

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37621> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Sum-Che Man

**Title:** Vectorcardiographic diagnostic & prognostic information derived from the 12-lead electrocardiogram

**Issue Date:** 2016-02-11

# Algemene Discussie en Toekomstperspectief

## Algemene Discussie

### Inleiding

Vanaf het ontstaan van de cardiologie<sup>1</sup> is technologie prominent aanwezig geweest in diagnostische en therapeutische procedures. Een van de eerste technieken was het elektrocardiogram (ECG, "hartfilmpje") dat nog altijd in gebruik is sinds de introductie ervan meer dan een eeuw geleden. Het ECG wordt in de klinische praktijk aangetroffen in vele vormen, onder andere met verschillende aantallen en plaatsen van de elektroden, verschillen in duur van de registratie en toegepast in zowel rust als in dynamische situaties, bijvoorbeeld bij inspanning of op de intensive care<sup>2</sup>. Vanaf het allereerste menselijke ECG, gepubliceerd door Waller in 1887<sup>3</sup>, tot de huidige vormen die het ECG heeft aangenomen, hebben tientallen eminente wetenschappers, ingenieurs en artsen bijgedragen tot de verdere ontwikkeling ervan<sup>4;5</sup>.

De gangbare diagnostische vorm van rust-elektrocardiografie in de kliniek is het standaard 10-seconden 12-afleidingen ECG. Dit wordt vervaardigd met negen signaalelektroden, zes op de borst en drie respectievelijk op de rechterpols, linkerpols en linkerenkel. Een speciale vorm van het rust ECG is het vectorcardiogram (VCG), het "3D ECG". Dit vereist een ander aantal (zeven) signaalelektroden en andere elektrodenplaatsen: een op de linkerenkel, vijf op borst en rug en een op de achterzijde van de nek. Ook de bijbehorende apparatuur is verschillend. Dit forceert een keuze tussen deze twee vormen van elektrocardiografie en daarmee samenhangend ook verschillen in de benodigde expertise om deze signalen te beoordelen.

Het VCG heeft in de vijftiger en zestiger jaren van de vorige eeuw het standaard 12-afleidingen ECG in de kliniek ten dele verdrongen. Toch is het standaard 12-afleidingen ECG dominant gebleven en is in de zeventiger en tachtiger jaren het VCG in onbruik geraakt. In de negentiger jaren kwam er echter hernieuwde belangstelling voor de vectocardiografie, met name omdat de VCGs toen met behulp van computerberekeningen uit het standaard 12-afleidingen ECG

gesynthesiseerd werden, zodat ze niet meer met aparte apparatuur vervaardigd behoeften te worden. Hierdoor werd het mogelijk om het VCG niet in plaats van, maar in aanvulling op het standaard 12-afleidingen ECG te analyseren.

De signalen van het 12-afleidingen ECG zijn ruimtelijk niet goed te combineren doordat ieder van deze afleidingen de elektrische activiteit van het hart via een andere hoek "ziet" en doordat de gevoeligheid van deze afleidingen onderling sterk verschilt. Het VCG daarentegen heeft slechts 3 afleidingen, X, Y en Z, die loodrecht op elkaar staan (X "kijkt" naar links, Y naar beneden en Z naar achteren), en deze afleidingen hebben een gelijke gevoeligheid. Door combinatie van deze drie afleidingen kan dus een 3D weergave van de elektrische activiteit van het hart worden gemaakt door op ieder moment van de hartcyclus de ruimtelijke amplitude te berekenen. De instantane combinatie van de X, Y en de Z amplitude wordt doorgaans hartvector genoemd, vandaar de benaming "vectorcardiogram".

Door middel van het VCG kan op eenvoudige wijze de hoofdrichting van de elektrische hartactivatie (QRS as) en van de elektrische herstelfase van het hart (T as) worden bepaald, en de hoek tussen QRS as en de T as, de ruimtehoek (spatial angle, SA) worden berekend. Ook kan de totale ruimtelijke elektrische activiteit van een volledige hartslag worden berekend: de QRST integraal, ook wel de ventriculaire gradient (VG) genoemd. Andere belangrijke metingen in het VCG zijn de ruimtelijke maximale QRS amplitude, de ruimtelijke maximale T amplitude, en de ruimtelijke amplitude van het VCG op het einde van het QRS complex: de ruimtelijke J amplitude. Deze grootheden bevatten belangrijke diagnostische en prognostische informatie. Voorbeelden hiervan (niet uitputtend) zijn:

- In het normale hart is de ruimtehoek SA kleiner dan in het abnormale hart.
- De ventriculaire gradient VG verandert onder meer bij een verhoogde druk in de rechterkamer.
- De ruimtelijke J amplitude is vergroot bij verminderde doorbloeding van een deel van het hart door een gedeeltelijke of volledige afsluiting van een kransslagader, onder andere bij een acuut coronair syndroom (acuut hartinfarct).

