

LEBENSWISSENSCHAFTEN

# BESTIMMUNG VON LOKALEN GESCHWINDIGKEITSVEKTOREN IN INFARKTRANDZONEN

## Determination of the Local Conduction Velocity in the Infarct Border Zone

Stefan Hanitsch\*, Martin Wittmann & Dietrich Romberg

Hochschule Anhalt, (FH), Bernburger Str. 57, 06366 Köthen

Eingegangen am 11.01.2011; Überarbeitet eingereicht am 28.05.2011; nicht peer-reviewed

Korrekturat: Holger Lange

### Zusammenfassung

Lokale Aktivierungszeiten werden zur Analyse der Erregungsleitung und zur Aufklärung der Mechanismen von Arrhythmien eingesetzt. Während sich in Ableitungen vom ungeschädigten Myokard eindeutige zeitliche Referenzpunkte ergeben, besitzen Elektrogramme von Infarkttrandgebieten multiphasische Potentiale, die durch unterschiedlich entfernte Depolarisationsfronten entstehen und eine Identifizierung von lokalen Aktivierungszeiten verhindern. In dieser Studie wurde die Eignung zweidimensionaler Hochpass-Filterung (2D-Laplace) für die Unterscheidung zwischen lokalen und entfernten Depolarisationsfronten getestet. Die resultierenden Aktivierungszeiten wurden für Erstellung von Isochronen-Maps und die Berechnung lokaler Geschwindigkeitsvektoren verwendet. Die Ergebnisse zeigten eine nicht-uniforme Zunahme der Leitungsstörungen in Infarkttrandzonen, welche durch vorübergehende Ischämie entstanden sind.

**Schlüsselwörter:** *Infarkt | Ischämie | Erregungsleitung | Signalverarbeitung | Laplace-Filter*

### Abstract

**Motivation:** Local activation times are commonly used to identify the mechanisms of arrhythmias and to localize conduction disorders. Since electrograms from infarct regions have multiple deflections due to the influences of distant wavefronts, no predominant peaks are exhibited by these potentials. In this study the feasibility of two-dimensional highpass filtering (2D-Laplacian) for the separation of local and distant depolarisation fronts was tested. Resulting local activation times were used for the generating of activation maps and the estimation of local conduction velocities. The results revealed a non-uniform augmentation of the conduction abnormalities in the infarct border zone by transient ischemia.

**keywords:** *infarct border zone | abnormal conduction | activation times | 2D filtering | spatial Laplacian*

Ventrikuläre Arrhythmien gehören zu den häufigsten Todesursachen in den modernen Industrienationen. Allein in Deutschland sterben jährlich zwischen 100.000 und 200.000 Menschen an Herzrhythmusstörungen (OECD-Publishing,

2009). Besonders bedroht sind Patienten nach einem überlebten Herzinfarkt. Verursacht werden diese lebensbedrohlichen Arrhythmien durch eine verzögerte Erregungsleitung in der Infarkttrandzone, d.h. im Übergangsbereich von vitalem zu nekrotischem Gewebe. Adäquate Therapieansätze erfordern die Identifikation und Lokalisierung der verzögerten Erregungsleitung auf Basis von lokalen Aktivierungszeiten. Im vitalen Myokard wird als Bezugspunkt für die Definition der lokalen Aktivierungszeit das Minimum der ersten Ableitung des lokalen Potentials verwendet (Henkel et al., 2006). Dieses Verfahren ist nicht bei multiphasischen Potentialen, die z.B. in Infarkttrandzonen entstehen, einsetzbar (Punske et al., 2003). Der multiphasische Verlauf dieser Potentiale wird auf entkoppelte Depolarisationen in der Umgebung der Ableitelektroden zurückgeführt (Ursell et al., 1985). In der Bildverarbeitung haben sich 2D-Hochpass-Filter zur Verstärkung lokaler Signale bewährt. Nachfolgend werden die Ergebnisse einer Studie zum Einsatz eines 2D-Hochpass-Filters zweiter Ordnung (Laplace-Filter) für die Bestimmung der Aktivierungszeit vorgestellt. Auf der Grundlage dieser Aktivierungszeiten werden lokale Geschwindigkeitsvektoren bestimmt, die eine Identifikation von Erregungsleitungsstörungen, ausgelöst durch transiente Ischämien, ermöglichen.

