

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

Институт по биофизика и биомедицинско инженерство

Секция „Обработка и анализ на биомедицински сигнали и данни“

Д-р Искрен Гарвански

**Предикция на свободен от пристъпи период при пациенти с
аблация по повод пароксизмално и персистиращо предсърдно
мъждене чрез предпроцедурни данни за предсърдната
сърдечна активност и клинични показатели**

Автореферат

на дисертационен труд за добиване на ОНС „Доктор“

Научни ръководители:

проф. Михаил Матвеев, д.м.

проф. д-р Яна Симова, д.м.

София, 2022 г.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на секционния съвет на секция „Обработка и анализ на биомедицински сигнали и данни“ в Института по биофизика и биомедицинско инженерство (ИБФБМИ) към БАН в разширен състав с водещи специалисти кардиолози и инвазивни електрофизиолози, състояло се на 14 януари 2022 г. и завършило с положително решение за готовност за защита.

Научното жури е определено от Научния съвет на ИБФБМИ (Протокол № 2 от 25.01.2022 г.) и със заповед на Директора на Института - № 62/2022 г.

Всички изследвания са извършени в Отделението по електрофизиология и кардиостимулация на Аджибадем Сити Клиник – университетски сърдечно-съдов център и в секция „Обработка и анализ на биомедицински сигнали и данни“ в Института по биофизика и биомедицинско инженерство към БАН.

Официалната защита ще се състои на2022 г. от ч. в заседателната зала на ИБФБМИ, ул. „Академик Георги Бончев“, бл. 105. Материалите по защитата се намират в канцеларията на ИБФБМИ и са публикувани на Интернет страницата на Института.

Дисертационният труд се състои от 115 стр., 9 таблици, 18 фигури, 2 приложения с 39 илюстрации и съдържание. Списъкът на цитираната литература съдържа 91 заглавия.

Рецензенти:

1.

2.

Автор: д-р Искрен Стефанов Гарвански

Заглавие: „Предикция на свободен от пристъпи период при пациенти с аблация по повод пароксизмално и персистиращо предсърдно мъждене чрез предпроцедурни данни за предсърдната сърдечна активност и клинични показатели“

Тираж: 20

Издателство: Маниа Принт

Забележка: В автореферата е запазена номерацията на отделните раздели. Номерацията на източниците, таблиците и фигурите е идентична с тези в дисертационния труд.

Съдържание	Стр.
Списък на използваните съкращения	4
Въведение	5
I.3. Изводи от обзора на публикувани източници	6
II. Цел и задачи на изследването	8
III. Материал и методи на изследване	10
III.1. Пациентен колектив	10
III.2. Обработка на ЕКГ сигналите за спектрален анализ на f-вълните	10
III.3. Използвани статистически методи. Класификация на пациентите с и без рецидив на ПМ след КА по данни от предпроцедурния период	14
IV. Резултати	15
IV.1. Данни за пациентния колектив от предпроцедурния период и данни за настъпилите рецидиви	15
IV.2. Процедурни характеристики	18
IV.3. Адаптирана програмно-апаратна система за отвеждане, обработка, анализ и съхраняване на електрокардиографски сигнали	23
IV.4. Амплитудно-честотен анализ на f-вълните в изследваните групи	26
IV.5. Избор на показатели за класификация на групите пациенти с рецидиви на ПМ и без такива в следоперативния период	36
IV.6. Хипотеза за възможен синтез на модел за предикция на постпроцедурни рецидиви на ПМ след катетерна аблация поданни от предпроцедурния период	39
V. Обсъждане на резултатите. Приноси.	41

Списък на използваните съкращения:

ДА- дискриминантен анализ
ДП- дясно предсърдие
ЕКГ- електрокардиограма
ИПВ- изолация на пулмонални вени
КА- катетърна аблация
КС- компютърна система
КТ- компютърна томография
ЛКФИ- левокамерна фракция на изтласкване.
ЛП- ляво предсърдие
ПВ- пулмонална вена
ПК- персонален компютър
ПМ- предсърдно мъждене
ПТ- предсърдно трептене
РР- ранен рецидив
РФ- радиофреквентна
РФА- радиофреквентна аблация
СДА- стъпковият дискриминантен анализ
АСТ- активирано време на кръвосъсирване
СFAE- комплексни фракционирани предсърдни електрограми.
CS- коронарен синус
HF- сърдечна недостатъчност
HFrEF- сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване
HFmrEF- сърдечна недостатъчност с умерено редуцирана фракция на изтласкване
HR- сърдечна честота
LAO- лява коса проекция
LAVi- индексирани обем на ляво предсърдие
LV-EF- левокамерна фракция на изтласкване
PVI- изолация на белодробни вени
RAO- дясна коса проекция
TIA- Транзиторна исхемична атака

Въведение.

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата аритмия в клиничната практика, като по литературни данни през 2010 г. в света е имало над 30 милиона души с диагностицирано предсърдно мъждене. Предсърдното мъждене е и заболяване с огромна социална значимост, тъй като се очаква броят на пациентите да се удвои до 2060 г.- процес, дължащ се на увеличаващата се продължителност на живота и достъпа до по-технологични методи за диагностика. Макар и без непосредствен риск за живота на пациента предсърдното мъждене е аритмия, водеща до повишен риск от емболични инциденти и исхемичен мозъчен инсулт. От друга страна ПМ е предиктор за повишена обща смъртност и е една от причините за изява на сърдечна недостатъчност, влошено качество на живот, когнитивна дисфункция и депресия. Огромното социално значение на тази аритмия е причина през последните 30 години да се работи усилено за намиране на способности за лечението ѝ, които да дават по-добри резултати от широко прилаганото медикаментозно лечение за контрол на ритъма при пациенти с пароксизмално или персистиращо ПМ. Към сегашния момент катетърната аблация (КА) се прилага с висок клас индикации за подобряване на симптоматиката в случаите на пароксизмално ПМ при симптомни пациенти, при които антиаритмичната терапия е неефективна. Според съвременните препоръки КА може да се има предвид дори и като първи избор при някои пациенти със симптомни епизоди на пароксизмално ПМ. КА също може да се има предвид и при пациенти с персистиращо и дълготрайно персистиращо ПМ с цел подобряване на симптоматиката предвид ползите, съотнесени към по-високата честота на рецидиви, както и рисковете от процедурата и предпочитанията на пациента. Предимството на КА е доказано в големи рандомизирани проучвания, които отдават предимство на катетърната аблация спрямо антиаритмичната терапия. Въпреки сериозното развитие на технологиите за аблация и значителния напредък в разбирането ни за механизмите на аритмията, честотата на рецидиви на ПМ след процедурата остава относително висок.

В предлаганото изследване акцентът пада върху опит за предикция на свободен от пристъпи период при пациенти с аблация по повод пароксизмално и персистиращо предсърдно мъждене чрез предпроцедурни данни за предсърдната сърдечна активност и клинични показатели.

1. Обзор на публикуваните източници по темата на дисертационния труд.

Изводи.

1. По-голямо преобладаване на ПМ се наблюдава при по-възрастни хора и при пациенти с придружаващи заболявания, като артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, коронарна артериална болест, клапна болест на сърцето, затлъстяване, захарен диабет или хронична бъбречна болест.

2. Въпросът дали съвременната терапия за контрол на ритъма, включваща катетърна аблация, комбинирана терапия и ранно лечение, води до намаляване на големите сърдечно-съдови събития, получи своя отговор с резултатите от проучването EAST-AFNET. В проучването са проследени 2789 пациента за среден период от 5.1 години, като се показва, че раният ритъмен контрол (медикаментозен или чрез КА) статистически значимо намалява рискът от значими сърдечно-съдови събития, спрямо стандартния протокол на лечение. От проучването CABANA следва, че стратегията на катетърната аблация в сравнение с медицинската терапия не намалява значително първичната крайна точка на смъртта, инвалидизиращ инсулт, сериозно кървене или сърдечен арест. **Въпреки това, сумарният ефект от лечението с катетърната аблация сочи по-нисък брой на настъпилите събития. Катетърната аблация при предсърдно мъждене е ефективна терапевтична опция при пациенти със симптоматично предсърдно мъждене.**

3. Един от най-важните проблеми в аритмологията е прогнозиране удържането на синусовия ритъм след аблация. Правилната прогноза определя по-нататъшната тактика на лечение при болните с ПМ, т.е. има значение за качеството и продължителността на живота на пациента. Въпреки нарастващите познания в сферата на катетърната аблация, идентификацията на предиктори за рецидив на ПМ след катетърна аблация е основна цел за подобряване на дългосрочният ефект от процедурата. Установяването на важните предиктори за рецидив на предсърдно мъждене след аблация **би прогнозирало резултатите от прилагането на тази процедура.** Предсърдното мъждене като състояние включва различни клинични подтипове и успеваемостта на процедурата е силно повлияна от характеристиките на пациента. Идентифицирането на предикторите за поддържане на синусов ритъм след катетърна аблация е от голямо значение, тъй като би помогнало за селекцията на подходящи пациенти.

4. Първоначалната постпроцедурна успеваемост на изолацията на пулмонални вени при предсърдно мъждане е висока, но продължителната ефикасност на процедурата остава предизвикателство, като по този повод намирането на предиктори за успеваемост от процедурата е от голямо значение. Успеваемостта на процедурата варира между 60-80% при пациентите с пароксизмално предсърдно мъждане и между 50-60% при пациентите с персистиращо предсърдно мъждане, като успеваемостта се повишава при повече от една процедура.

5. Ранният рецидив след катетърна аблация на ПМ е доста често срещан: той се наблюдава най-често след процедурата и намалява през следващите дни. Въпреки че честотата на РР е значителна, широко е признато, че при продължително наблюдение голяма част от тези пациенти са без значителни предсърдни аритмии. От друга страна, появата на късен рецидив е по-честа при пациенти с ранен рецидив в сравнение с пациентите без такъв. Установена е по-ниска честота на късен рецидив при пациенти, които са имали много ранен рецидив след аблация, докато пациентите, които са имали рецидив след първите 48 часа, са имали по-висок процент на рецидив след 6 месеца. Много ранният рецидив е свързан с по-добър краен резултат в сравнение с рецидив в рамките на един месец. Тези резултати подкрепят важността от предикция на ранните рецидиви след аблацията още в предпроцедурния период въз основа на достоверни предиктори.

6. Данните показват, че клиничният тип на предсърдното мъждане, женски пол и ранен рецидив по време на болничния престой, съпътстващи заболявания като нарушена бъбречна и сърдечна функция са силни предиктори за рецидиви на ПМ. Диаметърът на лявото предсърдие, размерът на дясно предсърдие, индексираният обем на дясно предсърдие, фракция на изтласкване на лявата камера и диастолна дисфункция имат значителна предпроцедурна прогностична стойност. При анализ на данните, докладвани в значителен брой публикации, касаещи предиктори за рецидив на ПМ след РФ аблация, като значими предпроцедурни характеристики на пациента са посочени: тип ПМ, продължителност на ПМ, левопредсърден диаметър, фракция на изтласкване на лявата камера, пол, възраст, наличие на структурно сърдечно заболяване и наличие на хипертония. Техният мета-анализ показва, че **никой от тези клинични параметри не е в състояние да предскаже рецидиви на аритмия с висока достоверност**. Единственият клиничен параметър, който демонстрира потенциална

връзка с рецидив на ПМ, е типът ПМ. Възможното обяснение за тези резултати са използваните за този мета-анализ проучвания върху РФ аблацията на ПМ, които са изключително разнородни по отношение на подбора на пациентите, характеристиките на пациентите, проследяването, вариацията в повечето клинични променливи и процедурни характеристики. Хипертонията, уголемяването на лявото предсърдие и дълготрайното персистиращо предсърдно мъждене са възможни предиктори за ранен рецидив на ПМ след аблация. Затлъстяването, метаболитният синдром и ранният рецидив са независими предиктори за рецидив на ПМ. Клапното сърдечно заболяване и неischemичната кардиомиопатия са предиктори за много късен рецидив. По-големият общ обем на пулмоналните вени и остиалната площ на пулмоналните вени при пациенти с ПМ са свързани с рецидив на предсърдно мъждене след радиочестотна катетърна аблация.

Следва специално да се отбележи, че в резултат на прегледа на публикуваните резултати относно откриване на достоверни предиктори за рецидив на ПМ, се открояват и някои противоречиви твърдения.

7. ЕКГ характеристиките също са анализирани и свързани с рецидиви на ПМ. Електрокардиографската находка при предсърдно мъждене се характеризира с наличието на малки фибрилационни вълни, наречени f-вълни. Именно f-вълните отразяват предсърдната активност, пораждаща предсърдното мъждене. Множество параметри на f-вълните са описани, като вероятен предиктор на рецидив на предсърдно мъждене. Нискоамплитудните f-вълни в отвеждания aVF и V1 например, са показали, че са свързани с късен рецидив на ПМ след аблация. На повърхностното ЕКГ амплитудата на f-вълните зависи от величината на основното напрежение, което е свързано с големината на оставащия жизнеспособен предсърден миокард, следователно субстрата за аритмия. От друга страна в няколко от публикациите е направено сравнение между доминантната честота на f-вълните на повърхностното ЕКГ и връзката им в интракардиалните сигнали, като в съответните публикации пациентският брой е сравнително малък, резултатите са разнозначни и електрокардиографските критерии сами по себе си не осигуряват статистически значима разлика за определяне на вероятността за рецидив. Основно ограничение на голяма част от проучванията е необходимостта от ръчен анализ и измерване на параметрите на f-вълните, което прави резултатите трудно репродуцируеми между различни изследователи. **Тези особености, както и важноста на**

електрокардиографския анализ при пациенти с ПМ определят необходимостта от по-детайлно проучване на прогностичната стойност на морфологичните особености на f-вълните при пациенти с ПМ в предпроцедурния период – амплитуда и честота, както и тяхната връзка с клинични и анамнестични пациентски показатели. Това би могло да създаде комплексен оценъчен метод за риска от рецидив на ПМ след КА.

8. Цел и задачи на изследването.