De mate waarin een correcte klinische diagnose gesteld kan worden op basis van het standaard 12-afleidingen ECG dan wel op basis van het VCG is vrijwel gelijk<sup>6</sup>.

De kracht van het VCG ten opzichte van het 12-afleidingen ECG is gelegen in de mogelijkheid om via de 3D benadering unieke informatie, als hierboven genoemd,

uit het signaal te destilleren die niet naar voren komt in de niet-ruimtelijke (scalaire) 12-afleidingen weergave.

In **Hoofdstuk 1** (Introduction) van dit proefschrift wordt de relatie tussen het 12-afleidingen ECG en het VCG besproken en geïllustreerd, en wordt besproken hoe het VCG toegang geeft tot informatie die niet direct toegankelijk is in het 12-afleidingen ECG<sup>7</sup>. De verdere hoofdstukken van dit proefschrift hebben als gemeenschappelijke noemer het doel om te onderzoeken in hoeverre het VCG betrokken kan worden bij de klinische electrocardiografie, door middel van ontwikkeling van analyse methoden en door het analyseren van klinische gegevens. De desbetreffende studies richten zich met name op de maximale ruimtelijke J amplitude (injury vector) bij het acute coronaire syndroom, de diagnostische en prognostische betekenis van de ruimtehoek SA en de ventriculaire gradient VG bij klinische beelden als hypertrofie en hartfalen, en de slag-op-slag veranderingen in de T golf om ernstige kamerritmestoornissen (plotse hartdood) bij hartfalen patiënten te voorspellen.

## **Deel I: Transformaties & analyse methoden**

In **Hoofdstuk 2** wordt een methode beschreven om een standaard 12-afleidingen ECG (STD-ECG) te reconstrueren uit een 12-afleidingen ECG die gemaakt is met een Mason-Likar elektrodenconfiguratie (ML-ECG). Bij deze elektrodenconfiguratie bevinden de extremiteiten-elektroden zich op de borst, vlakbij de schouders en de heup, in plaats van op de polsen en de enkel. Deze elektrodenplaatsing wordt veelal gebruikt in de dynamische electrocardiografie, zoals bij inspanningstesten, en in situaties waarbij de patient continue ECG bewaking behoeft (ambulance, intensive care). De voorgestelde reconstructie methode is nuttig, omdat diagnostische ECG interpretatie computerprogramma's, bijvoorbeeld in electrocardiografen, zijn ontwikkeld op basis van ECGs die met een standaard elektrodenconfiguratie vervaardigd zijn. Reconstructie van een STD-ECG zou derhalve de diagnostiek van ML-ECGs kunnen verbeteren. In onze studie zijn we nagegaan in hoeverre vectorcardiografische grootheden als de ruimtehoek en de ventriculaire gradient verschillen als deze berekend worden uit VCGs die respectievelijk op basis van een STD-ECG en op basis van een ML-ECG zijn vervaardigd.

Onze studie onderstreepte nog eens dat de elektrodenposities relevant zijn voor de ECG diagnose. Onze studiegroep bestond uit 180 patiënten bij wie tegelijkertijd

een STD-ECG en een ML-ECG werd opgenomen. De testset (90 patiënten) bevatte 4 patiënten met een onderwandinfarct waarvan er 3 werden gemist in het ML-ECG. Dit onderstreept de noodzaak van een reconstructiematrix om het STD-ECG te reconstrueren uit het ML-ECG. We hebben een dergelijke ML-ECG-naar-STD-ECG reconstructiematrix op basis van de leerset (de andere 90 patiënten) berekend. Na reconstructie van het STD-ECG werden alle gemiste onderwandinfarcten weer gedetecteerd in de testset.

In de VCGs gesynthetiseerd uit STD-ECGs of ML-ECGs werden aanzienlijke verschillen waargenomen tussen de maximale QRS- en T vectoren, de SA en de VG. Deze verschillen verminderden sterk als het VCG werd gesynthetiseerd met behulp van een uit het ML-ECG gereconstrueerd STD-ECG, in plaats van direct uit het ML-ECG. Onze studie toont dus aan dat vectorcardiografische analyse van ML-ECGs zinvol is indien, voorafgaand aan de VCG synthese, STD-ECGs worden gereconstrueerd met behulp van, bijvoorbeeld onze ML-ECG-naar-STD-ECG reconstructiematrix. Tot nu toe zijn er geen alternatieve ML-ECG-naar-STD-ECG reconstructiematrices gepubliceerd door andere groepen.