### METHODIK

#### Experimentelle Daten

Zur Auswertung wurden Datensätze genutzt, die in einer experimentellen *In-vitro*-Studie unter Verwendung des HARRIS-Infarktmodelles entstanden sind. Eine transiente Ischämie wurde durch die folgenden Bedingungen simuliert (Bayly et al., 1998):  $pO_2 < 35$  mmHg,  $pH = 6,85$ , 8 mM KCl. Die mit einer  $14 \times 8$  Elektroden-Matrix erfassten Potentiale (Abtastung mit 1 kHz u. 12 bit) lassen sich entsprechend von histologischen Untersuchungen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) der Infarkttrandzone zuordnen.

#### Algorithmen

Zur Analyse der Erregungsleitung wurden die lokalen Aktivierungszeiten und die lokalen Geschwindigkeitsvektoren für alle

\*stefan.hanitsch@student.emw.hs-anhalt.de

Ableitungen einer  $14 \times 8$  Elektroden-Matrix bestimmt. Erforderliche Algorithmen wurden in der Programmierumgebung MATLAB<sup>®</sup> (The MathWorks, Ver. 2007) entwickelt.

#### Lokale Aktivierungszeiten

Für die Bestimmung der lokalen Aktivierungszeiten wurden von den erfassten Potentialen  $U(t)$  folgende Parameter ermittelt:

- zeitliche Ableitung:  $\frac{dU}{dt}$
- zweite räumliche Ableitung:  $\nabla^2 U(t)$  (Laplace-Filter)
- zeitliche Ableitung des Laplace-gefilterten Potentials:  $\frac{d(\nabla^2 U)}{dt^2}$
- Summenpotential aus den vier unmittelbar benachbarten Ableitungen:  $\sum 4N(t)$

#### Isochronen-Maps

Durch die Verbindung von Ableitungspunkten mit gleicher Aktivierungszeit wurde unter Anwendung eines bilinearen Interpolationsverfahrens (MATLAB<sup>®</sup>-Funktion `interp`) eine 2D-Darstellung der Erregungsausbreitung erzeugt.

#### Geschwindigkeitsvektoren

Aus den Aktivierungszeiten  $T(x, y)$  für jeden Punkt mit den Koordinaten  $x$  und  $y$  lassen sich die lokalen Geschwindigkeitsvektoren  $V(x, y)$  bestimmen. Für die Differenz  $dT$  der Aktivierungszeiten zwischen zwei Punkten mit den Abständen  $dx$  und  $dy$  gilt unter Berücksichtigung der nicht-uniformen Erregungsausbreitung im Myokard (Ursell et al., 1985):

$$dT = dx \frac{\partial T}{\partial x} + dy \frac{\partial T}{\partial y} \quad (\text{I})$$

Die Komponenten des Geschwindigkeitsvektors  $V(x, y)$  ergeben sich mit Gl. I als

$$V_x = \frac{dx}{dT} = \frac{\partial x}{\partial T} + \frac{\partial x}{\partial y} \frac{dy}{dT} \quad (\text{II})$$

bzw.

$$V_y = \frac{dy}{dT} = \frac{\partial y}{\partial T} + \frac{\partial y}{\partial x} \frac{dx}{dT} \quad (\text{III})$$

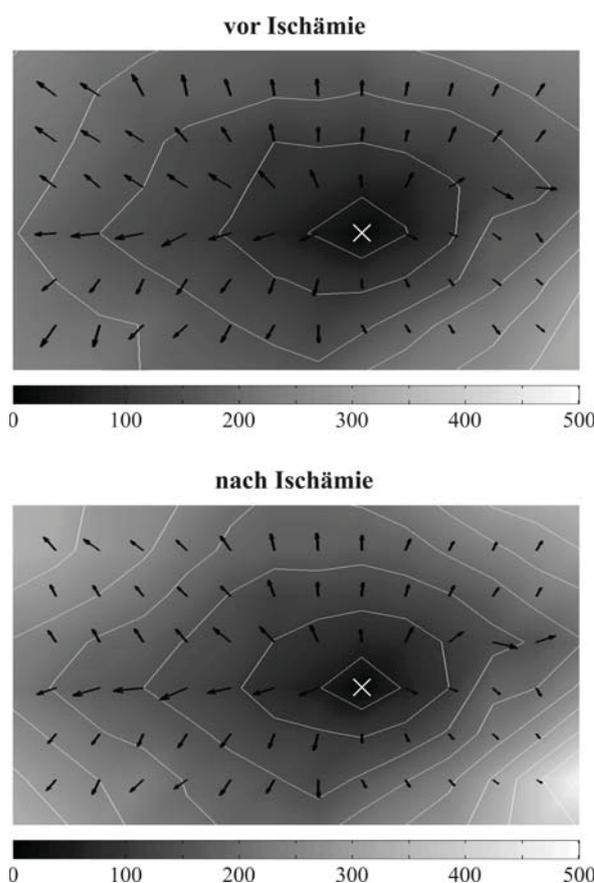
Mit  $T_x = \frac{\partial T}{\partial x}$  und  $T_y = \frac{\partial T}{\partial y}$  lassen sich die Gleichungen II und III vereinfachen:

$$V_x = \frac{T_x}{T_x^2 + T_y^2} \quad (\text{IV})$$

und

$$V_y = \frac{T_y}{T_x^2 + T_y^2} \quad (\text{V})$$

Aus  $V_x$  und  $V_y$  wurden Betrag und Richtung der lokalen Geschwindigkeitsvektoren bestimmt und in Isochronenmaps dargestellt (Abb. 1).



**Abb. 1:** Isochronen-Maps mit Aktivierungszeiten (Grauwert-codiert in ms) und lokalen Geschwindigkeitsvektoren zur Darstellung der Erregungsleitung in der Infarkttrandzone vor und nach Ischämie. Die dargestellten Pfeile zeigen eine relative Geschwindigkeit an. Der Stimulationspunkt ist mit X gekennzeichnet

## ERGEBNISSE

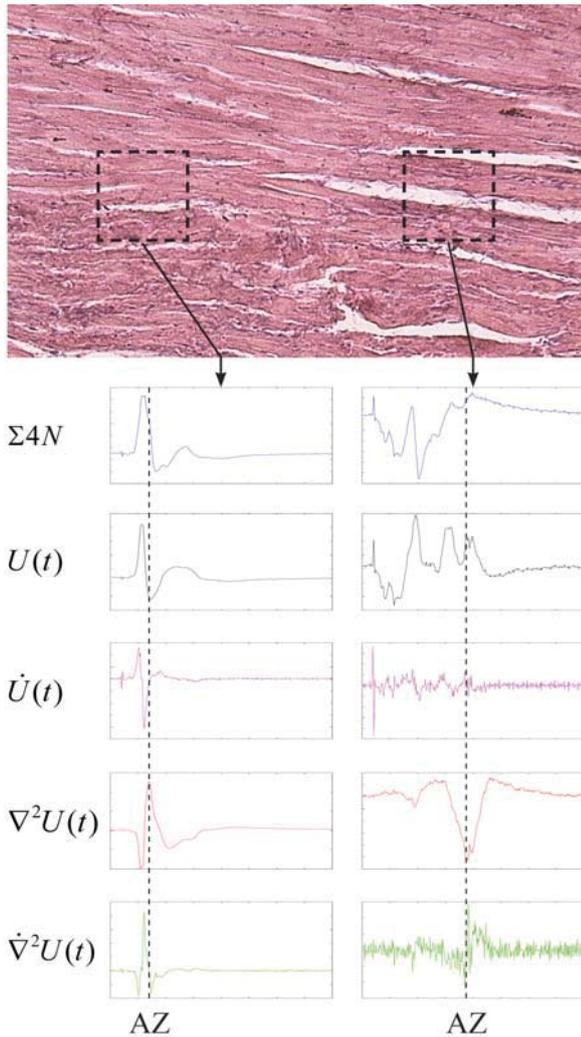
#### Lokale Aktivierungszeiten

Entsprechend der Morphologie der erfassten Potentiale lassen sich grundsätzlich zwei unterschiedliche Formen unterscheiden:

- mono-/biphasische Potentiale
- multiphasische Potentiale (Abb. 2)

#### Mono-/biphasische Potentiale

In Abhängigkeit von der zellulären Architektur der untersuchten Infarkt-randzonen zeigen eine Vielzahl der abgeleiteten Potentiale einen mono-/biphasischen Verlauf. Wie auch bei Potentialen, die sich von vitalem Myokard ableiten lassen, ergibt sich der Bezugspunkt für die Bestimmung der Aktivierungszeit als  $\max(-\frac{dV}{dt^2})$  (Abb. 2).