Въз основа на извършения обзор на публикуваните изследвания направените изводи формулирахме **цел и задачи на изследването**:

Цел: Да се определят и оценят предиктори на повторни пароксизми на ПМ по данни от предпроцедурния период сред персоналните показатели, анамнеза, съпровождащи заболявания, ултразвуково изследване и морфологичните компоненти на f-вълните – спектралните амплитуди и честоти.

Задачи:

А. Да се формира база данни от пациенти с ПМ, със и без повторни пароксизми в 12-месечен период след процедура с катетърна аблация, включваща данни от персонални показатели, анамнеза, съпровождащи заболявания, ултразвуково изследване от предпроцедурния период и настъпили/ненастъпили рецидиви съответно до 3-ия, 6-ия и 12-ия месец след процедурата.

Б. Да се адаптира за нуждите на изследването и използва апаратно-програмна система за:

1. Отвеждане, съхраняване и визуализация на стандартни ЕКГ отвеждания при пациенти с ПМ и създаване на база данни от записи в предоперативния период;
2. Детекция на QRS комплекси в записите с цел екстракция от записа на усреднен комплекс и получаване на максимално адекватен амплитудно-честотен спектър на f-вълните в предоперативния период. Детекция на Q, J, T-end точки за начало и край на QRS и край на T-вълната върху осреднения комплекс и нулиране на осреднения комплекс на всяко отвеждане по време на нискоамплитуден участък от TQ-интервала,

3. Получаване, съхраняване и визуализация на регистрациите от ЕКГ сигнали след нулиране на осреднения комплекс на всяко отвеждане и избор на отвеждане за получаване на амплитудно-честотен спектър на f-вълните;
4. Получаване на амплитудно-честотен спектър на f-вълните, съхраняване и измерване на компонентите на спектъра.
5. Формиране на база данни за съхраняване на компонентите на спектъра на f-вълните.

В. Въз основа на показателите в двете бази данни – пациентната и спектралната, чрез многомерен оптимизационен статистически метод:

1. да се определи констелация от най-информативни предпроцедурни показатели с висока предсказваща способност за настъпване/ненастъпване на пароксизми в наблюдаваните постоперативни периоди. Да се сравнят получените резултати със сходни от чужди проучвания;

2. да се предложи прогностична оценъчна **хипотеза** за определяне на риска от рецидив на ПМ в следпроцедурния период по данни от предпроцедурния.

III. Материал и методи на изследване.

III.1. Пациентен колектив.

В проследяването бяха включени общо 39 пациента, от които 30 мъже (76,9%) и 9 жени (23,1%). Средната възраст на участниците бе 61 години ($\pm 6,94$), като най-младият участник бе на 48, а най-възрастния на 74 годишна възраст. Средения индекс на телесна маса в изследваната популация бе 29.9 ($\pm 4,88$). Най-честата клинична форма на предсърдното мъждане при пациентите бе пароксизмалното - при 24 пациента (61,5%), 10 пациента бяха с персистиращо предсърдно мъждане (25,6%), а при 5 процедурата се проведе на фона на дълготрайно персистиращо предсърдно мъждане (12,8%). Средния CHADS VASc score в изследваната група бе 2 ($\pm 1,36$). При 33-ма (84,6%) от пациентите се установи съпътстваща артериална хипертония, 8 (20,5%) пациента са със съпътстващ захарен диабет, а 4-ма (10,25%) пациенти бяха с диагностицирана сърдечна недостатъчност към момента на започване на проследяването. 6-ма (15,4%) пациенти бяха с известна исхемична болест на сърцето, като при 1 (2,56%) пациент бе проведена байпас хирургия в миналото. От групата пациенти 1 (2,56%) бе с анамнеза за преживян ревматизъм, а 2-ма (5,12%) с умерена митрална инсуфициенция.

III.2. Обработка на ЕКГ сигналите за спектрален анализ на *f*-вълните.

Този раздел представя последователността от действия за построяване на амплитудно-честотен спектър на ЕКГ записи, направени преди аблация на пациенти с ПМ. Процедурите са разработени в среда на Matlab 2016 (Mathworks Inc.).

1. Четене на сигнали от базата данни, които са регистрирани в 16-канален формат, с честота на дискретизация 2 KHz и амплитудна резолюция 0.047684 μ V (24-bit аналогово-цифрово преобразуване с динамичен диапазон 800 mV);

2. Предварителна обработка на ЕКГ сигналите, която включва:

2.1. Изчисляване на отвежданията на стандартна 12-канална ЕКГ от базовите 8: {I, II, III=II-I, avR=-(I+II)/2, avL=I-II/2, avF=II-I/2, V1, V2, V3, V4, V5, V6}.

2.2. Намаляване на честотата на дискретизация от 2000 Hz на 500 Hz, чрез вземане на 1 от всеки 4 последователни точки.

2.3. Избор на репрезентативен сегмент за анализ с продължителност 60 s, в участък от записа с нисък шум. Прилага се визуална оценка на целия запис, като избраният сегмент включва участък, в който няма загуба на сигнал или сатурация в някой от каналите, липсват големи динамични промени на амплитудите поради двигателни артефакти или дрейф на нулевата линия. Този предварителен избор се прави с цел осигуряване на входен сигнал, който би минимализирал паразитни компоненти в спектъра от външни източници, несвързани със сърдечната активност.

2.4. Избор на репрезентативно отвеждане, прилагайки критерий за висока амплитуда на видимите предсърдни вълни.

2.5. Премахване на постоянното (DC) отместване на целия ЕКГ сигнал чрез линейно изваждане на амплитудата на точка от изоелектричната линия, изчислена за всяко отвеждане в началото на записа.

2.6. Филтрация на ЕКГ сигналите:

2.7. Филтриране на мрежовото смущение (50Hz), чрез усредняващ филтър (moving averaging) (усреднява 10 точки, обхващащи един период на мрежовото смущение при честота на дискретизация 500 Hz).

2.8. Нискочестотен Butterworth филтър от 1-ви ред с честота на среза 150 Hz, който е избран съгласно приетата конвенция за горната гранична честота при анализ на диагностична ЕКГ [International Electrotechnical Commission (IEC) Standard].

2.9. *За QRS детектора:* Високочестотен Butterworth филтър от 1-ви ред с честота на среза 2 Hz, който е избран с висока гранична честота, възприета в мониторните ЕКГ системи, работещи в условия на силен дрейф. Подобен филтър осигурява по-висока шумоустойчивост на QRS детектора.

2.10. *За честотен анализ:* Високочестотен Butterworth филтър от 1-ви ред с честота на среза 0.1 Hz, за да не филтрира нискочестотни компоненти, които са обект на анализ в настоящата разработка.

3. QRS детекция, приложена върху избраното репрезентативно отвеждане.

3.1. QRS детекторът е разработен за системи, работещи в реално време, където амплитудите на регистрираните последователни дискрети на ЕКГ сигнала се сравняват с три прага, изчислени въз основа на максимална положителна амплитуда, максимална отрицателна амплитуда и максимален наклон в рамките на предходен RR-интервал. Праговете по амплитуда и наклон са динамични, като те нелинейно намаляват с определен коефициент на адаптация от максимално до минимално ниво, следвайки вероятността, с която се очаква настъпването на нов QRS комплекс. Принципът за динамична промяна на праговете и критериите за QRS детекция е с доказана висока сензитивност и точност на положителното предсказване на QRS детектора (около 99.6%), тестван върху публични бази данни (AHA, MIT-BIH Arrhythmia, European ST-T).

3.2. QRS детекторът взема решение за локализация на точка от QRS комплекса с най-високата (по абсолютна стойност) амплитуда (наречена по-надолу Rpeak). Максималната амплитуда се счита за индикативен репер, който осигурява синхронна регистрация на последователни QRS комплекси в една и съща зона от комплекса (по едно и също време в рамките на един сърдечен цикъл). Целта на този подход е да избегне флукутация на R-R интервалите в резултат на несинхронна детекция в различни зони от QRS комплекса (фазово отместване).

4. Синтезиране и измерване на вълни в синхронно усреднен комплекс:

4.1. Изчисляване на средна сърдечна честота (HR), отразяваща средния RR-интервал в рамките на анализирания репрезентативен сегмент:

$HR = 60 * F_s / \text{mean}(RR(i))$, където:

$i=1,2,\dots,N-1$, при N = брой RR-интервали;

$RR(i) = R_{\text{peak}}(i+1) - R_{\text{peak}}(i)$ е стойността на i -тия RR-интервал;

$F_s=500$ Hz е честотата на дискретизация.

4.2. Отделяне на прозорци около всеки регистриран QRS комплекс с ширина $\text{BeatWindow} = [\text{Rpeak}-150\text{ms}; \text{Rpeak}+\text{minRR}]$, където Rpeak е точката на регистриран връх на QRS комплекс, minRR е минималният RR-интервал, регистриран в рамките на анализирания репрезентативен сегмент. Прозорците са синхронни за всички отвеждания, използвайки за репер Rpeak върху репрезентативното отвеждане.

4.3. Усредняване на всички прозорци в рамките на анализирания репрезентативен сегмент и изчисляване на синхронно усреднен комплекс за всяко отвеждане:

$$\text{AverageBeat} = \text{sum}(\text{BeatWindow})/N$$

4.4. Детекция на Q, J точки за начало и край на QRS върху осреднения комплекс на всяко отвеждане по метод, който се отличава с висока точност.

4.5. Детекция на Q, J, T-end точки за начало и край на QRS и край на T-вълната върху осреднения комплекс на всяко отвеждане.

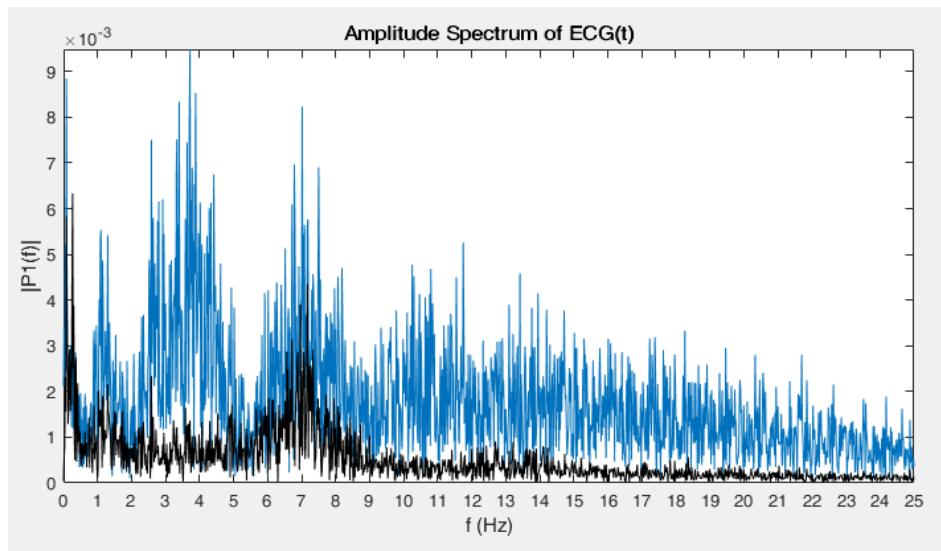
4.6. Нулиране на осреднения комплекс на всяко отвеждане по време на нискоамплитуден участък от TQ-интервала. Целта е да не се осреднява сигнал по време на изоелектричната линия, репрезентативен за предсърдната активност.

5. Синтезиране на ЕКГ сигнал за честотен анализ:

5.1. Потискане на T-вълната във входния ЕКГ сигнал чрез изваждане на осреднения комплекс AverageBeat (в участъка след J-точката) от всеки регистриран QRS комплекс. Синхронизацията между AverageBeat и QRS комплексите следва концепцията за подравняване по Rpeak на репрезентативното отвеждане. Изваждането на AverageBeat от входния сигнал се прави поотделно за всяко отвеждане.

5.2. Потискане на QRS-комплекса във входния ЕКГ сигнал чрез линейна интерполация на амплитудите между началото и края на всеки регистриран QRS комплекс. За начало и край на всеки регистриран QRS комплекс се използват времената, измерени за точките Q и J върху осреднения комплекс. Процедурата се прилага независимо с измерванията на Q и J за всяко отвеждане.

5.3. Честотен анализ чрез Фурие трансформация на ЕКГ сигнала след потискане на T-вълната и QRS-комплекса. Приложена е библиотечната функция $\text{fft}(\text{ECG})$ в Матлаб, на която са подадени всички точки на входния сигнал. Анализирани са амплитудно-честотният спектър.



Фигура 6. Пример за амплитудно-честотен спектър на ЕКГ сигнал преди (син) и след (черен) прилагане на метода за потискане на T-вълната и QRS-комплекса.

Ние използваме илюстрации от вида на фиг. 6 по-нататък в раздела „Резултати“ с цел да илюстрираме съотношението между двата спектъра – този на оригиналния ЕКГ сигнал и на сигнала, който практически съдържа амплитудно-честотните характеристики на f-вълните. Избраният честотен диапазон до 25 Hz ни позволява да контролираме премахването на високочестотни компоненти от оригиналния сигнал (мрежови, мускулни) чрез приложения усредняващ филтър (описаният по-горе в т. 2.7 moving averaging - усреднява 10 точки, обхващащи един период на мрежовото смущение при честота на дискретизация 500 Hz). Този филтър има нула при 50 Hz, като стръмността на честотната му характеристика при 25 Hz потиска не по-малко от 30% от смущението. По този начин сме сигурни и че в сигнала ще липсват големи динамични промени на амплитудите поради двигателни артефакти. Същевременно с такава илюстрация проследяваме диапазона на спектъра на f-вълните, за който е известно, че се намира в значително по-нискочестотна област от 25 Hz.

III.3. Използвани статистически методи. Класификация на пациентите с и без рецидив на ПМ след КА по данни от предпроцедурния период. Стъпков линеен дискриминантен анализ.

В изследването са използвани статистически оценки за показатели от дескриптивната статистика – центрове на разпределение, вариационни показатели, хистограми.