In **Hoofdstuk 3** wordt een methode beschreven om de ECG-naar-VCG transformatiematrix te individualiseren. Gewoonlijk wordt VCG synthese gerealiseerd door toepassing van een algemene ("one size fits all") transformatiematrix. Transformatie matrices zijn een weerspiegeling van de inhomogene volumegeleider die wordt gevormd door de thorax. Wanneer de individuele anatomie verschilt van het model dat aan de ECG-naar-VCG transformatiematrix ten grondslag ligt, wordt het VCG van deze persoon niet betrouwbaar gesynthetiseerd en gaan gegevens verloren tijdens de synthese procedure. We zijn ervan uitgegaan dat dergelijk informatieverlies zichtbaar wordt na terug-transformatie van het VCG naar het ECG met de pseudo-inverse transformatiematrix. Derhalve geeft het verband tussen het oorspronkelijke 12-afleidingen ECG en het aldus gereconstrueerde 12-afleidingen ECG aan hoe goed de gegeneraliseerde transformatiematrix past bij het individu. Onze hypothese was dat met kleine aanpassingen (1-10%) in de transformatiematrix de correlatie tussen het originele en het gereconstrueerde 12-afleidingen ECG gemaximaliseerd kan worden en dat hiermee de betrouwbaarheid van het gesynthetiseerd VCG verbeterd wordt.

We hebben in een studiegroep van 180 patiënten deze procedure voor de inverse-Dower ECG-naar-VCG transformatiematrix uitgewerkt (N.B.: de term “inverse” Dower matrix is enigszins verwarrend, omdat het hier een ECG-naar-VCG, en niet een VCG-naar-ECG transformatiematrix betreft; de reden hiervoor is dat de oorspronkelijke, dus niet geïnverteerde, Dower matrix ontwikkeld is ten behoeve van VCG-naar-ECG transformaties). Na optimalisatie was de gemiddelde correlatie tussen het originele en het gereconstrueerde ECG gestegen van 0.94 naar 0.98 of 0.99 bij respectievelijk 1% of 2% aanpassing van de transformatiematrix. Ons concept van een individueel geoptimaliseerde VCG synthese vereist verder onderzoek, met de Kors matrix in plaats van de inverse Dower matrix, in een databank van gelijktijdig opgenomen 12-lead ECGs en Frank VCGs, om aan te tonen dat de optimale transformatiematrix ook de beste VCG synthese oplevert.

In **Hoofdstuk 4** wordt het BEATS (Beat Editing And Tracking Software) programma beschreven dat ten doel heeft om in het ECG slag-op-slag vectorcardiografische kenmerken van de QRS-T complexen te meten. Anders dan 10-s rust ECG analyseprogramma's, die eerst een gemiddelde QRS-T golfvorm bepalen die vervolgens wordt geanalyseerd, is BEATS bedoeld om dynamische ECGs te analyseren, bijvoorbeeld tijdens inspanning. Door de slag-op-slag analyse kan BEATS ook worden gebruikt voor de T-golf alternans analyse. BEATS produceert, voor iedere hartslag in de opname, het tijdstip van het begin QRS, het J punt, de T top en het einde van de T golf. BEATS berekent ook, voor elke slag, verschillende vectorcardiografische variabelen, zoals de maximale QRS- en T vectoren, de QRS- en T integralen, de SA en de VG. Omdat er geen commercieel equivalent beschikbaar was, was ontwikkeling van deze software essentieel voor de analyses van de inspanningstesten die gebruikt zijn in het kader van het onderzoek dat in het laatste deel van dit proefschrift wordt beschreven.

## Deel II: ST injury vector

In het acute coronair syndroom (ACS) is ST-segment elevatie (STE) een belangrijk ECG criterium om te kunnen beoordelen of een patiënt een primaire percutane coronaire interventie (PCI; dotterbehandeling) moet ondergaan. Echter, een aantal studies heeft aangetoond dat bij een patiënt met ACS op basis van een volledig afgesloten kransslagader segment ook een niet-ST-elevatie (NSTE) ECG kan voorkomen.

