

ALIEV-PANFILOV MODELİ KULLANARAK KALBİN ELEKTRİKSEL AKTİVİTESİNİN 3-BOYUTLU SİMÜLASYONU

3-DIMENSIONAL CARDIAC ELECTRICAL ACTIVITY SIMULATION USING ALIEV-PANFILOV MODEL

UĞUR CUNEDİOĞLU

Başkent Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Ağustos 2007

Ankara

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından **BİYOMEDİKAL ANABİLİM DALI 'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan (Danışman)

.....

Yrd.Doç.Dr Bülent YILMAZ

Üye

.....

Yrd.Doç Dr. İ. Cengiz KOÇUM

Üye

.....

Yrd.Doç.Dr. Yeşim Serinağaoğlu DOĞRUSÖZ

ONAY

Bu tez/...../..... tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../.....

Prof.Dr. Emin AKATA

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında danışmanlığı ve yol göstericiliğinin yanında arkadaşlığını da esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Bülent YILMAZ'a saygıyla teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca Elektrik-Elektronik mühendisliği bölümünden Sayın Arş. Gör. Oğuzhan ÇAKIR'a simülasyon sonuçlarının elde edilmesindeki yardımlarından dolayı memnuniyetle teşekkürlerimi sunarım.

Hollanda Utrecht Üniversitesinden Sayın Dr. A. V. Panfilov'a simülasyon alt yapısının kurulması sırasında yapmış olduğu yardımlardan, A. B. D. Utah Üniversitesi'nden Dr. Robert S. MacLeod ve Kardiyovasküler Eğitim ve Araştırma Enstitüsü çalışanlarına deneysel verilerin sağlanmasındaki yardımlarından dolayı şükranlarımı sunarım.

Var oluşumdan bu yana her şeyime katlanarak üzerlerine düşen bütün görevleri eksiksiz yerine getiren, şu an bulunduğum yerde olmamda büyük emek sahibi sevgili anne ve babama, varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren kardeşlerime çok teşekkür ederim. Ayrıca hayatıma ve yapmış olduğum çalışmalarına sevgisiyle anlam katan, çalışmalarım sırasında anlayış ve desteğini esirgemeyen nişanlıma sevgilerimi sunarım.

Son olarak, bu çalışma 105E071 numaralı TÜBİTAK kariyer desteği kapsamında desteklenmiştir. TÜBİTAK'a desteği için teşekkür ederim.

ÖZ

ALIEV-PANFILOV MODELİ KULLANARAK KALBİN ELEKTRİKSEL AKTİVİTESİNİN 3-BOYUTLU SİMÜLASYONU

Uğur CUNEDİOĞLU

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili veriler kalbin fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Kalbin elektriksel aktivitesinin araştırılmasında deneysel ölçüm yöntemleri en çok kullanılan yöntemler olmalarına rağmen ölçümlerin yapılması sırasında girişimsellik, sınırlı konumsal çözünürlük ve etik problemler gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu problemleri ortadan kaldıran matematiksel modellere dayalı yöntemler ise deneysel ölçümleri baz olarak kalbin elektriksel aktivitesini matematiksel ifadelerle ortaya koyarlar. Matematiksel modeller iyonik ve dokusal modeller olmak üzere ikiye ayrılır. İyonik modeller iyonik akımların dinamik davranışlarını ifade ederken dokusal modeller elektriksel yayılımı tanımlar. Bu çalışmada, dokusal modellerden biri olan Aliev-Panfilov modeli kullanarak kalbin elektriksel aktivitesinin 3-Boyutlu (3B) simülasyonu gerçekleştirilerek deneysel verilerle karşılaştırılması ortaya koyulmaktadır. Deneysel ölçümler ve simülasyonlar farklı köpek kalpleri üzerinde gerçekleştiği için köpek kalplerine geometri çakıştırma işlemi uygulanır. Sonuç olarak simülasyon verileri ile deneysel veriler arasında hata kriterleri hesaplanır. Bu hesaplama sonucunda; ilinti katsayısı (İK) için $0,87 \pm 0,06$, hata karelerinin ortalamalarının karekökü (HKOK) için $12,85 \pm 4,38$ ve göreceli hata (GH) için $0,199 \pm 0,045$ değerleri bulunmuştur. Deneysel veriler kendi içerisinde karşılaştırıldığında İK için $0,87 \pm 0,08$, HKOK için $20,8 \pm 4,37$ ve GH için $0,335 \pm 0,095$ değerleri bulunmuştur. Bu sonuçlar Aliev-Panfilov modelinin kalbin 3B elektriksel faaliyetinin simülasyonunda kullanılabilirliğini göstermektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kalp haritalaması, Aliev-Panfilov modeli, geometri çakıştırma, kalbin elektriksel aktivitesinin simülasyonu.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Bülent Yılmaz, Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü.

ABSTRACT

3-DIMENSIONAL CARDIAC ELECTRICAL ACTIVITY SIMULATION USING ALIEV-PANFILOV MODEL

Uğur CUNEDİOĞLU

Baskent University Institute of Sciences

Biomedical Engineering Department

The functional status of the heart can be investigated through mapping its electrical activity. Although the experimental methods are popular in mapping the electrical activity, ethical problems, limited spatial resolution, and high invasiveness make them difficult to be applied. In order to overcome these problems, mathematical models are developed. Ionic and tissue models are the two main mathematical approaches for electrical modeling of the heart. While ionic models describe the dynamic behavior of the ionic currents, tissue models focus on the cardiac wavefront propagation. In this work, a computer simulation is performed for the three-dimensional (3D) activity of the heart using Aliev-Panfilov model, which is one of the tissue models. Once the simulation results are obtained and then, they are compared with experimental measurements coming from the different dog hearts. Because the heart geometries used in the experimental measurements and simulations are from different dogs, a geometric registration procedure is applied for proper comparison. Several error criteria between the simulation results and experimental data are computed such as correlation coefficient (CC), root mean squares error (RMSE), and relative error (RE). The comparison of these results shows that CC is $0,87 \pm 0,06$, RMSE is $12,85 \pm 4,38$ and RE is $0,199 \pm 0,045$. The comparison of experimental results from different dogs indicates that CC is $0,87 \pm 0,08$, RMSE is $20,8 \pm 4,37$ and RE is $0,335 \pm 0,095$. These results show the feasibility of Aliev-Panfilov model for the simulation of 3D electrical activity of the heart.

KEY WORDS: Cardiac mapping, Aliev-Panfilov model, geometry registration, cardiac electrical activity simulation

Advisor: Assist. Prof. Dr. Bülent Yılmaz, Başkent University, Department of Biomedical Engineering

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZ.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1 GİRİŞ.....	1
1.1 Kapsam	1
1.2 Amaç	3
1.3 Yöntem	3
2 TEMEL BİLGİLER	5
2.1 Kalp Anatomisi ve Elektrofizyolojisi	5
2.1.1 Kalp Anatomisi	5
2.1.2 Koroner Sistem	7
2.1.3 Kalp Elektrofizyolojisi	8
2.1.4 Kardiyak İletim	11
2.2 Kalp Haritalaması	12
2.2.1 Elektrokardiyogram	12
2.2.2 Vücut Yüzeyi Potansiyeli Haritalaması (VYPH)	16
2.2.3 Endokardiyal Haritalama	18
2.2.4 Epikardiyal Haritalama	22
2.3 Kalbin Elektriksel Aktivitesi ile ilgili Modeller	24
2.3.1 İyonik Modeller	27
2.3.2 Dokusal Modeller	37
2.4 Geometri Çakıştırma Yöntemleri	41
3 YÖNTEMLER	42
3.1 DeneySEL Veriler	42
3.1.1 Geometri ve Fiber Yönelimi Verileri	42
3.1.2 Epikardiyal Ölçüm verileri	44
3.2 Genel Çalışma Planı	46

3.3	3-Boyutlu Simülasyonların Gerçekleştirilmesi	47
3.3.1	Aliev-Panfilov Model Formülasyonu	47
3.3.2	Aliev-Panfilov Modelinin Nümerik Çözümü	49
3.3.3	Simülasyon Algoritması	50
3.4	Kalp Geometrilerinin Çakıştırılması	51
3.4.1	Auckland Epikart Geometrisinin (AEG) Bulunması	51
3.4.2	İşaretleyicilerin Seçilmesi ve İlk Döndürme İşlemi	52
3.4.3	İşaretleyicilerin Çakıştırılması	53
3.4.4	Procrustes Yöntemi ile Geometrilerin Çakıştırılması	55
3.5	Epikart Simülasyon Haritalarının Elde Edilmesi	55
3.6	Test Yöntemleri	56
3.7	Hata Kriterleri	57
4	SONUÇLAR	59
4.1	3-Boyutlu Simülasyon Sonuçları	59
4.2	Geometri Çakıştırması İle İlgili Sonuçlar	61
4.2.1	Auckland Epikart Geometrisinin (AEG) Çıkarılması	61
4.2.2	İşaretleyicilerin Seçilmesi ve Çakıştırılması	63
4.2.3	Geometrilerin Çakıştırılması ve Elde Edilen Auckland Çorap Geometrisi..	64
4.3	Epikardiyal Simülasyon Haritaları	66
4.4	Test Sonuçları	66
4.4.1	Ölçüm Karşılaştırma Verisi (ÖKV)-Ölçüm Test Alt Verisi (ÖTAV) İstatistiksel Hesaplama Sonuçları	66
4.4.2	Simülasyon Verisi (SV)-Ölçüm Test Verisi (ÖTV) İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	70
4.4.3	Simülasyon Alt Verisi (SAV)-Ölçüm Test Verisi (ÖTV) İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	74
5	TARTIŞMALAR	77
5.1	Çalışmadaki Sınırlayıcı Etkenler	78
5.2	Gelecekteki Çalışmalar	79
	KAYNAKLAR LİSTESİ.....	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Kalbin vücut içerisindeki konumu	5
Şekil 2.2 Kalbin ön taraftan sol ventrikül (karıncık), sağ ventrikül (sağ karıncık) ve sağ atriyumun (sağ kulakçık) ön kısımları çıkarıldıktan sonraki görünümü	6
Şekil 2.3 Ana koroner damarlar	7
Şekil 2.4 Kalp kası fiberleri	8
Şekil 2.5 Purkinje liflerinde oluşan aksiyon potansiyelinin şekli	9
Şekil 2.6 Kalbin elektriksel iletim sistemi	10
Şekil 2.7 Karıncık üzerinden kalbe uyarı verilmesi sonucunda oluşan elektriksel yayılımın gösterimi	11
Şekil 2.8 Standart ekstremite elektrotları	12
Şekil 2.9 Ekstremitte derivasyonları	13
Şekil 2.10 Prekordiyal elektrotlar	14
Şekil 2.11 Normal 12-kanallı EKG çıktısı	15
Şekil 2.12 Normal bir kişiden alınmış vücut yüzeyi potansiyeli haritası	16
Şekil 2.13 Sağ ve sol kulakçıkların aktivasyon haritaları	19
Şekil 2.14 Temassız haritalama ile yerel sağ atriyal taşikardinin haritalanması ve ablasyonu	21
Şekil 2.15 Perikardiyal boşluğa haritalama/ablasyon kateterinin yerleştirilmesi	23
Şekil 2.16 Hodgkin-Huxley modelinin şematik gösterimi	24
Şekil 2.17 Hodgkin-Huxley modeli simülasyon sonuçları	25
Şekil 2.18 Beeler-Reuter modelinin şematik gösterimi	27
Şekil 2.19 Beeler-Reuter modeli simülasyon sonuçları	30
Şekil 2.20 Luo-Rudy Faz-1 modelinin şematik gösterimi	32
Şekil 2.21 Luo-Rudy Faz-2 modelinin şematik gösterimi	32
Şekil 2.22 Luo-Rudy Faz-2 modeli simülasyon sonuçları	34
Şekil 2.23 Priebe-Beuckelmann modeli için simülasyon sonucu	35
Şekil 2.24 Tusschher, Noble, Noble, Panfilov modeli için elde edilen transmembran ve kalsiyum konsantrasyonu eğrileri	36
Şekil 2.25 Hücresel Otomaton modeli için durum geçiş diyagramı	37
Şekil 3.1 Ölçüm sisteminin şematik gösterimi	43
Şekil 3.2 490 elektrotla çevrili ventrikül geometrisi	44

Şekil 3.3 Veri işleme aşamaları	45
Şekil 3.4 Genel çalışma planı	46
Şekil 3.5 FHN modeli hücre zarı elektriksel eşdeğer devresi	47
Şekil 4.1 Apekten uyarı verilmesi sonucu elde edilen simülasyon sonucu	59
Şekil 4.2 Sol ventrikülden uyarı verilmesi sonucu elde edilen simülasyon sonucu	60
Şekil 4.3 Sol ventrikülden uyarı verilmesi sonucu elde edilen simülasyon sonucu	61
Şekil 4.4 Auckland epikart geometrisi kesit bazında çıkarımı	62
Şekil 4.5 İşaretleyicilerin çakıştırılması	63
Şekil 4.6 Geometrilerin çakıştırılmış hali	64
Şekil 4.7 Epikardiyal simülasyon haritaları	65
Şekil 4.8 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasında yüksek İK'lı haritalar	68
Şekil 4.9 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasında düşük İK'lı haritalar	69
Şekil 4.10 İstatistiksel sonuç haritaları	71
Şekil 4.11 SV-ÖTV karşılaştırmasında yüksek İK'lı haritalar	73
Şekil 4.12 SV-ÖTV karşılaştırmasında düşük İK'lı haritalar	74

ÇİZELGELER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1 İyonik Modeller	28
Çizelge 4.1 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasındaki ilinti katsayısı (İK) değerleri	67
Çizelge 4.2 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasındaki hata kareleri ortalamasının karekökü (HKOK) değerleri	67
Çizelge 4.3 ÖKV-ÖTAV karşılaştırması göreceli hata (GH)değerleri	67
Çizelge 4.4 SV-ÖTV karşılaştırması ilinti katsayısı (İK) değerleri	70
Çizelge 4.5 SV-ÖTV karşılaştırması hata kareleri ortalamasının karekökü(HKOK) değerleri	72
Çizelge 4.6 SV-ÖTV karşılaştırması göreceli hata (GH) değerleri	72
Çizelge 4.7 SAV-ÖTV karşılaştırması ilinti katsayısı (İK) değerleri	75
Çizelge 4.8 SAV-ÖTV karşılaştırması hata kareleri ortalamasının karekökü (HKOK) değerleri	75
Çizelge 4.9 SAV-ÖTV karşılaştırması göreceli hata değerleri (GH)	76
Çizelge 5.1 Genel istatistikteki sonuçlar	77

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ca^{++}	kalsiyum iyonu
Cl^-	klor iyonu
C_m	hücre zarı sığası
d_{ij}	diletkenlik tensörü
I_b	arkaplan potasyum akımı
$I_{\text{Ca},b}$	arkaplan kalsiyum akımı
$I_{\text{Ca},L}$	L-tipi kalsiyum kanallarından geçen akımlar (Ca^{2+} , Na^+ , K^+)
I_K	potasyum akımı
I_{Kp}	plato evresi potasyum akımı
I_{Kr}	zaman ve voltaj bağımlı geciktirilmiş hızlı kırpıcı potasyum akımı
I_{Ks}	zaman ve voltaj bağımlı geciktirilmiş yavaş kırpıcı potasyum akımı
I_{K1}	dışarı doğru potasyum akımı
I_L	sızıntı akımı
I_{leak}	ağ sarkoplazmik retikulumdan dışarı kalsiyum akımı
I_m	transmembran akımı
I_{Na}	sodyum akımı
$I_{\text{Na},b}$	arkaplan sodyum akımı
I_{NaCa}	Na-Ca değişim akımı
I_{NaK}	Na-K pompa akımı
$I_{\text{ns(Ca)}}$	belirli olmayan Kalsiyum tetiklemeli akım
$I_{p(\text{Ca})}$	sarkolemmal Kalsiyum pompası
I_{rel}	bağlantısal sarkoplazmik retikulumdan dışarı kalsiyum akımı
I_S	belirli olmayan içeri doğru akım, öncelikle kalsiyum akımı
I_{si}	içeri doğru yavaş akım
I_{stim}	uyarı akımı
I_{X1}	belirli olmayan dışarı doğru akım, öncelikle potasyum akımı
$L_{\text{AÇG}}$	AÇG'ye ait işaretleyici
L_{AEG}	AEG üzerinden seçilen işaretleyici
$L_{\text{UÇG}}$	UÇG üzerinden seçilen işaretleyici
K^+	potasyum iyonu
Na^+	sodyum iyonu
u	durum değişkeni

v	inhibisyon değişkenini
V	kalp vektörü
V_m	transmembran voltajı
I_{to}	geçici dışarı potasyum akımı
I_{tr}	aę ve bağlantısal sarkoplazmik retikulumlar arası kalsiyum akımı
I_{up}	aę sarkoplazmik retikulumun içine kalsiyum akımı
V_I	derivasyon I voltajı
V_{II}	derivasyon II voltajı
V_{III}	derivasyon III voltajı
σ	iletkenlik

AÇG	Auckland çorap geometrisi
AEG	Auckland epikart geometrisi
AG	Auckland geometrisi
AV	Atriyoventriküler
EKG	Elektrokardiyogram
FHN	FitzHugh-Nagumo
GH	Göreceli hata
GRD	Göreceli refrakter dönem
HKOK	Hata kareleri ortalamalarının karekökü
İK	İlinti katsayısı
MRD	Mutlak refrakter dönem
ÖKV	Ölçüm karşılaştırma verisi
ÖTV	Ölçüm test verisi
ÖTAV	Ölçüm test alt verisi
SA	Sinoatriyal
SAV	Simülasyon alt verisi
SV	Simülasyon verisi/verileri
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu
UÇG	Utah çorap geometrisi
VYH	Vücut yüzeyi haritalaması
VYPH	Vücut yüzeyi potansiyel haritalaması

YEYN	Yaklaşımsal en yakın noktalar
3B	3-Boyutlu

1. GİRİŞ

1.1 Kapsam

Kalp, çalışması sırasında elektriksel aktiviteleri takip eden mekanik olaylarla kanın vücudun diğer doku ve organlarına pompalanmasını sağlayan bir organdır. Kalbin bu özelliğinden dolayı kalp hastalıkları elektro-mekanik zincirdeki anormalliklerden kaynaklanır. Bu nedenle, elektro-mekanik zincir dizisinde yer alan elektriksel olaylar ile ilgili bilgiler, kalbin fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Kalbin elektriksel faaliyeti ile ilgili bu bilgilerin edinilmesinde en çok başvurulan yöntemler klinik ve deneysel ölçümlerdir. İnsan kalbinin elektriksel faaliyetinin daha iyi anlaşılıp, hastalıkların karakterize edilmesine yönelik gerçekleştirilen klinik ve deneysel faaliyetler; elektrokardiyogram (EKG) ve yüksek konumsal çözünürlüklü vücut yüzeyi haritalaması (VYH) gibi vücut yüzeyinden alınan, girişimsel olmayan (invazif olmayan) [1-3], kateterlere dayalı riski düşük, girişimselliği az olan [4-8], açık-kalp ameliyatı gerektiren, yüksek girişimselliğe sahip, doğrudan kalbin dış yüzeyinden ya da kalp duvarından ince ve üzerinde elektrotlar bulunan iğnelerle yapılan [9] ölçümleri içerir. Deneysel çalışmalarda kullanılan hayvan kalplerine yönelik benzer yaklaşımlar mevcuttur ve bu deney ortamlarında girişimsellik insanlarda olduğu gibi büyük bir problem teşkil etmemektedir. Bu sebeple, kalbin normal ve hastalıklı durumlarında çalışmasını anlamak adına daha ayrıntılı verilere duyulan ihtiyaç çoğunlukla tavşan, domuz, koyun ve köpek gibi büyük hayvanların kalpleri üzerinde gerçekleştirilen deneylerden karşılanmaktadır [10-13]. Bahsedilen klinik ve deneysel yöntemlerden özellikle daha ayrıntılı ölçüm gerektiren ve girişimselliği yüksek olan yöntemleri dezavantajlı kılan önemli konulardan birisi, ölçümlerin uygulanmasındaki yüksek risk ve dolayısıyla karşılaşılabilecek etik problemlerdir [14]. Bu tip ölçümlerle ilgili bir diğer problem, bu ölçümlerin kalp ve vücut yüzeyleri üzerinden (kalbin dış yüzeyine epikart, iç yüzeyine ise endokart denilmektedir) ve kalbin duvarları içinden **sınırlı konumsal çözünürlükle** yapılabiliyor olmasıdır.

Kalbin elektriksel faaliyetinin incelenmesinde kullanılan bir diğer yaklaşım da matematiksel modelleme yöntemleridir. Kalbin elektriksel aktivitesinin matematiksel modellenmesi, hücresel veya dokusal düzeyde gerçekleştirilen

deneysel ölçüm neticelerden matematiksel ifadeler tanımlamaya verilen addır. Klinik ve deneysel yöntemlerin elektriksel aktivite analizlerinde büyük katkıları olsa da, bu yöntemleri matematiksel modellemeye göre daha az tercih edilebilir kılan nedenler vardır. Bu nedenler şöyle sıralanabilir: (1) Matematiksel modeller 3-Boyutlu olarak kalpten yüksek çözünürlüklü veri oluşturarak klinik yöntemlerdeki sınırlı konumsal çözünürlük probleminin aşılmasını sağlar. (2) Klinik yöntemlerde kalple ilgili farklı durumların incelenebilmesi için (ilaçların etkisi, aritmi durumları vb.) klinik vakalara ihtiyaç duyulurken, matematiksel yöntemler kalbin elektriksel potansiyellerinin bu farklı durumlar için değişiminin incelenmesinde önemli rol oynamaktadır. (3) Matematiksel yöntemler, ayrıca, kalp hastalıklarının teşhisine yönelik yeni yöntemler oluşturmayı sağlar. (4) Kalp ile ilgili eğitimlerde de matematiksel modeller etkili birer araç olarak kullanılmaktadır.

Kalbin elektriksel aktivitesinin matematiksel modellenmesinde iki temel yöntem kullanılır. Bu yöntemlerden ilki olan iyonik modellerde, iyonik akımların dinamik davranışları bir denklem seti ile tanımlanır [14]. 1952’de Hodgkin ve Huxley’in sinir aksiyon potansiyelini bu şekilde tanımlamasından sonra [15], 1962’de Noble kalpteki aksiyon potansiyelini aynı yöntemle tanımlamıştır [16]. Bu alanda devam eden çalışmalar kalp dokusu için çok sayıda gerçekçi iyonik modellerin gelişimiyle sonuçlanmıştır [17-22]. Kalbin elektriksel aktivitesinin modellenmesinde diğer bir yöntem ise kalbin özelliklerini makroskopik ölçüde tanımlayan dokusal modellerdir. Dokusal modeller arasında önemli bir yere sahip olan modellerden birisi FitzHugh-Nagumo tipi modellerdir [23-27]. Bu modellerin kullanımıyla kalp dokusunun aktivasyon zamanı, refrakter dönem süresi gibi makroskopik karakteristikleri hakkında bilgi edinilir [26;27].

İyonik modeller kalp dokusunun birçok temel özelliğini doğru şekilde üretse de kalbin büyük bir bölümünü ilgilendiren re-entrant gibi oluşumlarda pek de kullanışlı değildir [27]. Örneğin, Beeler–Reuter modelinde konumsal entegrasyon adımı 0.1 mm’dir [17] ve kalp dokusunun her santimetre küpü için en az bir milyon hücre gereklidir. Bu hesaplama problemlerini aşmak için araştırmacılar kalp dokusu ile ilgili diğer modelleri özellikle iki-değişkenli FitzHugh-Nagumo (FHN) modellerini kullanırlar [23-27].

1.2 Amaç

Bu tezin ana amacı FHN modellerinden biri olan Aliev-Panfilov modelini kullanarak kalbin elektriksel aktivitesinin 3-Boyutlu (3B) olarak simülasyonu ve elde edilen simülasyon sonuçlarının deneysel verilerle karşılaştırılarak modelin doğruluğunu test etmektir. Bu amaç doğrultusunda gerçekleştirilen alt amaçlar maddeler halinde şu şekilde sıralanır:

- ✓ Aliev-Panfilov modeli kullanarak kalbin elektriksel aktivitesinin 3B simülasyonunun gerçekleştirilmesi,
- ✓ Gerçekleştirilen simülasyon sonuçlarından aktivasyon zamanı haritalarının elde edilmesi,
- ✓ Simülasyonda kullanılan kalp ile deneysel sonuçların ait olduğu kalp geometrilerinin farklı olması nedeniyle bu kalp geometrilerinin işaretleyici kullanarak karşılaştırılması ve karşılaştırılan geometriler üzerinde eş noktaların tespiti,
- ✓ İlinti katsayısı (İK), göreceli hata (GH), hata kareleri ortalamalarının karekökü (HKOK) gibi hata kriterleri kullanarak deneysel verilerin simülasyon sonuçları ile karşılaştırılması.

1.3 Yöntem

Şu ana kadar, ilgilenilen konu ile ilgili ön bilgiler, bu tezde yapılması hedeflenen temel amaçlar hakkında bilgi verilmiştir. Tezin kalan kısmında, bu amaçlara ulaşmada etkili rol oynayan çalışmalara değinilecektir.

İkinci bölüm’de kalp anatomisi ve elektrofizyolojisi, kalp haritalaması, kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili matematiksel modeller ve kalp geometrilerinin karşılaştırılması ile ilgili literatür bilgileri “TEMEL BİLGİLER” başlığı altında sunulmaktadır.

Üçüncü bölüm’de simülasyon alt yapısının kurulmasında ve simülasyon sonuçlarının test edilmesinde kullanılan deneysel veriler, simülasyonda kullanılan Aliev-Panfilov modelinin formülasyonu, geometri karşılaştırılmasında izlenen yöntem,

simülasyon sonuçları ve karşılaştırılmış geometri bilgilerinin birleştirilmesi ile test öncesi aktivasyon zamanı haritalarının elde edilmesi, test yöntemlerinin açıklanması konuları ve bu konulara ait algoritmalar “YÖNTEMLER” ana başlığı altında anlatılmaktadır.

Dördüncü bölüm’de “SONUÇLAR” adı altında elde edilen sonuçlar gösterilmekte ve bu sonuçlar ile ilgili yorumlara beşinci bölümde “TARTIŞMALAR” adı altında yer verilmektedir.

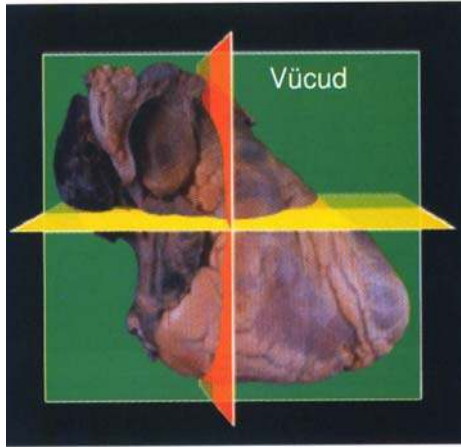
2. TEMEL BİLGİLER

2.1 Kalp Anatomisi ve Elektrofizyolojisi

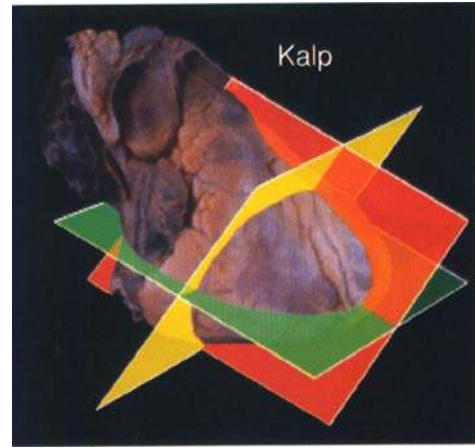
2.1.1 Kalp Anatomisi

Temel görevi, besin ve atık maddelerin taşınmasını sağlayan kanı vücuda pompalamak [28] olan kalp, göğüs ön duvarı arkası orta kısımda, iki akciğer arasında yer alan, kas dokusundan oluşmuş önemli bir organdır [29].

Vücut frontal (koronal) [30], horizontal (transvers) [31], ve sagittal [32] olmak üzere üç standart anatomik düzlemde incelenir (Şekil 2.1a) [33]. Bu üç düzlem birbirine diktir. Bununla birlikte kalbin kendine özgü üç düzlemi mevcuttur [34;35]. Bunlara kısa eksen (transvers) [30], dört boşluk (frontal) [31], ve uzun eksen (sagittal) [32] adları verilir. Şekil 2.1b' de görüldüğü gibi kalbin kendi düzlemleriyle vücudun standart düzlemleri aynı düzlemde yer almazlar [34;35].