За сравнение на две извадки от стойности на променливи използвахме непараметричния U-тест на Ман-Уитни, тъй като той се прилага, когато извадките имат **неголям и различен брой данни и не следват нормално разпределение**. В нашето изследване качествена променлива при сравнението е наличието/липсата на рецидив от ПМ след аблацията; количествените променливи са стойностите на морфологичните халактеристики на f-вълните (спектрална амплитуда и честота) и данни от включени клинични предпроцедурни показатели за пациентите.

Дискриминантният анализ (ДА) (107, 108) е статистически метод, предназначен за изучаване на различията между две или повече групи обекти с използване на данни за разнообразието на няколко признака, отличаващи тези обекти един от друг. Типична за дискриминантния анализа задача е определянето на онези признаци, които най-добре дискриминират обектите, отнасящи се към различните групи. Дискриминантният анализ на две групи е известен като линеен дискриминантен анализ на Фишер.

Ние използвахме ДА за създаване на модел, позволяващ максимално пълно разграничаване на двете съвкупности данни, обхващащи пациентите с и без рецидиви на ПМ след аблацията .

Причините да използваме ДА бяха:

- *да определим въз основа на наличните данни констелация от показатели, които са информативни за правилна класификация на пациентите в двете групи;*
- *да установим участието на морфологичните показатели на f-вълните в тази констелация, както и тяхната тежест сред останалите показатели в констелацията.*

IV. Резултати

IV.1. Данни за пациентния колектив от предпроцедурния период и данни за настъпилите рецидиви.

В табл. 2. са включени данните от предпроцедурния период сред персоналните показатели, анамнеза, съпровождащи заболявания, ултразвуково изследване, както и данни за настъпили рецидиви от ПМ до 3-ия, 6-ия и 12-ия месец постпроцедурно.

Табл. 2. Данни за пациентите, включени в изследването.

No	1: male / 2: female	date of procedure	procedure	Age	height	weight	BMI	Hx of AF [yrs]	hypertension (1/0)	diabetes	Stroke /TIA	heart failure	coronary heart disease	cha-ds-vasc score	Other cardiac disease	echo LA diameter	Echo LV-EF	Current AADS (class)	AF at 3 months	AF at 6 months	AF at 12 months
1	1	11.4.2018 г.	PVI+CS+MI	54	190	120	33	3	0	0	0	0	0	0	0	47	42	III	0	0	0
2	1	23.5.2018 г.	PVI	67	190	110	30	1	1	0	0	0	0	2	0	43	54	III	1	1	1
3	1	11.7.2018 г.	PVI+MI+post+inf	44	190	124	34	5	1	0	0	0	0	1	moderate MI	42	51	III	0	0	0
4	1	08.8.2018 г.	PVI+roofline+RA	67				1	1	1	1	0	0	5	0	60	56	III	0	0	0
5	1	23.10.2018 г.	PVI	67	176	86	28	3	1	1		1	1	5	ICM; VT; ICD	49	33	III	0	0	0
6	1	27.9.2018 г.	Roofline+RPV anterior+inf	57	176	110	35	11	1	0	0	0	0	1	moderate MI	44	65	III	1	n/a	n/a
7	1	10.10.2018 г.	PVI	57	183	97	29	25	1	0	0	0	0	1		40	70	III	0	0	0
8	1	16.10.2018 г.	PVI	58	170	90	31	2	1	1	0	0	0	2	ASD II type	50	61	III	0	1	1
9	1	08.3.2019 г.	PVI+CTI	61	176	107	35	2	1	0	0	0	0	1		44	55	IC	0	0	0
10	1	29.1.2019 г.	PVI+CS	58	186	90	26	1	1	0	0	0	0	1		47	70	IC	1	1	1
11	2	29.1.2019 г.	PVI	60	160	85	33	8	1	0	0	0	0	2		38	52	III	0	0	0
12	1	11.2.2019 г.	PVI	48	185	90	26	2	0	0	0	0	0	0		42	59	III	0	n/a	0
13	1	19.2.2019 г.	roofline+mitral isthmus	66	176	90	29	9	1	1	1	0	0	5		47	68	III	0	0	0
14	1	26.2.2019 г.	pvi+roofline	66	170	93	32	4	1	0	0	0	0	2		43	67	III	0	0	0
15	1	26.2.2019 г.	PVI+mitral isthmus+posterior	58	177	137	44	12	1	1	0	0	0	2		56	62	III	0	1	0
16	1	11.3.2019 г.	PVI+CS+CFAE	68	178	78	25	1	1	0	0	0	0	2		45	55	III	0	n/a	n/a
17	1	02.4.2019 г.	PVI	72	183	100	30	2	1	0	0	0	1	3		43	63	III	0	0	

18	1	09.4.20 19 r.	PVI+ postinf	54	180	120	37	3	1	0	0	0	0	1		60	54	III	0	0	0
19	2	23.4.20 19 r.	PVI	63	164	97	36	5	1	1	0	0	0	3		40	61	III	1	1	1
20	2	19.9.20 19 r.	PVI	58	163	63	24	2	1	0	0	0	0	2		45	61	III	0	0	0
21	1	03.10.2 019 r.	PVI	71	173	84	28	1	1	0	1	1	0	4	moderat e MI	54	54	iC	1	1	1
22	1	19.10.2 019 r.	PVI+CS+CFAE	53	179	71	22	6	0	0	0	0	0	0		45	62	III	1	1	1
23	1	19.10.2 019 r.	PVI	64					1	0	0	1	0	2	AVR/MV R	38	53	III	0	0	
24	2	21.10.2 019 r.	PVI	70	172	75	25	1	0	0	0	0	0	2		40	50	III	0	0	
25	2	29.11.2 019 r.	PVI	58	170	80	28	1	1	0	0	0	0	2		40	65	III	1	1	1
26	1	30.11.2 019 r.	PVI	53	180	82	25	1	0	0	1	0	0	2		35	55	III	0	0	1
27	1	30.11.2 019 r.	PVI	65	173	100	33	2	1	0	0	1	1	4		50	38	III	0	1	
28	1	02.12.2 019 r.	PVI	64	175	112	37	10	1	0	0	0	0	1		48	65	III	0	0	0
29	2	02.12.2 019 r.	PVI	66	171	88	30	15	1	0	0	0	0	3		45	68	III	0	1	1
30	1	06.12.2 019 r.	PVI	51	180	90	28	1	1	0	0	0	0	1		43	50	III	0	0	0
31	1	07.12.2 019 r.	PVI	63	172	70	24	1	1	0	0	0	0	1		40	61	III	0	0	1
32	1	07.12.2 019 r.	PVI	74	170	70	25	2	1	1	0	0	1	4		44	45	III	0	0	0
33	1	02.1.20 20 r.	PVI	52	185	88	26	1	1	0	0	0	0	1		43	65	III	0	1	1
34	1	20.1.20 20 r.	PVI	60	179	90	28	3	1	0	0	0	1	2		42	54	III	0	0	0
35	2	23.1.20 20 r.	PVI	65	163	63	24	2	1	0	0	0	0	3		44	61	III	0	0	0
36	2	27.1.20 20 r.	PVI	72	163	92	34	3	1	0	0	0	0	3		43	52	III	0	0	0
37	1	12.3.20 20 r.	PVI	55	180	90	27	4	0	0	0	0	0	0		40	59	III	0	0	0
38	1	12.3.20 20 r.	PVI	58	176	118	38	3	1	0	0	0	1	1	ACB x3	44	57	III	0	0	0
39	2	13.3.20 20 r.	PVI	64	165			4	1	1	0	0	0	1	Rheuma tism	44	60	III	0	0	0

IV.2. Процедурни характеристики.

Основна цел при пациентите, подлежащи на аблация, бе електрическата антрална изолация на пулмоналните вени, като при част от пациентите в зависимост от подлежащата находка се проведеха и допълнителни лезии в ляво и дясно предсърдие (аблация на КТИ, Митрален истмус, линия на тавана на ЛП, аблация на фракционирани потенциали). Част от процедурите се проведеха с обща интубационна анестезия, като във втората част на набирането на пациенти се премина към използването на седация. При всички пациенти мониторингът бе осъществен в обем: показатели, свързани с апаратната вентилация, функционални параметри – неинвазивно артериално налягане, ЕКГ, кислородна сатурация. Стандартният съдов достъп включваше двустранен феморален достъп, като при част от пациентите се осъществяваше и достъп до вена субклавия синистра. Използвани бяха следните катетри: десетполюсен управляем диагностичен катетър в коронарен синус, четириполюсен неуправляем/управляем диагностичен катетър, позициониран в зоната на снопа на Хис. При всички пациенти се осъществи транссептална пункция, като при пациентите, при които се проведе аблация със система за 3D mapping, се проведе двойна транссептална пункция, а при пациентите, при които се проведе криоаблация, се проведе единична транссептална пункция. Транссепталните пункции се осъществиха под рентгенографски контрол с дълги транссептални интродюсери SLO/SL1 и игла за транссептална пункция BRK1. Непосредствено след нея всички пациенти бяха хепаринизирани с болус от 100 UI/kg нефракциониран хепарин. В хода на процедурата активираното време на съсирване (ACT) се мониторираше на 30 мин с цел поддържане на ACT в диапазона 300-400 sec. След осигуряването на транссептален достъп в ЛП бяха въведени също: двадесетполюсен циркулярен/ласо катетър за картографиране и регистрация на потенциали от белодробните вени и аблационен катетър със система за отворена иригация и 3,5mm връх. При пациентите от групата с криоаблация се преминаваше през междупредсърдния септум с дълъг управляем интродюсер Flexcath и в следствие се въвеждаха криобалон Arctic Front Advance Pro 28 mm (Medtronic Inc.) и циркулярен диагностичен катетър Achieve (Medtronic Inc.). При всички пациенти, при които се използва система за триизмерна картография на сърцето, процедурите се проведеха чрез системата Carto (CARTO XP, Diamond Bar, California, USA). Допълнително използвахме предпроцедурно извършената

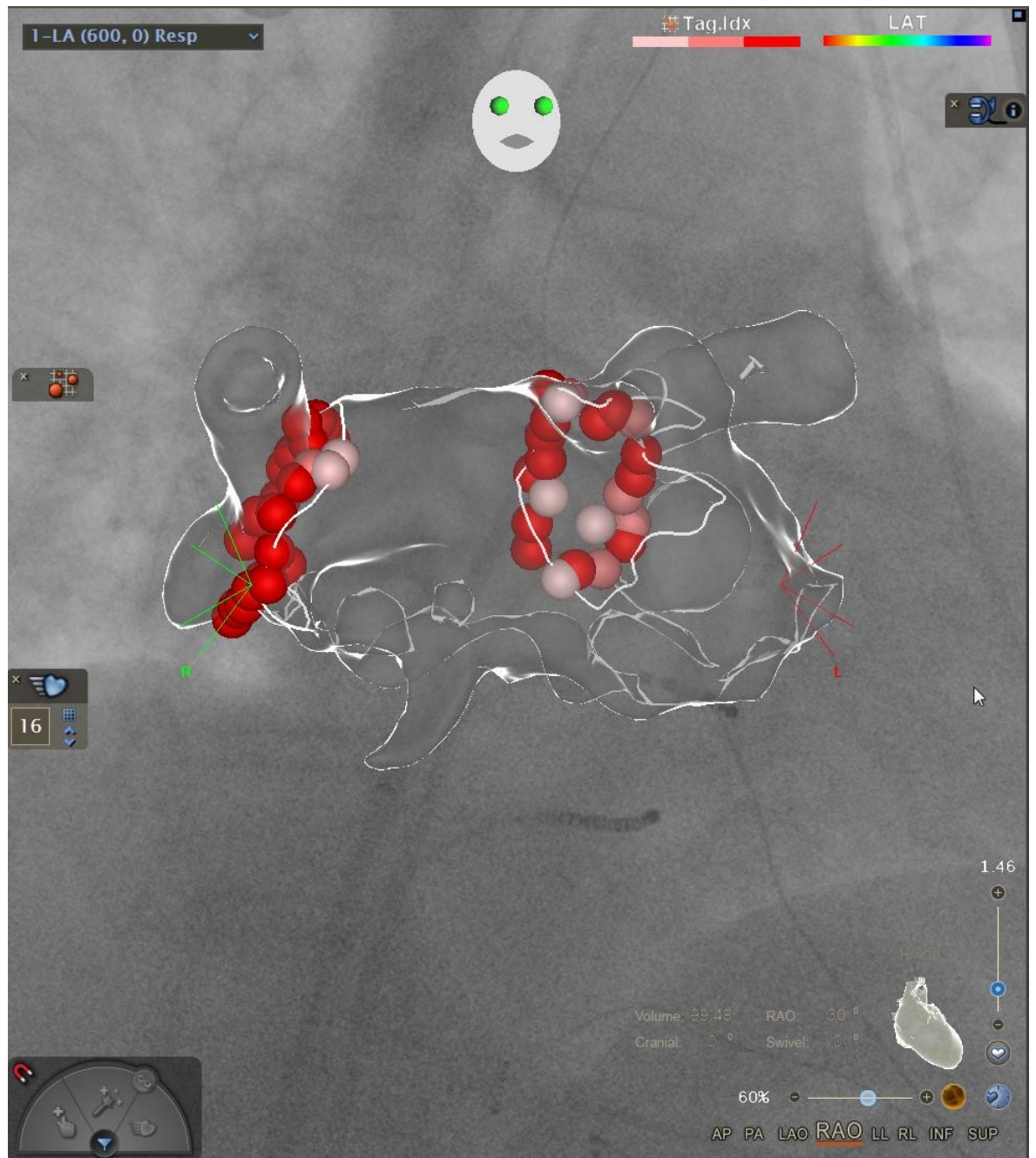
компютърна томография на сърце с контраст за създаване на триизмерен модел на ЛП, който да даде информация за анатомията на ЛП, броя и разположението на белодробните вени.

При всички пациенти беше извършена антрална ИБВ посредством използване на радиочестотна или крио енергия, като по преценка на оператора се провеждаха и допълнителни лезии в ЛП и ДП. При радиочестотната аблация бе използван иригиран аблационен катетър, а при криоаблацията се използва специализиран криобалон, описан по-горе.

