε να προσθέσουμε εδώ, ότι αυτό μας γλιτώνει από πολλαπλά προβλήματα, γιατί οι κακοί παλμοί έχουν συνήθως ιδιαιτερότητες στην συμπεριφορά και τη μορφολογία τους.

5.15/ Ευθυγράμμιση όλων των παλμών κάτω από το έπαρμα R

Σε αυτήν την ρουτίνα, αφενός επαναφέρουμε το σήμα μας στην αρχική συχνότητα δειγματοληψίας (128 Hz στην περίπτωσή μας) και αφετέρου, προετοιμάζουμε όλους τους παλμούς ενός «καλού» σετ να ευθυγραμμιστούν όλα μαζί κάτω από την κορυφή του συμπλέγματος QRS τους (έπαρμα R).

Προκειμένου να καθοριστούν η αρχή και το τέλος του επάρματος T κάθε καλού παλμού, εκμεταλλευόμαστε μια ρουτίνα που αναπτύχθηκε προηγουμένως και αντιστοιχίζουμε τους αριθμούς των δειγμάτων (που υπολογίστηκαν για τα 512 Hz) σε αυτούς της αρχικής συχνότητας (128 Hz). Δεδομένου ότι όλη αυτή η ανάλυση έγινε προκειμένου να υπολογίσουμε *alternans* στο έπαρμα T, ενδιαφερόμαστε πάρα πολύ για την καθιέρωση ενός γενικού τρόπου, ο οποίος θα ορίζει τον αριθμό του δείγματος

που θα είναι η γενική αρχή για όλα τα επάρματα T των παλμών του σετ και αντίστοιχα τον αριθμό του δείγματος, που θα είναι το γενικό τέλος για όλα τα επάρματα T. Το παραπάνω επιτυγχάνεται με την συλλογή των αποστάσεων από το έπαρμα R έως την αρχή του επάρματος T (όπως αυτή ορίζεται για τον κάθε παλμό ξεχωριστά) και από το έπαρμα R έως το τέλος του επάρματος T. Κατόπιν, τις ταξινομούμε και καλούμε γενική αρχή για όλα τα επάρματα T των παλμών του σετ, την απόσταση που είναι κατά προσέγγιση ίση με το στοιχείο που αντιστοιχεί στο πρώτο (μικρότερο) 2% όλων των αποστάσεων έπαρμα R – αρχή επάρματος T. (π.χ. εάν έχουμε 128 καλούς παλμούς και όλοι τους έχουν επάρματα T, μετά από την συλλογή των αποστάσεων R-T αρχή για όλο το σετ και την ταξινόμησή τους, η γενική αρχή για ολόκληρο το σετ θα είναι η 3^η τιμή του ταξινομημένου διανύσματος-πίνακα στήλη). Για το γενικό τέλος για όλα τα επάρματα T, εκτελούμε τα ίδια βήματα και θεωρούμε ως γενικό τέλος, την απόσταση που είναι κατά προσέγγιση ίση με το στοιχείο που αντιστοιχεί στο 98% όλων των αποστάσεων έπαρμα R – τέλος επάρματος T. (για το προηγούμενο παράδειγμα, αυτό θα είναι η 125^η τιμή του ταξινομημένου διανύσματος των αποστάσεων έπαρμα R – τέλος επάρματος T).

Έπειτα, δημιουργούμε ένα πίνακα *Matlab* που έχει διαστάσεις $n \times m$, όπου το n είναι ίσο με το μήκος των παλμών του σετ και το m με τον αριθμό των δειγμάτων που θέλουμε να σώσουμε από κάθε παλμό. Αυτός ο πίνακας περιέχει όλους τους παλμούς ευθυγραμμισμένους, κάτω από το έπαρμα R τους, και έχει τα δείγματα κάθε παλμού που περιέχονται μεταξύ κάποιου σημείου στο έπαρμα P ως το γενικό τέλος του επάρματος T για κάθε παλμό (διάγραμμα 15). Από τη γραφική παράσταση αυτής της μήτρας, μπορούμε να ελέγξουμε εάν η αντιστοιχισή στους αριθμούς δειγμάτων της αρχικής συχνότητας έγινε σωστά (διάγραμμα 16,17).