(a)

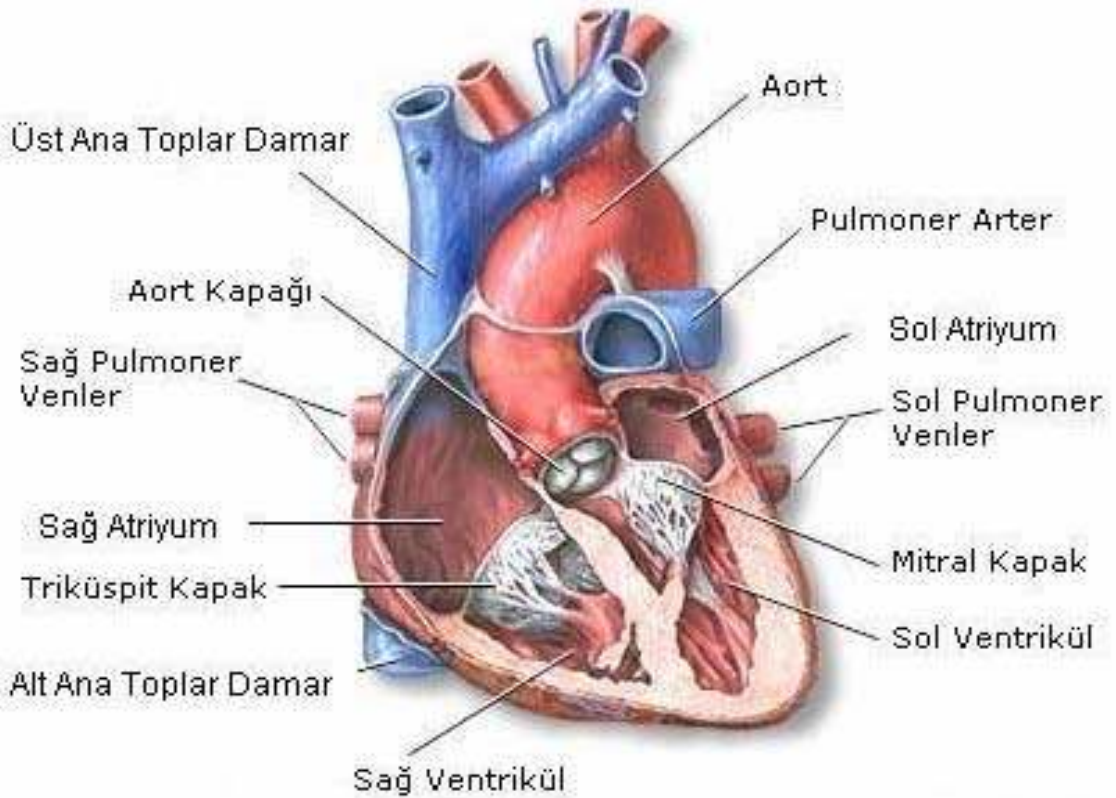


(b)

Şekil 2.1 Kalbin vücut içerisindeki konumu: (a) Vücut düzlemlerine göre kalbin yerleşimi (koroner düzlem yeşil, transvers düzlem sarı, sagittal düzlem kırmızı renk ile gösterilmiştir), (b) kalp eksenlerinin gösterimi. Dört boşluk yeşil, kısa eksen (transverse) sarı, uzun eksen (sagittal) kırmızı ile gösterilmiştir. ([33]'ten alınmıştır.)

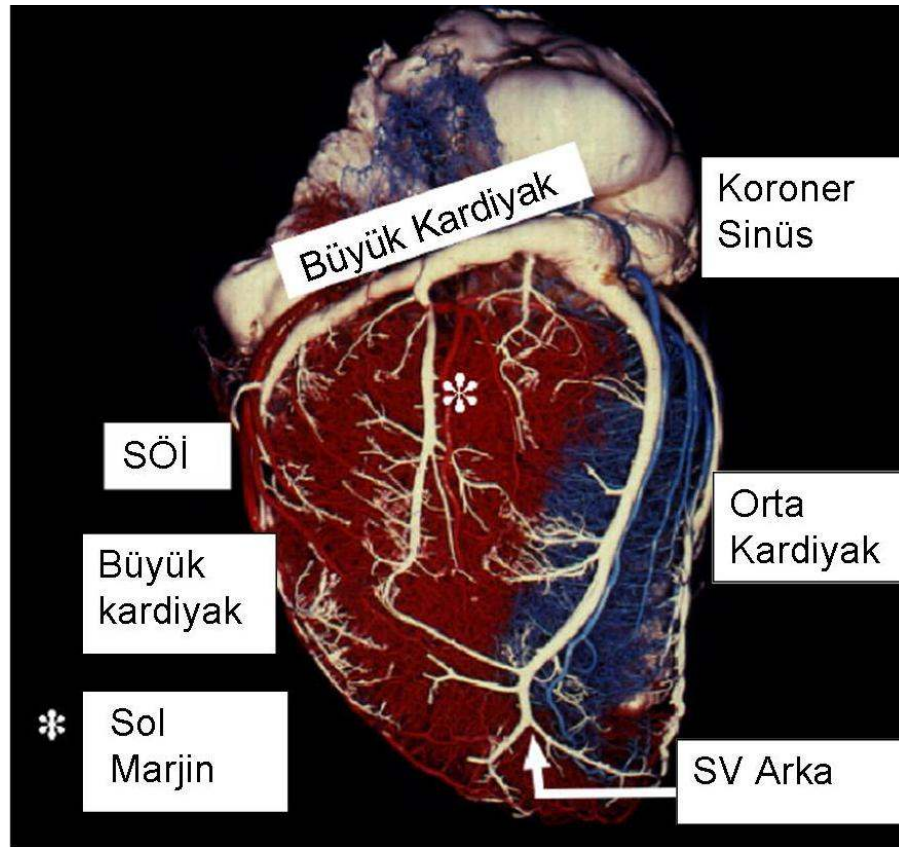
Şekil 2.2'de gösterildiği gibi sağda ve solda birer kulakçık (atriyum) ve birer karıncık (ventrikül) olmak üzere kalp dört odacıktan oluşur. Daha ince duvarlara

sahip olan kulakçıklar, dolaşım sisteminin ana pompaları olan karıncıklar için düşük basınçlı kan rezervuarı olarak görev alır. Kapakçıklar ve bu kapakçıkları saran bağ dokudan oluşan bir yapı olan baz, kulakçıkları karıncıklardan ayırır. Sağdaki kulakçık ve karıncığı triküspit kapak, soldaki kulakçık ve karıncığı ise mitral kapak ayırır. Kalbin sol karıncığının bitimi ile kalpten çıkan ve insanın en büyük atardamarı olan aort damarının başlangıcı arasında aort kapağı vardır. Benzer olarak pulmoner kapak sağ karıncık ile pulmoner damar arasındadır. Sağ ventrikül kalın bir duvara sahip olup, yüksek basınçla kanı vücudun uzak bölgelerine pompalar. Sağ karıncık ise kanı düşük basınçla akciğerlere pompalar [28]. Kalbin sağ kısmına tüm vücuttan gelen kanı toplayan damarlar (vena kava inferior ve vena kava superior) açılır. Bu kan akciğer atardamarı (pulmoner arter) ile sağ kısımdan ayrılır. Akciğerlerden akciğer toplardamarları (pulmoner venler) ile dönen kan, sol kulakçık ve sol karıncığı dolaşarak aort damarları ile tüm vücuda pompalanır [29].



Şekil 2.2 Kalbin ön taraftan sol ventrikül (karıncık), sağ ventrikül (sağ karıncık) ve sağ atriyumun (sağ kulakçık) ön kısımları çıkarıldıktan sonraki görünümü. (www.ahmetalpman.com adresinden değiştirilmiştir)

Kalp duvarı üç tabakadan oluşur. Bunlar içten dışa doğru olarak endokart, miyokart ve perikart olarak sıralanır. Endokart, kalp odacıklarının iç yüzünü döşeyen, kalp kapakçıklarını örten, ince, düz ve parlak bir epitel dokusudur. Miyokart, kalp duvarının ikinci tabakası olan kas tabakasıdır. Atriyumların (atria atriyumun çoğuludur) kas tabakası iki katmanlıdır. Ventriküllerin kas tabakası üç katmanlıdır. Perikart ise kalbin en dış tabakasıdır. Kalbi ve kalbe girip çıkan büyük damarların kök kısımlarını içine alan iki yapraklı fibröseröz bir torbadır, kalbi korur ve kalp hareketlerini sınırlar [29].

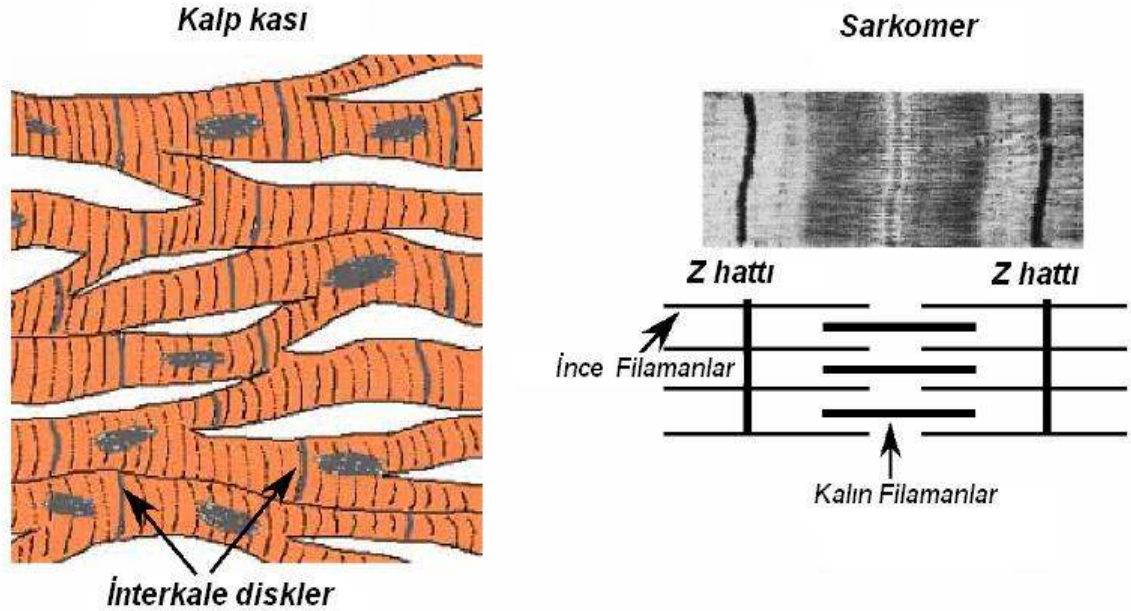


Şekil 2.3 Ana koroner damarlar. Gösterilen damarlar büyük kardiyak toplardamar, orta kardiyak toplardamar, sol ventriküler (SV) arka toplardamarı, koroner sinüs, sol marjin toplardamar, sol ön inen (SÖİ) atardamar. ([36]'dan değiştirilmiştir)

2.1.2 Koroner Sistem

Kalbe oksijenlenmiş kanı taşıyan ve oksijeni azalmış kanı kalpten toplayan damarların oluşturduğu ağa koroner dolaşım denir. İki ana damar olan sağ ve sol koroner atardamarlar kalbe kan sağlar. Sol koroner atardamar iki ana kola ayrılır;

sol ön inen atardamar, karıncıkların ön duvarları ve septumun (sağ ve sol ventriküler boşlukların arasında kalan kalın kas yapısı) 2/3'lük kısmını besler, sirkumfleks atardamar sol ventrikülün yan duvarlarına kanı götürür. Sağ koroner atardamar sağ ventrikülün duvarına kan taşır. Ana koroner damarlar ve bunların ilk kolları kalbin dış yüzeyinde bulunur. Oksijenlenmiş kan miyokarta giren daha küçük damarlarla taşınır. Şekil 2.3'te görüldüğü gibi küçük miyokart içi damarlar kanı toplar ve koroner sinüs, büyük orta kardiyak toplardamar, sağ karıncık alt toplardamarı gibi daha büyük toplardamarlarda birleşir ve sağ kulakçıktaki bir açıklığa kanı boşaltır [36].



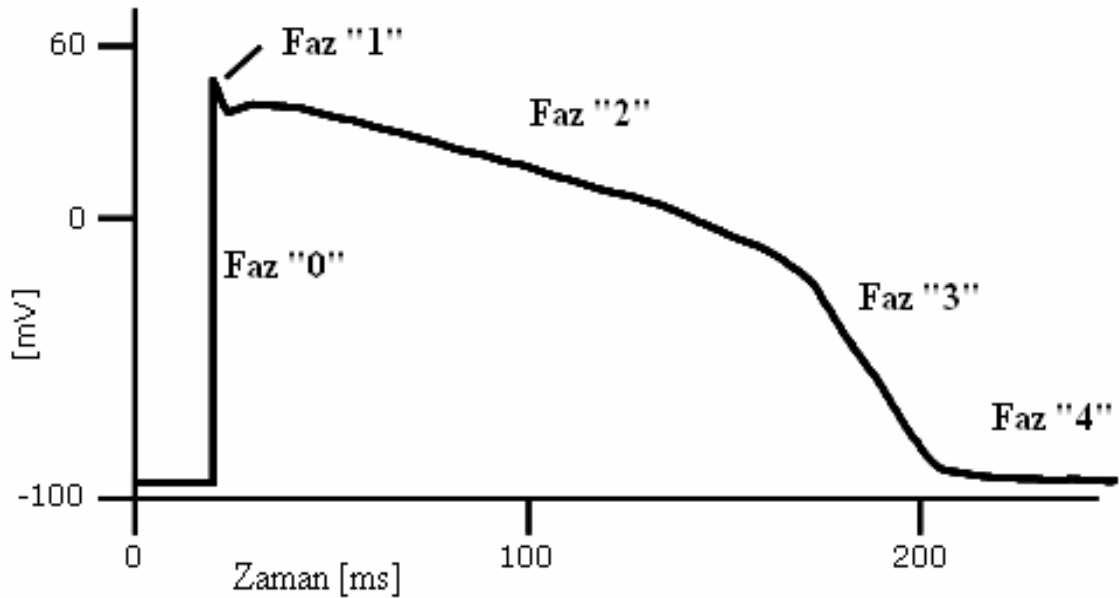
Şekil 2.4 Kalp kası fiberleri. Sol panel kalp kası hücrelerinin (miyositlerin) ve interkale disklerin bağlantılarını sağ panel ise sarkomerin yapısını göstermektedir. ([36]'dan değiştirilmiştir)

2.1.3 Kalp Elektrofizyolojisi

Kalp kası hücreleri (miyosit) genellikle 80-100 μm uzunluğundadır. Şekil 2.4'te görüldüğü gibi sarkomer, miyoflament yapılarının iki Z-hattı arasındaki bölgedir. İnsan kalbinde iki Z-hattı arasındaki uzaklık 1.6 ile 2.2 μm arasında değişir. Sarkomer, miyozin ve aktin adı verilen ince ve kalın filamentlerden oluşur. Uyarılma-kasılma çiftlenimi (excitation-contraction coupling) sırasında, aktin ve

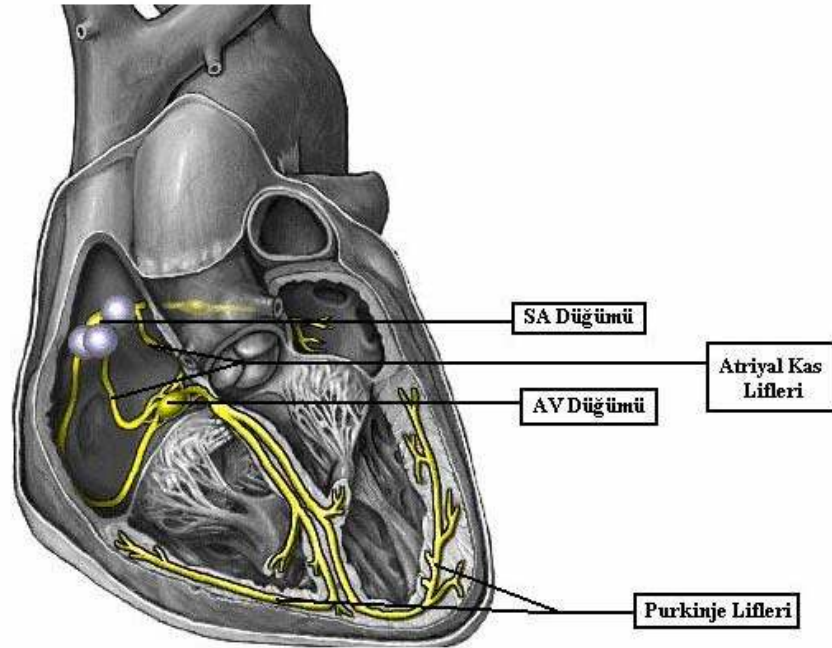
miyozin arasındaki kimyasal ve fiziksel etkileşimler sarkomerin kısalmasıyla sonuçlanır ve böylece miyosit kasılır. Miyositler seri olarak 40-50 sarkomerden oluşur, bunlar interkale disk bağlantıları aracılığıyla birleşir ve kollara ayrılırlar. Dallanma açısı komşu hücrelerin paralel olmasını sağlayacak biçimde ayarlanır. İnterkale disklerdeki gedik kavşaklar miyositler arasında elektriksel süreklilik sağlar. Sonuç olarak uyarılar fiber boyunca fiberin yanlarına göre daha hızlı yayılır [37].

Miyositler, tüm canlı hücreler gibi, hücre zarının içinde ve dışında özellikle de potasyum (K^+), sodyum (Na^+), klor (Cl^-) ve kalsiyum (Ca^{++}) iyonları başta olmak üzere farklı iyon konsantrasyonlarına sahiptir. Hücre içerisinde ayrıca zarı geçemeyen negatif yüklü proteinler de bulunur. Bir kalp hücresinde K^+ konsantrasyonu hücre içerisinde yüksek, 135 miliMolar (mM), ve hücre dışında düşüktür (4 mM). Bu nedenle K^+ iyonlarının hücre dışına difüze olabilmesi için kimyasal gradyenti vardır. Ters durum Na^+ iyonları için geçerlidir (10 mM dışarıda ve 145 mM içerde), bu durumda Na^+ iyonlarının hücre içine difüzyonu için bir kimyasal gradyent oluşur [38;39].



Şekil 2.5 Purkinje liflerinde oluşan aksiyon potansiyelinin şekli (www.mfi.ku.dk adresinden değiştirilmiştir)

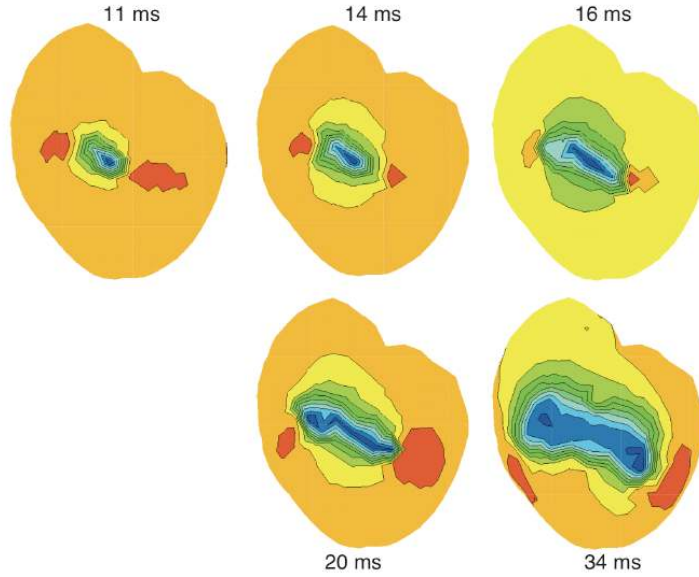
Zar dinlenme potansiyelini kritik bir değere getiren herhangi bir uyarı aksiyon potansiyeli oluşumuna neden olur. Şekil 2.5'te gösterildiği gibi, aksiyon potansiyelinin başlangıç fazındaki (faz "0") hızlı depolarizasyon (pozitif potansiyellere yaklaşma), sodyum iletkenliğinin ani artışı sonucu sodyum iyonlarının içeri akışı ile bağlantılıdır. Plato fazı denilen faz "2"den hemen önce oluşan repolarizasyon (tekrar dinlenim halindeki negatif potansiyel değerine yaklaşma) dışı doğru, temel olarak K^+ iyonlarının akımından kaynaklanır. Faz "1" sırasında potasyum kanallarının aktivasyonu, hücre dışına kısa süreli K^+ iyonlarının akışına neden olur. Bu nedenle hücre kısmen repolarize hale gelir. Aksiyon potansiyelinin plato evresinde Ca^{++} iyonları kalsiyum kapıları aracılığıyla hücre içine girer. Faz "2"nin sabit kısmında içeri kalsiyum girişinin sağladığı pozitif yük potasyum çıkışı ile dengelenir. Son repolarizasyon işlemi (faz "3") faz "2"nin sonunda, potasyum çıkışı Ca^{++} iyonlarının giriş seviyesini aştığı zaman başlar. İçeri giren Na^+ iyonları Na^+ , K^+ -ATPaz ile uzaklaştırılır. Benzer olarak giren Ca^{++} iyonları Na^+/Ca^{++} değişimi ile uzaklaştırılır. Buna karşın Ca^{++} iyonlarının bir kısmı ATP-tetikli Ca^{++} pompası ile hücre içinden uzaklaştırılır [39;40].



Şekil 2.6 Kalbin elektriksel iletim sistemi. Kalbin ön bölümü çıkarılmış olmak üzere elektriksel iletim sistemi sarı ile gösterilmiştir. (www.ahmetalpman.com adresinden değiştirilmiştir)

2.1.4 Kardiyak İletim

Kalp duvarlarındaki miyositler, elektriksel depolarizasyonu izleyen kasılma kuvvetleri oluşturur. Şekil 2.6'da gösterildiği gibi, aktivasyon normalde sinoatriyal (SA) düğümünde başlar. SA düğümü sağ kulakçık ile üst ana toplardamar arasında bulunur. Kalp çevrimi esnasında kulakçıklar ilk önce depolarize olur. Elektriksel aktivasyon dalgası kulakçıklarda yayılırken kulakçıklar kasılır ve kanı bağlantılı karıncığa pompalar. Yavaş iletim sağlayan ve atriyoventriküler (AV) düğüm olarak bilinen hücreler dışında, normal durumlarda karıncık miyokartı kulakçıktan elektriksel olarak izole edilmiştir. Bu durum kulakçıklardaki kanın karıncık kasılması başlamadan, karıncıklara dolması için yeterli zamanı sağlar.



Şekil 2.7 Karıncık üzerinden kalbe uyarı verilmesi sonucunda oluşan elektriksel yayılımın gösterimi. Fiber yönündeki iletim yanlara göre daha hızlı olduğundan epikardiyal yüzeyde eliptik depolarizasyon dalga biçimleri görülmektedir. Resimlere ait değerler uyarıdan sonra geçen zamanı göstermektedir. ([36]'dan alınmıştır)

Aktivasyon dalgası karıncık miyokartına His demeti aracılığıyla ulaşır. His demeti sağ ve sol olmak üzere iki kola ayrılır. Her kol septumu geçer ve ilgili karıncığın uç kısmına doğru gider. Bu noktada demetler purkinje liflerine dönüşür. Purkinje lifleri hızlı iletim fiberleridir ve elektriksel uyarıyı miyokartın en iç bölgelerine dağıtır. Yayılım genelde endokarttan başlar ve epikardiyal miyokarta

doğru dağılır. Aktivasyon dalgası yayıldığından her miyokart hücresi çekici kuvvetler oluşturmak üzere depolarize olur ve kasılır. Organ düzeyinde bu durum, ventriküllerin kasılmasını ve kanın uzak bölgelere pompalanmasını sağlar.

Arisi ve arkadaşları [41] ile Taccardi ve arkadaşları [42] kalbin karıncıklardan uyarılması suretiyle oluşan aktivasyonun yayılımını incelemişlerdir. Bu tip uyarılar için epikardiyal yüzey uyarılarının eliptik olarak yayıldığını göstermişlerdir çünkü fiber boyunca yayılım transvers düzlemde daha hızlıdır [37;43]. Şekil 2.7 potansiyel haritaları üzerinde bu olguyu açıklamaktadır [36]. Taccardi ve arkadaşları ayrıca anatomik yapılar ve bunların aktivasyon dizisine etkileri hakkında bilgi almak için epikart yüzeyinden uyarılan atımları incelemek için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir [44].

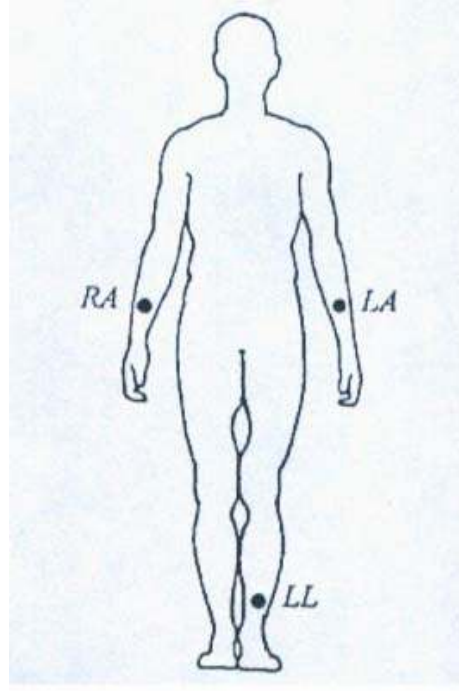
2.2 Kalp Haritalaması

Kalp haritalaması (cardiac mapping), kalbin elektriksel potansiyelinin konumsal dağılımının zaman fonksiyonu veya aktivasyon zamanı fonksiyonu olarak elde edilmesine verilen genel bir addır. Kalbin haritalanmasında, aritminin ortaya çıkmasında önemli rol oynayan anormal iletim bölgelerinin bulunması ve tedavinin o bölgelere yönlendirilmesi hedeflenmektedir. Bu bölümde kalp haritalamasında kullanılan yöntemler 12-kanallı EKG, vücut yüzeyi potansiyel haritalaması, endokardiyal ve epikardiyal haritalama olmak üzere dört grup altında anlatılacaktır.

2.2.1 Elektrokardiyogram (EKG)

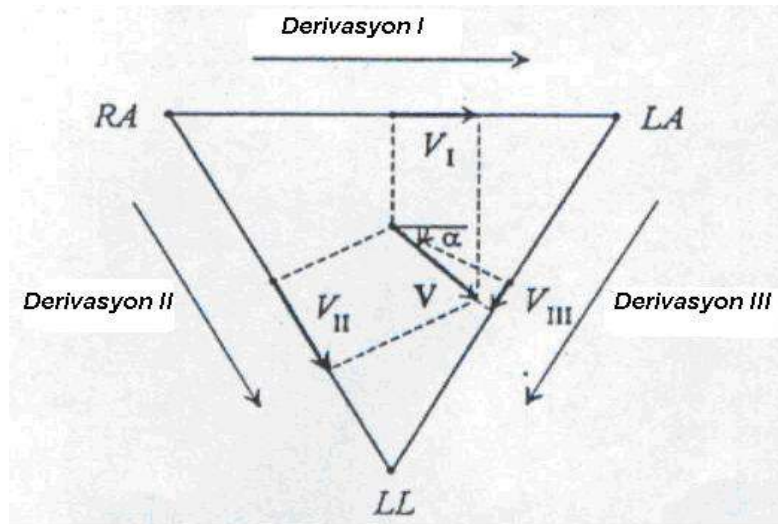
Klasik elektrokardiyografi 1913 yılında Einthoven ve arkadaşlarının [45] yapmış olduğu çalışmayla başlar [40]. Bu çalışmada sağ ve sol kol ile sol bacak üzerine yerleştirilen LA, RA, LL elektrotları suretiyle ölçüm sistemi oluşturulmuştur [40] (Şekil 2.8). Bu elektrot potansiyelleri aşağıdaki denklem seti kullanılarak çıkarılmış ve kanal voltajları, Φ değerleri ilgili elektrottan ölçülen potansiyel olmak üzere, V_I , V_{II} , V_{III} elde edilmiştir;

$$V_I = \Phi_{LA} - \Phi_{RA} \quad V_{II} = \Phi_{LL} - \Phi_{RA} \quad V_{III} = \Phi_{LL} - \Phi_{LA} \quad (2.1)$$



Şekil 2.8 Standart ekstremite elektrotları: Sağ kol (RA), sol kol (LA) ve sol bacak (LL) gösterilmektedir. ([40]'tan alınmıştır)

Ventriküllerin değişik kesimlerinde yayılan depolarizasyon dalgaları birer elektriksel dipolle temsil edilebilir. Kalpteki tüm elektriksel dipollerin toplamı sonucu elde edilen bileşke vektör [46], aynı zamanda kanal voltajlarının birleştirilmiş sonucu olup kalp dipolü veya kalp vektörü, V , olarak adlandırılır. Şekil 2.9 ekstremite derivasyonları ve kalp dipolünü göstermektedir [40].