**Abb. 2:** Darstellung der Infarkttrandzone (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) sowie Vergleich zwischen den abgeleiteten mono- / biphasischen (links) Potentialen und multiphasischen (rechts) Potentialen und den zugehörigen Parametern: (i)  $\sum 4N$  – Mittelwert aus den Potentialen der vier direkt umgebenden Ableitungen; (ii)  $U(t)$  Potential des Bezugspunktes; (iii)  $\dot{U}(t)$  zeitliche Ableitung von  $U(t)$ ; (iv)  $\nabla^2 U(t)$  nach Anwendung eines 2D-Laplace-Filters; (v) zeitliche Ableitung von  $\nabla^2 U(t)$ , AZ - Aktivierungszeit

**Multiphasische Potentiale**

In Regionen, die eine deutliche Separation von Fasern und Faserbündeln aufweisen, lassen sich multiphasische Potentiale ableiten (Abb. 2). Durch einen Vergleich zwischen dem Bezugspotential und dem Mittelwert aus den umgebenden Potentialen können die multiphasischen Anteile den entkoppelten Erregungsfronten zugeordnet werden. Eine uniforme, lokale Depolarisation ist bei diesen Potentialen nicht eindeutig identifizierbar, da ein dominierendes Maximum/Minimum in  $dU/dt$  fehlt. Durch Anwendung des 2D-Laplace-Filters können lokale Potentiale verstärkt werden, so dass mit  $\max(d(\frac{\nabla^2 U}{dt}))$  ein Bezugspunkt für die lokale Aktivierungszeit entsteht.

**Isochronen-Maps**

Die annähernd elliptische Form der Linien mit gleichen Aktivierungszeiten (Isochronen) beschreibt die richtungsabhängige Erregungsleitung (Abb. 1). Insbesondere in Bereichen mit multiphasischen Potentialen (Abb. 2) ist eine nicht-uniforme Leitungsverzögerung zu erkennen. Die Leitungsgeschwindigkeit parallel zur Ausrichtung der Faserbündel ist signifikant größer als die Geschwindigkeit senkrecht zur Zellausrichtung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $V_x = 3,8 \pm 2,6 \text{ cm s}^{-1}$  vs.  $V_y = 4,5 \pm 2,3 \text{ cm s}^{-1}$ ). Durch die transiente Ischämie kommt es zur Verringerung der Leitungsgeschwindigkeit in beiden Richtungen ( $\Delta V_x = 2,9 \pm 2,1 \text{ cm s}^{-1}$ ,  $\Delta V_y = 3,3 \pm 1,9 \text{ cm s}^{-1}$ ).

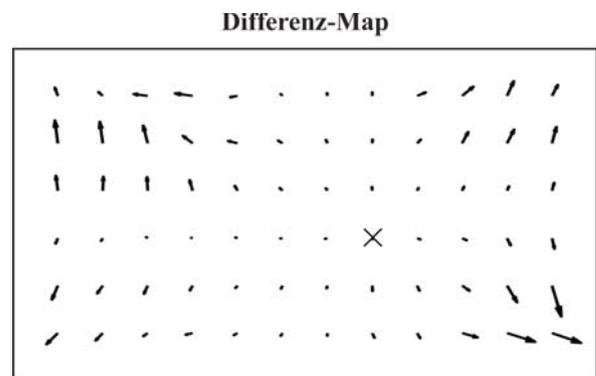
**Geschwindigkeitsvektoren**

Die berechneten Geschwindigkeitsvektoren bestätigen die regionalen Unterschiede in der Erregungsleitung (Abb. 1). In Differenz-Maps (Abb. 3) sind die lokalen Veränderungen in der Erregungsleitung infolge der Ischämie zu erkennen (Vektoren ergeben sich aus den Differenzen für  $V_x$  und  $V_y$ ).

**DISKUSSION**

Die Identifizierung und Lokalisierung von Arealen mit verzögerter Erregungsleitung verlangt eine exakte Bestimmung von lokalen Aktivierungszeiten. Bei konventionellen Verfahren wird das Minimum der ersten zeitlichen Ableitung als Bezugspunkt verwendet. Diese Methode führt bei multiphasischen Potentialen, die durch den elektrotonischen Einfluss von entkoppelten Depolarisationen entstehen, zu keinem eindeutig identifizierbaren Zeitpunkt, dem eine lokale Aktivierung zugeordnet werden kann. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass durch Einsatz eines 2D-Hochpass-Filters auch aus diesen multiphasischen Potentialen lokale Depolarisationen extrahiert werden können.