5.16/

Αφαίρεση
Baseline

Αξιοποιώντας την προηγούμενη εργασία μας, αφαιρούμε τώρα την *baseline* από κάθε γραμμή του προηγούμενου πίνακα (φυσικά μόνο από γραμμές που περιέχουν καλούς παλμούς, αφού άλλωστε μόνο για αυτούς υπολογίστηκε). Εξαιτίας του γεγονότος ότι η *microvolt T-wave alternans* είναι ένα πολύ χαμηλής συχνότητας φαινόμενο, πρέπει να αποβάλουμε όποιες παρενέργειες έχουν την ίδια φασματική επίδραση. Επειδή η *baseline* κάθε παλμού μπορεί να μην είναι σταθερή, την αφαιρούμε από όλα τα δείγματά του. Εάν σχεδιάσουμε τα στοιχεία αυτής της νέας μήτρας, πρόκειται να παρατηρήσουμε ότι όλοι οι καλοί παλμοί έχουν συσσωρευτεί γύρω από τον άξονα X (τα επάρματα T τους) (διάγραμμα 18).

5.17/

Δημιουργία περιττού και
άρτιου διαμέσων παλμών

Σε αυτό το βήμα διαχωρίζουμε τις περιττές από τις άρτιες γραμμές (αντιπροσωπεύουν παλμούς) της προηγούμενης μήτρας. Αυτό γίνεται μόνο για αυτές που περιέχουν καλούς παλμούς, δεδομένου ότι δεν ενδιαφερόμαστε για τους κακούς (διάγραμμα 19). Κατόπιν, κατασκευάζουμε τους αποκαλούμενους περιττό και άρτιο διάμεσους παλμούς. Αυτό επειδή, θέλουμε να αντικαταστήσουμε όλους τους κακούς

παλμούς της προηγούμενης μήτρας με τον περιττό διάμεσο παλμό, εάν υπάρχει περιττός κακός παλμός ή με τον άρτιο διάμεσο παλμό αν υπάρχει άρτιος κακός παλμός (γι' αυτό και δεν υπολογίσαμε τη *baseline* για τους κακούς παλμούς). Επιπλέον, μετράμε πόσες φορές κάθε διάμεσος παλμός χρησιμοποιήθηκε. Φυσικά, το σύνολο των χρήσεων τους είναι ήδη γνωστό (=αριθμός κακών παλμών).

Η αντικατάσταση κακών παλμών από τους διάμεσους παλμούς δεν είναι καταστρεπτική και αυτό γίνεται προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη ακρίβεια στα τελικά αποτελέσματα. Τέλος, αποθηκεύουμε σε ένα πίνακα όλα τα δείγματα που ανήκουν στο έπαρμα T (γενική αρχή - γενικό τέλος) της προηγούμενης μήτρας, όπου οι κακοί παλμοί αντικαταστάθηκαν από τους αντίστοιχους διάμεσους παλμούς (διάγραμμα 20). Με βάση αυτή την μήτρα θα ερευνήσουμε για την παρουσία ή μη *alternans*.

5.18/

Υπολογισμός TWA και
εξαγωγή στατιστικών
στοιχείων

Αυτή η ρουτίνα υπολογίζει διάφορα μεγέθη για το σετ των παλμών. Η πρώτη εργασία είναι η φόρτωση της μήτρας που περιέχει τα δείγματα των επαρμάτων T όλων των παλμών του σετ. Κατόπιν, μετράμε τον αριθμό των δειγμάτων που αποτελούν το έπαρμα T για κάθε παλμό (αυτός είναι ίσος με το γενικό τέλος επάρματος T - γενική αρχή επάρματος T +1). Προκειμένου να βρεθεί και να υπολογιστεί *alternans* ακριβέστερα, είναι καλύτερο να χωρίσουμε το έπαρμα T σε τμήματα (εικόνα 23). Αυτά τα τμήματα καλούνται *bins*. Για κάθε *bin* υπολογίζουμε ξεχωριστά το *alternans*. Περισσότερα *bins*, μας προσφέρουν μεγαλύτερη ακρίβεια σχετικά με την προέλευση των *alternans* (ποιο μέρος του επάρματος T) και μεγαλύτερη ανάλυση στις γραφικές παραστάσεις. Εννοείται, ότι ο αριθμός των *bins* δεν μπορεί να υπερβεί αυτόν του αριθμού των δειγμάτων του επάρματος T.