При РФ аблация бяха използван протокол с висока енергия и къса продължителност на лезиите- HPSD (High power-short duration) следните параметри при контрол на проведените лезии чрез аблационен индекс. Аблационният индекс е числена величина, производна от силата на контакт на катетъра, енергията и времето на аблацията. Целта за лезиите бе 500 аблационен индекс по предна стена на ЛП и 400 - по задна стена. Използваната енергия бе 50 W във всички зони, скорост на иригацията 17мл/мин по време на аблация с прицелна сила на контакт от 10 грама. Точковите апликации бяха маркирани върху триизмерната анатомична карта като точки от повърхността или като триизмерни сфери с диаметър 6 мм.

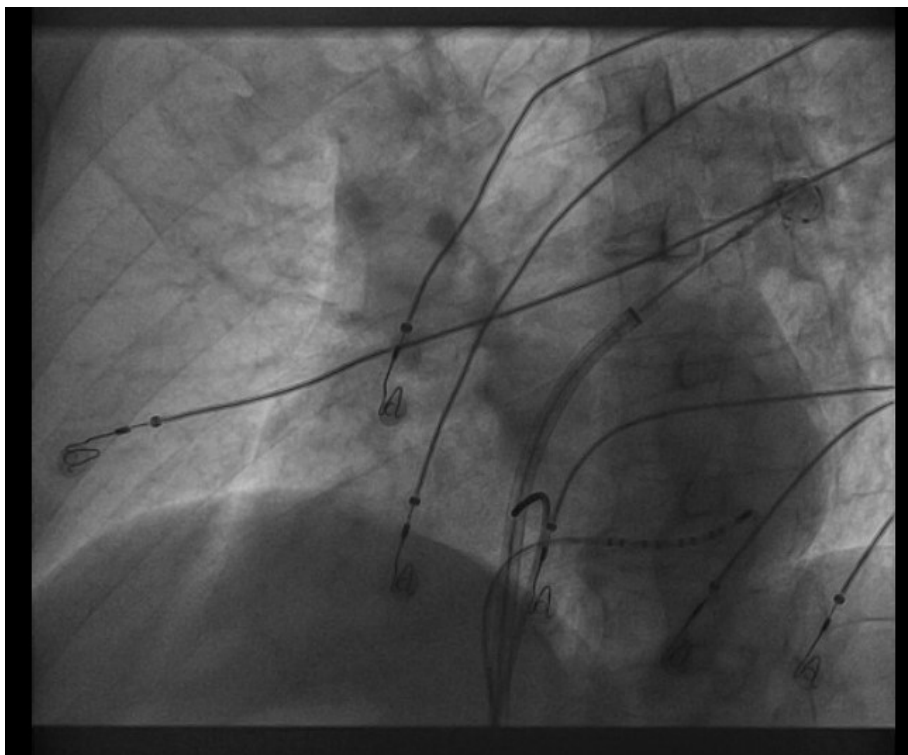
При РФ аблация бяха използван протокол с висока енергия и къса продължителност на лезиите- HPSD (High power-short duration) следните параметри при контрол на проведените лезии чрез аблационен индекс. Аблационният индекс е числена величина, производна от силата на контакт на катетъра, енергията и времето на аблацията. Целта за лезиите бе 500 аблационен индекс по предна стена на ЛП и 400 - по задна стена. Използваната енергия бе 50 W във всички зони, скорост на иригацията 17мл/мин по време на аблация с прицелна сила на контакт от 10 грама. Точковите апликации бяха маркирани върху триизмерната анатомична карта като точки от повърхността или като триизмерни сфери с диаметър 6 мм.

Подходът с висока енергия и краткотрайна лезия, воден от аблационен индекс се базираше на протокола на FAFA study (84), като при процедурите не се наблюдаваха усложнения, асоциирани с използването на по-висока от стандартната енергия. От друга страна това позволи за значително намаляване на процедурното време (Фиг. 7).

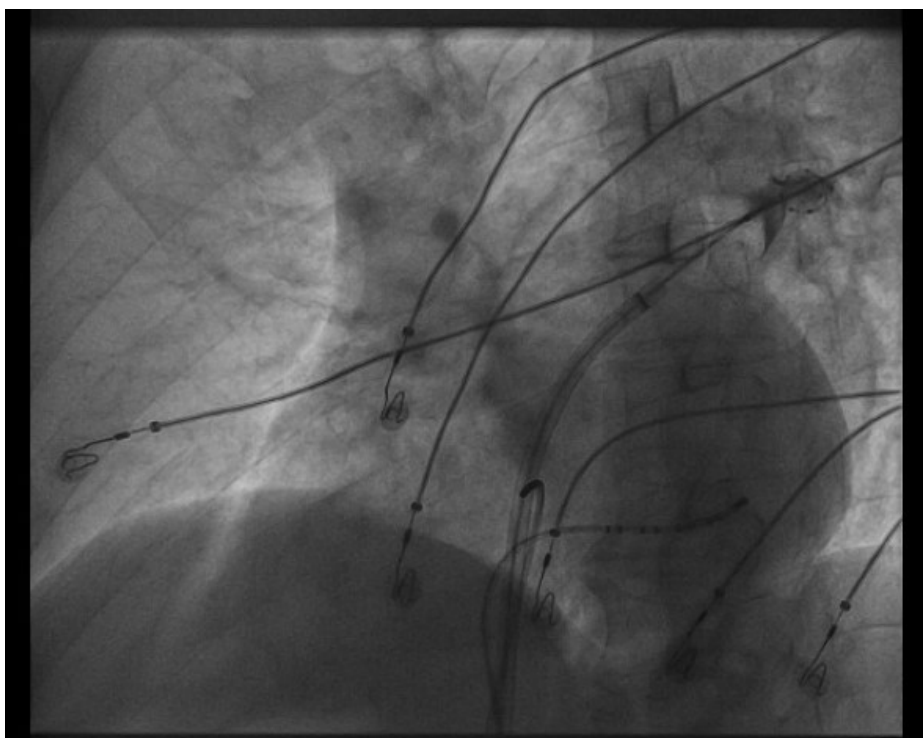


Фигура 7. Циркумферентна изолация на пулмонални вени, като аблационните точки са изобразени с червени сфери. Дясна коса проекция (RAO). На фигурата е използвана системата Carto UniVU позволяваща наслагване на предварително запаметен рентгенов образ и триизмерната карта създадена по време на процедурта.

При пациентите с криоаблация лезиите се контролираха флуороскопски, като степента на оклузия на пулмоналните вени се оценяваше посредством инжектиране на 10 мл контрастна материя в пулмоналната вена след раздуване на балона. Преминаваше се към криоаблация в случаите на липса на ликаж (оттичане) или при минимален ликаж. Времетраенето на всяка лезия е между 180-240 сек. с прицелна температура под -40С (Фигура 8, А и Б).



Фигура 8А. Криобалон поставен на остиума на лява горна пулмонална вена, като се визуализира и циркулярният диагностичен катетър поставен в лява горна пулмонална вена, десет полюсен диагностичен катетър в коронарен синус и четири полюсен диагностичен катетър в дясна камера. Лява коса проекция (LAO).



Фигура 8Б. Визуализират се контрастираната лява горна пулмонална вена, което обективизира адекватна степен на оклузия. Лява коса проекция (LAO).

Изоляцията на всяка една от белодробните вени в края на процедурата беше обективизирана чрез демонстрирането на входен и изходен блок към всяка от вените, верифициран чрез поставянето на циркулярния катетър последователно в остиума на всяка една от белодробните вени. Крайна точка на всички линейни лезии беше постигане на двупосочен блок доказан посредством стимулация от циркулярен катетър, поставен във вената и при стимулация от катетър, разположен в коронарния синус.

Препроцедурно пациентите бяха оценени чрез трансторакална ехокардиография, като основни отчетени параметри в нашия анализ бяха предно-задния размер на ляво предсърдие и левокамерна фракция на изтласкване. Предно-задния размер на ляво предсърдие бе измерен в парастернален срез по дългата ос (PLAX), с отчитане на рамера линейно в b-mode от водещ ръб до водещ ръб, а левокамерните обеми и фракция на изтласкване се измериха в четирикухинен апикален срез (A4C) и апикален двукухинен срез (A2C) по метода на дисковете с измерване в телесистола и теледиастола. За стойност на ЛКФИ се прие средната стойност от 3 измервания с двете

равнини за пациентите в синусов ритъм и от 5 измервания за тези в предсърдно мъждене, към момента на провеждане на ехографията.

Постпроцедурно всички пациенти бяха проследени чрез клиничен преглед, телефонна анкета при невъзможност за посещаване на лекарски кабинет и серийни Холтер ЕКГ записи с продължителност 24 часа. Прегледите се осъществяваха на 1-ви, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец, а Холтер ЕКГ записите на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след процедурата. Общо 35 (89,7%) пациента проведеха Холтер ЕКГ на 3-ти месец, 29 (74,35%) на 6-ти месец и 25(64,1%) на 12-ти месец. Проследяването се извършваше от лекари-електрофизиолози от екипа на центъра или от лекуващ кардиолог по район със събиране на данните дистанционно. Клиничните прегледи се състояха от снемане на подробна анамнеза с фокус откриване на потенциални аритмични събития, физикален преглед и 12 канален ЕКГ запис. За рецидив на аритмията беше приет всеки документиран епизод на ПМ, предсърдна тахикардия или предсърдно трептене с продължителност над 30 секунди, независимо от симптоматиката. Като „заслепен период“ се приемаха първите три постпроцедурни месеца, като регистрираните в този период аритмии бяха отчетени, но не бяха анализирани с оглед крайния анализ. Пациентите с регистрирани рецидиви на аритмията извън заслепения период бяха насочени за повторна процедура.

При пациентите без контраиндикации беше приложен нискомолекулярен хепарин в терапевтична доза. Пероралната антикоагулация беше възстановена на следващата сутрин в стандартна доза. Всички пациенти продължаваха приема на антиаритмик до най-малко 3-ти постпроцедурен месец, като най-често изпозваните медикаменти бяха медикаментите от клас IC или III.

IV.3. Адаптирана програмно-апаратна компютърно ориентирана система за отвеждане, обработка, анализ и съхраняване на електрокардиографски (ЕКГ) сигнали.

Използвана е ЕКГ система за персонален компютър (ПК), създадена в секция „Обработка и анализ на биомедицински сигнали и данни“ в Института по биофизика и биомедицинско инженерство към БАН (97), адаптирана за целите на изследването. Системата приема синхронно сигналите от всички електроди чрез допълнително

изолиран усилвател. Отстранява мрежовите смущения и потиска дрейфа на нулевата линия, представя на екрана записваният сигнал в реално време. Приетите сигнали се записват в паметта на ПК и след края на записа се записват на твърдия диск за по-нататъшна обработка и анализ.

Компютърната система (КС) за запис на ЕКГ сигнали притежава възможност за визуализация в реално време на 12 стандартни ЕКГ отвеждания. Сигналят се записва в оригинален вид, т.е. необработен, за последваща обработка и анализ извън реално време.

Използваната КС има следните характеристики:

- синхронен запис на отвежданията с високочестотна дискретизация (2 kHz);
- изобразяване на ЕКГ сигнала в реално време с филтриране на мрежовите смущения и потиснат дрейф на нулевата линия;
- извън реално време се обработват и преглеждат записаните сигнали, както и се прави QRS детекция.

Системата се състои от два модула: изнесен изолиран усилвател (с цел електрическа безопасност), и приемаща част - персонален компютър със специализиран софтуер. Връзката между двата модула се осъществява с помощта на USB port – Фиг. 9.

Изолираният модул работи на зададена предварително честота на дискретизация (2 kHz), с разделителна способност на всеки канал 24 бита, която се осигурява от 24 битов многоканален аналогово-цифров преобразувател.

Главният компонент на хардуерната част е реализиран чрез използван специално проектиран и изработен чип с вграден 8 канален, прецизен усилвател за биологични сигнали. Всеки от каналите може да се конфигурира самостоятелно – коефициент на усилване, честота на дискретизация - в нашия случай 2 kHz, и включени входни филтри. Допълнителна функция на този чип е „управляваният десен крак“- тази способност се използва за намаляване влиянието на мрежовото смущение. Избират се отделни отвеждания, от които се взима средна потенциална точка и се подава този потенциал на инвертиращ буфер. Инвертирания сигнал се подава на десния крак и по този начин допълнително се възпрепятства проникване на мрежово смущение в приемания ЕКГ сигнал. Управляващата роля на този изолиран ЕКГ модул се изпълнява от микро-

контролер, който приема команди от персоналният компютър, а връща обратно пакети с данни от дискретизираните ЕКГ канали. За този микроконтролер е написан първият софтуерен модул.



Фиг. 9. Блок-схема на компютърната система.

Изнесенният модул притежава също и специализиран чип за USB връзка с ПК. Комуникационният компонент се произвежда заедно със записана програма, както и драйвери за ПК, които осигуряват виртуален комуникационен порт или директна връзка с компонента, когато се изискват по-високи скорости на предаване на данни – какъвто е и нашият случай. Високата скорост е необходима, за да гарантира целостта на получените данни, тъй като загубата и на един пакет данни (10 мс част от сигнала) е неприемлива и опорочава целият процес на събиране на данни. Изнесенният модул има възможност да забави предаването на данни за известен период (милисекунди), тъй като WINDOWS операционната система не работи в реално време.

Приемащ модул, отговорен за приемане на данните от външния модул посредством USB порт, записва данните в оперативната памет на ПК и предава суровите данни на командния модул. Командния модул приема данните от приемащия, обработва ги (филтриране на мрежовите смущения и потискане на дрейфа на нулевата линия) и ги предава на модула за визуализация в реално време. Модулът за визуализация показва сигнала с известно закъснение - по-малко от 1 секунда, това се прави с цел винаги сигналът да се визуализира плавно на екрана без задръжки в случай, когато приемащият модул се забави с приемане на данните.