In **Hoofdstuk 5** wordt de relatie tussen het voorkomen van een STE of NSTE ECG en de ST injury vector onderzocht in ECGs gemaakt voorafgaand aan de PCI procedure van patiënten met ACS met een volledig afgesloten kransslagader segment, vastgesteld middels de hartkatheterisatie. Van de 300 patiënten hadden 214 (71%) een STE ECG en 86 (29%) een NSTE ECG. Bij ons onderzoek werd de ST injury vector berekend op het J+60 ms punt. De injury vector richting en grootte waren groter bij STE dan NSTE patiënten (respectievelijk  $32^\circ \pm 37^\circ$  vs.  $6^\circ \pm 39^\circ$  en  $304 \pm 145$  mV vs.  $134 \pm 72$  mV,  $P < 0.0001$ ). We concluderen dat met behulp van huidige STE ECG criteria vooral grote injury vectoren en bepaalde injury vectoren richtingen bevoordeeld worden. Klaarblijkelijk voldoen niet alle ACS patiënten met een compleet afgesloten kransslagader, die een primaire PCI moeten ondergaan, aan de huidige ECG criteria. Onze studie suggereert dat STE-NSTE gebaseerde ACS stratificatie verdere verbetering behoeft.

### Deel III: Ruimtehoek & ventriculaire gradiënt

Sinds de bepaling van de normaalwaarden van de SA en de VG<sup>8</sup> hebben vele studies de SA en VG gebruikt voor hun onderzoek. In een eerder onderzoek is aangetoond dat SA een voorspeller van plotse hartdood<sup>9</sup> is. Daarom is het belangrijk te bepalen hoe deze hoek het beste in het ECG berekend kan worden. De gouden standaard voor het vectorcardiogram is een registratie met speciaal hiervoor vervaardigde apparatuur in combinatie met zeven elektroden op de door Frank gedefinieerde posities<sup>10</sup>. Aangezien deze apparatuur niet standaard wordt gebruikt in de kliniek, wordt heden ten dage een VCG gesynthetiseerd uit het standaard 12-afleidingen ECG door dit te vermenigvuldigen met de modelgebaseerde inverse Dower matrix<sup>11</sup> dan wel met de statistisch-geoptimaliseerde Kors matrix<sup>6</sup>. Indien geen VCG beschikbaar is wordt de methode van Rautaharju wel gebruikt; hierbij wordt de SA rechtstreeks berekend uit het 12-afleidingen ECG<sup>12</sup>. Tot dusver waren noch de ruimtehoeken berekend met behulp van de inverse Dower matrix (SA-D), noch met de Kors matrix (SA-K) of volgens Rautaharju's methode (SA-R) gevalideerd ten opzichte van de ruimtehoeken als direct gemeten in het Frank VCG (SA-F).

In **Hoofdstuk 6** wordt deze validatie beschreven. We analyseerden de SA in 1220 gelijktijdig geregistreerde 12-afleidingen ECGs en Frank VCGs. Lineaire regressie van SA-K, SA-D, en SA-R tegen SA-F leverde respectievelijk hellingen van 0.96, 0.86

en 0.79 en constanten van  $0.01^\circ$ ,  $20.3^\circ$  en  $28.3^\circ$  op. Het verschil tussen SA-K en SA-F (gemiddelde  $\pm$  SD  $-3.2^\circ \pm 13.9^\circ$ ) was significant ( $P < .001$ ) kleiner dan het verschil tussen zowel SA-D en SA-F ( $8.0^\circ \pm 18.6^\circ$ ), en tussen SA-R en SA-F ( $9.8^\circ \pm 24.6^\circ$ ). De SA waarden berekend uit Kors-gesynthetiseerde VCGs leken dus het meeste op de "echte" Frank-gebaseerde SA waarden. Onze studie ondersteunt de superioriteit van de Kors transformatiematrix in het synthetiseren van VCGs uit 12-afleidingen ECGs. We concludeerde dat indien er geen specifieke reden is om VCGs met de inverse Dower matrix te synthetiseren of de SA te berekenen volgens Rautaharju, het verstandig is om de Kors matrix te gebruiken.