Στη συνέχεια, πρόκειται να εκτελέσουμε τα ακόλουθα βήματα για κάθε *bin*. Αρχικά, υπολογίζουμε το φάσμα ισχύος (με ταχύ μετασχηματισμό φουρι της μήτρας για όλα τα δείγματα του επάρματος T (εκείνα τα δείγματα που ανήκουν στο τρέχον *bin*). Το αποτέλεσμα αυτής της δράσης είναι μια νέα μήτρα όπου, κάθε σειρά αντιπροσωπεύει τη συχνότητα (που πηγαίνει από 0 έως 0.5 παλμούς/κύκλο) και κάθε στήλη αντιπροσωπεύει ένα μεμονωμένο δείγμα στο έπαρμα T.

Μετά, υπολογίζουμε το συγκεντρωτικό φάσμα για κάθε *bin*, το οποίο ουσιαστικά είναι το μέσο φάσμα των δειγμάτων του επάρματος T για το τρέχον *bin*. Τώρα, είμαστε σε θέση να εντοπίσουμε και να μετρήσουμε *alternans* (εάν υπάρχει). Επιπλέον, χρησιμοποιούμε τα μεγέθη, που ορίζονται στο θεωρητικό μέρος αυτής της διπλωματικής.

Αυτά περιλαμβάνουν:

Την αιχμή του *alternans* κάθε *bin*, που είναι η κορυφή στο συγκεντρωτικό φάσμα ισχύος που αντιστοιχεί σε 0.5 παλμούς/κύκλο. Αντί της αιχμής στο συγκεντρωτικό φάσμα ισχύος, χρησιμοποιούμε μερικές φορές περισσότερα δείγματα στην εκτίμηση του *alternans* (μέχρι και 3 δείγματα για ως και 256 παλμούς ανά σετ). Αυτά τα

δείγματα είναι η αιχμή και τα ένα ή δύο δείγματα πριν από αυτή. Σε αυτή την περίπτωση, θεωρούμε ως αιχμή **alternans** τη μέση τιμή αυτών των 2 ή 3 δειγμάτων.

Το παράθυρο θορύβου είναι ένα προκαθορισμένο παράθυρο που περιέχει 8 δείγματα από το σημείο 15/16 (πάμε προς τα πίσω πίσω) στο συγκεντρωτικό φάσμα. Για σεντ 128 παλμών το παράθυρο θορύβου περιέχει τα δείγματα 113-120 στην γραφική παράσταση του φάσματος.

Ο λόγος του **alternans** ορίζεται ως το πηλίκο $\frac{\text{αιχμήAlternans} - \mu_{\text{θορύβου}}}{\sigma_{\text{θορύβου}}}$ και το

υπολογίζουμε για κάθε bin. Εάν βγει αρνητικό το θέτουμε ίσο με μηδέν, δεδομένου ότι δεν έχει φυσική σημασία. Αυτό συμβαίνει, όπου το πλάτος του παραθύρου θορύβου είναι μεγαλύτερο από αυτό της αιχμής του **alternans**. (διάγραμμα 21)

Η τάση του **alternans** είναι ίση με $\sqrt{\text{αιχμήAlternans} - \mu_{\text{θορύβου}}}$ και είναι πάντα θετικός αριθμός. (διάγραμμα 22)

Τέλος, υπολογίζουμε άλλο ένα θετικό πάντα μέγεθος που πρόκειται να σχεδιάσουμε. Αυτό είναι η τάση θορύβου, η οποία ορίζεται από τον ακόλουθο τύπο:

Τάση θορύβου (μV) = τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του πλάτους του παραθύρου θορύβου. (διάγραμμα 23)

Έπειτα, σώζουμε τα προαναφερθέντα μεγέθη σε αρχεία, δεδομένου ότι μπορεί να τα χρειαστούμε στο μέλλον. Αυτά τα στατιστικά αρχεία της ανάλυσης είναι εξαιρετικά χρήσιμα για ασθενείς με **alternans**, δεδομένου ότι μπορούμε να σχεδιάσουμε τα παραπάνω μεγέθη για περαιτέρω επεξεργασία.