Програмата в ПК съдържа в себе си 3 модула, като с най-висок приоритет е модулът, отговорен за визуализацията на ЕКГ сигнала. Главният панел на програмата съдържа меню с опция за избор на порт за комуникация. Главното ToolBox меню се използва основно за работа с програмата. Това меню съдържа три групи бутони: първата група е за отваряне

и затваряне извън реално време на записаните сигнали; втората група, състояща се от 4 броя бутони е за управление на записа по време на приемане на пакетите данни; третата група бутони се използва за анализ на записания сигнал – QRS детекция. Последната група бутони се използва за връзка на програмата към комуникационния USB порт. На главният панел също има и три главни падащи менюта. Чрез тях може да се конфигурират различни режими на работа на КС.

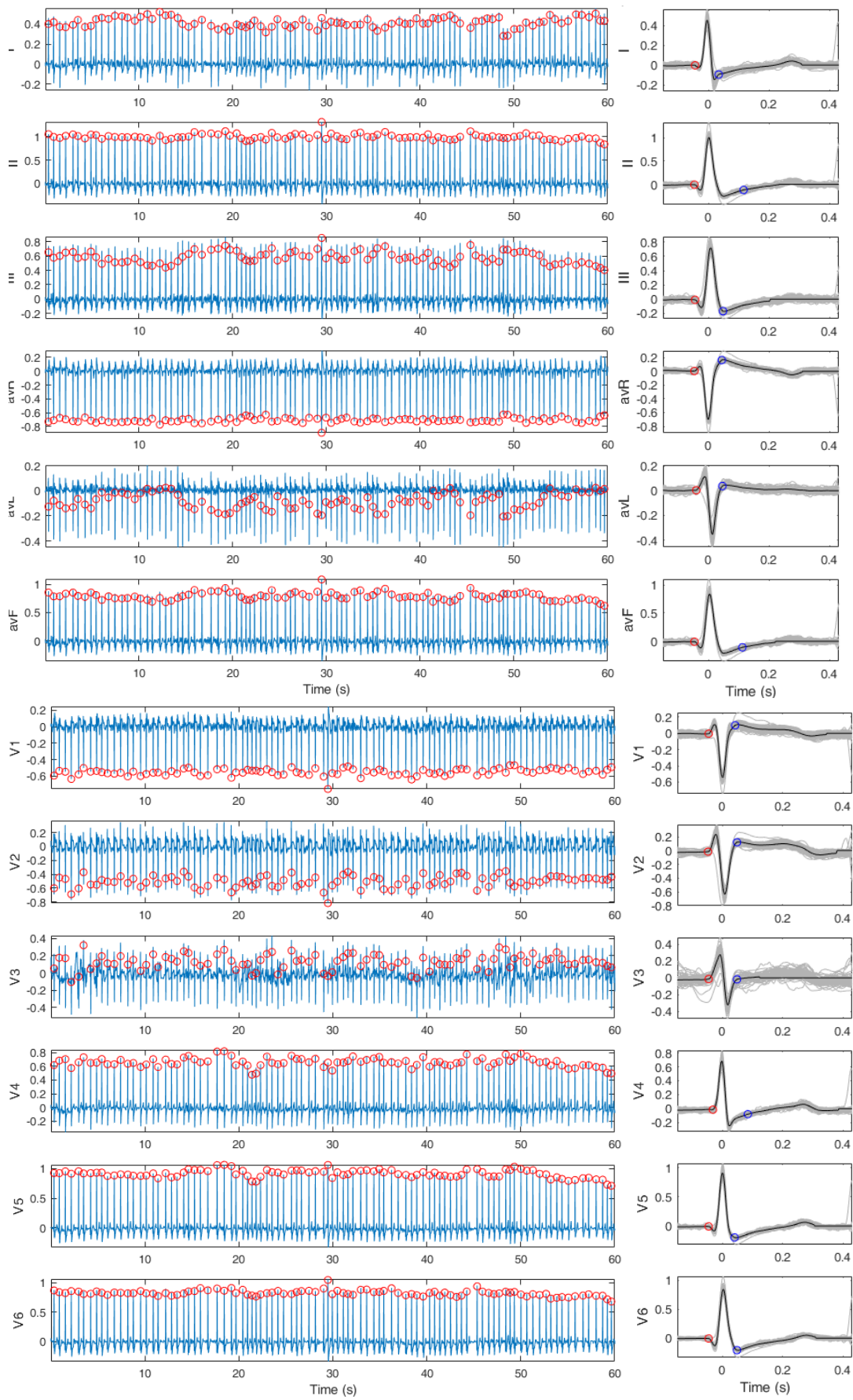
Използваните режими на работа са:

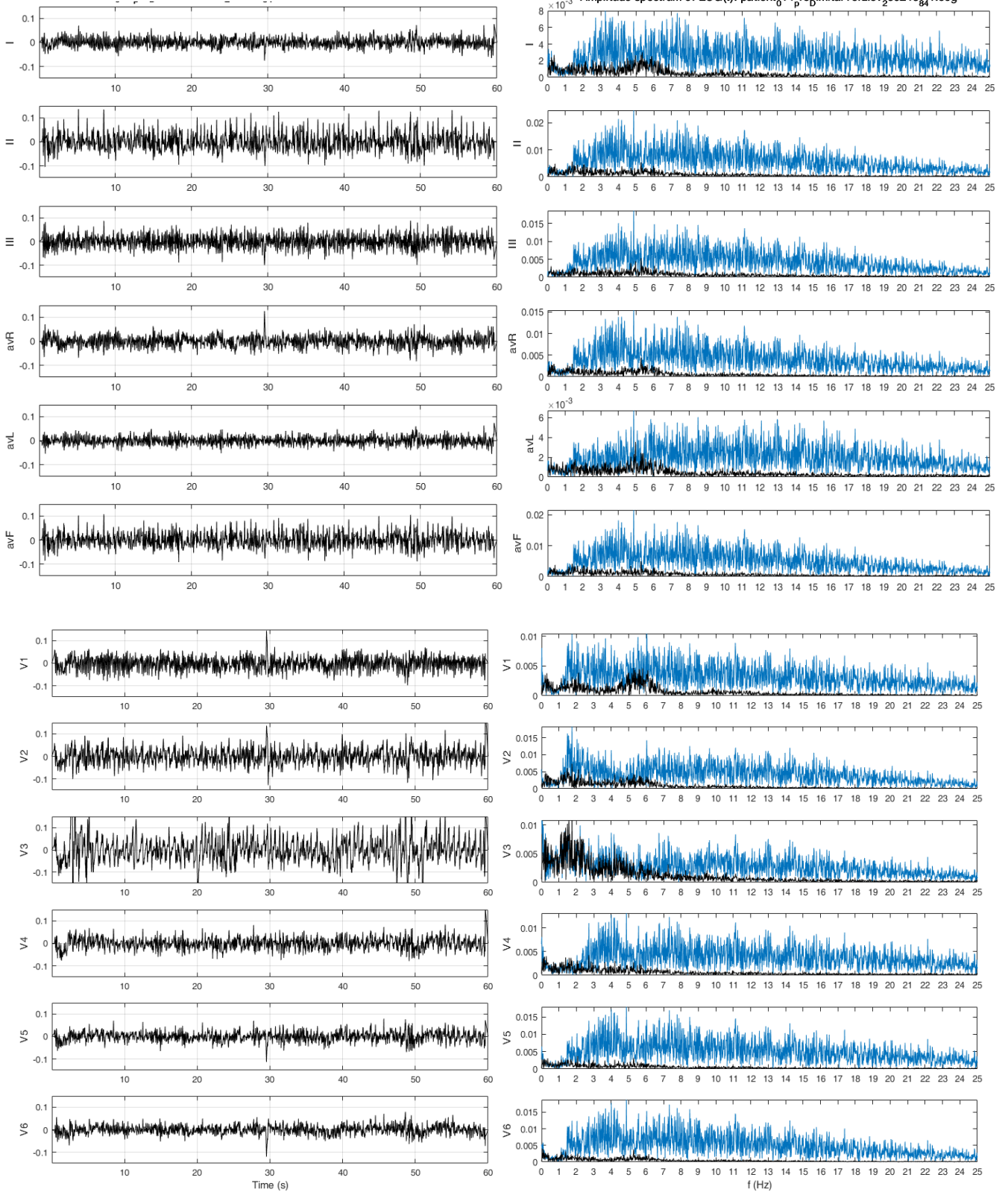
1. ECGMode – избира се режим на запис: стандартен 12 канален (в нашия случай) или 2 канален, като при 2-каналния записът се избира от падащото меню - ECGLead.
2. ECGTestMode – избира се последователно кой тест да бъде приложен върху пациента: в нашите изследвания 5 минути запис в легнало положение.

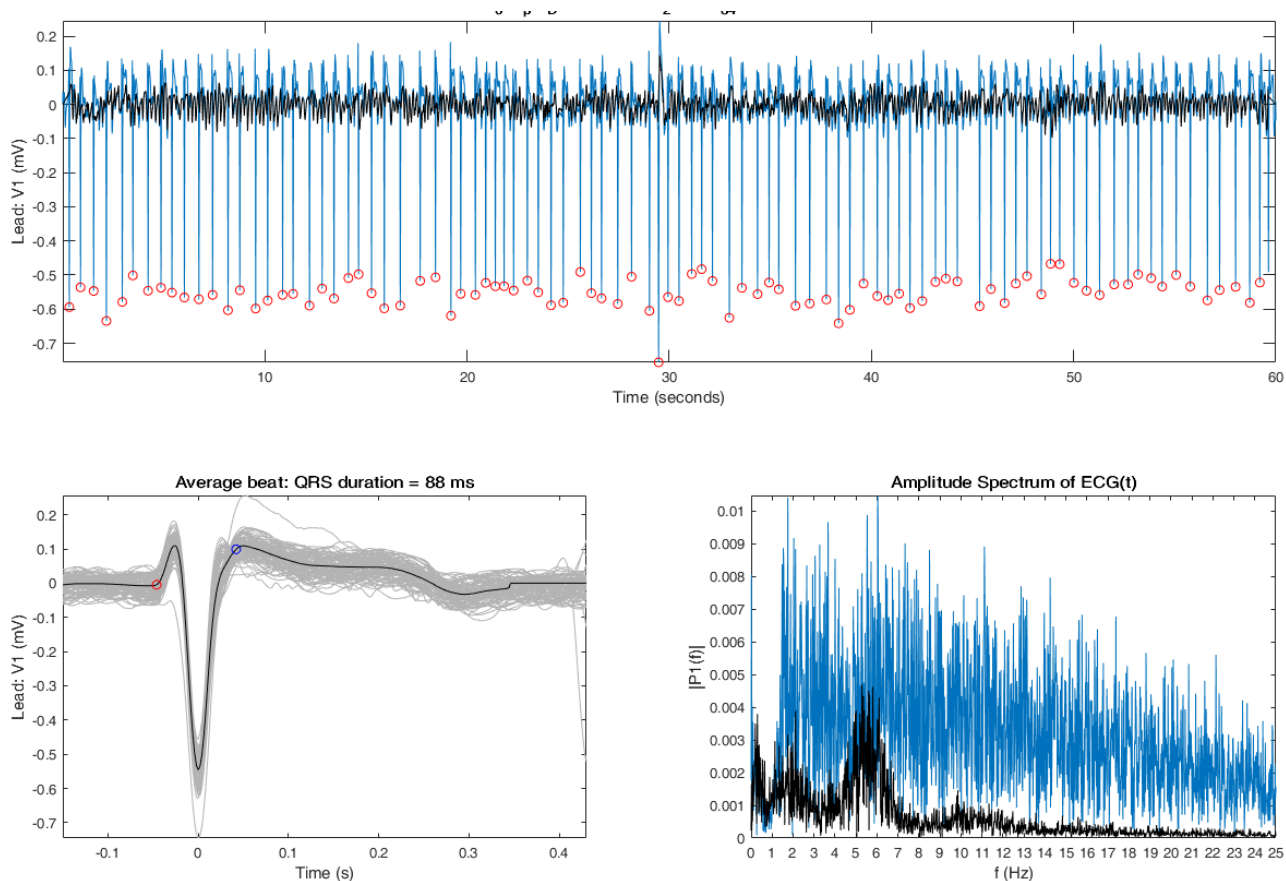
IV.4. Амплитудно-честотен анализ на f -вълните в изследваните групи.

В приложение 1 и приложение 2 са дадени резултатите от последователните етапи за обработка и амплитудно-честотен анализ съответно на f -вълните в групата без рецидив след КА (25 души) и в групата с рецидив в периода от 12 месеца след процедурата (14 души). Тук ще представим по един типичен случай от двете групи.