In **Hoofdstuk 7** wordt de voorspellende waarde van SA voor het optreden van ernstige ventriculaire kamerritmestoornissen beschreven. Onderzocht zijn de verschillen indien SA berekend wordt uit VCGs gesynthetiseerd met de inverse Dower matrix dan wel met de Kors matrix. De studiegroep bestond uit 412 patiënten met ischemische hartziekte, systolische linkerventrikel dysfunctie en een geïmplanteerde cardioverter defibrillator (ICD) voor primaire preventie. Gedurende de follow-up werd het geven van correcte therapie door de ICD (shock of anti-tachycardie pacing) vanwege ernstige kamerritmestoornissen genoteerd. Uit de receiver-operating-characteristic analyse bleek dat de oppervlakte onder de curve van de SA-Kors significant groter was dan de oppervlakte onder de curve van de SA-Dower (0.646 vs. 0.607,  $P=0.043$ ).

In de Kaplan-Meier-analyse was het onderscheidend vermogen van SA-Kors voor afwezigheid/aanwezigheid van correcte ICD therapie bij patiënten tijdens follow-up doorgaans hoger dan dat van SA-Dower over een grote range van afkapwaarden. Tevens toonden de univariate en multivariate Cox regressie-analyses grotere hazard ratio's voor SA-Kors dan voor SA-Dower. Wij concludeerden dat als er geen specifieke reden is om de inverse-Dower matrix te gebruiken, VCG synthese uit standaard 12-afleidingen ECG bij voorkeur uitgevoerd moet worden met de Kors matrix. Tevens concludeerden wij dat het aannemelijk is te veronderstellen dat reeds gepubliceerde studies waarin voorspellende waarde van SA-Dower aangetoond is, alleen maar sterkere resultaten op zal leveren als de SA-Dower wordt vervangen door SA-Kors.

In **Hoofdstuk 8** wordt de electrocardiografische diagnose van linkerventrikel hypertrofie (LVH) behandeld. De huidige ECG criteria hebben een lage



diagnostische nauwkeurigheid. De huidige richtlijnen stellen daarom voor om demografische of antropomorfe data toe te voegen ter verbetering van de ECG criteria voor LVH. Hypertrofie beïnvloedt de actiepotentiaal morfologie en intraventriculaire geleiding en kan hierdoor QRS verlenging en verandering in de T-golf morfologie veroorzaken. Dit resulteert tevens in veranderingen in de vectorcardiografische variabelen SA en VG. In deze studie hebben we geprobeerd de diagnostische nauwkeurigheid van LVH te verbeteren door een combinatie van demografische, antropomorfe, electrocardiografische en vectorcardiografische variabelen. We bestudeerden 196 patiënten die enerzijds een echografische diagnose LVH dan wel een normaal echocardiogram hebben en anderzijds een LVH ECG hebben volgens één van de conventionele ECG criteria voor LVH dan wel een normaal ECG. We vonden een discriminant model voor LVH diagnose  $D = 5.130 \times BSA - 0.014 \times SA - 8.74$  ( $BSA = \text{body surface area}$ ), waarbij  $D$  groter dan of gelijk aan 0 een normaal echocardiogram voorspelt en  $D$  minder dan 0 een echocardiografische diagnose LVH voorspelt. De diagnostische nauwkeurigheid (79%) was beter dan de diagnostische nauwkeurigheid met behulp van de conventionele ECG criteria voor LVH (57%). Een potentiële klinische toepassing van deze bevinding is dat alle ECGs die volgens de conventionele ECG interpretatie de diagnose "normaal" of "LVH" krijgen onderworpen worden aan de hier gepresenteerde algoritme om LVH te detecteren op basis van SA en BSA.

#### **Deel IV: T-golf alternans**

Een verlaagde linkerventrikel ejectiefractie is een belangrijk criterium voor cardioverter-defibrillator implantatie als primaire preventie van ernstige ventriculaire ritmestoornissen bij patiënten met hartfalen. Dit criterium heeft helaas een lage specificiteit waardoor het van belang is om andere risico indicatoren voor elektrische instabiliteit te onderzoeken, zoals de slag-op-slag veranderingen in de T-golf (T-golf alternans). T-golf alternans (T-wave alternans, TWA) wordt voorgesteld als een extra niet-invasief criterium gebruikt bij de beslissing om een cardioverter-defibrillator te implanteren bij patiënten met hartfalen ter primaire preventie van het optreden van ernstige kamerritmestoornissen. Onze specifieke doel was om TWA te onderzoeken met behulp van vectorcardiografische kenmerken in het ECG. Tegelijkertijd onderzochten wij andere vectorcardiografische karakteristieken van elektrische instabiliteit, namelijk de hysteresis in de VG die optreedt tijdens de inspannings- en herstelfasen van een fiets-ergometrie test.