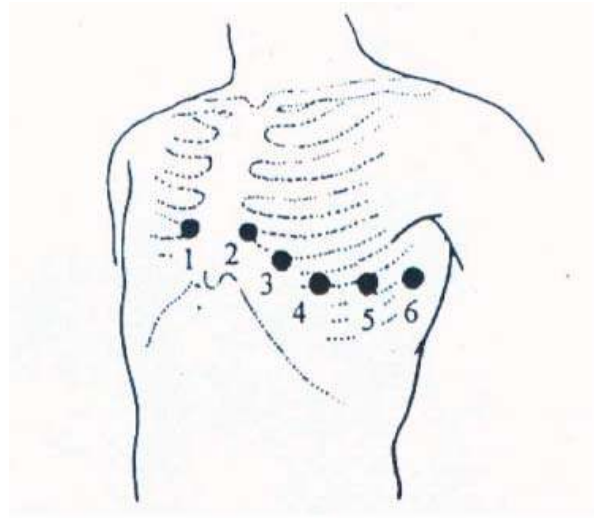


Şekil 2.9 Ekstremitte derivasyonları (Derivasyon I, II ve III) ve kalp vektörü (V) ([40]'tan alınmıştır)

Daha fazla teşhis bilgisi için altı elektrot göğüs üzerine yerleştirilir (Şekil 2.10). Bu prekordiyal derivasyonlar, V_1 'den V_6 'ya, göğüs elektrotları ile “Wilson merkezi terminali” olarak bilinen referans arasındaki potansiyeli verir. Denklem (2.2) Wilson potansiyelini, denklem (2.3) ise prekordiyal derivasyonları ifade etmektedir.

$$\Phi_W = \frac{1}{3}(\Phi_{LA} + \Phi_{RA} + \Phi_{LL}) \quad (2.2)$$

$$V_i = \Phi_i - \Phi_W \quad i=1,2,\dots,6 \quad (2.3)$$



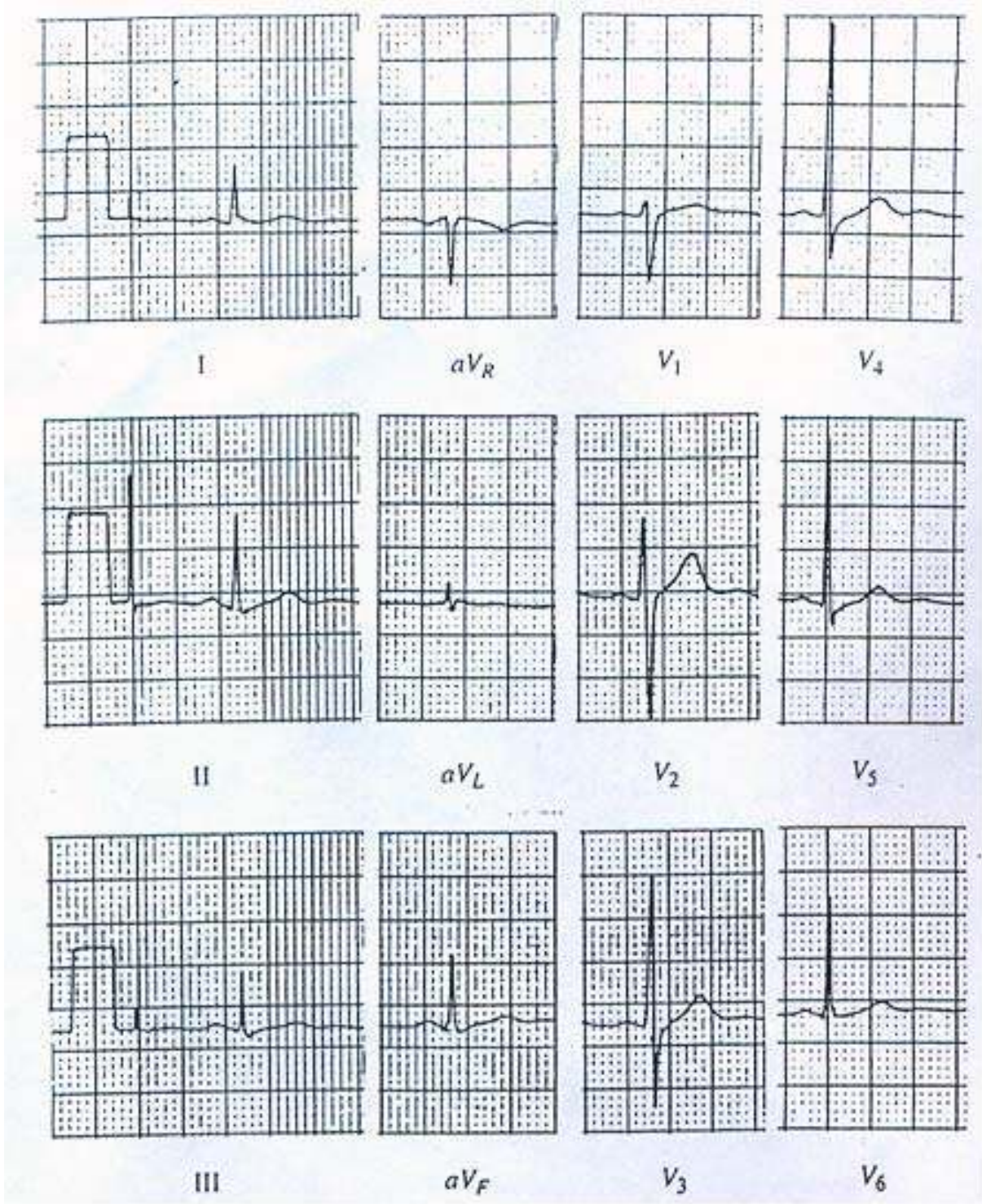
Şekil 2.10 Prekordiyal elektrotlar. Bu elektrotların göğüs kafesi üzerindeki yerleri 1'den 6'ya kadar numaralanmış siyah dairelerle gösterilmiştir. ([40]'tan alınmıştır)

Şekil 2.11'te görüldüğü gibi standart 12-kanallı EKG'de bu dokuz voltaja, V_I , V_{II} , V_{III} , V_1 - V_6 , ek olarak büyütülmüş tek kutuplu ekstremite derivasyonları bulunur [40]. Bu derivasyonlar ekstremitelerden ölçülen potansiyeller cinsinden aşağıdaki denklemler ile ifade edilirler;

$$aV_R = \Phi_{RA} - \frac{1}{2}(\Phi_{LA} + \Phi_{LL}) \quad (2.4a)$$

$$aV_L = \Phi_{LA} - \frac{1}{2}(\Phi_{RA} + \Phi_{LL}) \quad (2.4b)$$

$$aV_F = \Phi_{LL} - \frac{1}{2}(\Phi_{RA} + \Phi_{LA}) \quad (2.4c)$$



Şekil 2.11 Normal 12-kanallı EKG çıktısı: I, II ve III kanal çıktıları üzerinde solda 1 milivolt ve 200 milisaniyelik kalibrasyon darbesi görülmektedir. Her bir büyük kare 0.5 mV ve 200 milisaniyeye denk gelmektedir. ([40]'tan alınmıştır)

Standart 12-kanallı EKG düşük veya yüksek kalp atımı, Wolff-Parkinson-White (WPW), atriyoventriküler (AV) düğüm yakınındaki ektopik atriyal aritmi, AV blok, miyokardiyal enfarktüs gibi anormalliklerin tespitinde önemli bir yere sahiptir [36].

12-kanallı EKG klinikte sık kullanılmasına rağmen iki önemli dezavantaja sahiptir. Bunların birincisi; EKG değerlendirmesinde doktorun tecrübesi önemlidir ve bu nedenle kişisel yetenek ön plana çıkmaktadır. Diğer dezavantajı ise; elektrotların vücut yüzeyindeki yerleşimleri göz önüne alındığında birbirlerinde uzakta olduğu görülür ve bu da vücut yüzeyinde az noktadan potansiyel almaya sebep olmaktadır. Teknolojik gelişmelerle beraber bilgisayar-tabanlı elektrokardiyografik sistemlerle yüksek çözünürlüklü EKG alınabilmekte ve EKG'ye ek olarak birçok öznelite oluşturulabilmektedir. Bu özneliteler ortalama alma, Fourier analizi gibi gürültü giderme tekniklerini içerir. Bu metotlar normal olarak görünmeyen ve ölçülemeyen elektrokardiyografik nitelikleri ortaya çıkarır. Bu nedenle yüksek çözünürlüklü EKG standart EKG ile alınamayan kardiyak sinyallerin vücut yüzeyinden ölçülmesi ile ilgilenir. Sinyal-ortalamalı EKG, yüksek çözünürlüklü EKG'nin en genel şeklidir [48]. Bu teknikle girişimsel olmayan His-purkinje kayıtları [49], geç potansiyel incelemesi [50-52], güçlendirilmiş P-dalgası [53;54] ve QRS analizi [55;56] gibi uygulamalar artış göstermiştir.

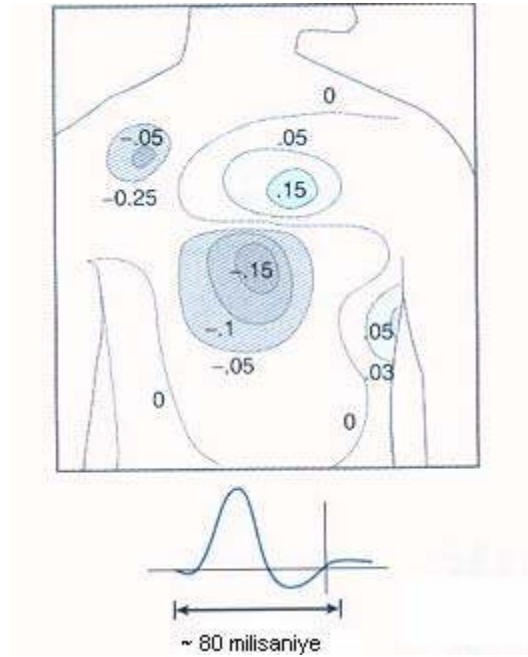
2.2.2 Vücut Yüzeyi Potansiyeli Haritalaması (VYPH)

12-kanallı EKG sistemlerindeki düşük konumsal çözünürlük, vücut yüzeyine (toraksa), ek olarak başka elektrotların yerleştirilmesi ile aşılmaya çalışılmıştır. Toraksın ön ve arka kısımlarına 32 ila 219 arası yerleştirilen elektrotlarla alınan verilerin 12-kanallı EKG ile alınan verilerden bazı hastalıkların teşhisinde çok daha detaylı ve faydalı bilgiler verdiği tespit edilmiştir. Bu tekniğe vücut yüzeyi potansiyel haritalaması (VYPH) denilmektedir ve kalpteki potansiyellerin vücut yüzeyi üzerindeki konumsal dağılımını gösterir. Bu haritalar, vücut yüzeyinden alınan tek kutuplu elektrokardiyogramlardan (EKG) elde edilir [57;58]. EKG'lerin genlikleri PQRSTU aralıklarında belirli zamanlar için ölçülür. Değerler milivolta çevrilir ve vücut yüzeyini temsil eden harita üzerinde çizilir. Daha sonra, genellikle doğrusal aradeğerleme (enterpolasyon) tekniğiyle, eş potansiyel eğrileri çizilir (Şekil 2.12) [59].

VYPH'ler 12 kanallı EKG'ye göre daha fazla elektriksel ve tanısal bilgi sağlar:

- (1) Yeterli sayıda elektrot kullanarak vücut yüzeyinde elde edilebilecek elektriksel

bilginin tümünü içerir; (2) 12 kanallı EKG sistemi ile alınamayan önemli elektriksel bilgiyi ortaya koyar; (3) çoğu zaman, ardı ardına gerçekleşen bir veya daha fazla elektriksel belirti, örneğin uyarılma toparlanma (Şekil 2.12), veya sağ ve sol karıncığa doğru yayılan iki ayrı uyarılma dalgasını gösterir; (4) vücut yüzeyi elektrotlarının herhangi bir çifti veya kombinasyonundan elde edilebilen herhangi bir EKG'nin hesaplanmasını sağlar (5) VYPH'ler epikardiyal potansiyel dağılımları, uyarılma zamanı ve elektrogramların girişimsel olmadan geriçatılmasında (reconstruction) kullanılabilir [59]. Son yıllarda bazı çalışmalar, vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla endokardiyal uyarılma zamanlarının da geriçatıldığını göstermektedir [60]. Ayrıca literatürde VYPH ve EKG'lerin bir arada kullanılmasıyla türetilen yeni vücut yüzeyi haritalarını (VYH) içeren çalışmalar da bulunmaktadır [61-65].



Şekil 2.12 Normal bir kişiden alınmış vücut yüzeyi potansiyeli haritası. Alt taraftaki şekil sağ kol üzerinden alınmış elektrokardiyogramı göstermektedir. QRS'ten ST aralığına geçiş sırasında uyarılma potansiyelleri (+0.15 mV ve -0.15 mV) hala görülebilmekte ve repolarizasyon potansiyelleri (-0.05 mV ve +0.05mV) görülmeye başlamaktadır ([47]'den değiştirilmiştir)

Son 40 yılda VYPH'ler üzerine klinik ve deneysel amaçlı yüzlerce makale yayınlanmıştır. VYPH'ler atriyal dalgalanma [61], Wolff-Parkinson-White sendromu [66], miyokardiyal enfarktüs [67;68], ventriküler veya atriyal aritmilerin kaynak

yerinin belirlenmesi [69], doğuştan gelen kalp hastalıklarının teşhisi [70] gibi durumlarda kullanılmıştır.

Birçok çalışmada kullanılmasına ve avantajlı olmasına karşın VYPH tekniği henüz rutin kullanılan bir klinik metot olma özelliğini kazanamamıştır. Bu durumun oluşmasında etkili olan etmenler aşağıda ifade edildiği gibi sıralanır [59]:

- Vücut yüzeyine yerleştirilen ve sayıları 32 ila 219 arasında [49] değişen elektrotlardan veri almayı sağlayan kanal verilerinin alınmasında teknik problemler oluşmuştur.
- Bir tek kalp atımında bile düzinelerce oluşan potansiyellerin hatırlanması oldukça zordur.
- Elektrik sinyallerinin kalpten vücut yüzeyine iletilmesi sırasında bilgi kaybı gerçekleşir.
- VYPH'lerin yorumlanması sırasında potansiyel maksimum ve minimumlar, eğer noktalarının vb. sayı, yer ve hareketleri gibi özniteliklerin ortaya koyulması zordur.

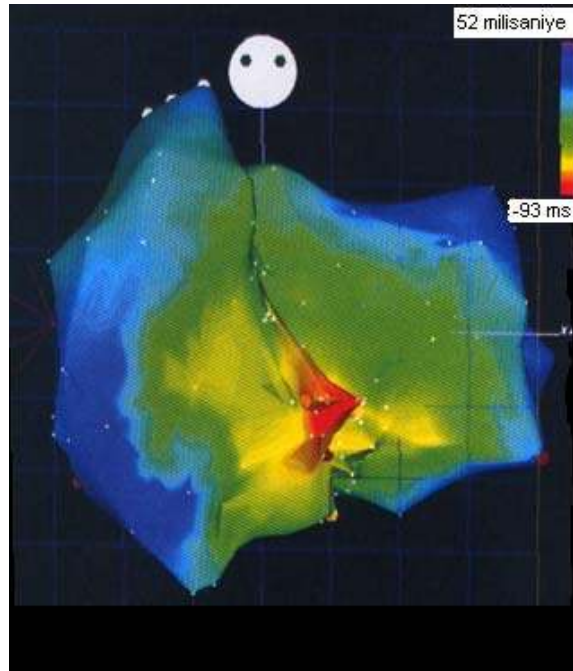
2.2.3 Endokardiyal Haritalama

Geleneksel kalp haritalaması yöntemleri aktivasyon dizisi haritalama, uyarı haritalama, sürüklenme (entrainment) haritalaması gibi yöntemlerdir. Kateterlerden alınan verilerin ve iki boyutlu floroskopik görüntülerden alınan konum bilgisinin yorumlanması açısından doktorun yeteneği işlem başarısında önemli bir rol oynamaktadır. Endokardiyal haritalamada geliştirilen yeni haritalama teknolojileri ise ablasyon ve lokalizasyon bilgilerini sağlayan sistemlerin kullanımını içermektedir. Bazı yöntemler haritalanan bölümün endokardiyal sınırlarının geriçatılmasını da sağlamaktadır. Birden fazla kaynak oluşturma ile daha fazla noktadan elektriksel bilgi almayı sağlayan ileri haritalama yöntemleri ile haritalama çözünürlüğü arttırılmıştır.

CARTO ve temassız haritalama (EnSite 3000) gibi teknolojiler haritalanan odacığın endokardiyal geometrisini geriçatmayı içeren anatomi bilgisini sağlayan kateter yerleşim ve yönlendirimi ve elektrofizyolojik bilginin birleştirilmesine imkan

vermektedir. Bu teknolojilerin önemli farklarından biri elektrofizyolojik verinin nasıl alındığıdır, bu da, CARTO'da dizisel, temassız haritalamada eşzamanlıdır. Genişleyebilir file (basket) kateterleri içeren sistemler eşzamanlı haritalamanın yanında aktivasyon haritalarının elde edilmesine izin vermekte olsa da bu sistemlerde kateter lokalizasyonu mümkün olmayıp harita çözünürlüğü sınırlıdır. Bu teknolojilerin klinik kullanımını güçlendirecek yazılım ve donanım geliştirilmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir [9].

Localisa ve Realtime Position Management (RPM) gibi teknolojiler temelde kateter lokalizasyonunu kolaylaştırır. Daha sonradan geometri geriçatması ve aktivasyon haritalaması için değiştirilmiş olan ikinci sistemde temas eden kateterler yardımıyla alınan elektrofizyolojik veriler entegre edilir [71].



Şekil 2.13 Sağ ve sol kulakçıkların aktivasyon haritaları. His demeti hegzaon ile gösterilmiştir. Kırmızı renk ilk uyarılan bölgeyi, mavi renk en son uyarılan bölgeyi göstermektedir. ([9]'dan alınmıştır)

2.2.3.1 CARTO

CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, Calif) sistemi ucunda termoçift ve manyetik alan sensörü içeren 7-Fr yönlendirilebilir dört-kutuplu haritalama ve ablasyon (NAVI-STAR) kateteri kullanır. İşlemci ünitesine bağlı olan kateterin

konumlandırılması manyetik alan ile sağlanır. Bu manyetik alan operasyon masası altında konumlandırılmış bir manyetik alan yayıcısı ile oluşturulur. Yayıcı üç bobin kullanır, bu bobinler hasta etrafındaki uzayı zamansal ve konumsal olarak kodlayacak ultra-düşük manyetik alan oluşturmak için kullanılırlar. Haritalama kateterinin yerleşimi sırasında kalp çevrimi içerisinde güvenli olan bir nokta dikkate alınır ve kayıt işlemi de hasta arkasındaki referans noktaya göre gerçekleştirilir. Bu sistem kalp ve hasta hareketlerini baskılar. Bu manyetik teknolojinin kullanımıyla, sistem kateter ucunun üç boyutlu (x, y ve z) konumunu, oryantasyonunu (yuvarlanma, esneme, dönme) ve lokal kalp içi elektrogramları gerçek zamanlı olarak doğru bir şekilde kaydedip gösterebilme yetisindedir [9] (Şekil 2.13).

Kullanıcının tanımladığı bir bölgeden elektriksel bilgi almak amacıyla haritalama kateteri ilgilenen bölgeye, referans olan bir kateter de koroner sinüs, sağ ventriküler apeks, veya bazen sağ üst atriya konumlandırılır. Endokartta haritalanan her noktada kateter pozisyonu, lokal aktivasyon zamanı, taşikardi çevrim uzunluğu kararlılık amacıyla harita edinimi sırasında veya harita tamamlandıktan sonra tahmin edilir, kararsız noktalar yok sayılır. Dizisel olarak elde edilen noktalar sistemin haritalanan odacığının üç boyutlu aktivasyon, eşzaman ve yayılım haritalarını oluşturmasına olanak sağlar (Şekil 2.13) [71].

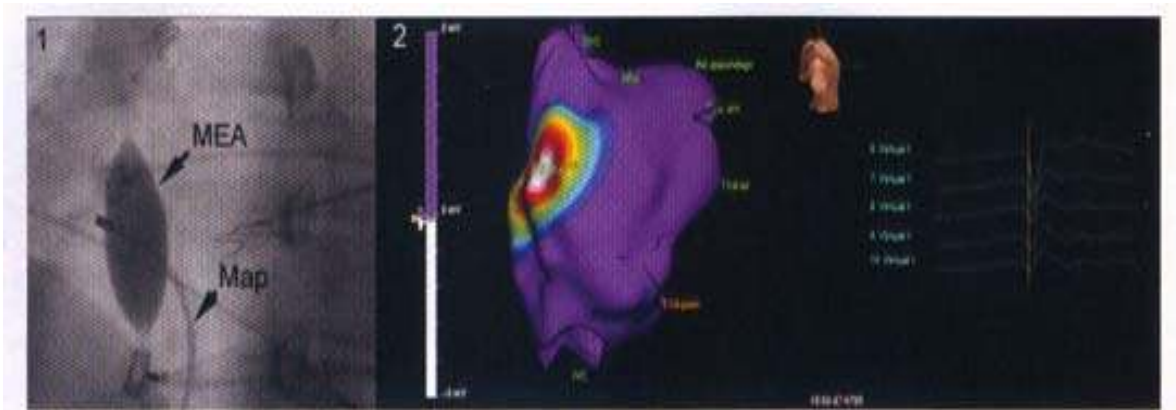
CARTO sistemi onaylanmış [72] ve çeşitli aritmilerin haritalanmasını kolaylaştırmıştır [73-77]. Buna rağmen harita oluşturma dizisel doğası, kısa ömürlü, polimorfik, hemodinamik olarak kararsız aritmiler için sistemin efektif kullanımını imkânsız kılar.

2.2.3.2 Temassız Haritalama

Daha öncede bahsettiğimiz gibi CARTO ve RPM gibi gelişmiş haritalama teknikleri birden fazla kalp çevrimi gerektirir. Bu işlem zaman alıcı olduğu için, özellikle taşikardi süresiz ve hemodinamik olarak düşük toleranslı ise, veri noktaları ve haritalama çözünürlüğü sınırlı olabilir [9]. Miyokardiyal enfarktüs sonrası oluşan ventriküler taşikardiye sahip hastalar dışında %20'den daha az hastada aritmi dizisel haritalama için yeterince uzun zaman boyunca kendisini

gösterir. Bu nedenle elektrogram verilerinin tüm odacıktan eşzamanlı olarak alınması daha etkilidir. File kateter ve temassız haritalama temelli sistemler kalp odacığında birden fazla noktadan eş zamanlı veri almayı sağlar. Buna rağmen file kateterlerin kullanımı ile elde edilen haritalar elektrotlar arası uzaklığın fazla olması ve endokarta yakınlaşmalarının tam olmaması nedeniyle sınırlı çözünürlüğe sahiptir.

Temassız haritalama sistemi (Ensite 3000, Endocardial Solutions Inc., St. Paul, Minn., USA), haritalanacak odacığa yerleştirilen çoklu elektrot dizisi, kayıt, yükselteç ve grafik yazılımı gibi bölümlerden oluşur. Çoklu elektrot dizisi 8-mL elipsoid balonlu 9-Fr kateterden oluşur. İnferior vena kava veya harici bir bölgedeki halka elektrot tek kutuplu sinyaller için referans olarak kullanılabilir. Yükseltecin temas kateterlerinden gelen elektrogramlar için 16, EKG'ler için 12 girişi bulunmakta olup çoklu elektrot dizisinden gelen sinyalleri de kabul edebilir. Diziden gelen uzak-alan elektrografik verisi yükselteç sistemine verilir, 1.2 kHz ile örneklenip filtrelenir. Düşük genlik ve frekanslı uzak-alan potansiyelleri matematiksel olarak yükseltilir. Laplace eşitliğine dayalı geri problem çözümü ile uzakta algılanan sinyalin kaynakta nasıl olunduğu tahmin edilmeye çalışılır. Geri problem çözümünde gerekli olan çoklu elektrot dizisi ile endokart yüzeyi arasındaki geometrik ilişkinin tespitinde sınır elemanları yöntemi (boundary elements method) kullanılır [78].



Şekil 2.14 Temassız haritalama ile yerel sağ atriyal taşikardinin haritalanması ve ablasyonu. (1) Çoklu elektrot dizisini (MEA) ve haritalama kateterini (MAP) gösteren floroskopik görüntü, (2) sağ atriyal eşpotansiyel haritası, beyaz bölge en erken aktive olan endokardiyal bölge. ([9]'dan alınmıştır)

Geleneksel haritalama kateteri ile temassız kateter üzerindeki halka elektrotlar arasındaki düşük-akımlı 5.68 kHz'lik "yerleştirici" sinyali haritalama kateterinin göreceli yerinin bulunmasında kullanılır. Haritalama kateterini hareket ettirmek ve endokart sınırını izlemek suretiyle sistem, noktaların üç boyutlu konumunu alarak endokartın üç boyutlu modelini oluşturur (Şekil 2.14). Bu lokalizasyon sistemi aynı zamanda sanal endokard üzerinde hareketi sağlayarak floroskopi gerekmeksizin ablasyon ve haritalamaya rehberlik eder (Şekil 2.14).

Laplace denkleminin geri çözümü ile sistem temassız dizinin 64 elektrotundan elde edilen potansiyellerden 3360 sanal endokardiyal elektrogramı oluşturur. Temassız elektrofizyolojik veriler geriçatılmış sanal elektrogramlar, eşpotansiyel harita serileri veya eşzaman haritaları olarak gösterilebilir (Şekil 2.14).

Bu sistemin temassız elektrogramlar ve kateter lokalizasyonu doğruluğu in vitro [79], hayvan deneyleri [79;80] ve insanlar [81;82] üzerinde onaylanmıştır. Klinik olarak da sistemin dört odacığını ilgilendiren anormallikler üzerinde haritalama ve ablasyon yapılmasında etkili olduğu görülmüştür [82-88].

2.2.4 Epikardiyal Haritalama

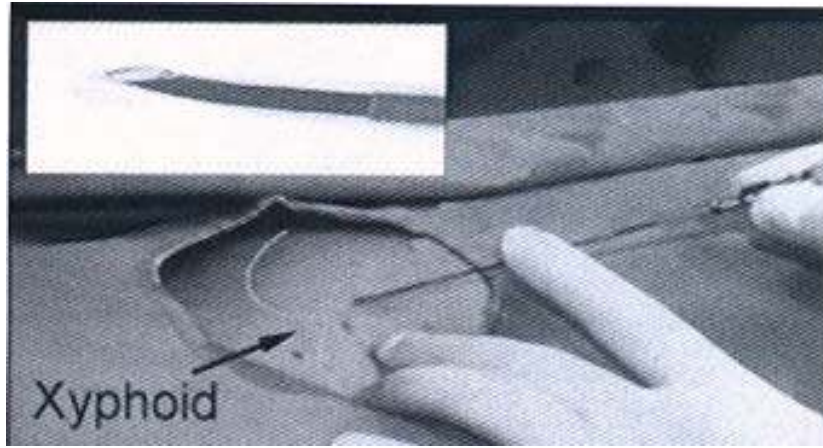
Ventriküler taşikardilerin çoğunun orijini alt-endokart olsa da, kritik kısımları alt-endokart ile alt-epikart arasında miyokartın herhangi bir bölümünde olabilir [89]. Bu taşikardilerin %5 ile %15 arasındaki bölümünün alt-epikardiyal alanda olduğu düşünülmekte olup [90] bunlarla ilgili yeterli tanımlama tedavi için kritiktir [9].

2.2.4.1 Cerrahi Haritalama

Cerrahi uygulama refrakter ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmıştır. Epikardiyal haritalama göğüsün açılması suretiyle proplar, parmak elektrotları, plakalar ve epikardiyal çoraplar gibi çoklu veri elde etme sistemleri ile direkt olarak ölçümü içerir. Açık cerrahi işlemlerin fazla girişimsel olması kullanımlarını sınırlandırmıştır. Bu işlemler ancak kapakçık değişimi gibi diğer cerrahi operasyonlarla beraber gerçekleştirilmektedir [9].

2.2.4.2 Cerrahi Olmayan Haritalama

Açık cerrahi işlemlerinin fazla girişimsel olması nedeniyle daha az girişimsel olan yöntemler geliştirilmiştir. Transvenöz haritalama tekniği elektrotları içeren haritalama kateterlerinin kardiyak toplardamarlara (coronary veins) yerleştirilmesi suretiyle epikardiyal elektrogramların kaydedilmesini içermektedir. Bu teknik, cerrahi işleme göre daha kolay ve güvenli olarak sayılsa da kardiyak toplardamar sistemi ile sınırlıdır [91-93]. Bu yöntem kullanılarak koroner atardamar kolları civarındaki epikardiyal ventriküler taşikardilerin haritalanması da gerçekleştirilmiştir [94].



Şekil 2.15 Perikardiyal boşluğa haritalama/ablasyon kateterinin yerleştirilmesi. ([9]'dan alınmıştır)

Epikardiyal haritalamada kullanılan bir diğer yöntem ise perkütanöz haritalama tekniğidir. Bu yöntemde bir 7-Fr kılıf subksifoid (subxiphoid) delik içerisinde perkardiyal boşluğa geçirilir [89] (Şekil 2.15). Daha sonra farklı haritalama ve ablasyon kateterleri kullanılarak epikardiyal haritalama gerçekleştirilir. Bu yöntemin avantajları trombolik komplikasyonlar ve antikoagülasyon gibi kateter manipülasyonlarını içermemesidir. Bu avantajlara rağmen göğüsten açılan delik içerisinde oluşabilecek komplikasyonlar ve perikartın zarar görmesi gibi dezavantajlar da mevcuttur.

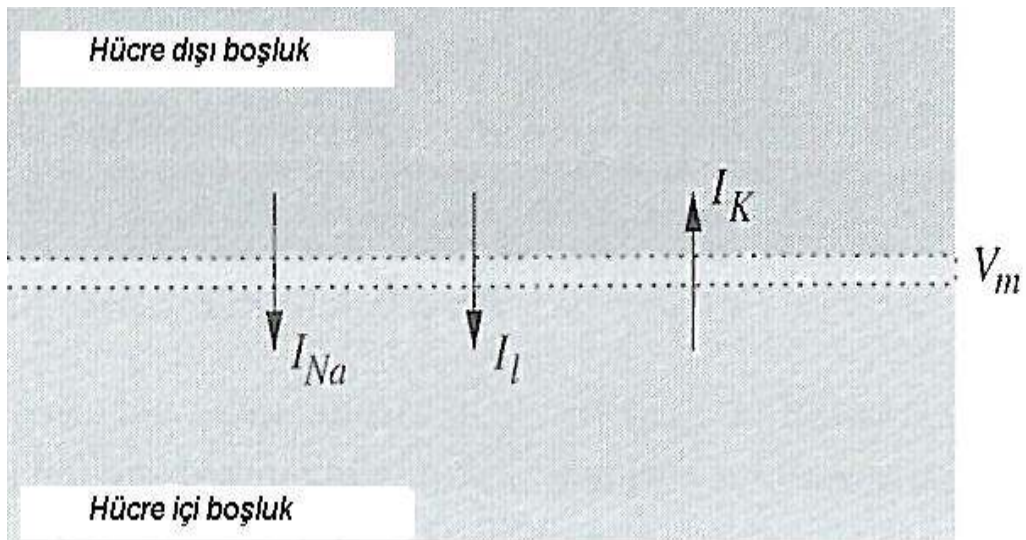
Epikardiyal haritalama endokardiyal haritalamanın gideremediği bazı uygulamalarda kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir [95-97]. Epikardiyal

haritalamanın hassas rolü halen daha fazla araştırmaya gerek duyulsa da yöntem kullanışlı ve güvenilir kabul edilebilir. Bu metodun diğer uygulamaları ventriküler aritmilerin yapısını anlamaya yönelik olarak gerçekleştirilen deneysel çalışmalardır [36;98].