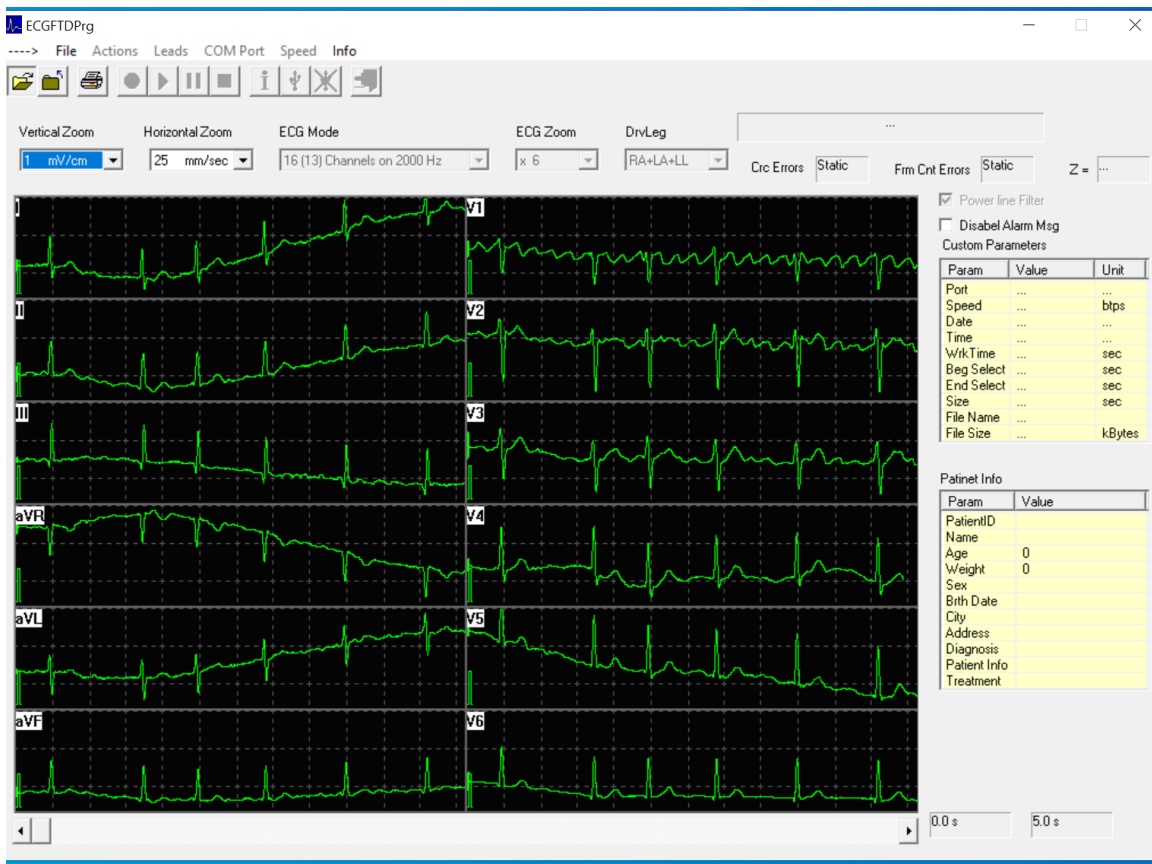


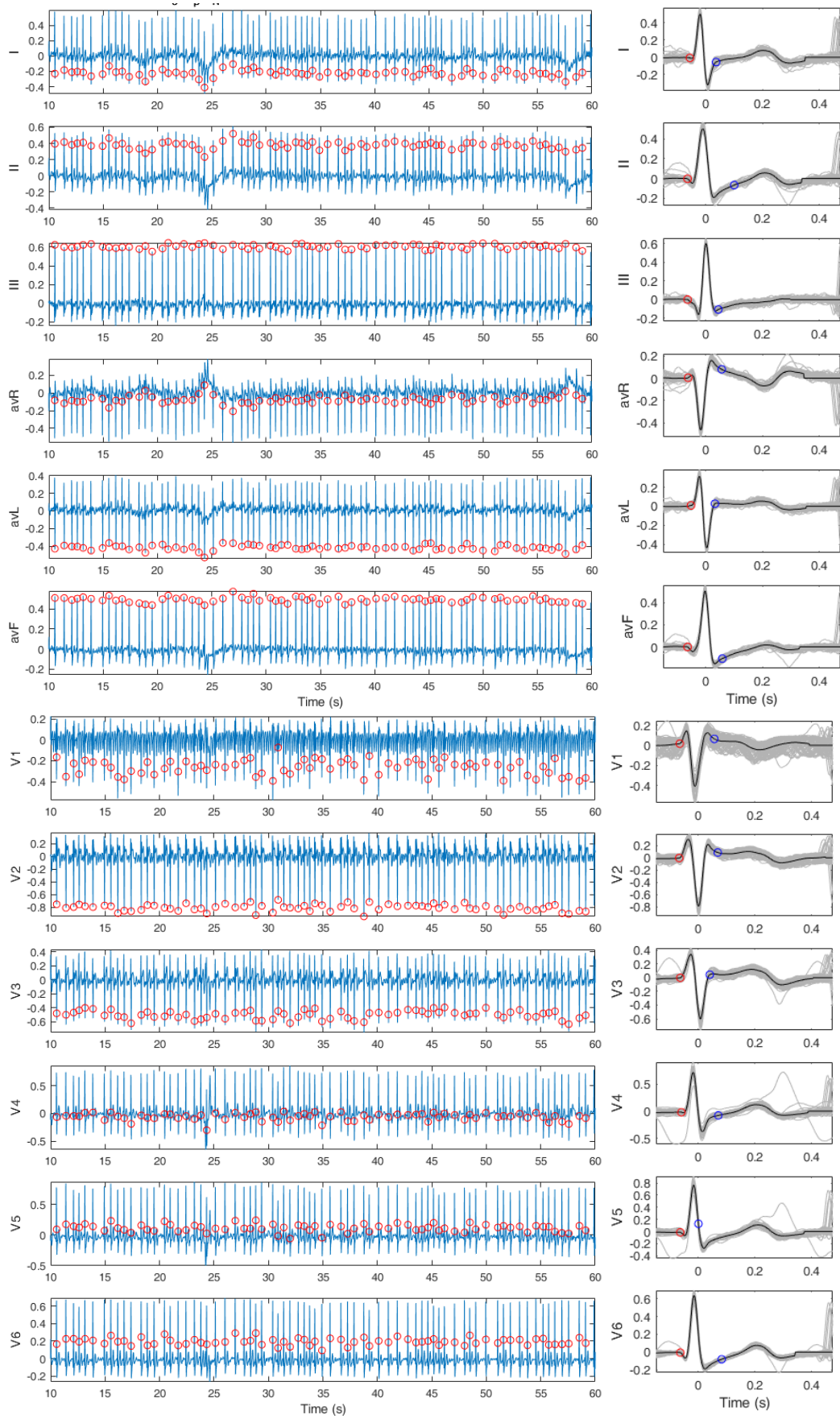


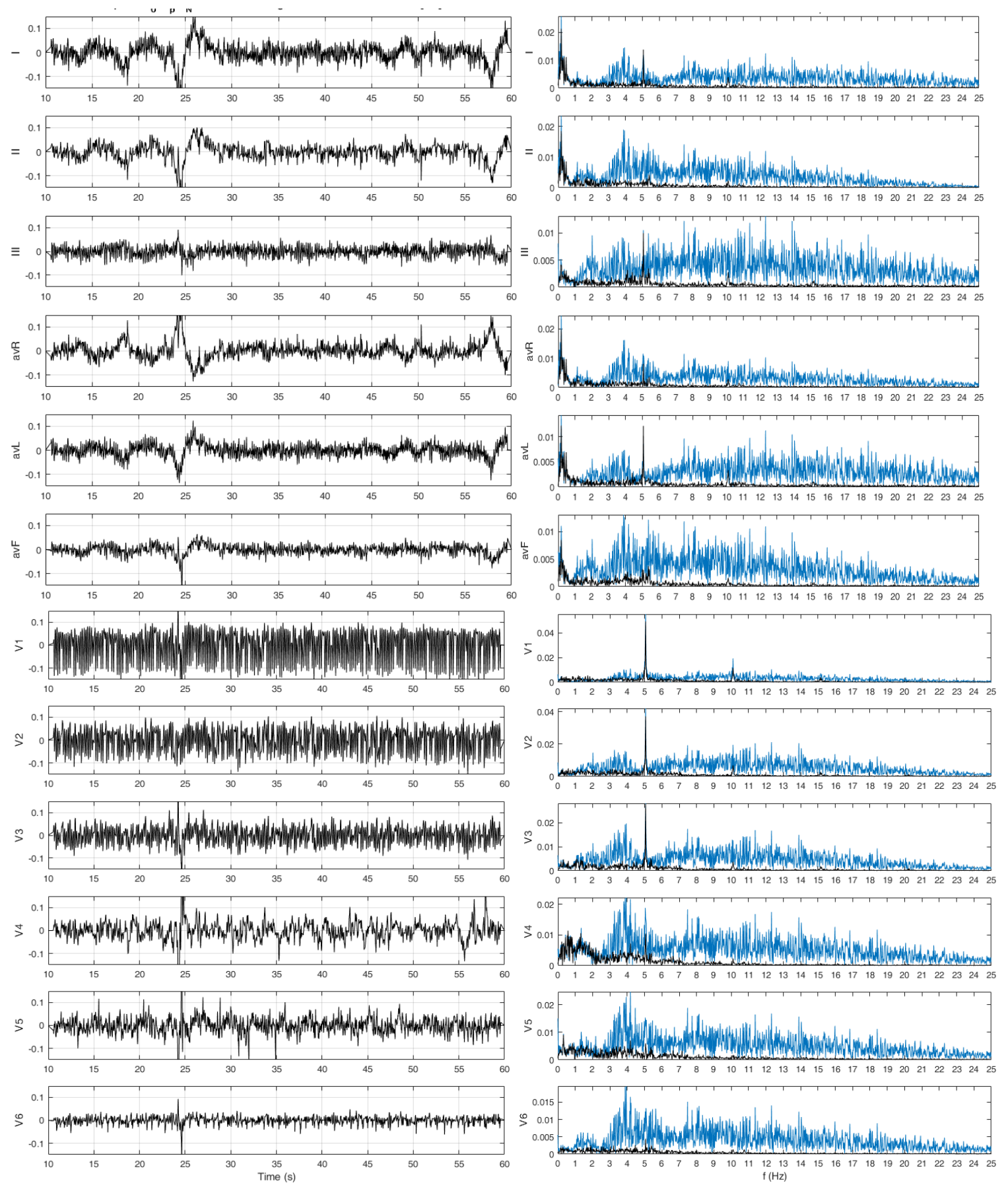


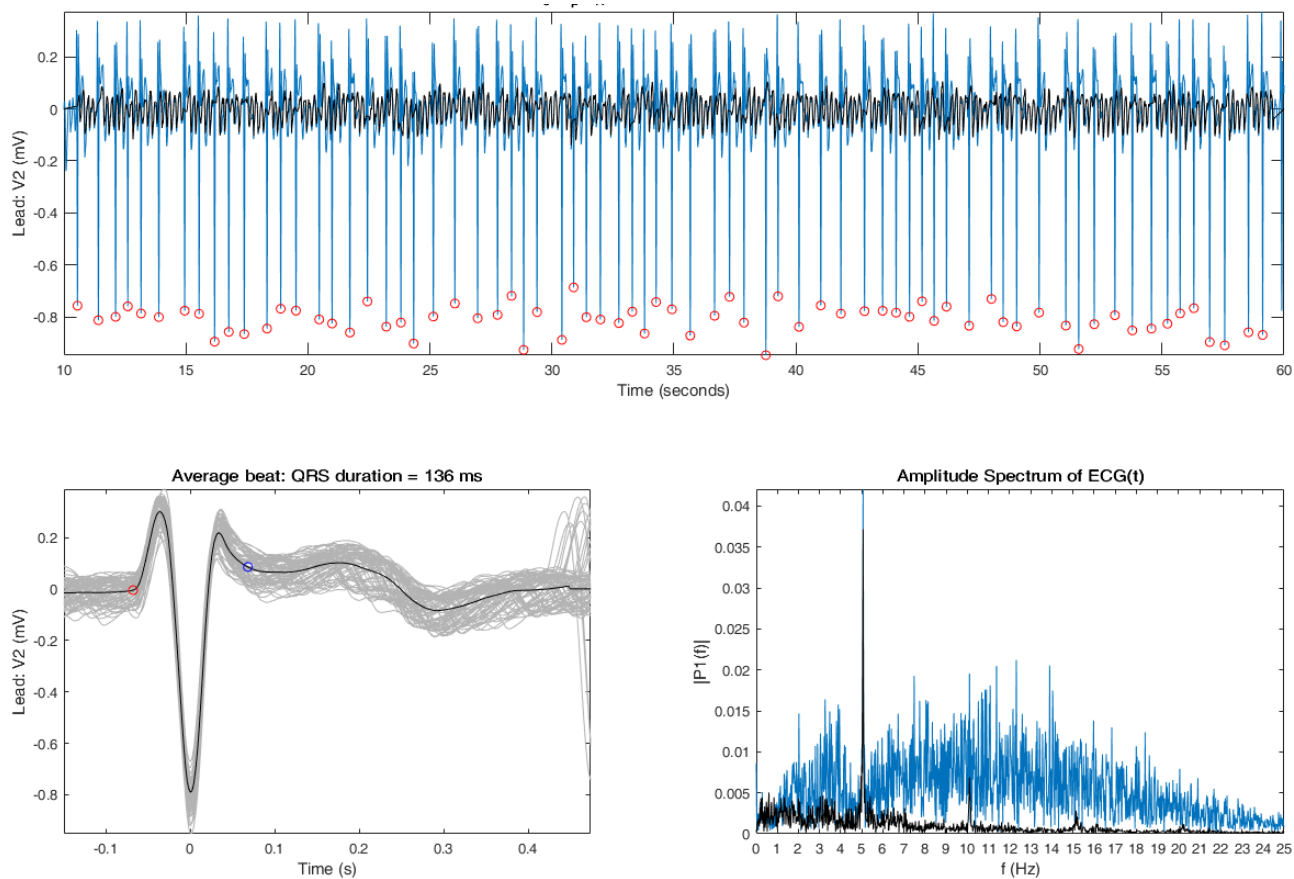


Фиг. 11. Последователни процедури за получаване на амплитудно-честотния спектър по регистрацията на ЕКГ за пациент №14 от групата без рецидив от ПМ следпроцедурно: оригиналният сигнал; сигналът в 12-те отвеждания с детектиран QRS-комплекс (вляво) и осреднен QRS-комплекс във всяко отвеждане; сигналът след екстракция на осреднения QRS-T сегмент; амплитудно-честотните спектри на сигнала за всяко отвеждане след екстракцията; посочените процедури за избраното като представително отвеждане V1.









Фиг. 12. Последователни процедури за получаване на амплитудно-честотния спектър по регистрацията на ЕКГ за пациент №10 от групата с рецидив от ПМ след процедурно: оригиналният сигнал; сигналът в 12-те отвеждания с детектиран QRS-комплекс (вляво) и осреднен QRS-комплекс във всяко отвеждане; сигналът след екстракция на осреднения QRS-T сегмент; амплитудно-честотните спектри на сигнала за всяко отвеждане след екстракцията; посочените процедури за избраното като представително отвеждане V2.