In **Hoofdstuk 9** wordt de relevantie van de wijze van T-golf analyse voor de detectie van TWA beschreven. We vergeleken de alternans in twee vectorcardiografische variabelen: de maximale vector en de integraal vector van de T golf, MaxT en Ti. We analyseerden de TWA in 72 standaard 12-afleidingen ECGs uit de Physionet TWA Challenge Database door middel van ons onderzoeksgericht ECG/VCG verwerkingsprogramma LEADS<sup>13</sup>. De TWA werd berekend als de absolute verschillen in MaxT en Ti van de gemiddelde even en oneven hartslagen, MaxT-TWA en Ti-TWA. De procentuele alternans (%MaxT-TWA en %Ti-TWA) werd ook berekend. Tot slot hebben we zowel de Pearson als de Kendall-tau-b correlatiecoëfficiënten tussen de MaxT-TWA en Ti-TWA berekend, en ook tussen %MaxT-TWA en %Ti-TWA. Alle correlatiecoëfficiënten verschilden significant ( $P < 0.01$ ) van nul, maar waren relatief laag ( $R = 0.333-0.663$ ). We concludeerden dat T-golf variabelen slechts gedeeltelijk gemeenschappelijke informatie bevatten. De keuze van de T-golf variabele waarin TWA wordt uitgedrukt verdient meer aandacht.

In **Hoofdstuk 10** wordt een vergelijking gemaakt tussen de TWA amplitude (TWAA) en de inspannings-herstel hysteresis in de VG (SVGH) tijdens fiets-ergometrie als voorspellers van dodelijke hartritmestoornissen. De studiegroep bestond uit 34 patiënten met hartfalen en een ICD voor primaire preventie waarvan de helft van de patiënten ernstige kamerritmestoornissen (cases) tijdens de follow-up hadden, en de andere helft niet (controles). Receiver-operating-characteristic (ROC) analyse toonde aan dat SVGH de cases en controles discrimineerde met 94.1% sensitiviteit en 41.2% specificiteit; hazard ratio was 3.34 (1.17-9.55). ROC analyse van TWAA discrimineerde de cases en controles met 93.8% sensitiviteit en 23.5% specificiteit; hazard ratio was 2.07 (0.54-7.91). De SVGH is potentieel een goede kandidaat als voorspeller van kamerhartritmestoornissen bij hartfalen patiënten met een ICD voor primaire preventie, terwijl TWA analyse een lagere voorspellende waarde heeft in onze studiegroep. De SVGH is verhoudingsgewijs ongevoelig voor ruis en omdat het berust op andere elektrofysiologische eigenschappen dan TWA, kan de SVGH aanvullende informatie bevatten. Gezamenlijke analyse van TWA en SVGH kan eventueel de niet-invasieve identificatie van hoog-risico patiënten nog verder verbeteren. Nader onderzoek in een grotere groep patiënten is vereist om deze conclusie verder uit te werken.

In **Hoofdstuk 11** wordt de voorspellende waarde van TWA (amplitude in de 12 ECG afleidingen, en bij de orthogonale X, Y, Z afleidingen en de vectorgrootte) gemeten tijdens fiets-ergometrie vergeleken met de voorspellende waarde van aantal vectorcardiografische karakteristieken (QRS duur, afleidings-afhankelijke T-golf amplitudes) in rust ECGs van dezelfde patiënten. Hiertoe werden de rust- en inspannings ECGs van 56 hartfalen patiënten met ICD geanalyseerd; 28 patiënten waren cases (ICD therapie voor kamerritmestoornissen gehad tijdens de follow-up) en 28 patiënten waren gematchte controles. Lineaire discriminant modellen, met behulp van rust- en inspannings-ECG variabelen, werden gegenereerd met de helft van de studiegroep patiënten, en werden getest op de andere helft van de patiënten. QRS duur en TWA in afleiding Z discrimineerden als beste in respectievelijk de rust- en inspannings ECGs en had vergelijkbare diagnostische nauwkeurigheid bij de voorspelling van ernstige kamerritmestoornissen. Dit onderzoek toont aan dat het rust ECG ook voorspellende waarde bevat voor het optreden van kamerritmestoornissen.