2.3 Kalbin Elektriksel Aktivitesi ile ilgili Modeller

1928'de Van Der Pol ve Van Der Mark kalpteki elektriksel aktivite ile ilgili olarak türevlenebilir denklem kullanarak doğrusal olmayan bir model ortaya koymuşlardır [99]. 1952'de yapmış oldukları ölçümlere dayanarak hücre zarının elektrofizyolojik modelini ortaya koymuşlardır [40]. Bu çalışmadan sonra kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili gerçekçi modeller oluşturulmaya başlanmış ve halen farklı özellikleri temel alan yeni modeller ortaya atılmaktadır.

Kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili modellerin farklı sınıflandırmaları literatürde mevcuttur [100–102]. [102]'de olduğu gibi bu raporda kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili modeller, iyonik modeller ve uyarılma yayılımı ile ilgili modeller olarak ikiye ayrılacaktır. İyonik modeller hücrelerin iyonik karakteristiklerinin temel alırken, yayılma modelleri kalp dokusunun özellikleri temel almaktadır. Bu sınıflandırmalara geçmeden önce temel model olan Hodgkin-Huxley modelinin anlatılması yararlı olacaktır.

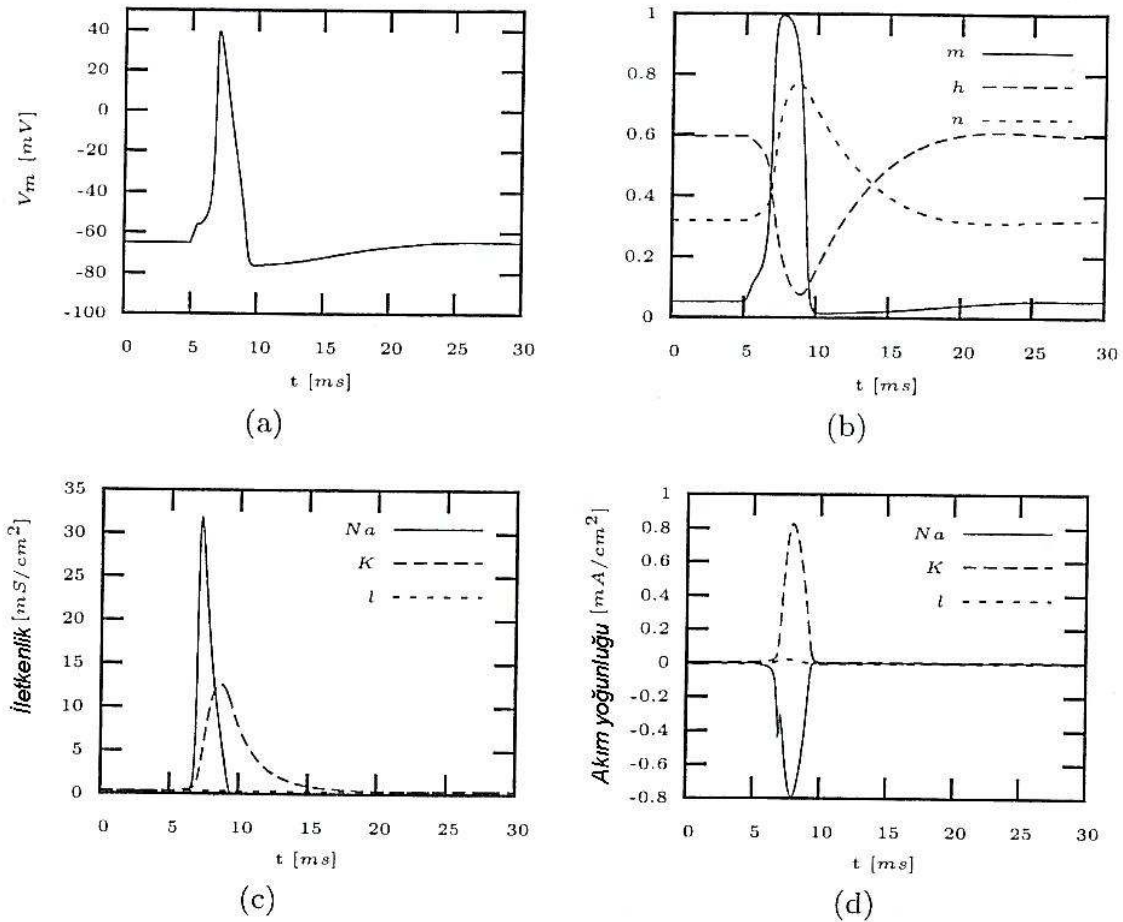


Şekil 2.16 Hodgkin-Huxley modelinin şematik gösterimi. ([102]'den değiştirilmiştir)

Hodgkin – Huxley Modeli:

Model, transmembran voltajı ve farklı iyonik akımların hesaplanmasını içerir (Şekil 2.16 ve Şekil 2.17). Şekil 2.16 iyonların geçiş yönleri oklarla gösterilmiş olup okların kesmekte olduğu ve kesik çizgiler arasında kalan bölge zarı göstermektedir (Diğer modellerle ilgili şematik gösterimlerde de bu sistem geçerlidir). Transmembran voltajı, V_m , hücre içi ile hücre dışı arasındaki potansiyel farkı olup bu potansiyelin zamana bağlı türevi,

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{1}{C_m}(I_m + I_{stim}) \quad (2.5)$$



Şekil 2.17 Hodgkin-Huxley modeli simülasyon sonuçları. Uyarı akım yoğunluğu 0.02 mA/cm², uygulanma anı $t=5$ ms, uygulanma süresi 0.5 ms. (a) Transmembran voltajı, (b) sodyum ve potasyum kanalları için durum değişkenleri (c) ve (d) sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı iletkenlikleri ve akım yoğunlukları. ([102]'den değiştirilmiştir)

Denklem (2.5)'te C_m hücre zarı kapasitesi, I_m transmembran akımı ve I_{stim} ise uyarı akımını ifade etmektedir. Transmembran akımı,

$$I_m = I_{Na} + I_K + I_L \quad (2.6)$$

Burada sodyum akımı I_{Na} , potasyum akımı I_K ve sızıntı akımı I_L ile gösterilmektedir. Sızıntı akımı klor başta olmak üzere farklı iyonik akımları ifade eder. İyonik akımlar aşağıdaki denklem seti ile ifade edilirler;

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na}(V_m - E_{Na}) \\ I_K &= g_K(V_m - E_K) \\ I_L &= g_L(V_m - E_L) \end{aligned} \quad (2.7)$$

Bu denklemlerde g_{Na} , g_K , g_L sırasıyla sodyum, potasyum, sızıntı akımları için iletkenlik değerlerini, E_{Na} , E_K , E_L ise denge potansiyellerini göstermektedir. g_L iletkenlik değeri sabit olarak kabul edilirken diğer iletkenlik değerleri zaman ve voltaj bağımlıdır. Sodyum iletkenliği için,

$$g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na} \quad (2.8)$$

ile ifade edilip $\bar{g}_{Na}$ sodyum iletkenliğinin maksimum değerini, m ve h sodyum kapıları ile ilgili durumu ifade etmektedir. Benzer durum potasyum iletkenliği için de geçerlidir:

$$g_K = n^4 \bar{g}_K \quad (2.9)$$

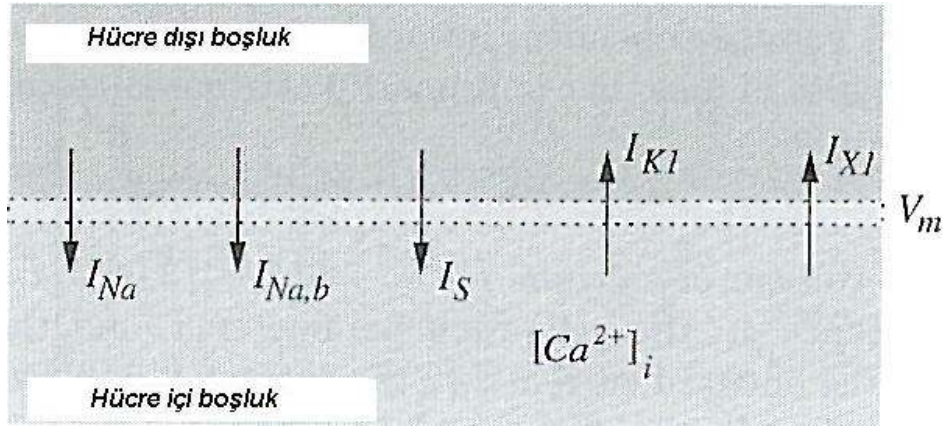
Burada $\bar{g}_K$ potasyum iletkenliğinin maksimum değerini, n ise potasyum kapıları ile ilgili durumu ifade etmektedir. m, n, h parametreleri de kendi içlerinde farklı parametrelere bağlıdır. Bu konuyla ilgili olarak çeşitli kaynaklar model parametrelerini daha ayrıntılı anlatmaktadır [40;102-104].

2.3.1 İyonik Modeller

1952’de Hodgkin ve Huxley’in oluşturmuş olduğu modelden bu yana bu modeli temel alan birçok elektrofizyolojik kalp hücresi modeli ortaya atılmıştır (Çizelge 1.1). İlk olarak modeller hayvan deneylerinden üretilmiş olup hücre zarı, iyonik kanallar, pompalar ve hücre içi bileşenler dikkate alınarak tüm hücrenin davranışı tanımlanmıştır. Modern modeller, hücre içi yapıların, farmasotiklerin, nörotransmitterlerin etkisinin de ayrıntılı ifadesini içermekte ve yapılan bazı çalışmalar insan hücresi elektrofizyolojisini tanımlamaktadır [102].

2.3.1.2 Beeler-Reuter Modeli

Beeler-Reuter modeli kalp hücreleri üzerinde gerçekleştirilen voltaj-kenetleme ölçümlerinden faydalanarak bir memelinin ventriküler miyositinin elektrofizyolojisini tanımlar (Şekil 2.18) [17]. Model değişkenleri, transmembran voltajı V_m , hücre içi kalsiyum konsantrasyonu $[Ca^{2+}]_i$ ve hücre zarının iletkenliğini kontrol eden altı tane aktivasyon ve inaktivasyon parametresi m , h , j , d , f ve $x1$ ’dir.



Şekil 2.18 Beeler-Reuter modelinin şematik gösterimi. ([102]’den değiştirilmiştir)

Beeler-Reuter modelinde transmembran akımı aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir;

$$I_m = I_{Na} + I_{Na,b} + I_{K1} + I_{X1} + I_S \quad (2.10)$$

Çizelge 1.1 İyonik Modeller ([102]'den değiştirilmiştir)

Tarih	Yazar	Hücre Tipi	Tür	Kaynak
1962	Noble	Pürkinje Fiberi	----	[16]
1975	McAllister, Noble, Tsien	Pürkinje Fiberi	----	[105]
1977	Beeler, Reuter	Ventriküler Miyokart	Memeli	[17]
1980	Yanagihara, Noma, Irisawa	Sinüs Düğümü	Tavşan	[106]
1982	Bristow, Clark	Sinüs Düğümü	Tavşan	[107]
1983	Bristow, Clark	Sinüs Düğümü	Tavşan	[108]
1984	Noble, Noble	Sinüs Düğümü	Tavşan	[109]
1985	DiFrancesco, Noble	Pürkinje Fiberi	Memeli	[18]
1987	Hilgemann, Noble	Atrial Miyokart	Tavşan	[110]
1990	Earm, Noble	Atrial Miyokart	Tavşan	[111]
1991	Luo, Rudy	Ventriküler Miyokart	Domuz	[19]
1994	Luo, Rudy	Ventriküler Miyokart	Domuz	[20;112]
1994	Demir, Clark, Murphey, Giles	Sinüs Düğümü	Memeli	[113]
1996	Dokos, Celler, Lovell	Sinüs Düğümü	Memeli	[114]
1996	Demir, O'Rourke, Tomaselli, Marban, Winslow	Ventriküler Miyokart	Köpek	[115]
1996	Lindblad, Murphey, Clarck, Giles	Atrial Miyokart	Tavşan	[116]
1998	Courtemanche, Ramirez, Nattel	Atrial Miyokart	İnsan	[117]
1998	Jafri, Rice, Winslow	Ventriküler Miyokart	Domuz	[118]
1998	Noble, Varghese, Kohl, Noble	Ventriküler Miyokart	Domuz	[21]
1998	Nygren, Fiset, Firek, Clarck, Lindblad, Clarck, Giles	Atrial Miyokart	İnsan	[119]
1998	Priebe, Beuckelmann	Ventriküler Miyokart	İnsan	[120]
1999	Winslow, Rice, Jafri, Marbán, O'Rourke	Ventriküler Miyokart	Köpek	[22;121]
2000	Ramirez, Nattel, Courtemanche	Atrial Miyokart	Köpek	[122]
2000	Zhang, Holden, Kodama, Honjo, Lei, Varghese, Boyett	Sinüs Düğümü	Tavşan	[123]
2002	Bernus, Wilders, Zemlin, Vershelde, Panfilov	Ventriküler Miyokart	İnsan	[124]
2003	Sachse, Seemann, Chaisaowong, Weiß	Ventriküler Miyokart	İnsan	[125]
2003	Seeman, Sachse, Weiß, Dössel	Ventriküler Miyokart	İnsan	[126]
2003	Ten Tusscher, Noble, Noble, Panfilov	Ventriküler Miyokart	İnsan	[127]

Bu ifadedeki parametreler sırasıyla,

I_{Na} ; İçeri doğru hızlı sodyum akımı

$I_{Na,b}$; Arkaplan sodyum akımı

I_{K1} ; Dışarı doğru potasyum akımı

I_{X1} ; Belirli olmayan dışarı doğru akım, öncelikle potasyum akımı

I_S ; Belirli olmayan içeri doğru akım, öncelikle kalsiyum akımı

Zaman ve voltaj bağımlı sodyum akımı I_{Na} , aksiyon potansiyelinde hızlı yükselişin kaynağıdır. Bu akım şu şekilde hesaplanır,

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h j (V_m - E_{Na}) \quad (2.11)$$

Bu denklemde $\bar{g}_{Na}$ sodyum iletkenliğinin maksimum değeri, m aktivasyon parametresi, h ve j inaktivasyon parametreleridir. Sodyum iyonu ile ilgili diğer bir parametre olan arkaplan sodyum akımı $I_{Na,b}$ için,

$$I_{Na,b} = g_{Na,b} (V_m - E_{Na}) \quad (2.12)$$

İfadesi tanımlanır. $g_{Na,b}$ arkaplan sodyum iletkenliği ölçülmüş olan sodyum sızıntı akımını ifade etmek için kullanılır. Zaman ve voltaj bağımlı dışarı doğru potasyum akımı I_{K1} ,

$$I_{K1} = 0.35 \left(\frac{4e^{0.04(V_m+85)-1}}{e^{0.08(V_m+53)} + e^{0.04(V_m+53)}} + \frac{0.2(V_m+23)}{1 - e^{-0.04(V_m+23)}} \right) \quad (2.13)$$

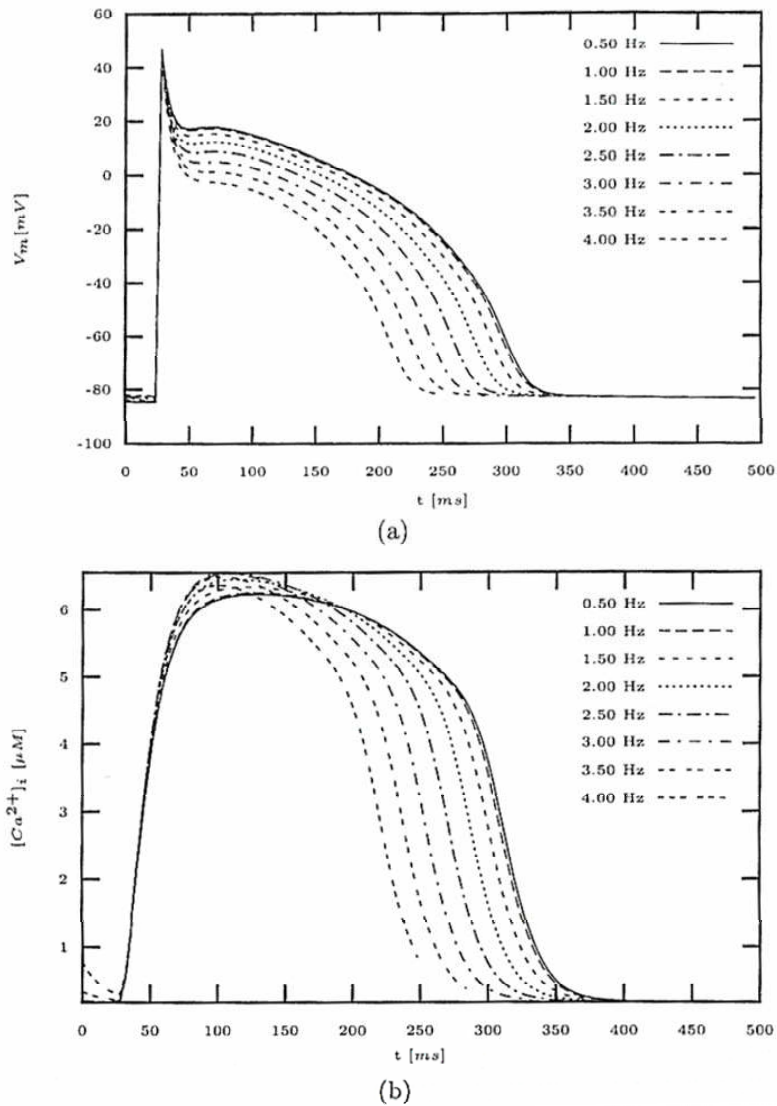
Denklemini ile elde edilir. Bu akım aksiyon voltajının plato evresinde kendisini gösterir. Yine zaman ve voltaj bağımlı dışarı doğru sodyum akımı I_{X1} repolarize edici potasyum akımını ifade eder ve aşağıdaki denklem ile ifade edilir,

$$I_{X1} = 0.8x1 \frac{e^{0.04(V_m+77)} - 1}{e^{0.04(V_m+35)}} \quad (2.14)$$

Zaman ve voltaj bağımlı I_S ile tanımlanan diğer akım kalsiyum iyonları öncelikli olmak üzere farklı iyonların net akışını ifade eder:

$$I_S = \bar{g}_s df(V_m - E_s) \quad (2.15)$$

Bu denklemde E_s kalsiyumun denge potansiyeli, $\bar{g}_s$ maksimum iletkenlik, d aktivasyon parametresi ve f inaktivasyon parametresidir. Dışarı doğru I_{K1} akımı gibi I_S akımı da plato evresinde etkilidir.



Şekil 2.19 Beeler-Reuter modeli simülasyon sonuçları. $t=25$ ms'de 3 ms'lik akım uygulanarak hücre aktive edilmiştir. Farklı frekanslar için (a) transmembran voltajı ve (b) hücre-içi kalsiyum konsantrasyonu. ([102]'den alınmıştır)

Şekil 2.19a Beeler-Reuter modeli kullanarak elde edilen transmembran potansiyelini göstermektedir. 0.5Hz-3Hz aralığındaki frekanslarda uyarı frekansının arttırılması plato voltajını düşürmekte ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltmaktadır. Bu aralığın altındaki uyarı frekansları şekil ve süre açısından önemli olmayan değişimlere neden olurken üstündeki uyarı frekansları, bağıl veya mutlak refrakter dönemlerdeki uyarılar için, genel olarak düzensiz şekil ve süreye neden olmaktadır.

Şekil 2.19b farklı frekanslarda uyarı verilmesi sonucu elde edilen hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu göstermektedir. 0.5-3Hz aralığında uyarı frekansının arttırılması plato evresinde ve sonrasında kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır.

2.3.1.2 Luo-Rudy Faz-1 Modeli

Luo-Rudy Faz-1 modeli, gine domuzuna ait ventriküler hücrenin elektrofizyolojisini tek-hücre ve tek-kanal ölçümlerini temel alarak tanımlar (Şekil 2.20) [19]. Model değişkenleri, transmembran voltajı V_m , hücre içi kalsiyum konsantrasyonu $[Ca^{2+}]_i$ ile yedi tane aktivasyon ve inaktivasyon parametresi m , h , j , d , f , x ve $k1$ 'dir. Bu model transmembran potansiyelini şu şekilde tanımlar:

$$I_m = I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b \quad (2.16)$$

Bu ifadedeki parametreler sırasıyla,

I_{Na} : İçeri doğru hızlı sodyum akımı

I_{si} : İçeri doğru yavaş akım

I_K : Zamana bağımlı potasyum akımı

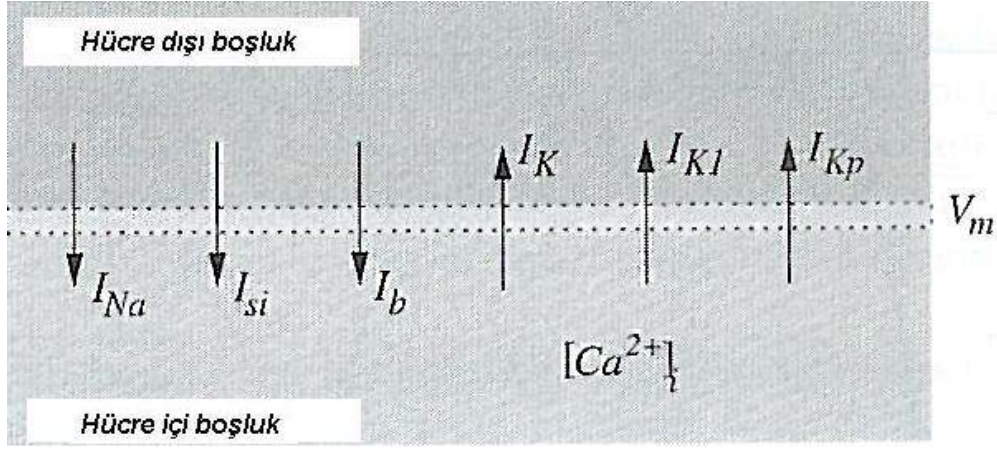
I_{K1} : Zamandan bağımsız potasyum akımı

I_{Kp} : Plato potasyum akımı

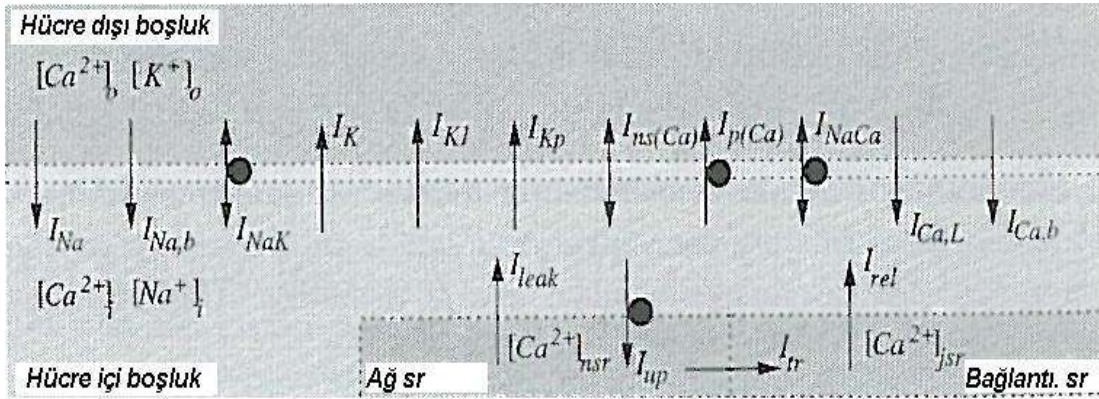
I_b : Arkaplan potasyum akımı

Model repolarizasyon evresi sırası ve sonrasında uyarılabilirliğin artması olarak

tanımlanan süpernormal aktivitenin ve uyarı frekansına bağlı aktivasyon başarısızlığının tanımlanmasına olanak vermiştir.



Şekil 2.20 Luo-Rudy Faz-1 modelinin şematik gösterimi. ([102]'den değiştirilmiştir)



Şekil 2.21 Luo-Rudy Faz-2 modelinin şematik gösterimi. ([102]'den değiştirilmiştir)

2.3.1.3 Luo-Rudy Faz-2 Modeli

Luo-Rudy Faz-1 modelinin genişletilmiş halidir (Şekil 2.21) [20;112]. İlk model ile aynı olarak ventrikül hücrelerinden tek-hücre tek-kanal ölçümleriyle oluşturulmuştur. Modelin genişletilmesi temelde kalsiyum iyonlarının dikkate alınması şeklindedir. Luo-Rudy Faz-2 modeline göre transmembran akımı şu ifade ile tanımlanır:

$$I_m = I_{Na} + I_{Ca,L} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{ns(Ca)} + I_{p(Ca)} + I_{Ca,b} + I_{Na,b} \quad (2.17)$$

Bu ifadedeki parametreler sırasıyla,

I_{Na} ; İçeri doğru hızlı sodyum akımı

$I_{Ca,L}$; L-tipi kalsiyum kanallarından geçen akımlar (Ca^{2+} , Na^+ , K^+)

I_K ; Zamana bağımlı potasyum akımı

I_{K1} ; Zamandan bağımsız potasyum akımı

I_{Kp} ; Plato evresi potasyum akımı

I_{NaCa} ; Na-Ca değişim akımı

I_{NaK} ; Na-K pompa akımı

$I_{ns(Ca)}$; Belirli olmayan Kalsiyum tetiklemeli akım

$I_{p(Ca)}$; Sarkolemmal Kalsiyum pompası

$I_{Ca,b}$; Arkaplan kalsiyum akımı

$I_{Na,b}$; Arkaplan sodyum akımı

Şekil 2.22 bu modelin kullanılmasıyla oluşan aksiyon potansiyeli ve kalsiyum konsantrasyonunu göstermektedir. Model sarkoplazmik retikulumun iki alt eleman ile tanımlanmasını içerir, bunlar ağ ve bağlantısal sarkoplazmik retikulumlardır. Bu alt elemanlar dikkate alındığında hücre içi kalsiyum mekanikleri,

I_{up} ; ağ sarkoplazmik retikulumun içine kalsiyum akımı

I_{leak} ; ağ sarkoplazmik retikulumdan dışarı kalsiyum akımı

I_{tr} ; ağ ve bağlantısal sarkoplazmik retikulumlar arası kalsiyum akımı

I_{rel} ; bağlantısal sarkoplazmik retikulumdan dışarı kalsiyum akımı

2.3.1.4 Priebe-Beuckelman Modeli

Priebe-Beuckelman modeli insan ventriküler miyosit hücrelerinin elektrofizyolojisini tanımlar. Bu modelde transmembran akımı,

$$I_m = I_{Na} + I_{Ca,L} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{K1} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{Na,b} + I_{Ca,b} \quad (2.18)$$

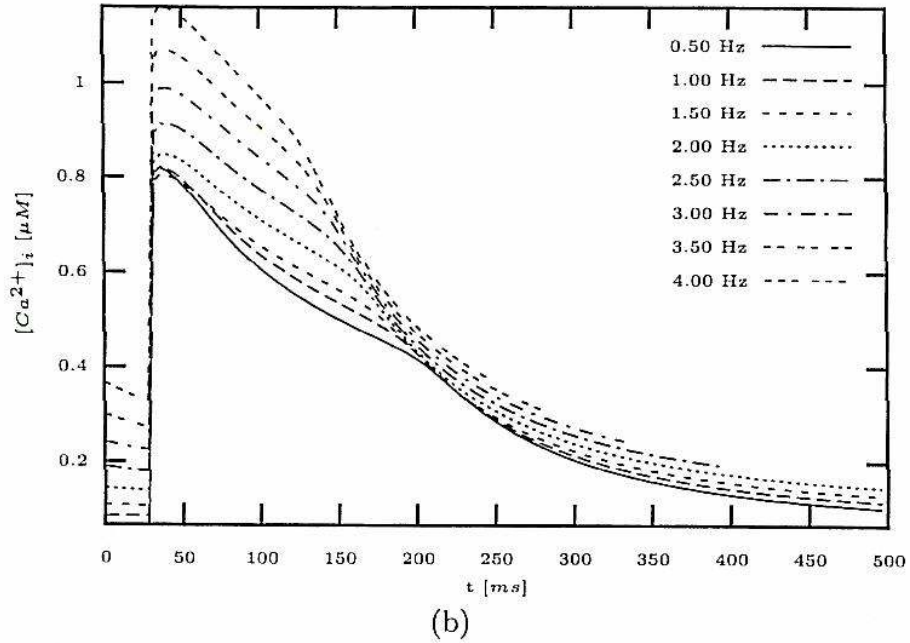
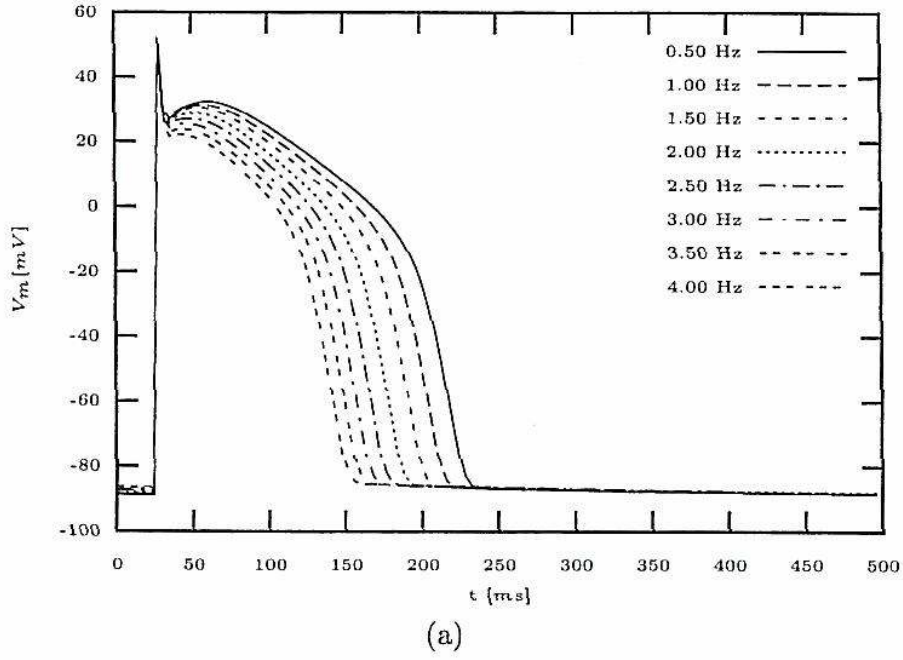
Bu ifadedeki parametreler sırasıyla,

$I_{Ca,L}$; L-tipi kalsiyum kanallarından geçen akımlar (Ca^{2+} , Na^+ , K^+)

I_{to} ; Geçici dışarı potasyum akımı

I_{Kr} ; Zaman ve voltaj bağımlı geciktirilmiş hızlı kırpıcı potasyum akımı

I_{Ks} ; Zaman ve voltaj bağımlı geciktirilmiş yavaş kırpıcı potasyum akımı



Şekil 2.22 Luo-Rudy Faz-2 modeli simülasyon sonuçları. Farklı frekanslar için, (a) transmembran voltajı ve (b) hücre içi kalsiyum konsantrasyonu gösterilmiştir. ([102]'den alınmıştır)

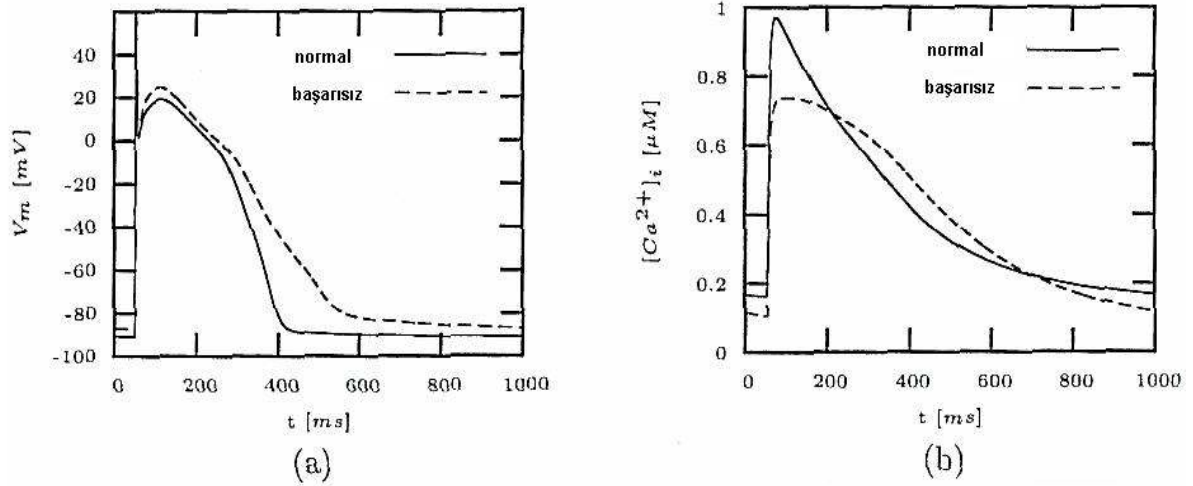
I_{K1} : İçeri doğru kırpıcı potasyum akımı

I_{NaCa} : Na-Ca değişim akımı

I_{NaK} : Na-K pompa akımı

$I_{Na,b}$: Arkaplan sodyum akımı

$I_{Ca,b}$: Arkaplan kalsiyum akımı



Şekil 2.23 Priebe-Beuckelmann modeli için simülasyon sonucu. Normal ve başarısız miyositler için, (a) transmembran voltajı ve (b) hücre içi kalsiyum konsantrasyonu. ([102]'den değiştirilmiştir)

Model normal ve başarısız miyositler için oluşturulur ve Şekil 2.23'de gösterilen aksiyon potansiyeli ve kalsiyum konsantrasyon eğrileri elde edilir. Başarısız miyositler için model parametrelerinin değerlerinde artma ve azalmalar vardır [102].