В резултат от амплитудно-честотният анализ на f-вълните в двете групи формирахме следната база данни за морфологичните им компоненти за всеки пациент:

Табл. 3. Спектрални стойности - честотни и амплитудни за всеки пациент в двете групи и брой f-вълни в минута.

	Patient No	f-W-Hz	f-W-Ampl-mV	Nmbr-fW-pmin	Patient No	f-W-Hz	f-W-Ampl-mV	Nmbr-f-W-pmin
1	1	4.3	0.0046	258	2	5	0.023	300
2	3	5.7	0.0048	342	6	6	0.005	360
3	4	7	0.0043	420	8	3.7	0.0095	222
4	5	6	0.0063	360	10	5	0.038	300
5	7	4.3	0.009	258	15	3.6	0.015	216
6	9	5.2	0.016	312	19	6	0.0083	360
7	11	5.4	0.0054	320	22	4.5	0.019	270
8	12	7.7	0.0039	462	21	6.8	0.0035	408
9	13	4.5	0.0048	270	25	6	0.009	360
10	14	5	0.0046	300	26	6	0.0035	360
11	16	5.5	0.0057	330	27	5.9	0.0048	354
12	17	5.1	0.0045	306	29	4.4	0.0128	264
13	18	5	0.0077	300	31	5.9	0.058	354
14	20	5.3	0.0056	319	33	5	0.004	300
15	23	5.2	0.0046	312				
16	24	5.5	0.0065	330				
17	28	5.3	0.0027	318				
18	30	5.7	0.0048	342				
19	32	5.5	0.0028	330				
20	34	4.1	0.0047	246				
21	35	4.3	0.0069	258				
22	36	4.5	0.004	270				
23	37	6.7	0.008	402				
24	38	5.7	0.003	342				
25	39	5.3	0.0034	318				

Посочените в таблицата стойности на показателя **f-W-Ampl-mV** са определени, като в амплитудно-честотния спектър на всеки пациент е измерена максималната спектрална амплитуда.

В табл. 4 и 5 са дадени резултатите от дескриптивния анализ на морфологичните показатели за f-вълните съответно за групата пациенти без рецидив и с рецидив след КА.

Табл. 4. Дескриптивен анализ на морфологичните показатели за f-вълните за групата пациенти без рецидив.

Descriptive Statistics (Ampl(mV); f(Hz)) without recurrence					
	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
f-W-Hz	25	5.3154	3.6000	7.7000	0.92809
f-W-Ampl-mV	25	0.0054	0.0013	0.0160	0.00304
Nmbr-fW-pmin	25	318.9231	216.0000	462.0000	55.68549

Табл. 5. Дескриптивен анализ на морфологичните показатели за f-вълните за групата пациенти с рецидив.

Descriptive Statistics (Ampl(mV); f(Hz)) with recurrence					
	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
f-W-Hz	14	5.2000	3.5000	6.8000	1.17047
f-W-Ampl-mV	14	0.0327	0.0045	0.0950	0.03413
Nmbr-f-W-pmin	14	310.3333	210.0000	408.0000	70.72482

Тъй като разпределението на стойностите за амплитудите и честотите на f-вълните се отличава от нормалното, както и поради неголемият и различен брой пациенти в двете изследвани групи, за да оценим достоверността на различията по тези показатели между двете групи използвахме теста на Ман-Уитни – резултатите са дадени в табл. 6 (в таблицата достоверно различие с $p < 0.05$ е маркирно в червено):

Табл. 6. U-тест за различие между амплитудните и честотните показатели в групите без и с рецидив на ПМ.

variable	Mann-Whitney U Test (categor-U)							
	By variable categor Marked tests are significant at $p < .05000$							
	U	Z	p-level	Z adjusted	p-level	Valid N Group 1	Valid N Group 2	2*1sided exact p
f-W-Hz	169.0000	-0.17566	0.860560	-0.17622	0.860125	25	14	0.873712
f-W-Ampl-mV	89.5000	-2.50318	0.012309	-2.50534	0.012234	25	14	0.010997

Резултатът от проведения тест показва достоверно различие между амплитудните стойности в двете изследвани групи пациенти.

IV.5. Избор на показатели за класификация на групите пациенти с ПК след КА с рецидиви на ПМ и без такива в следоперативния период.

Проведеният от нас стъпков дискриминантен анализ определи от общо 14 показатели 5 достоверно разделящи групите без и със рецидив:

Табл. 7. Сумарни стойности на резултатите от стъпковия дискриминантен анализ за определените показатели с достоверна класификационна способност.

Discriminant Function Analysis Summary (Epicrisa+Fa-f) Step 5, N of vars in model: 5; Grouping: bez-sas (2 grps) Wilks' Lambda: .38526 approx. F=7.0208; p< .0005						
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove	p-level	Toler.	1-Toler.(R ²)
Echo LV-EF	0.722417	0.533296	19.25293	0.000234	0.413442	0.586558
HF	0.665234	0.579137	15.98757	0.000605	0.454221	0.545779
f-W-Ampl-mV	0.678300	0.567981	16.73372	0.000483	0.263223	0.736777
Stroke/TIA	0.562286	0.685170	10.10883	0.004337	0.282336	0.717665
Diab	0.535465	0.719489	8.57725	0.007775	0.608372	0.391628

Wilk's Lambda (статистиката на Уилкс) е отношение на стойността на вътрегруповата дисперсия към общата дисперсия в съвкупността от данни за конкретния показател. Тъй като вътрегруповата дисперсия е част от общата, то Wilk's Lambda има стойности от 0 (групите да са напълно делими) до 1 (разделянето на стойностите на две групи не сочи, че вътрегруповата дисперсия е по-малка от общата). Следователно колкото е по-малка стойността на Wilk's Lambda, толкова е по-добро разделянето на две групи. В горната част на таблицата е дадена общата стойност на Wilk's Lambda за дискриминантния анализ, получена за всички включени показатели. Във втората колона на таблицата срещу всеки показател е посочена стойността на Wilk's Lambda в анализа, в който съответната променлива **не се използва**. Ако изключването на някой показател от анализа води до съществено влошаване на резултата, можем да твърдим, че този показател и имал съществен принос. Най-общо – колкото е по-голяма стойността на Wilk's Lambda във втората колона, толкова е по-голям приносът на съответния показател, а колкото е по-ниска общата стойност на тази статистика, толкова е по-качествено разделянето между групите.

Partial Lambda – частичната стойност на Lambda показва отношението на Wilk's Lambda след добавяне на конкретния показател към Wilk's Lambda преди добавянето. Ако показателят внася принос в дискриминацията между групите, след добавянето му Wilk's Lambda трябва да има по-малка стойност.

F-remove е F – критерий, свързан с изключването на конкретен признак от анализа, а p-level (доверителното ниво) е нивото на неговата статистическа значимост. Ако изключването на показателя води до статистически значимо изменение в съотношението между дисперсиите, то този признак има съществен принос към дискриминацията между групите.

Toler. – толерантността се изчислява като $1-R^2$, където R^2 е коефициент на множествена корелация на конкретния показател с останалите показатели, използвани в анализа. Колкото толерантността е по-ниска, толкова е по-силна връзката между показателя и всички останали; съответно – колкото R^2 е с по-висока стойност, толкова е по-силна е тази връзка.

Получените числови стойности за статистиките в табл. 7 са основание за извод, че е налице добър дискриминационен резултат въз основа на 5-те показатели: Echo LV-EF, f-w-ampl, HF, Stroke/TIA, Diab. Приносът на тези показатели в общия резултат е съответно (в посочения ред) 27.2%, 23.6%, 22.6%, 14.4%, 12.2%.

Показател с най-висок принос към дискриминацията между двете групи е левокамерната фракция на изтласкване (Echo LV-EF). Това, което в случая е съществено за целите на нашето изследване, е участието на амплитудния показател на f-вълните, с втори по-значение принос към дискриминацията между двете групи пациенти, с което имаме основание да приемем прогностичното значение на морфологията на f-вълните за рецидиви на ПМ след аблация. Интересен е и резултатът за множествената корелация между амплитудния показател на f-вълните и останалите участващи в дискриминацията показатели, като при този показател корелацията е най-висока.

Двата линейни дискриминатори, съответстващи на двете групи пациенти, са съответно с коефициенти пред показателите, посочени в табл. 8:

Табл. 8. Коефициенти пред определените показатели в двата дискриминатора: G_1 за групата без рецидив и G_2 – за групата с рецидив.

Classification Functions; grouping: with-without (Epicrisis+f-ampl.)		
	G_1:1	G_2:2
Echo LV-EF	2.2092	2.6402
HF	64.0511	80.4150
f-W-Ampl-mV	71.5914	94.8619
Stroke/TIA	-40.8812	-53.4644
Diab	15.6166	21.1570
Constant	-62.5339	-90.3506

В линеен вид дискриминаторите изглеждат така (със закръгляне до стотни):

$$G_1 = 2.21 * \text{Echo LV-EF} + 64.05 * \text{HF} + 71.59 * \text{f-W-Ampl-mV} - 40.88 * \text{Stroke/TIA} + 15.62 * \text{Diab} - 62.53$$

$$G_2 = 2.64 * \text{Echo LV-EF} + 80.42 * \text{HF} + 94.86 * \text{f-W-Ampl-mV} - 53.46 * \text{Stroke/TIA} + 21.16 * \text{Diab} - 90.35$$

Отнасянето на конкретен пациент към една от двете групи се извършва, като неговите стойности за 5-те показатели се заместят в линейните дискриминатори и ако полученото число е по-голямо за 1-ия дискриминатор, пациентът се отнася към 1-та

група (в случая без постпроцедурен рецидив на ПМ), ако полученото число е по-голямо за 2-ия дискриминатор – отнасянето е към 2-ра група (с постпроцедурен рецидив на ПМ).

За улеснение при класификацията ние използваме решаващо правило, базирано върху разликата между двата линейни дискриминатора **G_1 - G_2**, като имаме предвид, че ако при конкретните данни за пациент G_1 има по-голяма стойност от G_2, разликата е положителна и пациентът се отнася към групата без рецидив; ако G_2 има по-голяма стойност от G_1, разликата е отрицателна и пациентът се отнася към групата с рецидив. В конкретния случай

$$G_1 - G_2 = (2.21 * \text{Echo LV-EF} + 64.05 * \text{HF} + 71.59 * \text{f-W-Ampl-mV} - 40.88 * \text{Stroke/TIA} + 15.62 * \text{Diab} - 62.53) - (2.64 * \text{Echo LV-EF} + 80.42 * \text{HF} + 94.86 * \text{f-W-Ampl-mV} - 53.46 * \text{Stroke/TIA} + 21.16 * \text{Diab} - 90.35) = -0.43 * (\text{Echo LV-EF}) - 16.36 * \text{HF} - 23.27 * (\text{f-w-ampl}) + 12.58 * \text{Stroke/TIA} - 5.54 * \text{Diab} + 27.82,$$

което е решаващото правило за класификация.

В колона 17 на табл. 9 е дадена разликата между G_1 и G_2, като положителните стойности отнасят пациента към групата без рецидив, а отрицателните – към тези с рецидив.

Табл. 9. Стойности за решаващото правило за всеки пациент от двете групи (маркирани съответно с 1 и 2 в колона 16). Неправилно класифицираните пациенти са маркирани с червено.

	Age	Height	Weight	BMI	Hx of AF yrs	Hyper t	Diab	Stroke / TIA	HF	CHD	Vasc score	Echo LA diam	Echo LV-EF	f-W-Ampl-mV	With/without	G_1 -G_2
1	54	190	120	33	3	0	0	0	0	0	0	47	42	0.0046	1	9.61
2	67	190	110	30	1	1	0	0	0	0	2	43	54	0.023	2	4.01
3	44	190	124	34	5	1	0	0	0	0	1	42	51	0.0054	1	5.51
4	67				1	1	1	1	0	0	5	60	56	0.0043	1	10.62
5	67	176	86	28	3	1	1	0	1	1	5	49	33	0.0063	1	-8.46
6	57	176	110	35	11	1	0	0	0	0	1	44	65	0.005	2	-0.31
7	57	183	97	29	25	1	0	0	0	0	1	40	70	0.009	1	-2.56
8	58	170	90	31	2	1	1	0	0	0	2	50	61	0.0095	2	-4.24
9	61	176	107	35	2	1	0	0	0	0	1	44	55	0.016	1	3.74
10	58	186	90	26	1	1	0	0	0	0	1	47	70	0.038	2	-3.24
11	60	160	85	33	8	1	0	0	0	0	2	38	52	0.0054	1	5.28
12	48	185	90	26	2	0	0	0	0	0	0	42	59	0.0039	1	2.30
13	66	176	90	29	9	1	1	1	0	0	5	47	68	0.0048	1	5.44
14	66	170	93	32	4	1	0	0	0	0	2	43	67	0.0046	1	1.17
15	58	177	137	44	12	1	1	0	0	0	2	56	62	0.015	2	-4.79
16	68	178	78	25	1	1	0	0	0	0	2	45	55	0.0057	1	3.98