Tenslotte wordt in **Hoofdstuk 12** een vergelijking gemaakt tussen standaard ECG afleidingen en vectorcardiografische afleidingen ten behoeve van de detectie van TWA. De studiegroep bestond uit 58 patiënten met ICD, 29 hiervan hadden ventrikeltachycardie of -fibrilleren tijdens de follow-up (cases), terwijl de overige 29 patiënten zonder kamerritmestoornissen als controles werden gebruikt. De ECGs en VCGs werden geanalyseerd met een adaptief matched-filter (AMF) techniek. Twee soorten TWA indexen werden berekend: single-lead indexen, gedefinieerd als de gemiddelde TWA amplitude over de enkelvoudige afleidingen (MTWAA), en lead-systeem indexen, gedefinieerd als de gemiddelde en de maximale MTWAA waarden over alle ECG afleidingen en over alle VCG afleidingen. Significant ( $P < 0.05$ ) hogere TWA in de cases versus controles werd slechts zelden bereikt door de single-lead indexen (odds ratio: 1.0-9.9, sensitiviteit: 24-76%, specificiteit: 76-86%), maar wel stelselmatig met de lead-systeem indexen (odds ratio: 4.5-8.3, gevoeligheid: 57-72%, specificiteit: 76%). De lead-systeem indexen lieten ook een significante correlatie (0.65-0.83) tussen standaard ECG en orthogonale VCG afleidingen zien. Dus bij gebruik van de AMF is het aan te bevelen TWA te detecteren in alle afleidingen van het betreffende lead systeem (ECG of VCG). De voorspellende waarde van de TWA bepaald in de standaard ECG en de

orthogonale VCG lead systemen zijn elkaars equivalent. TWA analyse kan derhalve worden beperkt tot één lead systeem.

## Toekomstperspectief

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek laat zien hoe de transformatie technieken en vectorcardiografische analyse van het standaard 12-afleidingen ECG de diagnose en risicostratificatie kan verbeteren. Ook hebben andere recente studies in onze afdeling het nut van vectorcardiografische analyse van elektrocardiogrammen aangetoond, bijvoorbeeld in de setting van ischemie detectie<sup>14-16</sup>, pulmonale hypertensie<sup>17</sup>, schatting van risico op kamerritmestoornissen<sup>9</sup>, en als technisch ECG opnamekwaliteitsindex<sup>18</sup> om verwisselingen van extremitetelektrodes te detecteren.

Het zou een stap voorwaarts zijn als de software in commerciële ECG apparatuur zou worden uitgebreid met vectorcardiografische analyse, bijvoorbeeld in de vorm van een optionele extra pagina waarop de scalaire gemiddelde X, Y en Z afleidingen, de 2D en 3D vector lussen zoals in Figuur 5 van de inleiding van dit proefschrift, uitgebreid met een P-golf vector lus en een overzicht van de gemeten waarden van de algemene vectorcardiografische variabelen zoals maximale QRS- en T vectoren, gemiddelde QRS- en T vectoren, ruimtelijke QRS- en T integralen, SA en VG komen te staan. Dit zou klinisch onderzoek dat momenteel wordt belemmerd door gebrek aan vectorcardiografische analysefaciliteiten aanzienlijk vergemakkelijken. De behoefte aan software die deze algemene VCG grootheden berekent is waarschijnlijk groter dan de behoefte aan een extra vectorcardiografische diagnose, omdat de kwaliteit van geautomatiseerde ECG en VCG diagnostiek vrijwel vergelijkbaar zijn<sup>19;20</sup>.

In algemene zin zijn vectorcardiografische ECG variabelen die algemene eigenschappen van het QRS complex, de T golf of het totale QRS-T-complex beschrijven zeer geschikt voor individuele trendanalyse ten einde mogelijk nadelige functionele of structurele veranderingen in het hart op te sporen. Analoog aan de controle van QRS duur bij patiënten met tetralogie van Fallot om het moment waarop pulmonaalklepvervangings is geïndiceerd te bepalen<sup>21</sup>, is het denkbaar dat het volgen van de SA, een risico indicator voor kamerritmestoornissen in hartfalen

patiënten<sup>9</sup> nuttig kan zijn voor het volgen van patiënten na een acuut myocardinfarct. Verscheidene bestaande klinische protocollen met follow-up van patiënten na een acuut myocardinfarct omvatten onder andere periodieke elektrocardiografie. Derhalve kan ECG trendanalyse vrijwel zonder extra kosten en inspanningen uitgevoerd worden, mits de software voor dergelijke seriële analyse beschikbaar komt. Soortgelijke monitoring kan ook worden uitgevoerd bij patiënten met risico op pulmonale hypertensie (bijvoorbeeld patiënten met scleroderma en patiënten na longembolie) door het analyseren van trends in de VG<sup>17</sup>. Het belangrijkste doel van deze vormen van seriële ECG analyse is de vroegtijdige opsporing van verslechtering van de hartfunctie en mogelijk vroegtijdige interventie.