διάγραμμα 24 (ασθενής με **alternans**), διάγραμμα 25 (zoom)

5.19/

Παραγωγή
Γραφημάτων

Τώρα που όλη η ανάλυση για το σεντ των παλμών ολοκληρώθηκε, πρέπει να παραστήσουμε γραφικά τα αποτελέσματά της προκειμένου να εξετάσουμε εάν το πρόγραμμά μας, ανιχνεύει ή όχι **alternans**. Σε αυτό το βήμα, ένα παράθυρο αναδύεται που περιέχει τέσσερα διαγράμματα. Αυτά είναι (από πάνω αριστερά και δεξιόστροφα):

1. *Συγκεντρωτικό φάσμα ισχύος* - το συγκεντρωτικό φάσμα ισχύος του σεντ των παλμών (περιέχει τόσα φάσματα όσα ο αριθμός των bins)
2. *Διαγράμματα κινούμενου σεντ 128 παλμών* - περιέχει 5 διαγράμματα για τα μεγέθη που ορίστηκαν προηγούμενως (και κάποια άλλα):
 - Τάση του **Alternans**
 - Τάση θορύβου
 - Ο λόγος του **Alternans**
 - Το ποσοστό των κακών παλμών στο σεντ
 - Καρδιακός ρυθμός (που σκιάζεται κάτω από τη γραμμή, εάν ο λόγος του **alternans** είναι μεγαλύτερος από 3)

3. Συγκεντρωτικά φάσματα ισχύος ως προς τον χρόνο - μια τρισδιάστατη γραφική παράσταση που περιέχει το συγκεντρωτικό φάσμα ισχύος του κινούμενου σετ για όλα τα σετ παλμών στο 24ωρο *HKΓ*
4. Διάγραμμα των διάμεσων παλμών – περιέχει τις γραφικές παραστάσεις του περιττού και του άρτιου διάμεσων παλμών του τρέχοντος σετ των παλμών (επιπλέον, σκιάζεται κάτω από τη γραμμή, εάν ο λόγος του *alternans* είναι μεγαλύτερος από 3)

Όλα τα παραπάνω διαγράμματα ενημερώνονται κάθε φορά που ολοκληρώνεται το τρέξιμο του κύριου βρόχου του προγράμματός μας. Με άλλα λόγια, οι γραφικές παραστάσεις συμπληρώνονται όταν εντοπίζουμε ένα καλό σετ. Οδηγηθήκαμε στη λύση της ενημέρωσης των διαγραμμάτων ύστερα από κάθε σετ, και όχι στην αποθήκευση όλων των δεδομένων και την παραγωγή των συνολικών διαγραμμάτων στο τέλος, γιατί ο όγκος των δεδομένων θα ήταν τεράστιος και θα είχαμε να αντιμετωπίσουμε προβλήματα διαχείρισης μεγάλων αρχείων δεδομένων. Κατά συνέπεια, σχεδιάζοντας τα σε πραγματικό χρόνο, μπορεί να προσθέτει κάποια σημαντική καθυστέρηση στο πρόγραμμά μας, εντούτοις μας σώζει από άλλα προβλήματα. Τέλος, να σημειώσουμε ότι κάθε *bin* σχεδιάζεται με διαφορετικό χρώμα (διαγράμματα 26-28).

Το θέμα της ανάλυσης μπορεί να γίνει κατανοητό από τα παραπάνω σχήματα. Όσο υψηλότερη ανάλυση, τόσο πυκνότερες είναι οι γραφικές παραστάσεις μας και τόσο μικρότερο είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο ευδιάκριτων σημείων.

5.20/

Επόμενο σετ
παλμών (αν
υπάρχει)

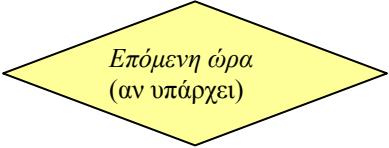
Τώρα που βγήκαμε επιτυχώς από τον κύριο βρόχο του προγράμματός μας, προχωράμε στην εκ νέου είσοδό μας σε αυτόν, για νέο σετ παλμών, όμως αυτή τη φορά. Φυσικά, αυτό γίνεται, μόνο εάν υπάρχουν αρκετοί παλμοί διαθέσιμοι σε αυτό το ωριαίο τμήμα του *HKΓ*.