17	72	183	100	30	2	1	0	0	0	1	3	43	63	0.0045	1	0.56
18	54	180	120	37	3	1	0	0	0	0	1	60	54	0.0077	1	4.36
19	63	164	97	36	5	1	1	0	0	0	3	40	61	0.0083	2	-4.21
20	58	163	63	24	2	1	0	0	0	0	2	45	61	0.0054	1	1.40
21	71	173	84	28	1	1	0	1	1	0	4	54	54	0.0035	2	-0.68
22	53	179	71	22	6	0	0	0	0	0	0	45	62	0.019	2	-0.65
23	64					1	0	0	1	0	2	38	53	0.0046	1	-11.50
24	70	172	75	25	1	0	0	0	0	0	2	40	50	0.0065	1	6.12
25	58	170	80	28	1	1	0	0	0	0	2	40	65	0.0035	2	-0.28
26	53	180	82	25	1	0	0	1	0	0	2	35	55	0.95	2	-5.41
27	65	173	100	33	2	1	0	0	1	1	4	50	38	0.0048	2	-5.04
28	64	175	112	37	10	1	0	0	0	0	1	48	65	0.0027	1	0.26
29	66	171	88	30	15	1	0	0	0	0	3	45	68	0.0128	2	-1.79
30	51	180	90	28	1	1	0	0	0	0	1	43	50	0.0048	1	6.16
31	63	172	70	24	1	1	0	0	0	0	1	40	61	0.058	2	-0.18
32	74	170	70	25	2	1	1	0	0	1	4	44	45	0.0028	1	2.82
33	52	185	88	26	1	1	0	0	0	0	1	43	65	0.004	2	-0.29
34	60	179	90	28	3	1	0	0	0	1	2	42	54	0.0047	1	4.43
35	65	163	63	24	2	1	0	0	0	0	3	44	61	0.0069	1	1.37
36	72	163	92	34	3	1	0	0	0	0	3	43	52	0.004	1	5.31
37	55	180	90	27	4	0	0	0	0	0	0	40	59	0.008	1	2.20
38	58	176	118	38	3	1	0	0	0	1	1	44	57	0.003	1	3.18
39	64	165			4	1	1	0	0	0	1	44	60	0.0034	1	3.66

IV.6. Хипотеза за възможен синтез на модел за предикция на постпроцедурни рецидиви на ПМ след катетерна аблация по данни от предпроцедурния период

След получените резултати в предходните раздели – достоверно различие между спектралните амплитуди на f-вълните в двете групи пациенти – с и без рецидив на ПМ след катетерна аблация, както и значимото участие на спектралните амплитуди в констелация с показатели за съпровождащи заболявания и ултразвуково изследване предприехме проверка на възможността да бъде изработен модел за прогнозиране на постпроцедурни рецидиви на ПМ след катетерна аблация. **Към такава хипотеза насочва основната цел и приложение на дискриминантния анализ: да се използва моделът за класифициране на нови обекти към някоя от изследваните съвкупности (групи).**

Синтезираното върху наличните данни решаващо правило класифицира сред 39-те пациенти – 25 без рецидив (група 1) и 14 с рецидив (група 2), 3 пациенти грешно от група 1 в група 2 (фалшиво положителни), или 12%, и 1 пациент е грешно от група 2 в

група 1 (фалшиво отрицателен), или 7.1%. Този резултат е постигнат въз основа на 5-те показатели, които достоверно разделят двете групи : Echo LV-EF, f-w-ampl, HF, Stroke/TIA, Diab. Приносът на тези показатели в общият класификационен резултат е съответно (в посочения ред) 27.2%, 23.6%, 22.6%, 14.4%, 12.2%.

Чувствителността, специфичността и точността на решаващото правило са съответно:

Чувствителност = $22/(22+1) = 0.96$, или 96%;

Специфичност = $13/(13+3) = 0.813$, или 81.3%;

Точност = $1 - (4/39) = 0.897$, или 89.7%

Връщайки се към разпределенията на стойностите на решаващото правило за двете изследвани групи пациенти (фиг. 17 и фиг. 18), можем да определим гранична стойност за определяне на риска от рецидив след аблация при изследваните пациенти:

стойност на $G_1 - G_2 > 0$ предполага нисък риск от рецидив;

стойност на $G_1 - G_2 \leq 0$ предполага висок риск от рецидив.

Включването на стойност 0 към високия риск приемаме поради това, че при 11 пациенти в групата с рецидив – 78.6%, стойностите на решаващото правило са под 0, докато в групата без рецидив такива пациенти са само 6 – 24%.

Тези резултати дават основание да се приемем хипотезата, че след изпълнение на посочените изисквания за приложимост на модела на ДА, е възможно изработване на алгоритъм (решаващо правило) за определяне степента на риска от постпроцедурна поява на рецидиви от ПМ по данни от предпроцедурния период. Ще напомним основното изискване за целта: коректно е моделът на ДА (решаващото правило) да се прилага към нови пациенти след като е апробирано върху данни на пациенти, които не са включвани в обучаващите групи (извадки) при синтез на правилото и така е определена реалната сензитивност и специфичност на модела, т.е. да се използва процедурата за класификация на бъдещи елементи (пациенти) след като процедурата е верифицирана върху независими елементи.

Друго условие, подкрепящо приложимостта на модела на ДА, е да се увеличи броят на елементите в обучаващите извадки до ниво, което да води до по-висока достоверност на статистиките на дискриминацията.

При спазване на посочените условия, направената хипотеза за изработване на дискриминантен модел за определяне на риска от рецидиви от ПМ след катетерна аблация ще доведе до практичен и удобен за използване в клинични условия алгоритъм за предпроцедурна точкова (числова) оценка на риска, включително и по нива на риска – нисък, умерен и висок.

V. Обсъждане на резултатите. Приноси.

Въпреки значимия напредък в успеваемостта на интервенционалното лечение при предсърдно мъждене, все още една сигнификантна част от пациентите проявяват рецидив на аритмията след проведената процедура. Търсенето на възможни предиктори за успеваемост от процедурата е от изключителна важност за подобряване на нейната ефективност и по-добрата селекция на пациентите.

Освен стандартните клинични показатели служещи за предиктор на епизоди на ПМ след аблация (41), през последните години се отдава повече внимание на потенциални ЕКГ характеристики на фибрилаторните вълни. В нашия труд ЕКГ параметрите сами по себе си не достигнаха предсказваща стойност за разпознаване на пациентите с риск от рецидив на ПМ след аблация. Подобни резултати са съобщавани и в миналото. В публикация Chang et al (78) докладват, че доминантната честота, като единствен показател, не е достатъчна за достигане на статистически значима предсказваща стойност за свободен от пристъпи период след аблация. Това се променя когато към калкулацията добавят повече от един ЕКГ параметър.

Една от основните практически ползи от настоящия труд е хипотезата за възможен синтез на количествен алгоритъм, включващ в себе си ехокардиографски, клинични и ЕКГ данни, като по този начин се достига до решаващо правило, позволяващо предпроцедурната оценка на риска от рецидив на ПМ. Чрез включването в алгоритъма на комплексна оценка, събираща в себе си ехографският показател на левокамерната фракция на изтласкване, сърдечната недостатъчност и два клинични показателя - захарен диабет и исхемичен мозъчен инсулт, както и ЕКГ показателя за спектралната амплитуда на f-вълните, е възможно да се оцени по-пълно риска за рецидив при дадения пациент.

В нашия труд сметнахме, че комбинацията от инструментални и клинични параметри би дала най-висока предсказваща стойност, като в последващото проследяване отчетохме показателите, осигуряващи най-голяма такава. Показател с най-висок принос към дискриминацията между двете групи (тази с рецидив и тази без рецидив) е левокамерната фракция на изтласкване (Echo LV-EF). До момента липсват категорични литературни данни за определен праг на ЛКФИ, под който веоятността за

рецидив на ПМ след КА се повишава, но връзката между понижаваната фракция на изтаскване и лошата прогноза е известна и демонстрирана в редица публикации и мета-анализи (40-41). Въпреки високия принос в точковата система, разликите в стойностите на ФИ сами по себе си не показват достатъчно висока предсказваща способност.

Това, което в случая е съществено за целите на нашето изследване, е участието на амплитудния показател на f-вълните, с втори по значение принос към дискриминацията между двете групи пациенти, с което имаме основание да приемем прогностичното значение на морфологията на f-вълните за рецидиви на ПМ след аблация. В редица публикации е отчетено значението на амплитудата на f-вълните, като показател за давността на аритмията или като предиктор за интрапроцедурно терминиране на аритмията при пациенти с персистиращо ПМ, както и за поддържането на синусов ритъм при проследяване от 12 месеца (70-72). За повишаване на чувствителността част от авторите предлагат алгоритми за автоматично отчитане на амплитудата и използването на повече от едно отвеждане (71). Особено интересен е и резултатът за множествената корелация между амплитудния показател на f-вълните и останалите участващи в дискриминацията показатели, като при този показател корелацията е най-висока. До момента в литературата липсва алгоритъм за определяне на риска от рецидив на ПМ, включващ в себе си предсказващата способност на амплитудата на f-вълните, съчетан с клинични показатели, като това е една от основните практически ползи. Докладван е подобен подход на комбиниран анализ на ЕКГ параметри, съчетан с клинични показатели от Matsuo et al (69), но в посочения труд се отчита цикълът на ПМ, измерен мануално на повърхностно ЕКГ, съчетан и с интракардиални параметри от левопредсърдната и деснопредсърдната аурикула, като не е изследвана амплитудата на f-вълните. Друга съществена разлика на нашия труд спрямо предходната публикация е, че подходът е изцяло неинвазивен, като позволява калкулирането на вероятността за рецидив преди провеждането на аблацията.

Съпътстващият захарен диабет е описан рисков фактор за развитие на предсърдно мъждене (89), но относно исхемичния мозъчен инсулт данните са оскъдни. Вероятно наличието на предсърдно мъждене е индикатор за дълготрайна аритмия при която не

е приложен оптимален медикаментозен контрол, а самият исхемичен мозъчен инсулт е изява на това. В проучването CRYSTAL-AF се описва детекция на предсърдно мъждене при 30% от пациентите с ИМИ или транзиторна исхемична атака до третата година от събитието, което може би потвърждава, че предсърдното мъждене съпътства част от пациентите дълго преди диагностицирането му (7).

Друга важна практическа значимост е, че добавеният ЕКГ анализ, както и предложената хипотеза за определяне на риска от постпроцедурни рецидиви от ПМ (след нейна верификация) са напълно съвместими с алгоритъма на работа в повечето клиници, не удължават престоя на пациента и не носят допълнителен риск за неговото здраве.

Основно ограничение на всяка една количествена система за предикция на рецидив на предсърдно мъждене е сложната патогенеза на тази аритмия, включваща в себе си тригери с високочестотна активност и патологичен субстрат в предсърдията, способен да поддържа аритмията, като аблацията би била различно ефективна при различните механизми на аритмията. Друга възможно ограничение биха могли да бъдат и множеството вариращи показатели по време на една комплексна и сложна процедура, каквато е аблацията при предсърдно мъждене, като например непрекъснатостта на лезията около пулмоналните вени и/или линейните лезии в предсърдието. Това от своя страна може да доведе до трудно прогнозируем дълготраен резултат от процедурата и прави създаването на рисков скор с висока степен на точност много трудно. Именно тези променливи са възможна причина за 4-те грешно отчетени случаи в нашия труд.

Друго ограничение на настоящия труд е малката пациентска група и липсата на валидираща група при която проспективно да приложим оптимизационния алгоритъм, което е насока за бъдещи дейности по темата.

Подредени в хронологичен ред на изследването основните приноси в дисертационния труд са:

1. Формирана е база данни от пациенти с ПМ, със и без повторни пароксизми в 12-месечен период след процедура с катетърна аблация, включваща данни от персонални показатели, анамнеза, съпровождащи заболявания, ултразвуково

изследване, настъпили/ненастъпили рецидиви съответно до 3-ия, 6-ия и 12-ия месец след процедурата (и др.).

2. Адаптирана е за нуждите на изследването и е внедрена в практиката на Отделението по електрофизиология и кардиостимулация апаратно-програмна система за:

- отвеждане, съхраняване и визуализация на стандартни ЕКГ отвеждания при пациенти с ПМ и създаване на база данни от записи в предоперативния период;

- детекция на QRS комплекси в записите с цел екстракция от записа на усреднен комплекс и получаване на максимално адекватен амплитудно-честотен спектър на f-вълните в предоперативния период. Детекция на Q, J, T-end точки за начало и край на QRS и край на T-вълната върху осреднения комплекс и нулиране на осреднения комплекс на всяко отвеждане по време на нискоамплитуден участък от TQ-интервала;

- получаване, съхраняване и визуализация на регистрациите от ЕКГ сигнали след нулиране на осреднения комплекс на всяко отвеждане и избор на отвеждане за получаване на амплитудно-честотен спектър на f-вълните;

- Получаване на амплитудно-честотен спектър на f-вълните, съхраняване и измерване на компонентите на спектъра.

3. Формирана е база данни за съхраняване на компонентите на спектъра на f-вълните.

4. Статистически достоверно е доказано различието в стойностите на спектралните амплитуди на f-вълните върху предпроцедурни ЕКГ при пациенти с и без рецидиви постпроцедурно.

5. Чрез многомерна оптимизационна статистическа процедура е определена констелация от информативни показатели с висока предсказваща способност за настъпване/ненастъпване на повторни пароксизми в наблюдаваните постоперативни периоди, включваща показатели за придружаващи заболявания, от ехокардиографско изследване и спектралната амплитуда на f-вълните. Предложено е решаващо правило за класификация на пациенти въз основа на определената констелация показатели върху наличните обучаващи групи пациенти.

6. Предложена е хипотеза за възможно определяне на модел за оценка на риска от рецидив на ПМ в следпроцедурния период по данни от предпроцедурния, разработена въз основа на многомерния оптимизационен статистически подход.

По резултатите от изследванията в дисертационния труд са публикувани следните материали:

Iskren Garvanski^{1,2}, Iana Simova,¹ Lazar Angelkov,¹ and Mikhail Matveev²

Predictors of Recurrence of AF in Patients After Radiofrequency Ablation, *Eur Cardiol.* 2019 Dec; 14(3): 165–168; SJR=0.864

Shaojie Chen MD, PhD, Boris Schmidt MD, Stefano Bordignon MD, Lukas Urbanek MD, Shota Tohoku MD, Fabrizio Bologna MD, Lazar Angelkov MD, PhD, Iskren Garvanski MD ...

Ablation index-guided 50 W ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: Procedural data, lesion analysis, and initial results from the FAFA AI High Power Study, October 2019 *J of Cardiovascular Electrophysiology*, 30: 2724-2731; IF=2.693

Iskren Garvanski, Mikhail Matveev, Vesela Krasteva, Todor Stoyanov, Iana Simova
On a possible approach to risk prediction of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation according to data from the pre-procedure period. (Приета за печат в: *International Journal Bioautomation*, vol. 26, March 2022), SJR=242

По публикуваните статии са отбелязани общо 95 цитирания.