Im Unterschied zu Hochpass-Filtern 1. Ordnung besteht für den Laplace-Filter ein unmittelbarer biophysikalischer Bezug zur lokalen Aktivierung: Das Laplace-gefilterte Potential reflektiert den lokalen Depolarisationsstrom (Berbari et al., 1994). Dieser Zusammenhang ermöglicht eine eindeutige Interpretation des verwendeten Parameters  $\max(d(\frac{\nabla^2 U}{dt}))$ .



**Abb. 3:** Differenz-Map mit relativen, lokalen Geschwindigkeitsdifferenzen in der Erregungsleitung vor und nach Ischämie (Bezug: Abb. 1). Der Stimulationspunkt ist mit X gekennzeichnet.

Auf der Basis der lokalen Aktivierungszeiten wurden Isochronen-Maps erstellt und die lokalen Geschwindigkeitsvektoren bestimmt. Diese Informationen ermöglichen eine Lokalisierung und Charakterisierung von Erregungsleitungsstörungen in der Infarkttrandzone. Die nicht-uniform verzögerte Erregungsleitung wird an dem veränderten Isochronenabstand erkennbar, ein Vergleich der lokalen Vektoren belegt die regional unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Eine transiente Ischämie führt zu einer weiteren Beeinträchtigung der Erregungsleitung in der Infarkttrandzone. Die lokalen Unterschiede, dargestellt durch das Differenz-Map (Abb. 3), lassen sich mit den inhomogen ausgeprägten Funktionsstörungen (z.B. Metabolismus, Ca<sup>2+</sup>-Handling) in der Infarkttrandzone erklären (Witkowski et al., 1993).

Patienten nach einem Herzinfarkt sind vom plötzlichen Herztod bedroht (Baba et al., 2005). Da insbesondere akute Ischämien zur Entstehung lebensbedrohlicher Tachyarrhythmien bei diesen Patienten beitragen, wird von der Identifikation und Lokalisation kritischer Areale der Infarkttrandzone eine Verbesserung der Effizienz lokaler Therapieverfahren, wie der Katheter-Ablation oder der Subthreshold-Stimulation, erwartet.

## REFERENZEN

- Baba S, Dun W, Cabo C & Boyden P (2005):** *Remodeling in cells from different regions of the reentrant circuit during ventricular tachycardia.* Circulation **112**(16): 2386–2396.
- Bauer W & Ertl G (2002):** *Rhythmusstörungen während der Remodelingphase nach Herzinfarkt.* Herz **27**(8): 740–749.
- Bayly P, KenKnight B, Rogers J, Hillsley R, Ideker R & Smith W (1998):** *Estimation of conduction velocity vector fields from epicardial mapping data.* IEEE T Bio-med Eng **45**(5): 563–571.
- Berbari E, Lander P, Geselowitz D, Scherlag B & Lazzara R (1994):** *Identifying the End of Ventricular Activation.* J Cardiovasc Electr **5**(1): 28–40.
- Henkel D, Witt B, Gersh B, Jacobsen S, Weston S, Meverden R & Roger V (2006):** *Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study.* Am Heart J **151**(4): 806–812.
- OECD-Publishing, Hg. (2009):** Health at a Glance 2009 : OECD Indicators. OECD Publising, Paris, France, 1 Aufl.
- Punske B, Ni Q, Lux R, MacLeod R, Ershler P, Dustman T, Allison M & Taccardi B (2003):** *Spatial methods of epicardial activation time determination in normal hearts.* Ann Biomed Eng **31**(7): 781–792.
- Ursell P, Gardner P, Albala A, Fenoglio Jr J & Wit A (1985):** *Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing.* Circ Res **56**(3): 436–452.
- Witkowski F, Kavanagh K, Penkoske P & Plonsey R (1993):** *In vivo estimation of cardiac transmembrane current.* Circ Res **72**(2): 424–439.

*Zu zitieren als:* **Hanitsch S, Wittmann M & Romberg D (2011):** Bestimmung von lokalen Geschwindigkeitsvektoren in Infarkttrandzone. *Zeitschrift für Nachwuchswissenschaftler* 2011/3(2): S. 8–11

*Please cite as:* **Hanitsch S, Wittmann M & Romberg D (2011):** Determination of the Local Conduction Velocity in the Infarct Border Zone. *German Journal for Young Researchers* 2011/3(2): pp. 8–11