5.21/

Ολίσθηση συγκεκριμένου
αριθμού παλμών (πάμε σε νέο
σετ)

Προκειμένου να σχηματίσουμε το επόμενο σετ παλμών πρέπει να ολισθήσουμε μερικούς παλμούς προς τα δεξιά. Αυτός ο αριθμός καθορίζεται στο σχετικό παράθυρο για τον καθορισμό των παραμέτρων του προγράμματος, του γραφικού περιβάλλοντος μας. Επιπλέον, αυτός είναι υπεύθυνος για τη μεγαλύτερη ή χαμηλότερη ανάλυση στην μελέτη μας. Εάν τον θέσουμε ίσο με το ένα, το οποίο μας παρέχει τη μέγιστη δυνατή ανάλυση, και υποθέσουμε ότι έχουμε μόνο καλά σετ (128 παλμών), θα επεξεργαστούμε τους παλμούς 1-128 στο πρώτο τρέξιμο, τους παλμούς 2-129 στο δεύτερο τρέξιμο, τους παλμούς 3-130 στο τρίτο και συνεχίζει ανάλογα. Εάν υπάρχουν αρκετοί παλμοί διαθέσιμοι, προχωράμε στην κατασκευή του νέου σετ

και εισερχόμαστε στον κύριο βρόχο εκ νεου. Εάν αυτό δεν ισχύει, φορτώνουμε το επόμενο ωριαίο τμήμα του *HKΓ*, σε περίπτωση που δεν είμαστε ήδη στο τελευταίο.

5.22/  Επόμενη ώρα
(αν υπάρχει)

Πριν από τη φόρτωση του επόμενου ωριαίου τμήματος του 24ωρου *HKΓ*, πρέπει να σώσουμε κάποιες πληροφορίες σχετικά με το τρέχον τμήμα. Αυτό γιατί, το μέρος του τρέχοντος τμήματος που δεν χρησιμοποιήθηκε (δεδομένου ότι δεν υπήρχαν αρκετοί παλμοί για να σχηματιστεί ολόκληρο σετ), πρέπει να ενσωματωθεί στο επόμενο ωριαίο τμήμα του *HKΓ* και να υποβληθεί σε επεξεργασία πριν από τα υπόλοιπα δεδομένα που περιέχονται σε αυτό. Επιπλέον, πρέπει να σώσουμε τον αριθμό του δείγματος του τελευταίου δείγματος (κανονικά είναι ένα φυσιολογικό τέλος επάρματος T) στα 128 και στα 512 Hz. Το τελευταίο γίνεται, γιατί η αρίθμηση των αριθμών των δειγμάτων αρχίζει από την αρχή όποτε φορτώνουμε ένα νέο ωριαίο τμήμα του *HKΓ*. Παρ' όλα αυτά, όλες οι μήτρες και οι γραφικές παραστάσεις περιέχουν τους αριθμούς των δειγμάτων του 24ωρου *HKΓ*.

5.23/  **ΤΕΛΟΣ!!!**

Εάν δεν υπάρχει κανένα ωριαίο τμήμα του *HKΓ* που να είναι πλέον διαθέσιμο, τότε έχουμε αισίως φθάσει στο τέλος του τρεξίματός μας. Τώρα όλες οι γραφικές παραστάσεις ολοκληρώνονται και μπορούμε να επιθεωρήσουμε και να αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα της ανάλυσής μας.

5.24/Παράθυρο ορισμού παραμέτρων προγράμματος

Το παράθυρο της εικόνας 24 περιέχει όλες τις παραμέτρους που σχετίζονται με την ανάλυσή μας και καθορίζονται κατάλληλα πριν από κάθε τρέξιμο. Οι τιμές που περιέχονται στην εικόνα 24 είναι αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην επεξεργασία των δεδομένων από εμάς ως τώρα. Συνήθως, καθορίζουμε τις τιμές των παραμέτρων πριν από τη φόρτωση ενός νέου σήματος *HKΓ*. Φυσικά, υπάρχουν πάντα προκαθορισμένες τιμές, σε περίπτωση που δεν θέλουμε να εισάγουμε τίποτα καινούργιο.