In de afgelopen decennia zijn meerdere modaliteiten voor het meten van een aantal aspecten van de hartfunctie ontwikkeld, zoals bijvoorbeeld intra-vasculaire ultrasound (IVUS), cardiale magnetic resonance imaging (CMRI), gecomputeriseerde tomografie (CT) en echocardiografie. Het elektrocardiogram blijft echter ongeslagen als niet-invasieve techniek om de elektrische hartfunctie te beoordelen. Zolang duidelijk is dat het elektrocardiogram meer informatie bevat dan we er op dit moment aan kunnen ontleen, is verder onderzoek, in de voetsporen van Waller en Einthoven, die de elektrocardiografie meer dan een eeuw geleden als eersten beoefenden, niet alleen wetenschappelijk interessant, maar ook medisch relevant.

## Referenties

1. Braunwald E. The rise of cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2012;33:838-846.
2. Macfarlane PW, Van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J. *Comprehensive electrocardiology*. Second ed. London: Springer-Verlag, 2011.
3. Waller AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J Physiol* 1887;8:229-234.
4. Rautaharju PM. A hundred years of progress in electrocardiography. 1: Early contributions from Waller to Wilson. *Can J Cardiol* 1987;3:362-374.
5. Rautaharju PM. A hundred years of progress in electrocardiography. 2: The rise and decline of vectorcardiography. *Can J Cardiol* 1988;4:60-71.
6. Kors JA, Van Herpen G, Sittig AC, van Bommel JH. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. *Eur Heart J* 1990;11:1083-1092.
7. Man S, Maan AC, Schalijs MJ, Swenne CA. Vectorcardiographic diagnostic & prognostic information derived from the 12-lead electrocardiogram: Historical review and clinical perspective. *J Electrocardiol* 2015;48:463-475.
8. Scherptong RW, Henkens IR, Man SC, le Cessie S, Vliegen HW, Draisma HH *et al*. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J Electrocardiol* 2008;41:648-655.
9. Borleffs CJ, Scherptong RW, Man SC, van Welsenes GH, Bax JJ, van EL *et al*. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:548-554.
10. Frank E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *Circulation* 1956;13:737-749.
11. Edenbrandt L, Pahlm O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol* 1988;21:361-367.
12. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:473-480.
13. Draisma HH, Swenne CA, van de Vooren H, Maan AC, Hoof van Huysduynen B, van der Wall EE *et al*. LEADS: An interactive research oriented ECG/VCG analysis system. *Computing in Cardiology* 2005;32:515-518. Online available at <http://cinc.org/archives/2005/pdf/0515.pdf>.
14. Ter Haar CC, Maan AC, Warren SG, Ringborn M, Horacek BM, Schalijs MJ *et al*. Difference vectors to describe dynamics of the ST segment and the ventricular gradient in acute ischemia. *J Electrocardiol* 2013;46:302-311.
15. Ter Haar CC, Maan AC, Schalijs MJ, Swenne CA. Improved Electrocardiographic Detection of Hyperacute Ischemia by Difference Vector Analysis. *Comput Cardiol* 2013;40:9-12.
16. Ter Haar CC, Maan AC, Schalijs MJ, Swenne CA. Directionality and Proportionality of the ST and Ventricular Gradient Difference Vectors During Acute Ischemia. *J Electrocardiol* 2014;47:500-4.

17. Kamphuis VP, Haeck ML, Wagner GS, Maan AC, Maynard C, Delgado V *et al.* Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol* 2014;47:175-182.
18. Maan AC, van Zwet EW, Man S, Oliveira-Martens SMM, Schalijs MJ, Swenne CA. Assessment of Signal Quality and Electrode Placement in ECGs using a Reconstruction Matrix. *Comput Cardiol* 2011;38:289-292.
19. Kors JA, van HG, Willems JL, van Bommel JH. Improvement of automated electrocardiographic diagnosis by combination of computer interpretations of the electrocardiogram and vectorcardiogram. *Am J Cardiol* 1992;70:96-99.
20. Willems JL, Lesaffre E, Pardaens J. Comparison of the classification ability of the electrocardiogram and vectorcardiogram. *Am J Cardiol* 1987;59:119-124.
21. Tweddell JS, Simpson P, Li SH, Dunham-Ingle J, Bartz PJ, Earing MG *et al.* Timing and technique of pulmonary valve replacement in the patient with tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2012;15:27-33.