2.3.1.5 Ten Tusscher, Noble, Noble, Panfilov Modeli

Priebe-Beuckelman modeli insan ventriküler hücreleri için bir model olsa da, bu modelin sınırlı olduğu noktalar vardır: (1) Birçok önemli iyonik akımlar hayvan deneysel verilerine aittir, (2) aksiyon potansiyeli süresi 360 ms iken doku deneylerinde bu değer 270 ms civarındadır [128]. Bu limitasyonları ortadan kaldırmak için Tusscher ve arkadaşlarının ortaya koyduğu modelde transmembran akımı [127],

$$I_m = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{Ca,p} + I_{K,p} + I_{Ca,b} + I_{Na,b} \quad (2.19)$$

Bu ifadedeki parametreler sırasıyla,

I_{Na} ; İçeri doğru hızlı sodyum akımı

I_{K1} ; İçeri doğru kırpıcı potasyum akımı

I_{to} ; Geçici dışarı potasyum akımı

I_{Kr} ; Zaman ve voltaj bağımlı geciktirilmiş hızlı kırpıcı potasyum akımı

I_{Ks} ; Zaman ve voltaj bağımlı geciktirilmiş yavaş kırpıcı potasyum akımı

$I_{Ca,L}$; L-tipi kalsiyum kanallarından geçen akımlar (Ca^{2+} , Na^+ , K^+)

I_{NaCa} ; Na-Ca değişim akımı

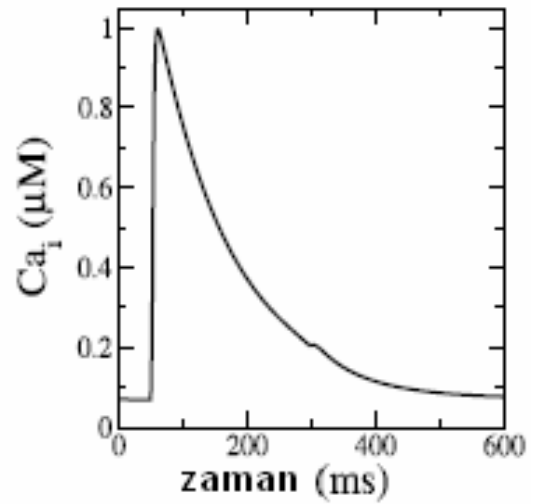
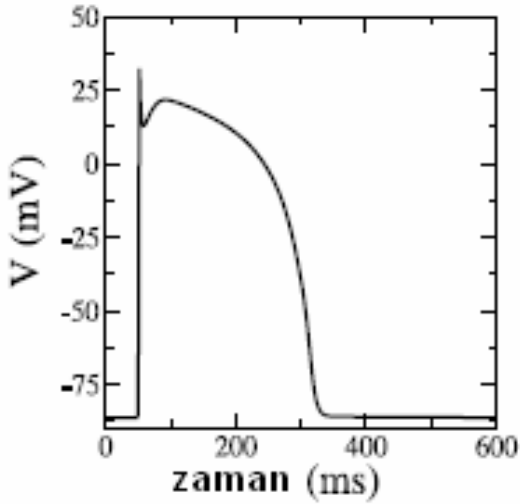
I_{NaK} ; Na-K pompa akımı

$I_{Ca,p}$; Plato evresi kalsiyum akımı

I_{Kp} ; Plato evresi potasyum akımı

$I_{Ca,b}$; Arkaplan kalsiyum akımı

$I_{Na,b}$; Arkaplan sodyum akımı

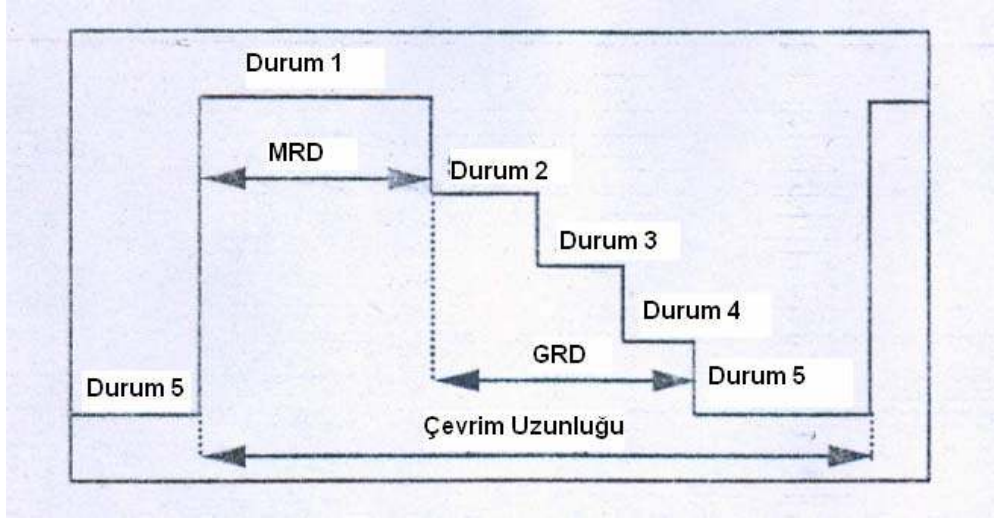


Şekil 2.24 Tusschher, Noble, Noble, Panfilov modeli için elde edilen transmembran ve kalsiyum konsantrasyonu eğrileri. ([127]'den değiştirilmiştir)

Şekil 2.24 bu modelin kullanılması sonucu 1 Hz'lik uyarı frekansı için elde edilen aksiyon potansiyeli ve kalsiyum konsantrasyonu eğrilerini vermektedir. [128] model ve sonuçlar ile ilgili ayrıntılı bilgi verirken sonuçların deneysel verilerle uyumlu olduğunu [128;129] vurgulamaktadır.

2.3.2 Dokusal Modeller

Dokusal modeller kalp elektrofizyolojisini makroskopik düzeyde tanımlar. Bu modeller [102]'de ikiye ayrılmıştır: Hücresel otomaton ve reaksiyon difüzyon sistemleri.



Şekil 2.25 Hücresel Otomaton modeli için durum geçiş diyagramı. MRD: Mutlak refrakter dönem, GRD: Göreceli refrakter dönemi ifade etmektedir. ([138]'den değiştirilmiştir)

2.3.2.1 Hücresel Otomaton

Hücresel otomaton farklı bilim dallarında çeşitli doğal süreçlerin modellenmesinde kullanılmıştır. Kalpteki uyarılma işlemi üzerine birçok hücresel otomaton modeli geliştirilmiştir [130-134]. Hücresel modeller ilk olarak 1946'da iki-boyutlu olarak uyarılma yayılımının tanımlanmasında [130] ve 1964'te atriyal fibrilasyon modellenmesinde [131] kullanılmıştır. Bunları izleyen çalışmalarda uyarı frekansı, doku anizotropisi, uyarılma hızını dikkate alarak çeşitli modeller oluşturulmuştur [135-137].

Hücresel otomaton modelinde aksiyon potansiyeli için Şekil 2.25'teki durum diyagramı oluşturulur [138]. Kalp üzerindeki her nokta birincil komşularının durumuna göre diyagram üzerindeki durumlar arasında geçişe uğrar.

2.3.2.2 Reaksiyon Difüzyon Sistemleri

Uyarılabilir dinamik denklemler olarak da bilinen, reaksiyon difüzyon sistemleri uyarılabilir bir ortamdaki uyarılma ve yayılım süreçlerini açıklamak için doğrusal olmayan kısmi türevlenebilir denklem sistemi içerir [102;139]. Sistem aşağıdaki şekilde n adet denklem içerir:

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = f_i(u_1, \dots, u_n) + \nabla \cdot (D_i \nabla u_i) \quad i = 1, \dots, n \quad (2.20)$$

Burada durum değişkenleri u_i , uyarılma terimi f_i ve difüzyon tensörü D_i ile gösterilmiştir. Durum değişkenleri transmembran voltajı, iyonik kanal iletkenliği ve iyonik konsantrasyonlar gibi hücrel durumları ifade eder.

Reaksiyon difüzyon modelleri basitleştirilmiş modeller ile birleştirilmiş elektrofizyolojik hücre ve elektrik akımı modelleri olmak üzere ikiye ayrılır.

2.3.2.2.1 Basitleştirilmiş modeller:

FitzHugh-Nagumo Modeli: Basitleştirilmiş modellerin ilk uygulaması iki durum değişkenli FitzHugh-Nagumo (FHN) modelidir [22]. Bu model aşağıdaki denklem çiftini içerir:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{u - \frac{u^3}{3} - v}{\epsilon} + D \nabla^2 u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \epsilon (u + \beta - \gamma v) \end{aligned} \quad (2.21)$$

Bu denklemde u durum değişkeni transmembran voltajını, v ise inhibisyon değişkenini ifade etmektedir. Difüzyon terimi izotropik ortam için bir skaler ile ifade edilirken tipik parametreler $0 < |\beta| < \sqrt{3}$, $0 < \gamma < 1$ ve $\epsilon \ll 1$.

Rogers-McCulloch Modeli: FHN modelinin değiştirilmiş bir hali olup miyokarttaki

yayılma için daha gerçekçi bir yayılım tanımı meydana getirir [140;141]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= c_1 u(u-a)(1-u) - c_2 uv + \nabla \cdot (D \nabla u) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= b(u-dv)\end{aligned}\tag{2.22}$$

Burada a , b , c_1 , c_2 ve d hücre zarı parametreleri ve bu parametreler ventriküler miyosit hücresi için transmembran voltajını oluşturmak için kullanılır.

2.3.2.2 Birleştirilmiş elektrofizyolojik hücre ve elektrik akımı modelleri

Bu modeller tek miyokart hücresinin elektrofizyolojik modelleri ile hücre içi ve hücre dışına doğru gerçekleşen elektrik akımı modellerinin birleştirilmesiyle meydana gelir. Monodomain ve Bidomain modeller olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Monodomain modeli: Monodomain modelleri hücre içi boşluğun etkisini içerir. Bu modele göre hücre içi net akım kaynak yoğunluğu f_i ,

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) = f_i\tag{2.23}$$

denklemleri ile ifade edilir. Bu denklemde V_m transmembran voltajı, σ_i hücre içi iletkenlik tensörüdür. Net akım kaynak yoğunluğu f_i bileşenden oluşur,

$$f_i = \beta I_m - f_{si}\tag{2.24}$$

f_{si} hücre içi akım kaynak yoğunluğu, I_m transmembran akımı, β hacim başına miyosit oranını ifade eder. I_m transmembran akımı zar üzerindeki net akışı aşağıdaki denklem ile ifade eder,

$$I_m = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_m\tag{2.25}$$

Burada C_m zar kapasitesi, I_m iyonik akımı ifade eder. 2.24 ve 2.25 denklemlerini 12.23 denkleminde kullanırsak,

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) = \beta \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_m \right) - f_{si} \quad (2.26)$$

Denklem 2.26 transmembran voltajının şu şekilde ifade edilmesini sağlar,

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{C_m} \left(\frac{f_{si} + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m)}{\beta} - I_m \right) \quad (2.27)$$

Bu ifade genellikle Poisson denklemi için sonlu-farklar veya sonlu-elemanlar yöntemi bayağı türevlenebilir denklemler için Euler veya Runge-Kutta yöntemleri ile çözülür [102].

Bidomain modeli: Monodomain modeline ek olarak hücre dışı boşluğun etkilerini de içerir. Bidomain modeli dokunun elektriksel özelliklerini zar ile ayrılmış hücre içi ve hücre dışı olmak üzere iki düzlemde ifade eder;

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= \beta I_{im} - f_{si} \\ \nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= -\beta I_{im} - f_{se} \end{aligned} \quad (2.28)$$

Bu denklemde hücre içi potansiyel ϕ_i , hücre dışı potansiyel ϕ_e , hücre içi iletkenlik tensörü σ_i , hücre dışı iletkenlik tensörü σ_e , hücre içi uyarı akımı kaynak yoğunluğu f_{si} , hücre içi uyarı akımı kaynak yoğunluğu f_{se} , β hacim başına miyosit oranını ifade eder. Transmembran voltajı hücre içi ve hücre dışı potansiyeller cinsinden,

$$V_m = \phi_i - \phi_e \quad (2.29)$$

Eşitlik 2.28'teki iki denklemi toplarsak,

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) + \nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = -f_{si} - f_{se} \quad (2.30)$$

Denklem 2.25'teki hücre içi ve dışı potansiyeller çekilerek denklem 2.26'da yerine konulur ve [142]'deki yöntem kullanılarak, denklem 2.23'teki ifadenin bidomain modeli bulunur ve aşağıdaki şekilde tanımlanır.

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{C_m} \left(\frac{f_{si} + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e)}{\beta} - I_m \right) \quad (2.31)$$

2.4 Geometri Çakıştırma Yöntemleri

Farklı kalplerden alınan elektriksel ölçümlerin değerlendirilmesi, tıbbi görüntüleme teknikleriyle elde edilen görüntülerden nitelikli sonuçlar ortaya koyma ve matematiksel modellerin kullanımında kalp geometrileri önemli bir yere sahiptir. Bu tür çalışmalardan anlamlı sonuçların alınması çoğu zaman farklı kalp geometriler üzerinde incelemeleri gerektirirken, bu durum farklı olan geometrilerin birbiriyle çakıştırılması ihtiyacını beraberinde getirir. Bu alanda literatür gerçekleştirilmiş olan birçok çalışmayı içermektedir [143-147].

Kalp geometrilerinin çakıştırılması ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, genellikle görüntüleme sistemleri ile alınan kalp görüntülerinin çakıştırılması üzerinedir. Noktasal geometrilerin çakıştırılması ile ilgili en çok kullanılan yöntemler, Yaklaşımsal en yakın noktalar (iterative closest points) ve Procrustes yöntemleri olup bu yöntemlere üçüncü bölümde detaylı bir şekilde yer verilecektir. 3B noktasal kalp geometrilerinin çakıştırılması çalışmalarının bir kısmı, geometrilerin eksenler üzerindeki maksimum ve minimum noktalarının doğrusal olarak çakıştırılmasını içerir [138].

3. YÖNTEMLER

Bu bölüm, yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemlerin ayrıntılarını içermektedir. İlk kısımda, çalışmada simülasyon sonuçları ile karşılaştırılacak deneysel veriler, ikinci kısımda genel çalışma planı, üçüncü kısımda gerçekleştirmiş olduğumuz kalbin üç boyutlu simülasyonunda temel teşkil eden üç boyutlu Aliev-Panfilov model formülasyonu ve simülasyonun bilgisayarda uygulanması için gerekli algoritma, dördüncü kısımda simülasyon sonuçlarını elde etmekte yararlandığımız 3B geometrinin epikartının ayrıştırılması ve deneysel verilerin elde edilmesi esnasında kullanılan epikart geometrisi ile karşılaştırılması için geliştirilen yöntem ve algoritması, beşinci kısımda simülasyon sonucu elde edilen epikardiyal aktivasyon zamanı haritalarının elde edilmesi ve son iki kısımda ise test yöntemi ve hara kriterleri gibi konulara dair bilgiler verilecektir.

3.1 Deneysel Veriler

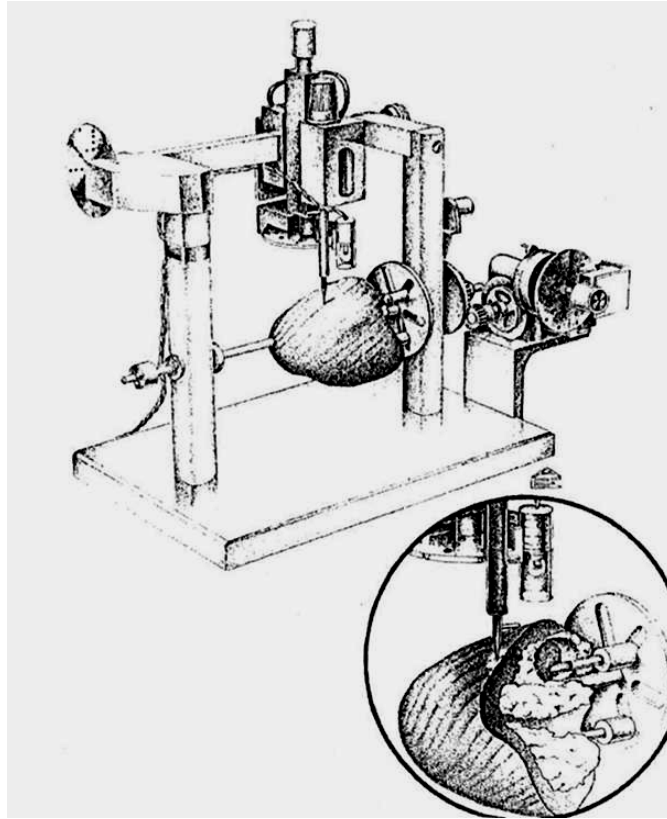
Daha öncede ifade edildiği (Bölüm 1.2), bu çalışmadaki temel amaç kalbin elektriksel aktivitesinin simülasyonu ve sonuçların deneysel verilerle karşılaştırılmasıydı. Bu temel amacın gerçekleştirilmesi için iki ayrı deneysel veri kümesine ihtiyaç duyulur: (1) Simülasyonun oluşturulması için **“geometri ve fiber yönelimi verileri”**, (2) simülasyon sonuçlarının deneysel verilere benzerliğinin değerlendirilmesinde kullanılan **“epikardiyal ölçüm verileri”**.

3.1.1 Geometri ve Fiber Yönelimi Verileri

Kullanılan kalp geometrisi ve fiber yönelimi verileri Yeni Zelanda, Auckland Üniversitesi Biyomühendislik Enstitüsü’nde Nielson ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş oldukları deneyden elde edilen verilerdir [148].

Bu deney için tasarlanan ölçüm sistemi Şekil 3.1’de gösterilmektedir. Bu sistemde silindirik koordinat sisteme uygun olarak hareket edebilen bir prob kullanılır ve bu probun uç kısmının hareketi ile fiber yönelimi ve geometri bilgileri alınarak bilgisayar ortamına aktarılır.

Yapılan deneyde 10 adet köpek kalbi üzerinde ventriküler geometrinin sistematik ölçümleri gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, ana koroner arterlerin merkez hatları üzerindeki koordinat bilgileri alınmıştır. Epikart yüzeyinde 444-904 noktada koordinat bilgileri toplanmıştır. Daha sonra sağ ventriküler endokardiyal yüzeyde 271-1407 nokta ve son olarak sol endokardiyal yüzeyde 285-1190 nokta alınmıştır. Kalplerin ikisi üzerinde fiber yönelimi bilgileri 8.690 ve 13,994 noktadan edinilmiştir. Bu işlemler sırasında ventriküler miyokart ~0,5 mm kalınlıkta soyulmuştur. Kalbin her bölümünde koordinat ve fiber yönelimi bilgisi 2,5 mm ile 5 mm arasında değişen aralıklarda ölçülmüştür.



Şekil 3.1 Ölçüm sisteminin şematik gösterimi. Alt kısım, veri alma aşamasının ayrıntılı gösterimini içerir ([148]'den alınmıştır.)

Gerçekleştirilmiş olan bu deneyden elde edilen verilerin simülasyon alt yapısında kullanılan şekli Dr. A. V. Panfilov'dan alınmıştır. Alınan bu veri 0,6 mm aralıklı olarak kalp üzerinde 532552 nokta ve fiber yönelimlerinden hesaplanmış iletkenlik tensörü ile ilgili katsayı bilgilerini içermektedir [149]. Bu verinin bir parçası olan geometri verisi çalışmanın geri kalan kısmında “**Auckland geometrisi (AG)**” olarak isimlendirilecektir.

3.1.2 Epikardiyal Ölçüm verileri

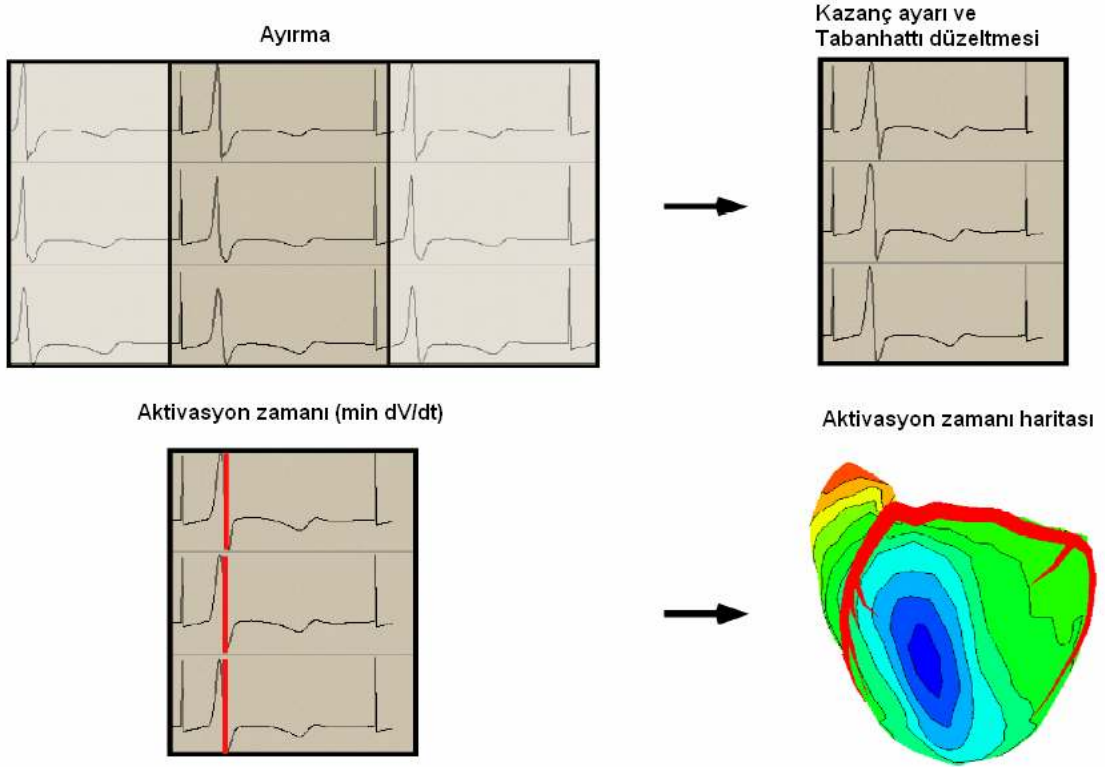
Simülasyon sonuçlarının başarısının değerlendirilmesinde kullanılan epikardiyal ölçüm verileri A. B. D. Utah Üniversitesi Kardiyovasküler Eğitim ve Araştırma Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiş olan 13 adet köpek kalbi deneyinden alınmıştır [36]. Gerçekleştirilmiş olan bu çalışmadaki amaç; epikardiyal aktivasyon haritası veritabanı oluşturmaktır. Köpek kalpleri üzerinden elektrogramların alınabilmesi için 490 elektrotlu esnek bir çorap geometrisi kullanılmıştır (Şekil 3.2). Bu çorap geometrisi elektrotlarının kalp üzerindeki koordinatları, aynı zamanda epikart geometrisini oluşturmaktadır. Bu geometri, sonraki bölümlerde “**Utah çorap geometrisi (UÇG)**” ismiyle anılacaktır.



Şekil 3.2 490 elektrotla çevrili ventrikül geometrisi. Sol panel: Elektrotların kalp üzerindeki yerlerini göstermek üzere orta büyüklükteki bir köpek kalbi kullanılarak oluşturulmuş kalıbı. Sağ panel: 490 elektrotlu çorap dizisinin kalıp üzerinde yerleştirilmesi ve elektrot kablolarını veri toplama sistemine aktarmaya yarayan soketlerin beraber gösterimi. ([36]'dan alınmıştır)

Kalp üzerine yerleştirilen bu elektrotlardan kalp potansiyellerinin alınabilmesi için özel bir ölçüm sistemi kullanılmıştır [150]. Bu sistem 1024 eşzamanlı kanal verisini 1 kHz örnekleme frekansı ve 12-bit çözünürlük ile alma ve tutma özelliğine sahiptir. Sistem 0,03 – 500 Hz bantgeçiren filtreler içerir.