5.25/Επεξεργασία δεδομένων από ασθενής με βηματοδότη

Αυτό είναι μια πολύ ενδιαφέρουσα επιλογή που μας προσφέρει το πρόγραμμά μας. Μπορεί να επεξεργαστεί και να ερευνησει για **TWA** σε *paced* δεδομένα. Αυτά τα δεδομένα έχουν συνήθως μια αιχμή κάπου στο έπαρμα T του κάθε παλμού. Για αυτό τον λόγο, πρέπει να την αφαιρέσουμε πριν από τον υπολογισμό του *alternans*. Έτσι, έχουμε αναπτύξει μια ρουτίνα, με την οποία χειροκίνητα αφαιρούμε αυτήν την αιχμή. Μόλις την αφαιρέσουμε, προχωράμε στη στατιστική ανάλυση. Εντούτοις, πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί, δεδομένου ότι έχουμε αφαιρέσει μερικά από τα δείγματα του επάρματος T. Συνεπώς, μερικά *bins* μπορεί να έχουν διαφορετικό πλάτος από το κανονικό. Π.χ. εάν έχουμε έπαρμα T 36 δειγμάτων, τρία *bins*, *paced*

δεδομένα και η αιχμή βρίσκεται στο τελευταίο *bin*, αντί της ύπαρξης τριών *bins* πλάτους 12 δειγμάτων, θα έχουμε δύο των 12 δειγμάτων και ένα τρίτο, το οποίο έχει πλάτος 9 δείγματα.

Στην εικόνα 25 απεικονίζεται το παράθυρο που αναδύεται για την αφαίρεση της αιχμής, το οποίο εξαφανίζεται μετά το τέλος της διαδικασίας.

5.26/Κατάλογος λίστας συναρτήσεων Matlab

Προκειμένου να υπολογίσουμε επιτυχώς και με ακρίβεια το *alternans* του επάρματος T, έχουμε αναπτύξει 40 ρουτίνες Matlab. Ένας πλήρης αλφαβητικός κατάλογός τους, μαζί με τα ορίσματά τους υπάρχει στο αγγλικό τμήμα της διπλωματικής (πίνακας 6). Τέλος, υπάρχει και πίνακας με την περιγραφή της λειτουργίας κάθε συνάρτησης (πίνακας 7).

References

- [1] Wikipedia, the free encyclopedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Heart>
- [2] Wikipedia, the free encyclopedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Ecg>
- [3] P. Kligfield et al, Standardization and Interpretation of the ECG, Part I, AHA/ACC/HRS SCIENTIFIC STATEMENT, Heart Rhythm, 4:394–412, 2007
- [4] A. Armondas, G. Tomaselli, H. Esperer, Pathophysiological Basis and Clinical Application of T-Wave Alternans, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 40, No. 2, 2002:207–17, 2002
- [5] A. Armondas, S. Hohnloser, T. Ikeda, R. J. Cohen, Can microvolt T-wave alternans testing reduce unnecessary defibrillator implantation?, Nature Clinical, Practice, Vol. 2 No. 10, October 2005
- [6] A. Armondas, C. Albert, R. J. Cohen, T. Mela, and the TOVA Investigators, Utility of Implantable Cardioverter Defibrillator Electrograms to Estimate Repolarization Alternans Preceding a Tachyarrhythmic Event, Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Vol. 15, No. 4, April 2004
- [7] D. Bloomfield, S. Hohnloser, R. J. Cohen, Interpretation and Classification of Microvolt T Wave Alternans Tests, Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Vol. 13, No. 5, May 2002
- [8] T. Klingenhoben, M. Zabel, R. D'Agostino, R. J. Cohen, S. Hohnloser, Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure, The Lancet, Vol 356, August 19, 2000
- [9] J. Smith, E. Clancy, C. Valeri, J. Ruskin and R. J. Cohen, Electrical alternans and cardiac electrical instability, Circulation, 77;110-121, 1988
- [10] J. Pan and W. J. Tompkins, A real-time QRS detection algorithm. IEEE Trans. Biomed. Eng., BME-32 (3): 230-236, 1985
- [11] Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, Heart Rate Variability - Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use, Circulation, 93:1043-1065, 1996
- [12] A. V. Oppenheim, R. W. Schaffer, J. R. Buck, Discrete-Time Signal Processing, Prentice Hall; 2nd edition (February 15, 1999)
- [13] MATLAB, The MathWorks, Inc.
- [14] PhysioNet, MIT Room E25-505A, 77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA, 02139 USA