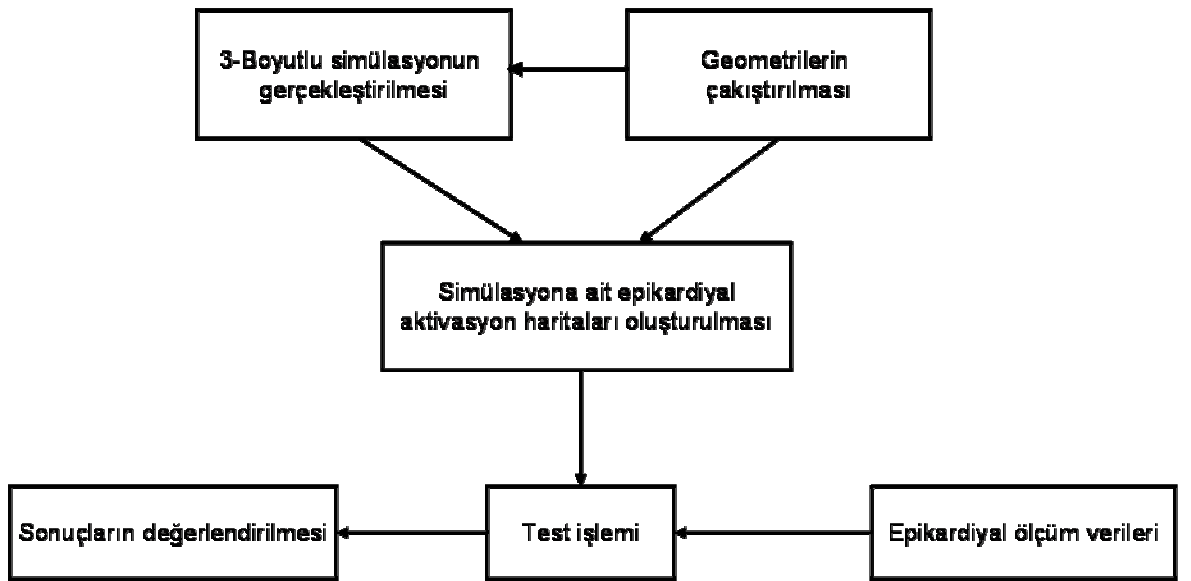
Elektrogramların alınmasından sonra gerçekleştirilen süreç, verilerin işlenmesi sürecidir. Bu süreç üç-saniyelik elektrogram kayıtlarından bir kalp atımının el ile seçilmesini içeren ayırma işlemi ile başlar (Şekil 3.3 sol üst panel). Yükselteçlerin çevresel faktörlerden etkilenmesi sonucu farklı genliklerde sinyal oluşumunu ortadan kaldırmak amacıyla kazanç ayarlaması ve oluşacak kaymaları engellemek amacıyla tabanhattı (baseline) düzeltmesi ikinci işlemi oluşturur (Şekil 3.3 sağ üst panel). Üçüncü aşamada aktivasyon zamanı her elektrogram üzerinde negatif eğimin maksimum olduğu başka bir deyişle zaman türevinin minimum olduğu an olarak hesaplanır (Şekil 3.3 sol alt panel). Hesaplanan bu aktivasyon zamanları kullanılarak, son aşamada, eşzaman eğrileri ile aktivasyon zamanı haritaları oluşturulur.



Şekil 3.3 Veri işleme aşamaları. Sol üst panel: Ayırma işlemi, koyu bölge seçilen kalp atımını göstermektedir. Sağ üst panel: Kazanç ayarı ve tabanhattı düzeltilmesi işlemi ile edilen sonuç. Sol alt panel: Aktivasyon zamanının hesaplanması. Sağ alt panel: Aktivasyon zamanı haritası oluşturulması, bu harita üzerinde mavi renk ilk, turuncu renk son uyarılan bölgeyi göstermek üzere aradaki renkler geçiş bölgelerini göstermektedir. ([36]'dan alınmıştır)

Bu çalışmada, bahsi geçen 13 deneyden elde edilen 520 epikardiyal aktivasyon zamanı haritası kullanılmıştır. Kullanılan haritalar iki gruba ayrılmıştır;

test ve karşılaştırma. Test verisi, 470 ayrı noktadan uyarı verilmesi (tek bir elektrottan akım vererek) sonucu oluşan 470 haritayı içermekte olup, bu tezin geri kalan kısmında “ölçüm test verisi (ÖTV)” adıyla anılacaktır. Karşılaştırma verisi benzer şekilde 470 noktanın bazılarını içeren 50 elektrottan uyarı verilmesi sonucu oluşan 50 haritadan oluşmakta olup, izleyen bölümlerde “ölçüm karşılaştırma verisi (ÖKV)” olarak ifade edilecektir. ÖTV, simülasyon sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılacak olup, ÖKV ise ÖTV’nin içerisinde seçilen alt veri ile karşılaştırılarak ölçüm sonucu elde edilen aktivasyon zamanı haritalarının istatistiki yorumunu sağlayacaktır (Bölüm 3.6 test yöntemleri).



Şekil 3.4 Genel çalışma planı

3.2 Genel Çalışma Planı

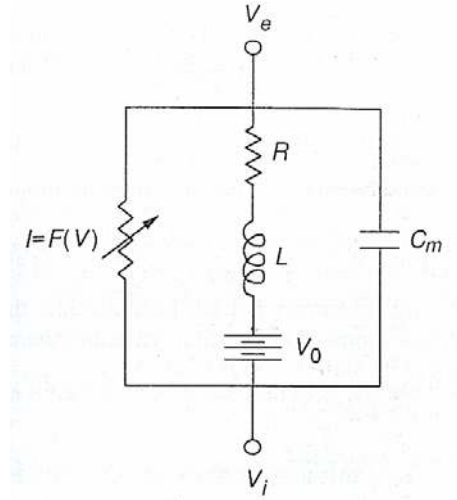
Bölüm 1.2’de tanımlanan amaçların gerçekleştirilmesine yönelik olarak izlenen yöntemin şematik diyagramı şekil 3.4’te gösterilmektedir. Bu doğrultuda 3-Boyutlu simülasyonlar Aliev-Panfilov modeli kullanarak ventriküllerin üzerinde herhangi bir bölgeden verilecek uyarı sonucu oluşacak elektriksel yayılımı içermektedir (Bölüm 3.3). Simülasyonda kullanılan kalp geometrisi ile test işleminde kullanılan kalp geometrisinin farklı köpeklere ait olması ve farklı sayıda noktadan oluşması nedeniyle geometri karşılaştırma işlemine gerek duyulmuştur (Bölüm 3.4). 3-Boyutlu simülasyon sonuçları arasından geometri karşılaştırma neticesinde elde edilen

noktalar için “**epikardiyal simülasyon haritaları**” oluşturularak (Bölüm 3.5) test işlemi gerçekleştirilir (Bölüm 3.6 ve Bölüm 3.7). Çalışmanın son aşamasında test işleminde elde edilen sonuçların elde edilerek (Bölüm 4) değerlendirmeler yapılır (Bölüm 5).

3.3 3-Boyutlu Simülasyonların Gerçekleştirilmesi

3.3.1 Aliev-Panfilov Model Formülasyonu

İki değişkenli Aliev-Panfilov modeli FHN modelinin değiştirilmiş bir şeklidir [27]. FHN modelinde hücre zarı elektriksel eşdeğeri şekil 3.5 ile şematize edilmiştir. Kapasitör membran kapasitesini, lineer olmayan akım-voltaj elemanı hızlı akım için, seri bağlı direnç-indüktör-batarya elemanları toparlanma (recovery) akımını ifade etmektedir.



Şekil 3.5 FHN modeli hücre zarı elektriksel eşdeğer devresi. ([104]’ten değiştirilmiştir)

Bu devre üzerinde Kirşoff kanunlarını kullanarak aşağıdaki denklemler yazılır:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dV}{d\tau} + F(V) + i &= -I_0, \\ L \frac{di}{d\tau} + R_i &= V - V_0 \end{aligned} \quad (3.1)$$

Burada I_0 uygulanan akım, i direnç-indüktör üzerindeki akım, $V = V_i - V_e$ transmembran potansiyeli, V_0 batarya üzerindeki potansiyel, τ boyutlu zamanı ifade etmek için kullanılmaktadır. FHN modelinde $F(V)$ “kübik” şekillidir bu nedenle de üç tane kökü vardır. Bunların en küçüğü $V=0$ ve $V=V_1$ olarak kabul edilmiştir. Boyutsuzlaştırma işlemi için $R_1 = 1/F'(0)$ olarak pasif direnç tanımlanır. Bu durumda boyutsuz değişkenler;

$$\begin{aligned} u &= V / V_1, \\ v &= R_1 i / V_1, \\ f(u) &= -R_1 F(V_1 u) / V_1, \\ t &= L \tau / R_1 \end{aligned} \quad (3.2)$$

Bu denklemde u ile v boyutsuz durum değişkenleri, t ise boyutsuz zaman değişkenidir. Boyutsuz bu değişkenlere ek olarak aşağıdaki parametre tanımlamalarıyla,

$$\begin{aligned} \varepsilon &= R_1^2 C_m / L, \\ w_0 &= R_1 I_0 / V_1, \\ v_0 &= V_0 / V_1, \\ \gamma &= R / R_1 \end{aligned} \quad (3.3)$$

(3.2) ve (3.3) denklem setlerinin (3.1) denkleminde kullanımıyla,

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{du}{dt} &= f(u) - v - v_0 \\ \frac{dv}{dt} &= u - \gamma v - u_0 \end{aligned} \quad (3.4)$$

Şimdiye kadar yazılan ifadelerden **tek hücre** için genelleştirilmiş FitzHugh-Nagumo denklemi şöyle yazılır;

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{du}{dt} &= f(u, v) + I \\ \frac{dv}{dt} &= g(u, v) \end{aligned} \quad (3.5)$$

Aliev-Panfilov modeli, FHN modelini tanımlayan (3.5) denkleminin değiştirilerek, yayılımı ifade eden iletkenlik tensörünün eklenmesiyle aşağıdaki denkleme dönüşür,

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x_i} \cdot d_{ij} \cdot \frac{\partial u}{\partial x_j} - ku(u-a)(u-1) - uv \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \varepsilon(u, v)(-v - ku(u-a-1)) \\ \varepsilon(u, v) &= \varepsilon_0 + \mu_1 v / (u + \mu_2)\end{aligned}\tag{3.6}$$

Bu denklem setinde u transmembran potansiyeli ve v refrakter dönem ile ilgili durum değişkenleri, a aktivasyon eşik değeri ile ilgili parametre ve k transmembran potansiyelini kontrol eden parametre olup, ε_0 , μ_1 , μ_2 refrakter dönem özelliklerini belirleyen $\varepsilon(u, v)$ fonksiyonunun değişkenleridir. d_{ij} iletkenlik tensörü olup uzunlamasına (longitudinal) ve yana doğru (transvers) fiber yönleriyle ilgili katsayılar d_1 ve d_2 , fiber yönündeki birim vektör α cinsinden aşağıdaki şekilde yazılır [151],

$$d_{ij} = d_2 * \delta_{i,j} + (d_1 - d_2) \alpha_i \alpha_j \tag{3.7}$$

3.3.2 Aliev-Panfilov Modelinin Nümerik Çözümü

Modelin nümerik çözümü, denklem (3.6)'daki Laplasyanın nümerik olarak ifade edilmesi ile başlar. Bu Laplasyan ifadesi,

$$\Delta(i, j, k) = \frac{\partial}{\partial x_i} \cdot d_{ij} \cdot \frac{\partial u}{\partial x_j} \tag{3.8}$$

ile tanımlanıp bu ifade küp içerisindeki bir noktanın birincil komşuları kullanılarak,

$$L(i, j, k) = \sum_{l=0}^{18} w_l \cdot u(l) \tag{3.9}$$

olarak tanımlanır [14]. l değişkeni (i,j,k) noktasının komşularını belirten indeks ve w komşu noktanın voltaj değerinin (i,j,k) noktasındaki voltaj değerine etkisini belirten katsayılardır. Bu durumda (3.9) ifadesini (3.1)'de yerine koyarsak,

$$\begin{aligned}\frac{\Delta u}{\Delta t} &= L(i, j, k) - ku(u - a)(u - 1) - uv \\ \frac{\Delta v}{\Delta t} &= \varepsilon(u, v)(-v - ku(u - a - 1))\end{aligned}\tag{3.10}$$

denklemleri elde edilir. (3.6) ve (3.10) denklemlerinde $k=8$, $a=0.15$, $\varepsilon_0=0.002$, $\mu_1=0.2$, $\mu_2=0.3$ olmak üzere $\Delta x=0.6$ mm ve $\Delta t=0.07$ ms değerleri kullanılarak çözüm yaklaşımsal olarak gerçekleştirilir.

3.3.3 Simülasyon Algoritması

3-Boyutlu simülasyonun gerçekleştirilmesini sağlayan süreç algoritması şu şekildedir:

- I. Geometri verileri alınır ve birincil komşuluklar belirlenir,
- II. Katsayı bilgileri alınır,
- III. Uyarı bölgesi seçilir,
- IV. Başlangıç değerleri atanır ($t=0$),
- V. Türevler hesaplanır ((3.9) ve (3.10) denklemleri nümerik olarak çözülür),
- VI. Yeni değerler hesaplanır,
- VII. Program bitiş kriteri kontrol edilir. Eğer kriter sağlanmamışsa V. aşama ve sonrası tekrar edilir. Kriter sağlanmışsa VIII. aşamaya geçilir,
- VIII. Hesaplanan u değerleri kullanılarak aktivasyon zamanları hesaplanır,
- IX. 3-Boyutlu kalp geometrisi ve kesitler için aktivasyon zamanı haritaları gösterilir.

Geometri verileri okunup, birincil komşular belirlendikten sonra elektriksel **uyarının verileceği bölge el ile seçilir**. u değişkeninin başlangıç değerleri, uyarı verilen bölgede 1 diğer yerlerde 0, v değişkenini başlangıçta her yerde 0 olarak tanımlanır. Bu değerler (3.10) denklem setindeki eşitliklerle birleştirilerek u ve v

değişkenlerinin türevleri hesaplanmış olur. Bu türevlerin bir önceki değerlere eklenmesiyle yeni değerler elde edilir. Kalp üzerindeki tüm noktalar için $u < 0.3$ koşulu sağlandığında programın döngüsel çalışması tamamlanır. Kalp üzerinde bir $P(x,y,z)$ noktası için, elektriksel aktivitenin bu noktaya ulaştığı t anı aktivasyon zamanı olarak tanımlanır, $u_p \geq 0.7$ koşulunun sağlandığı zaman değeri P noktasının aktivasyon zamanı olarak tanımlanır. Elde edilen aktivasyon zamanları renklerle ifade edilerek 3-Boyutlu geometri ve kesit geometrileri için aktivasyon zamanı haritaları gösterilir. Bu tezde gösterilecek aktivasyon zamanı haritalarının tamamı için mavi-kırmızı renkler arasında renkleri içeren eşzaman haritaları oluşturulmaktadır. Bu haritalarda mavi erken uyarılan bölgeyi kırmızı son uyarılan bölgeyi göstermekte olup aradaki renkler uyarının yayılımını resmetmektedir. Bu işlemlerle ilgili sonuçlar “Bölüm 4.1 3-Boyutlu Simülasyon Sonuçları” adlı kısımda verilmiştir.

3.4 Kalp Geometrilerinin Çakıştırılması

Kalp geometrilerinin çakıştırılmasındaki temel amaç; Auckland geometrisi üzerinde, Utah çorap geometrisindeki noktalara karşılık gelen 490 nokta diğer bir ifadeyle “**Auckland çorap geometrisi (AÇG)**”, tespitinin yapılmasıdır. Bu amaçla gerçekleştirilen işlemler; (1) Auckland geometrisi üzerinde yüzey noktalarının bulunması, bu noktalar “**Auckland epikart geometrisi (AEG)**” olarak tanımlanacaktır. (2) AEG ve UÇG üzerinde işaretleyicilerin seçilmesi ve ilk döndürme işleminin gerçekleştirilmesi, (3) işaretleyicilerin en yakın noktalar yöntemi ile çakıştırılması ve (4) Procrustes yöntemi ile geometrilerin çakıştırılması ve AÇG’nin tespit edilmesidir.

3.4.1 Auckland Epikart Geometrisinin (AEG) Bulunması

AEG’nin bulunması iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama kalbi oluşturan kesitlerin doldurulması ve ikinci aşama komşular yardımıyla yüzeyin çıkartılmasıdır. Auckland geometrisinde kalbin apeks-baz ekseni x-ekseni olacak şekilde konumlandırılmış olduğundan bu aşamalarda daha önce z-ekseni apeks-baz ekseni olacak şekilde bir dönüşüm gerçekleştirilir.

Kalbin içini doldurma aşamasında kalbi içeren 129^3 boyutlu küp içerisinde z eksenini doğrultusundaki kesitler z_i olarak tanımlanır ve $i=1,2,\dots,129$ 'dur. i. kesit üzerinde y eksenini doğrultusundaki doğru parçaları y_j olarak tanımlanır. Her j. doğru parçası üzerindeki ilk ve son kalp noktalarının arasındaki tüm noktaların kalp noktası olarak tanımlanması ile kalbin içerisi doldurulmuş olur.

İçerisi doldurulmuş kalbi içeren 129^3 'lük küp içerisinde kalbi oluşturan noktalar 1 ve diğer noktalar 0 değerine sahiptir. $3 \times 3 \times 3$ 'lük küp dizisi içerisinde, merkezdeki bir P_k noktasının ($k=1,2,3,\dots,532552$), birincil komşu noktaları 18 tane olup P_{kN18} ile gösterilirler. Buna göre aşağıdaki önerme ile epikart yüzeyi elde edilmiş olur.

$$E = \{ E_l = P_k, \exists P_k \text{ ' } P_{kN18} = 0 \} \quad (3.11)$$

Burada E epikart noktalarını E_l ise l. epikart noktasını ifade etmektedir. Bu aşamada okuyucunun “Bölüm 4.2.1 Auckland Epikart Geometrisinin Çıkartılması” adlı kısımda verilen sonuçları incelemesi kalan yöntemlerin anlaşılmasında fayda sağlayabilir.

3.4.2 İşaretleyicilerin Seçilmesi ve İlk Döndürme İşlemi

İşaretleyicilerin seçilmesi AEG ve UÇG üzerinde baz kısmını oluşturan sınır noktalarının seçilmesini ifade eder. UÇG üzerinden seçilen işaretleyici bu geometrinin baz kısmındaki tüm sınır noktaları (38 nokta) içermektedir ve bu işaretleyici $L_{UÇG}$ olarak tanımlanır. AEG üzerinden seçilen işaretleyici baz kısmındaki 243 adet sınır noktasının seçilmesiyle elde edilmiştir. Bu geometri L_{AEG} olarak tanımlanır.

İlk döndürme işlemi $L_{UÇG}$ ve L_{AEG} işaretleyicilerinin z-ekseninin üzerindeki maksimum noktaları arasındaki uzaklık minimum değerinde ulaşana kadar $\theta=2^\circ$ 'lik açılarla gerçekleşir. $\vec{u} = [\vec{u}_x, \vec{u}_y, \vec{u}_z]$ olmak üzere θ kadarlık bir döndürme için birim kuaterniyon $\vec{q}_R = [\cos(\pi\theta/2) \quad \sin(\pi\theta/2)\vec{u}_x \quad \sin(\pi\theta/2)\vec{u}_y \quad \sin(\pi\theta/2)\vec{u}_z]^T$ olarak tanımlanır. Bu birim kuaterniyonun kullanımıyla elde edilecek döndürme matrisi aşağıdaki şekilde tanımlanır,

$$R = \begin{bmatrix} q_0^2 + q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 & 2(q_1q_2 - q_0q_3) & 2(q_1q_3 + q_0q_2) \\ 2(q_1q_2 + q_0q_3) & q_0^2 + q_2^2 - q_1^2 - q_3^2 & 2(q_2q_3 - q_0q_1) \\ 2(q_1q_3 - q_0q_2) & 2(q_2q_3 + q_0q_1) & q_0^2 + q_3^2 - q_1^2 - q_2^2 \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

Uzaklık bulma işlemi için, p_1 ilk nokta, p_2 ikinci nokta ve x, y, z bu noktaların ilgili eksenlerdeki koordinatları olmak üzere bu iki nokta arasındaki Öklit uzaklığı,

$$d = \sqrt{(p_{1x} - p_{2x})^2 + (p_{1y} - p_{2y})^2 + (p_{1z} - p_{2z})^2} \quad (3.13)$$

denklemleriyle tanımlanır.

3.4.3 İşaretleyicilerin Çakıştırılması

İşaretleyicilerin çakıştırılmasında **“yaklaşımsal en yakın noktalar (YEYN)”** yöntemi kullanılmıştır [152]. Bu bölümde YEYN yöntemi ile ilgili bilgi verilecektir.

Birim kuaterniyon $\vec{q}_R = [q_0q_1q_2q_3]^T$ olup burada $q_0 \geq 0$ ve $q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 + q_3^2 = 1$ olarak tanımlanır. Bu birim kuaterniyon aracılığıyla hesaplanan 3X3'lük döndürme matrisi (3.12)'de tanımlanmıştır. $\vec{q}_T = [q_4q_5q_6]^T$ çevirme matrisi olmak üzere, çakıştırma durum vektörü $\vec{q} = [\vec{q}_R \mid \vec{q}_T]^T$ olarak tanımlanır. $Y = \{\vec{y}_k\}$, model geometrisi ve $P = \{\vec{p}_i\}$, Y ile çakıştırılmak istenen geometri olmak üzere bu geometrilerin çakıştırılmasında yaklaşımsal olarak, hata kriteri sağlanana kadar, aşağıdaki yöntemler izlenir:

İlk olarak bu iki geometri noktaları arasında en yakın noktalar belirlenir. Bu işlem aşağıdaki operatörle tanımlanır,

$$d(\vec{p}, Y) = \min_{\vec{y} \in Y} \|\vec{y} - \vec{p}\| \quad (3.14)$$

Y kümesi içerisinde bulunup, P kümesindeki noktalara en yakın noktalar X kümesini oluşturmak üzere (3.14) kullanılarak,

$$d(\vec{p}, \vec{x}) = d(\vec{p}, Y) \quad (3.15)$$

önermesi ile tanımlanır. $X = \{\vec{x}_i\}$ ve $N_x = N_p$ yani $\vec{x}_i$ 'nin her noktası $\vec{p}_i$ 'nin aynı indeksine denk gelir. Minimize edilecek fonksiyon hata karelerinin ortalamasıdır;

$$f(\vec{q}) = 1/N_p \sum_{i=1}^{N_p} \|\vec{x}_i - R(\vec{q}_R)\vec{p}_i - q_T\|^2 \quad (3.16)$$

P ve X veri kümelerinin kütle merkezleri sırasıyla

$$\vec{\mu}_p = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} \vec{p}_i \quad \text{ve} \quad \vec{\mu}_x = \frac{1}{N_x} \sum_{i=1}^{N_p} \vec{x}_i \quad (3.17)$$

P ve X veri kümelerinin kroskovaryansı,

$$\sum_{px} = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^{N_p} [(\vec{p}_i - \vec{\mu}_p)(\vec{x}_i - \vec{\mu}_x)^T] \quad (3.18)$$

Bu kroskovaryans matrisinden elde edilen aşağıdaki A matrisi $A_{ij} = (\sum_{px} - \sum_{px}^T)_{ij}$, $\Delta = [A_{23}, A_{31}, A_{12}]^T$ kolon vektörünün elde edilmesini sağlar. Bu kolon vektörü 4X4'lük Q matrisinin elde edilmesinde önemlidir.

$$Q(\sum_{px}) = \begin{bmatrix} tr(\sum_{px}) & \Delta^T \\ \Delta & \sum_{px} + \sum_{px}^T - tr(\sum_{px})I_3 \end{bmatrix} \quad (3.19)$$

Burada I_3 3x3'lük birim matris, $tr(\sum_{px})$ kroskovaryans matrisinin izidir. Q matrisinin maksimum aygendeğerine karşılık gelen $\vec{q}_R = [q_0 q_1 q_2 q_3]^T$ vektörü optimal dönme olarak seçilir. Optimal çevirme vektörü aşağıdaki şekilde hesaplanır,

$$\vec{q}_T = \vec{\mu}_x - R(\vec{q}_R)\vec{\mu}_p \quad (3.20)$$

Buraya kadar tanımlanan işlem en küçük kareler kuaterniyon operasyonu olarak,

$$(\vec{q}, d_{ms}) = O(P, Y) \quad (3.21)$$

ile ifade edilir. Burada d_{ms} nokta eşleştirme hata karelerinin ortalamasıdır. Yapılan çalışmada işaretleyicilerin karşılaştırılması için $(\vec{q}, d_{ms}) = O(L_{U\check{C}G}, L_{AEG})$ işlemi uygulanır. İşlem sonrası Auckland geometrisi üzerinde çorap geometrisine denk gelen işaretleyici bulunmuş olur ve $L_{A\check{C}G}$ ile tanımlanır.

3.4.4 Procrustes Yöntemi ile Geometrilerin Karşılaştırılması

Procrustes yöntemiyle amaçlanan UÇG noktalarının AG noktalarına dönüşümünün aşağıdaki denklemle sağlanmasıdır.

$$Z = B \times Y \times T + C \quad (3.22)$$

burada Y Utah çorap geometrisi (UÇG) noktalarını, Z UÇG'nin dönüştürülmüş halini ifade ederken, B boyut normalizasyonu ile ilgili katsayı, T ortogonal yansıma ve dönme bileşeni, c çevirim bileşenidir. Bu bileşenler $L_{A\check{C}G}$ ve $L_{U\check{C}G}$ 'nin MATLAB yazılımında bulunan “procrustes” fonksiyonu ile elde edilir [153].

Gerçekleştirilen bu dönüşümün ardından (3.14) operatörüyle AEG üzerinde Z'ye en yakın noktalar bulunarak, “Auckland çorap geometrisi (AÇG)” elde edilmiş olur.

3.5 Epikart Simülasyon Haritalarının Elde Edilmesi

Geometri karşılaştırmasının neticesinde 3-Boyutlu AG üzerinde UÇG'ye denk gelen AÇG verileri elde edilmiş olur. Bu verilerin kullanılmasıyla Bölüm 3.3'de

anlatılan simülasyon algoritmasında bazı değişikliklerle (bu değişiklikler koyu renkle gösterilmektedir) yeni algoritma,

- I. Geometri verileri alınır ve birincil komşuluklar belirlenir,
- II. Katsayı bilgileri alınır,
- III. Geometriler karşılaştırılır,**
- IV. Uyarı bölgesi seçilir,**
- V. Başlangıç değerleri atanır ($t=0$),
- VI. Türevler hesaplanır ((3.9) ve (3.10) denklemleri nümerik olarak çözülür),
- VII. Yeni değerler hesaplanır,
- VIII. Program bitiş kriteri kontrol edilir. Eğer kriter sağlanmamışsa V. aşamadan sonrası tekrar edilir. Kriter sağlanmışsa bir sonraki aşamaya geçilir,
- IX. Hesaplanan değerler kullanılarak aktivasyon zamanları hesaplanır,
- X. 3-Boyutlu kalp geometrisi ve kesitler için aktivasyon zamanı haritaları gösterilir,
- XI. AÇG noktaları için aktivasyon zamanı verileri alınır ve bu geometri için aktivasyon zamanı haritaları gösterilir.**

Bu algorithmada eklenen aşamalardan birisi geometri karşılaştırması olup, bu karşılaştırma uyarı bölgesi UÇG üzerindeki herhangi bir nokta için bu noktanın AÇG eşdeğerinin bulunup, eşdeğer noktaya AEG üzerindeki en yakın 15 noktanın (kendisi dahil) seçilmesini yani **ilk uyarı bölgesinin otomatik olarak belirlenmesini** sağlar.

Test işleminin gerçekleştirilmesi için AÇG'ye ait aktivasyon verileri bir başka deyişle “**simülasyon verileri (SV)**”, kalp üzerindeki 470 ayrı noktadan birer birer uyarı verilmesi suretiyle elde edilir.

3.6 Test Yöntemleri

Simülasyon sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla bu çalışmada üç ayrı veri seti oluşturularak bu veri setleri için hata kriterleri hesaplanmıştır:

- Birinci veri seti farklı köpeklerden alınan deneysel verilerin kendi içerisinde karşılaştırmasını yapmak amacıyla oluşturulmuştur. Bu amaçla ÖTV içerisinde ÖKV'ye denk gelen 50 harita seçilerek bu yeni veriye “ölçüm test alt verisi (ÖTAV)” adı verilmiştir. Burada hata kriterleri ÖTAV-ÖKV için hesaplanır.
- İkinci veri seti simülasyon sonuçlarının epikardiyal ölçüm sonuçları ile karşılaştırılmasına yönelik verileri içerir. Burada ÖTV-SV için hata kriterleri hesaplanır.
- Son veri seti ise simülasyon verileri arasından ÖKV'ye denk gelen alt veri seti, “simülasyon alt verisi (SAV)”, ile ÖTAV'nin karşılaştırılmasını sağlayarak sonuçların yorumlanmasında fayda sağlar. Diğer bir ifadeyle SAV-ÖTAV için hata kriterleri hesaplanır. Böylece buradan elde edilen sonuçlar ÖTAV-ÖKV sonuçlarıyla karşılaştırılabilir.

3.7 Hata Kriterleri

Bu çalışmada üç adet hata kriteri kullanılmıştır. Bunlar; ilinti katsayısı (İK), hata kareleri ortalamasının karekökü (HKOK) ve göreceli hata (GH)'dır. Aşağıda sırasıyla bu kriterlerin matematiksel ifadeleri verilmiştir.

$$\dot{IK} = \frac{\sum_{i=1}^N (t_i^m - \bar{t}^m)(t_i^s - \bar{t}^s)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (t_i^m - \bar{t}^m)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (t_i^s - \bar{t}^s)^2}} \quad (3.23)$$

$$HKOK = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (t_i^s - t_i^m)^2}{N}} \quad (3.24)$$

$$GH = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (t_i^s - t_i^m)^2}{\sum_{i=1}^N (t_i^m)^2}} \quad (3.25)$$

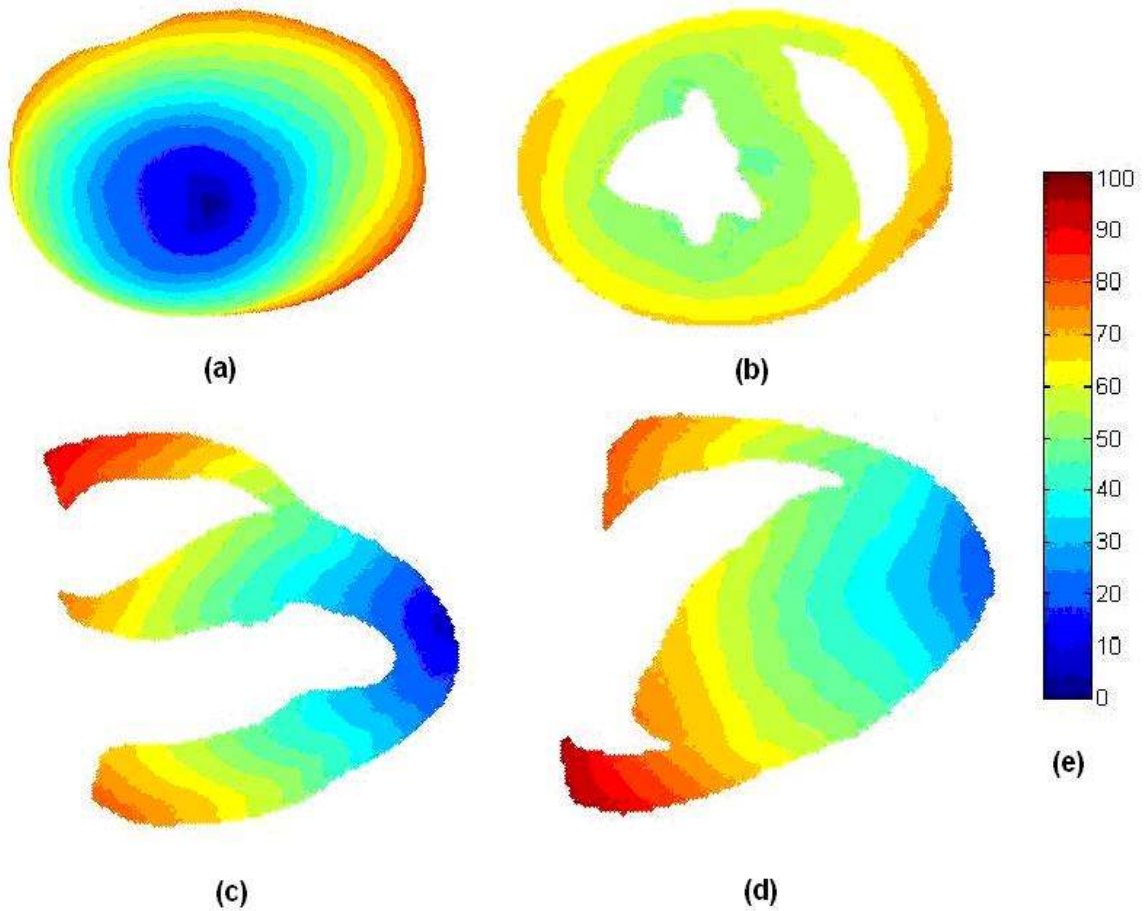
Bu denklemlerde t_i^m ve t_i^s farklı durumlarda farklı verileri ifade etmektedir. Birinci veri seti için sırasıyla ÖTAV ve ÖKV verilerini, ikinci veri seti için sırasıyla ÖTV ve SV verilerini, üçüncü veri seti için sırasıyla ÖTAV ve SAV verilerini ifade eder.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada gerçekleştirilen simülasyonlar, MATLAB yazılımı kullanılarak Pentium D 3.00 GHz işlemci, 1 GB RAM özelliklerine sahip bilgisayarda yaklaşık 18 dakika sürmüştür.

4.1 3-Boyutlu Simülasyon Sonuçları

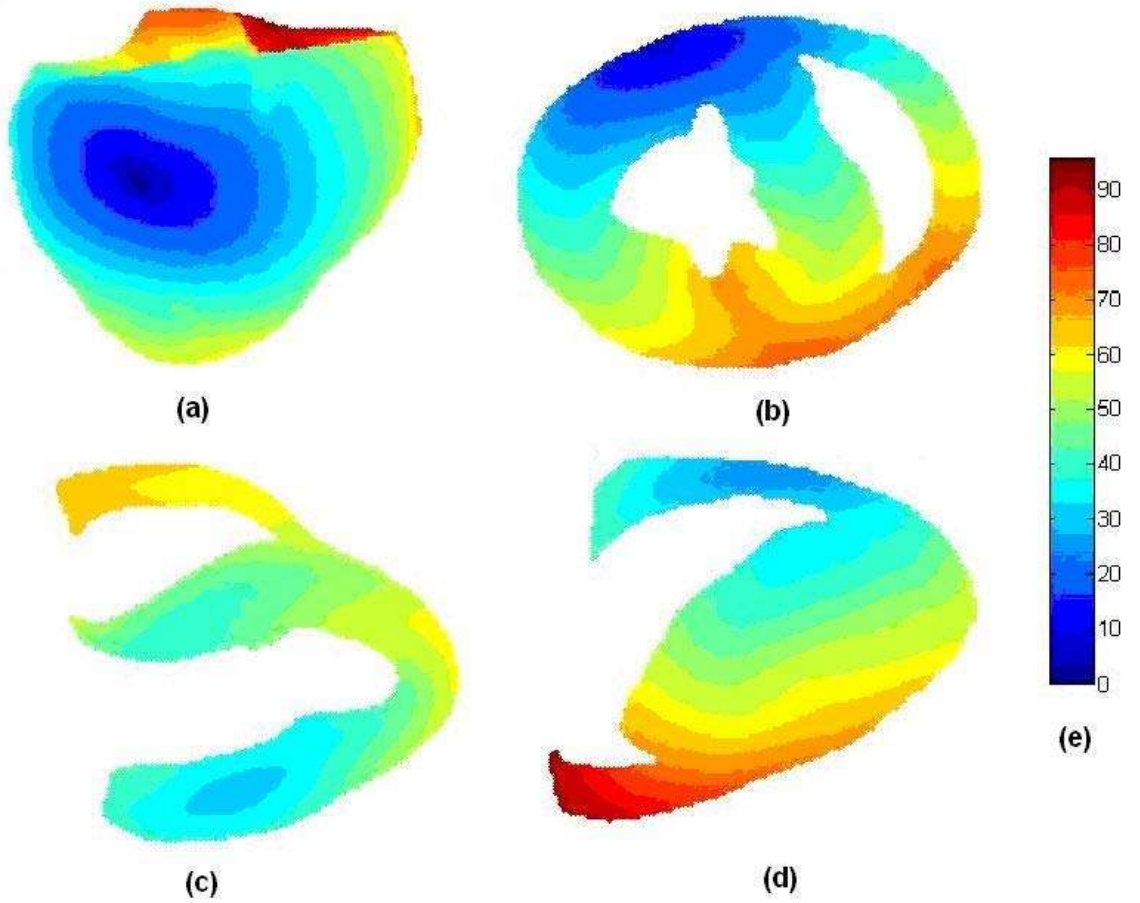
Bu kısımda 3-boyutlu elektriksel simülasyonlar sonucu elde edilen 470 tane aktivasyon zamanı haritasından örnek olarak üç tanesi sunulacaktır. Bunlar kalbin üç ayrı bölgesinden uyarı verilerek oluşturulmuştur. Hatırlatmak gerekirse, bütün simülasyonlar epikarttan bir bölgeden uyarı verilerek elde edilmiştir.



Şekil 4.1 Apeksten uyarı verilmesi sonucu elde edilen simülasyon sonucu. (a) Uyarı verilen bölgenin görülmesini sağlayan apeksten görüş, (b) transvers bir kesit üzerinde simülasyon sonucu, (c) frontal kesit üzerinde simülasyon sonucu, (d) sagittal bir kesit üzerinde simülasyon sonucu ve (e) renklere karşılık gelen aktivasyon zamanı sürelerini milisaniye cinsinden gösteren renk barı.

İlk olarak; apeksten uyarı verilmesi sonucu elde edilen yayılımın aktivasyon zamanı haritası Şekil 4.1'de gösterilmektedir. Bu harita üzerinde elektriksel aktivitenin apeksten ventrikülerin üst kısmına (baz) ulaşması yaklaşık olarak 100 milisaniye sürmüştür.

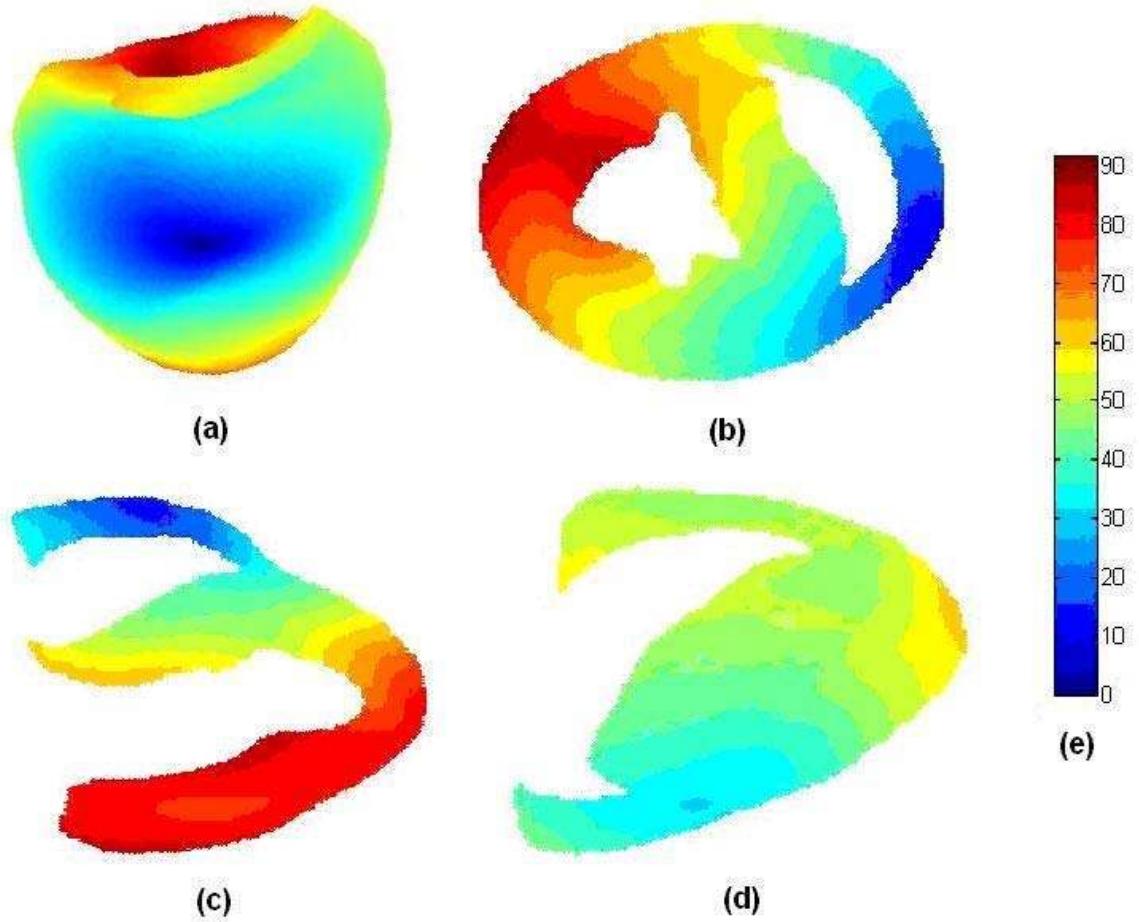
Şekil 4.2 sol ventrikülün orta kısmında yer alan septuma yakın bir bölgeden uyarı verilmesi sonucu elde edilen yayılımın aktivasyon zamanı haritasını göstermektedir. Elektriksel aktivitenin en uzak bölgeye ulaşması yaklaşık olarak 95 milisaniye sürmüştür.



Şekil 4.2 Sol ventrikülden uyarı verilmesi sonucu elde edilen simülasyon sonucu. Şekilde kullanılan gösterim sistematığı şekil 4.1 ile aynıdır.

Şekil 4.3'te benzer bir şekilde sağ ventrikül üzerindeki bir bölgeden uyarı verilmesi sonucu elde edilen yayılımın aktivasyon zamanı haritası gösterilmektedir. Elektriksel aktivitenin sağ ventrikülden en uzak bölgeye gitmesi için geçen süre yaklaşık olarak 100 ms'dir.

Sözü edilen şekillerde görüldüğü gibi herhangi bir bölgeden verilen uyarının yayılımı fiber boyunca transvers düzlemden daha hızlıdır.



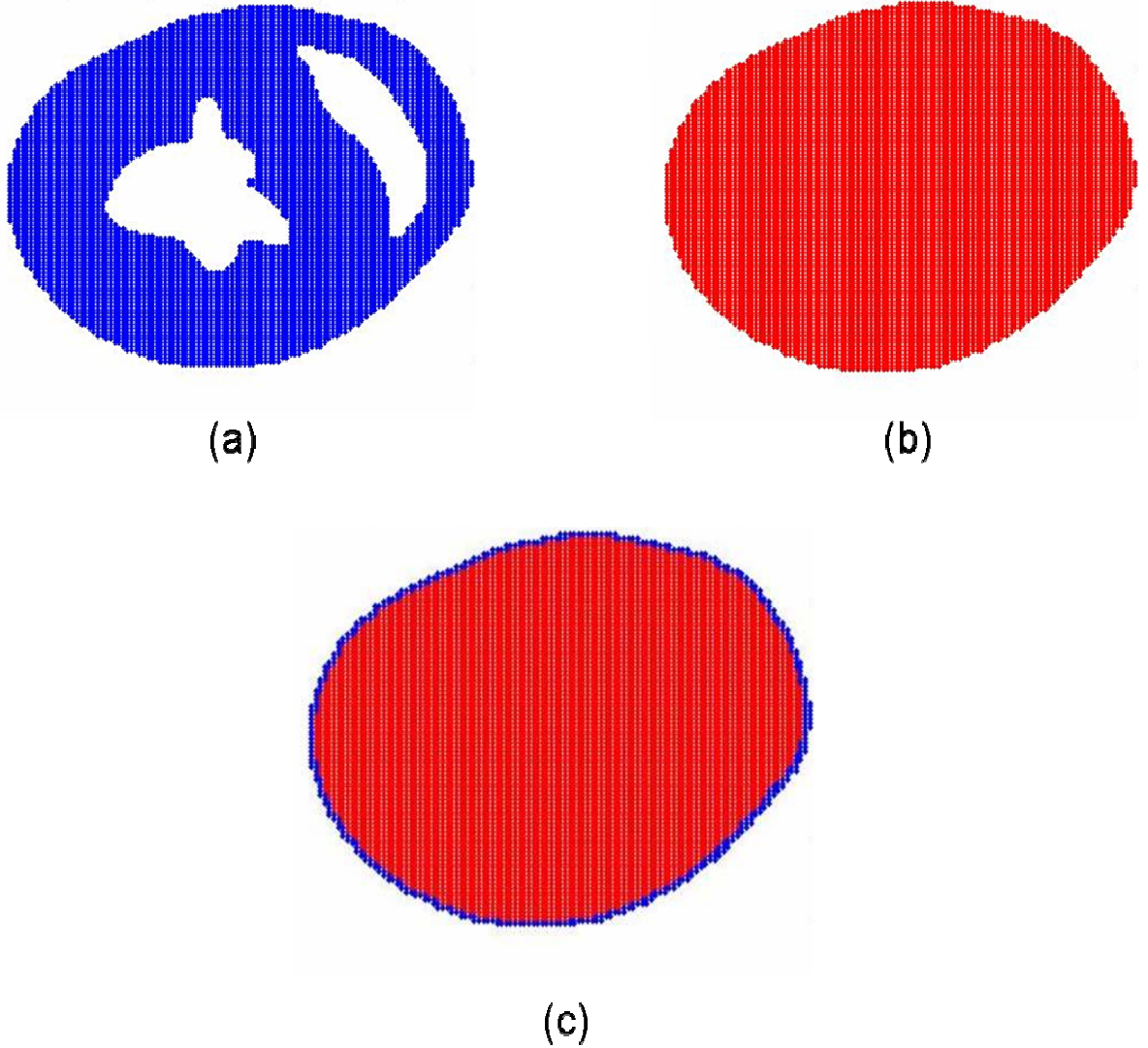
Şekil 4.3 Sağ ventrikülden uyarı verilmesi sonucu elde edilen simülasyon sonucu. Şekilde kullanılan gösterim sistematığı Şekil 4.1 ile aynıdır.

4.2 Geometri Çakıştırması İle İlgili Sonuçlar

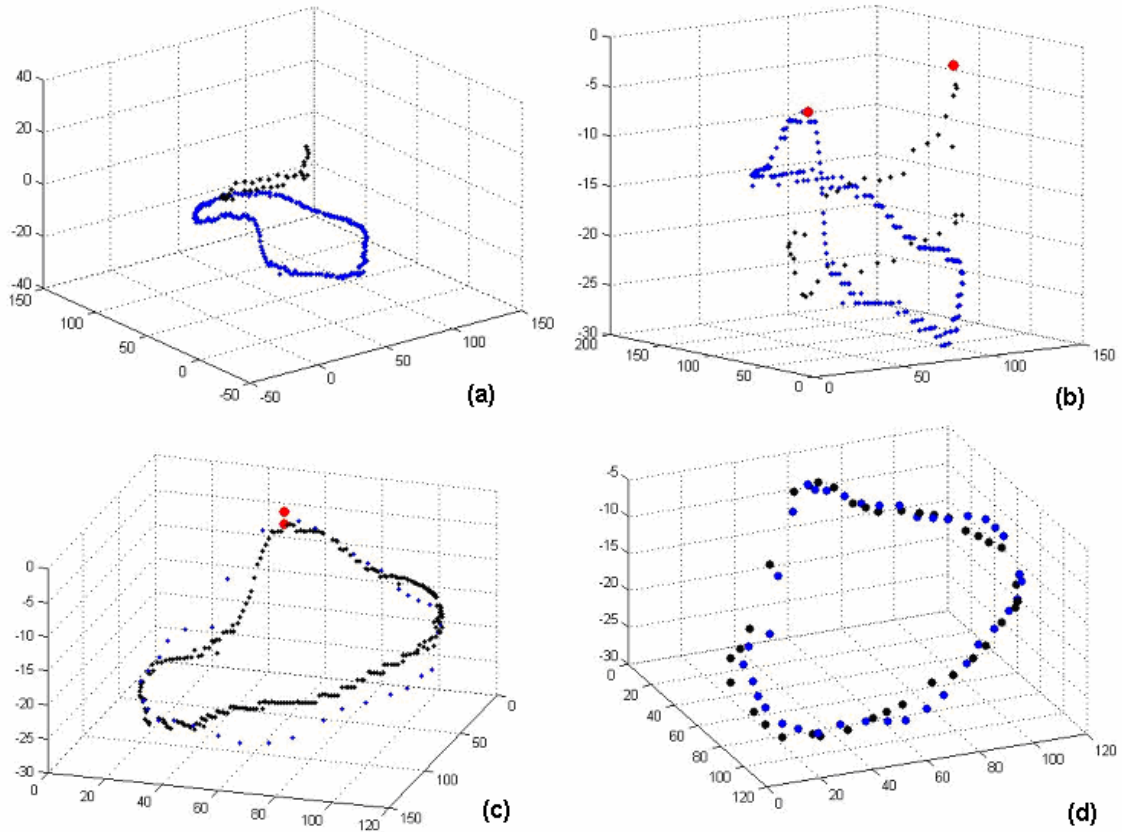
4.2.1 Auckland Epikart Geometrisinin (AEG) Çıkartılması

Şekil 4.4 epikart yüzeyinin çıkarılmasıyla ilgili işlemleri kesit bazında göstermektedir. Şekil 4.4a kalbin transvers düzleminde alınan bir kesiti göstermektedir. Bu kesit üzerinde mavi noktalar kalbi ve içerdeki beyaz kısım

ventriküler boşlukları ifade etmektedir. Bu ventriküler boşlukların iinin doldurulmasıyla oluşan yeni kesit görüntüsü őkil 4.4b'de gösterilmektedir. őkil 4.4c epikart bulma işleminde yüzey noktalarının işaretlenmesini göstermektedir. Kalbi oluşturan tüm kesitler üzerinde bu işlem gerçekleştirilerek Auckland kalbi için epikart geometrisinin bulunması işlemi tanımlanmıştır. 40000'in üzerinde nokta içeren bu epikart geometrisinin tamamının gösterimi görsel açıdan bir bilgi vermediğinden burada bu gösterimden kaçınılmıştır. Epikart geometrisinin 490 nokta içeren gösterimi ilerleyen bölümlerde sunulacaktır.



őkil 4.4 Auckland epikart geometrisi kesit bazında çıkarımı. (a) Sağ ve sol ventriküllerin endokardiyal duvarlarını gösteren transvers bir kesit. Bu kesitteki kalp noktaları mavi ile gösterilmiştir. (b) Kalbin içerisinin kesit bazında doldurulması. Kırmızı noktalar doldurma işleminin neticesini göstermektedir. (c) Sözü edilen kesit üzerindeki yüzey noktalarının (epikart) gösterimi. Mavi noktalar yüzey noktalarını göstermektedir.

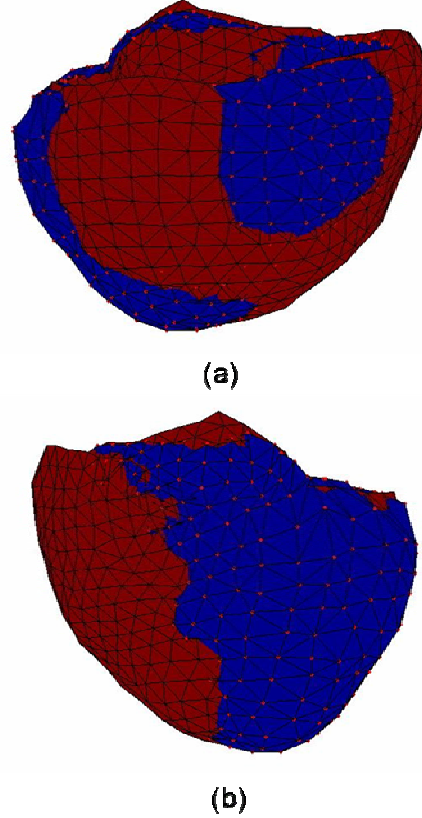


Şekil 4.5 İşaretleyicilerin karşılaştırılması. Mavi renk Auckland geometrisi ile ilgili işaretleyiciler için, kırmızı renk ise Utah geometrisi ile ilgili işaretleyici için kullanılmıştır. (a) L_{UG} ve L_{AEG} işaretleyicilerinin ilk konumu, (b) L_{UG} ve L_{AEG} işaretleyicilerinin çevirme ve normalizasyon işlemi sonrası konumu, (c) L_{UG} ve L_{AEG} işaretleyicilerinin ilk döndürme işlemi sonrası konumu ve (d) L_{UG} ve YEYN yöntemi ile elde edilen L_{AEG} işaretleyicisinin konumu.

4.2.2 İşaretleyicilerin Seçilmesi ve Çakıştırılması

Şekil 4.5 kalp geometrilerinin karşılaştırılması yönteminin bir parçası olan “işaretleyicilerin karşılaştırması” ile ilgili gösterimleri içermektedir. Şekil 4.5a L_{UG} ve L_{AEG} işaretleyicilerinin çevirme ve normalizasyon öncesi uzaydaki konumlarını vermektedir. Görüldüğü gibi işaretleyicilerin gerek kütle merkezleri gerekse boyutları birbirinden oldukça farklıdır. Şekil 4.5b çevirme ve normalizasyon işlemi sonrasında işaretleyicilerin konumunu göstermektedir. Bu şekilde işaretleyicilerin z-eksenindeki ekstremum noktaları ilk döndürme işleminin anlaşılmasını sağlamak üzere kırmızı dairelerle işaretlenmiştir. Şekil 4.5c ilk döndürme işlemi sonrasında

işaretleyicilerin konumunu göstermektedir. İlk döndürme işlemi öncesinde aralarındaki uzaklık 104,54 birim olan işaretleyicilerin z-eksenindeki ekstremum noktaları arasındaki uzaklık 1,82 birime düşmüştür. Şekil 4.5d YEYN yöntemi ile işaretleyicilerin çakıştırılması sonucu oluşan durumu göstermektedir. Bu şekilde L_{AEG} yerine elde edilen $L_{AÇG}$ 'yi oluşturan 38 nokta gösterilmektedir. Çakıştırma işlemi neticesinde hata karelerinin ortalaması 18,48 birim olarak bulunmuştur.

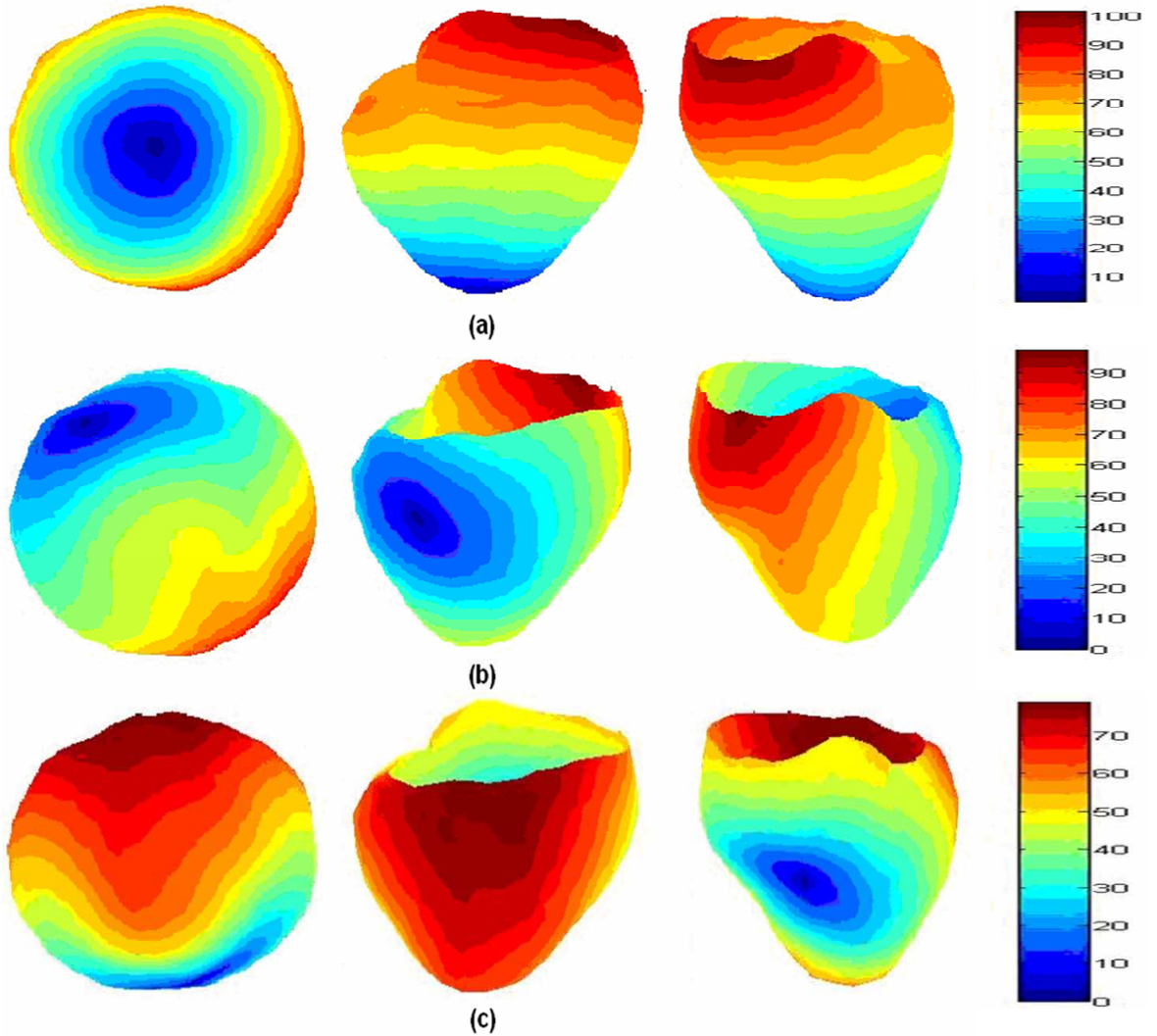


Şekil 4.6 Geometrilerin çakıştırılmış hali. Kırmızı noktalı mavi ağ yapısı Auckland çorap geometrisini, kırmızı ağ yapısı Utah çorap geometrisini göstermektedir. (a) Sol ventrikül görünümü ve (b) sağ ventrikül görünümü.

4.2.3 Geometrilerin Çakıştırılması ve Elde Edilen Auckland Çorap Geometrisi

Şekil 4.6 geometrilerin “Procrustes” yöntemi kullanılarak çakıştırılması ile elde edilen sonuçları göstermektedir. Çakıştırma sonucunda hata kareleri ortalamasının karekökü 6,02 birim olarak bulunmuştur. Şekil üzerinde görüldüğü gibi mavi ağ yapısı ve kırmızı noktalar ile gösterilen “Auckland çorap geometrisi” kırmızı ağ yapısı ile gösterilen “Utah çorap geometrisi” çakıştırma sonucu iç içe girecek

şekilde konumlanmışlardır. Bu konumlanma geometrilerin arasında bazı bölgelerde boşluklar (farklılıklar) olduğunu göstermektedir. Bu durum karşılaştırılan kalp geometrilerinin farklı geometrik şekillerde olmasından kaynaklanmaktadır. Geometrilere nokta sayısı fazla olduğundan gösterim yeterince anlaşılır bir şekilde yapılamamaktadır. Geometrilerin karşılaştırılması ile ilgili sonuçların daha net görülmesi için okuyucu Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4'te gösterilen aktivasyon zamanı haritalarını incelemeyi tercih edebilir. Bu haritalarda epikart geometrileri üzerinde aktivasyon zamanları renklerle gösterilmiştir.



Şekil 4.7 Epikardiyal simülasyon haritaları: Kalbin farklı bölgelerinden görünüş. Bu şekilde kolonlar üzerinde soldan sağa doğru sırasıyla; apikal görünüm, sol ventriküler görünüm, sağ ventriküler görünüm, zaman (milisaniye)-renk barları verilmektedir. (a) Apeks üzerindeki bir bölgeden uyarma sonucu elde edilen harita, (b) sol ventrikülden uyarma sonucu elde edilen harita ve (c) sağ ventrikülden uyarma sonucu elde edilen harita.

4.3 Epikardiyal Simülasyon Haritaları

Şekil 4.7 kalbin farklı bölgelerinden uyarma sonucu oluşan elektriksel yayılımın epikardiyal aktivasyon zamanı haritalarını içermektedir. Şekil 4.7a apeks üzerindeki bir bölgeden uyarı verilmesi sonu elde edilen haritanın farklı yerlerden görünümünü resmetmektedir. Bu uyarma sonucu elektriksel aktivitenin epikart üzerindeki son noktaya ulaşması için geçen süre yaklaşık 101 milisaniyedir. Şekil 4.7b kalbin sol ventriküler bir bölgeden uyarılması sonucu elde edilen haritanın ayrı yerlerden görünümünü vermektedir. Bu harita için aktivasyonun epikardiyal yayılımında son nokta, yaklaşık 97. milisaniyede aktive olmuştur. Şekil 4.7c sağ ventriküler bölgeden başlatılan yayılımın farklı görünümünü ortaya koymaktadır. Buradaki yayılımın süresi yaklaşık 78 milisaniyedir.

4.4 Test Sonuçları

4.4.1 Ölçüm Karşılaştırma Verisi (ÖKV)-Ölçüm Test Alt Verisi (ÖTAV) İstatistiksel Hesaplama Sonuçları

Ölçüm karşılaştırma verisi (ÖKV) ile ölçüm test alt verisi (ÖTV) arasında gerçekleştirilen istatistiksel karşılaştırmada ilinti katsayısı (İK) için bulunan değerlerin maksimumu 0,97, minimumu 0,65, ortalaması 0,87 ve standart sapması 0,08 olarak bulunmuştur. 50 harita üzerinde yapılan bu karşılaştırmada haritaların 42 tanesi diğer bir deyişle %84'ünün İK'sı 0,80'in üzerindedir. Bunun yanında 0,60'dan daha küçük İK değeri bulunmamaktadır (Çizelge 4.1).

HKOK incelendiğinde maksimum değer 32,38, minimum değer 12,29, ortalama değer 20,80 ve standart sapma 4,37 olarak bulunmuştur. Bu parametre için değerlerin %84'lük kısmı için HKOK değeri 24,82'nin altındadır (Çizelge 4.2).

Göreceli hata (GH) için elde edilen sonuçlara bakıldığında, maksimum hata 0,5863, minimum hata 0,1348, ortalama hata 0,3354 ve standart sapma değeri

0,0946 olarak bulunmuştur. %84'lük kısım temel alındığında haritalardaki hata değerinin 0,44 değerinin altında olduğu görülmektedir (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.1 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasındaki ilinti katsayısı (İK) değerleri

Aralık	Sayı	Yüzde
$1 \geq İK > 0,95$	5	10
$0,95 \geq İK > 0,90$	17	34
$0,90 \geq İK > 0,85$	14	28
$0,85 \geq İK > 0,80$	6	12
$0,80 \geq İK > 0,70$	5	10
$0,70 \geq İK > 0,60$	3	6
$0,60 \geq İK > 0,00$	0	0
Toplam	50	100

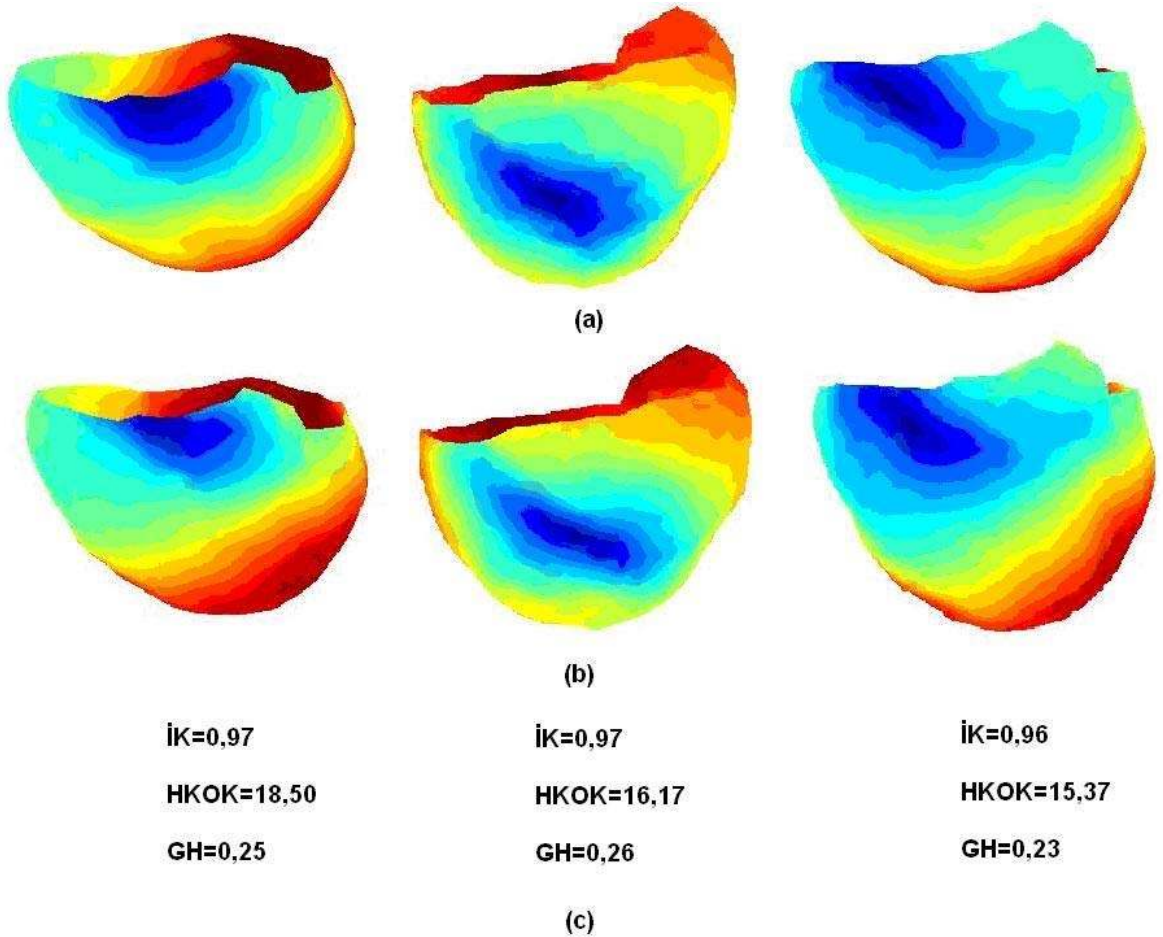
Çizelge 4.2 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasındaki hata kareleri ortalamasının karekökü (HKOK) değerleri

Aralık	Sayı	Yüzde
$16,17 > HKOK \geq 0,00$	5	10
$19,74 > HKOK \geq 16,17$	17	34
$23,26 > HKOK \geq 19,74$	14	28
$24,82 > HKOK \geq 23,26$	6	12
$28,74 > HKOK \geq 24,82$	5	10
$32,38 > HKOK \geq 28,09$	3	6
$HKOK \geq 29,08$	0	0
Toplam	50	100

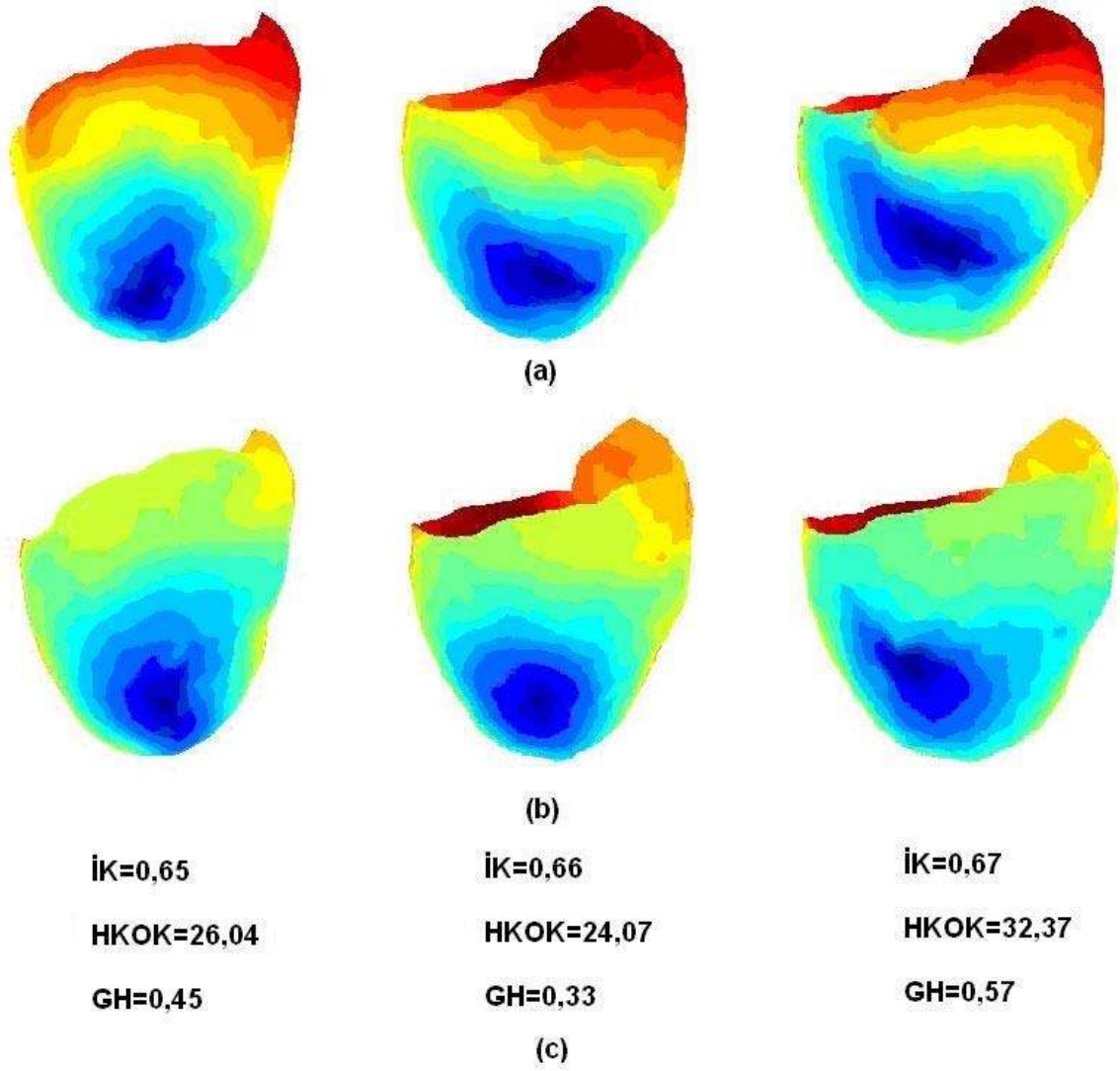
Çizelge 4.3 ÖKV-ÖTAV karşılaştırması göreceli hata (GH) değerleri

Aralık	Sayı	Yüzde
$0,23 > GH \geq 0,00$	5	10
$0,32 > GH \geq 0,23$	17	34
$0,38 > GH \geq 0,32$	14	28
$0,44 > GH > 0,38$	6	12
$0,54 > GH \geq 0,44$	5	10
$0,59 \geq GH \geq 0,54$	3	6
$GH \geq 0,39$	0	0
Toplam	50	100,00

Şekil 4.8 İK'sı en yüksek olan ilk üç aktivasyon zamanı haritasını göstermektedir. Bu şekilde her kolon en üstte ÖKV haritası altında buna denk gelen ÖTAV haritası ve en altta bu haritaların istatistikî değerlendirmelerini içermektedir ve mavi elektriksel aktivitenin başladığı kırmızı ise aktivitenin en son ulaştığı bölgeleri göstermektedir. Şekil 4.8a üzerinde sol kolondaki harita ÖKV'den alınmış olup kalbin sol ventrikül üst bölgesinden uyarılması sonucu elde edilmiş haritayı göstermektedir. Burada elektriksel yayılımın süresi yaklaşık 132 milisaniyedir. Şekil 4.8b'de sol kolon bu haritanın ÖTAV arasında denk geldiği haritayı göstermektedir. Bu haritada elektriksel yayılım yaklaşık 100 milisaniye sürmüştür. İK 0,97 olmasına rağmen yayılımın süreleri arasındaki fark HKOK ve GH değerlerinin yüksek olmasına neden olmuştur (Şekil 4.8c). Bu şekil üzerinde orta ve sol kolonlar benzer bir karşılaştırma sunmaktadır.



Şekil 4.8 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasında yüksek İK'lı haritalar. (a) ÖKV haritaları,(b) ÖKV haritalarına denk gelen ÖTAV haritaları ve (c) Bu haritaların karşılaştırılması sonucu elde edilen istatistikî veriler.



Şekil 4.9 ÖKV-ÖTAV karşılaştırmasında düşük İK'lı haritalar. (a) ÖKV haritaları, (b) ÖKV haritalarına denk gelen ÖTAV haritaları ve (c) bu haritaların karşılaştırılması sonucu elde edilen istatistikî veriler.

Şekil 4.9 İK'sı en düşük olan üç aktivasyon zamanı haritasını göstermektedir. Şekil 4.8 ile aynı olarak her kolon en üstte ÖKV haritası altında buna denk gelen ÖTAV haritası ve en altta bu haritaların istatistik değerlendirmelerini içermektedir ve mavi elektriksel aktivitenin başladığı kırmızı ise aktivitenin en son ulaştığı bölgeleri göstermektedir. Şekil 4.9a sol haritada görüldüğü gibi en düşük ilinti katsayısı sol ventriküler apeksten uyarma ile elde edilmiştir. Bu haritada elektriksel yayılım 122 milisaniye iken buna denk gelen şekil 4.9b'de sol haritada yayılım yaklaşık 98 milisaniye sürmüştür (Şekil 4.9c). Bu şekil üzerinde orta ve sol kolonlar benzer bir karşılaştırma sunmaktadır.

Şekil 4.8 ve Şekil 4.9’da sunulan verilere dayanarak, İK’nın yüksek olduğu arttıkça, HKOK ve GH’nin daha düşük olduğu söylenebilir fakat bu açıklama İK’nın daha yüksek olduğu yerlerde HKOK ve GH kesinlikle daha düşüktür gibi bir önerme yapmayı sağlamaz.

Çizelge 4.4 SV-ÖTV karşılaştırması ilinti katsayısı (İK) değerleri

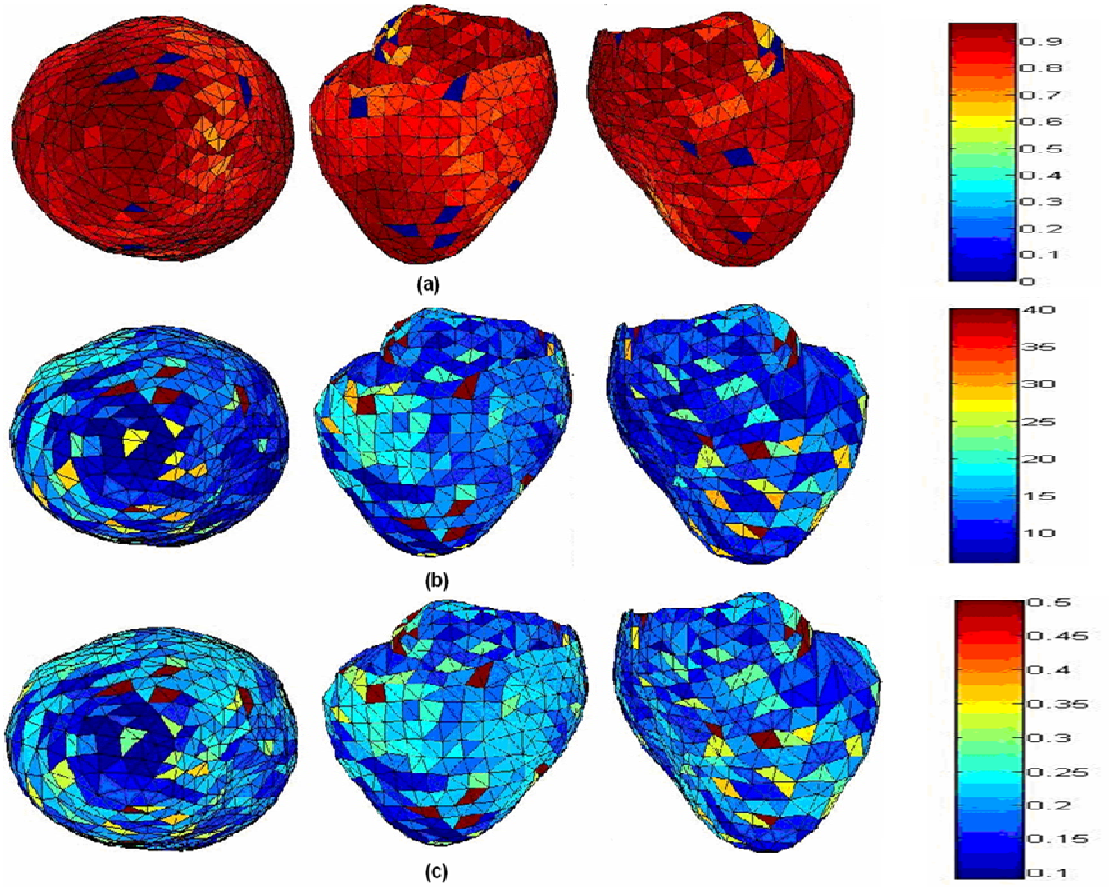
Aralık	Sayı	Yüzde
$1 \geq \text{İK} > 0,95$	27	5,74
$0,95 \geq \text{İK} > 0,90$	197	41,92
$0,90 \geq \text{İK} > 0,85$	116	24,68
$0,85 \geq \text{İK} > 0,80$	72	15,32
$0,80 \geq \text{İK} > 0,70$	48	10,21
$0,70 \geq \text{İK} > 0,60$	9	1,92
$0,60 \geq \text{İK} > 0,00$	1	0,21
Toplam	470	100,00

4.4.2 Simülasyon Verisi (SV)-Ölçüm Test Verisi (ÖTV) İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

SV ile ÖTV haritalarının istatistikî karşılaştırılması neticesinde elde edilen maksimum İK 0.97, minimum İK 0.48, ortalama İK 0.88 ve standart sapma 0.06 olarak hesaplanmıştır. 470 harita üzerinde yapılan İK hesaplamasında haritaların 412 tanesi başka bir ifadeyle yaklaşık %88’i 0,80’in üzerinde İK değerlerine sahiptir. Buna karşın haritaların sadece bir tanesinin yani %0,21’in İK değeri 0,60’dan küçüktür (Çizelge 4.4) . Şekil 4.10a kalp üzerinde uyarının verildiği elektrotla bağlı olarak, o elektrottan elde edilen haritanın ÖTV ile karşılaştırılması sonucu elde edilen İK değerlerini renklerle ifade etmektedir. Görüldüğü gibi, kalp üzerindeki noktaların büyük bir bölümü sağ kolondaki İK-renk barında 0,80’den büyük değerleri ifade eden kırmızının tonları halinde ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde mavi bölgeler kalp üzerindeki 490 noktanın uyarı verilen 470 tanesinin dışında kalan elektroları sembolize etmektedir.

Simülasyon verilerinin değerlendirmesinde kullanılan HKOK incelendiğinde, maksimum değer 29,08, minimum değer 6,04, ortalama 13,28 ve standart sapma

4,57 olarak bulunur. Verilerin %88'lik bir bölümü göz önüne alındığında HKOK değerinin 18,36'dan daha düşük olduğu görülmüştür (Çizelge 4.5). Şekil 4.10b kalp üzerinde uyarının verildiği elektrota bağlı olarak, o elektrottan elde edilen haritanın ÖTV ile karşılaştırılması sonucu elde edilen HKOK değerlerini renklerle ifade etmektedir. Görüldüğü gibi, kalp üzerindeki noktaların büyük bir bölümü sağ kolondaki HKOK-renk barında 18,00'dan küçük değerleri ifade eden mavinin tonları halinde ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde kahverengi bölgeler kalp üzerindeki 490 noktanın uyarı verilen 470 tanesinin dışında kalan elektroları sembolize etmektedir.



Şekil 4.10 İstatistiksel sonuç haritaları. Kolonlardaki haritalar soldan sağa, apikal görünüş, sol ventriküler görünüş, sağ ventriküler görünüşü ve renk barlarını ifade etmektedir. (a) İK haritası, (b) HKOK haritası ve (c) RE haritası

Simülasyon verilerinin değerlendirmesinde GH dikkate alındığında maksimum hata 0,3935, minimum hata 0,0911, ortalama 0,2009 ve standart sapma 0,0489 olarak bulunur. Verilerin %88'lik bölümü incelendiğinde GH değerinin 0,25'ten

daha düşük olduğu görülmüştür (Çizelge 4.6). Şekil 4.10c kalp üzerinde uyarının verildiği elektrotla bağlı olarak, o elektrottan elde edilen haritanın ÖTV ile karşılaştırılması sonucu elde edilen GH değerlerini renklerle ifade etmektedir. Görüldüğü gibi, kalp üzerindeki noktaların büyük bir bölümü sağ kolondaki GH-renk barında 0,25'ten küçük değerleri ifade eden mavinin tonları halinde ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde kahverengi bölgeler kalp üzerindeki 490 noktanın uyarı verilen 470 tanesinin dışında kalan elektrotları sembolize etmektedir.

Çizelge 4.5 SV-ÖTV karşılaştırması hata kareleri ortalamasının karekökü (HKOK) değerleri

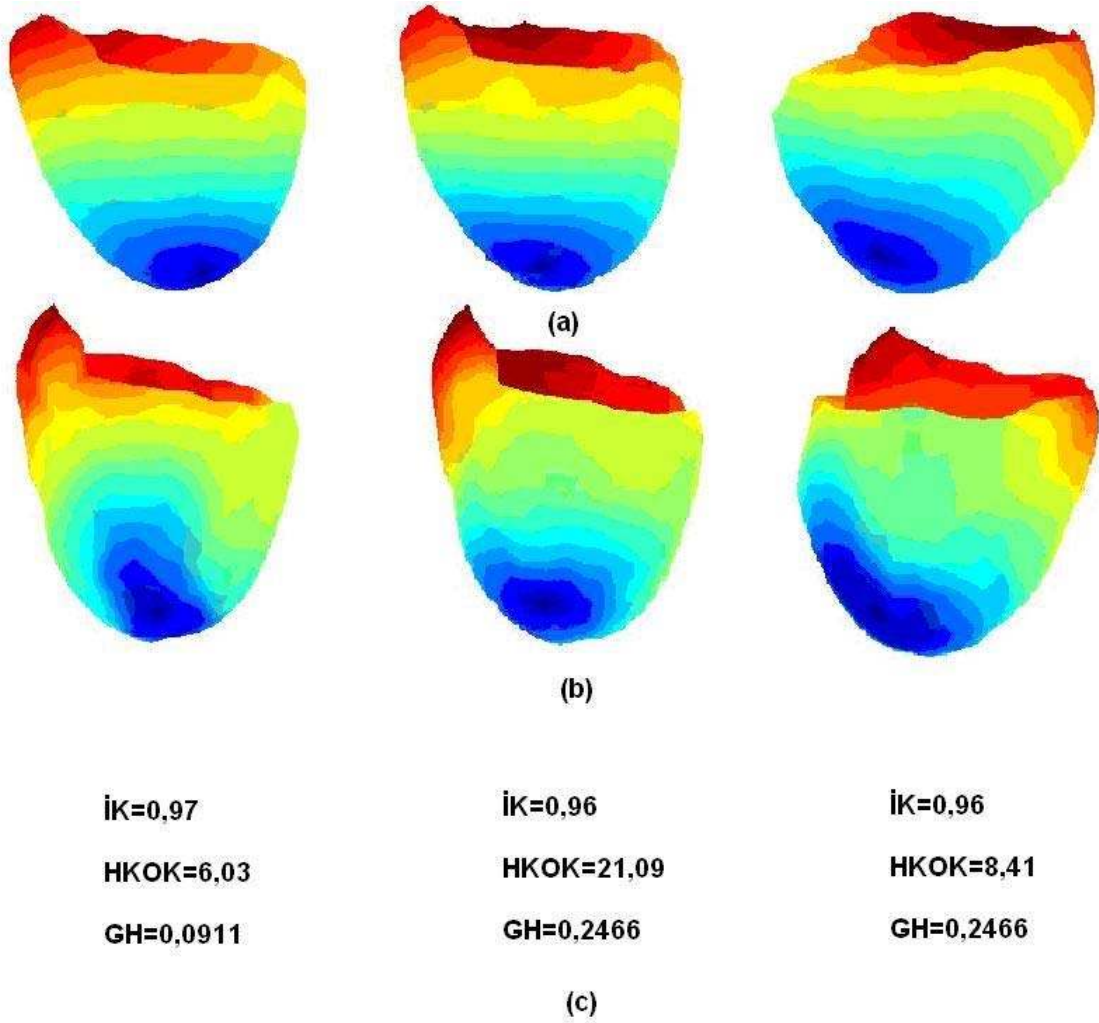
Aralık	Sayı	Yüzde
7,74 > HKOK $\geq$ 0,00	27	5,74
12,44 > HKOK $\geq$ 7,74	197	41,92
14,57 > HKOK $\geq$ 12,44	116	24,68
18,36 > HKOK $\geq$ 14,57	72	15,32
28,09 > HKOK $\geq$ 18,36	48	10,21
29,08 > HKOK $\geq$ 28,09	9	1,92
HKOK $\geq$ 29,08	1	0,21
Toplam	470	100,00

Çizelge 4.6 SV-ÖTV karşılaştırması göreceli hata (GH) değerleri

Aralık	Sayı	Yüzde
0,13 > GH $\geq$ 0,00	27	5,74
0,32 > GH $\geq$ 0,13	197	41,92
0,22 > GH $\geq$ 0,20	116	24,68
0,25 > GH > 0,22	72	15,32
0,33 > GH $\geq$ 0,25	48	10,21
0,39 $\geq$ GH $\geq$ 0,33	9	1,92
GH $\geq$ 0,39	1	0,21
Toplam	470	100,00

Şekil 4.11 İK'sı en yüksek olan üç aktivasyon zamanı haritasını göstermektedir. Bu şekilde her kolon, en üstte SV haritası altında buna denk gelen ÖTV haritası ve

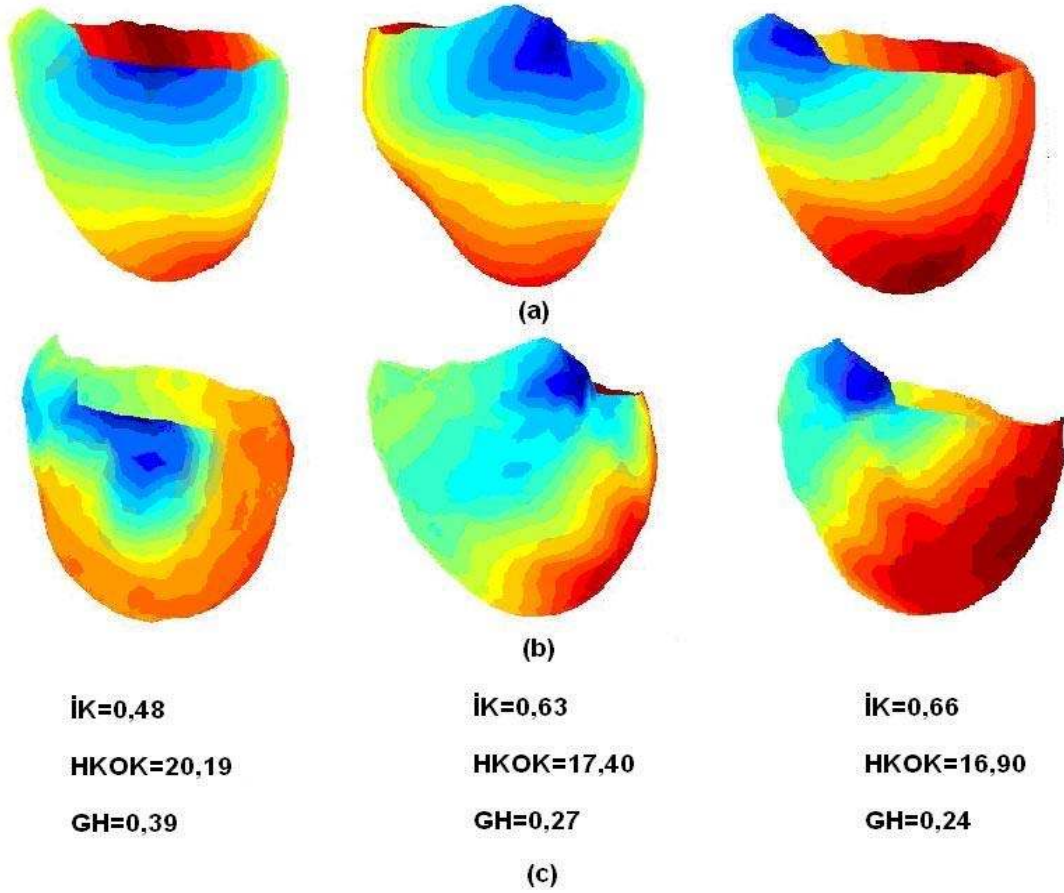
en altta bu haritaların istatistikî değerlendirmelerini içermektedir. Şekil 4.11a üzerinde sol kolondaki harita SV'den alınmış olup kalbin apeks bölgesinden uyarılması sonucu elde edilmiş haritayı göstermektedir. Gösterilen bu haritada maksimum aktivasyon zamanı yaklaşık 105 milisaniyedir. Şekil 4.11b'de sol kolon bu haritanın ÖTV arasında denk geldiği haritayı göstermektedir. Bu haritada elektriksel yayılım yaklaşık 104 milisaniye sürmüştür. Aktivasyon zamanlarının birbirine çok yakın olmaları HKOK ve GH değerlerinin düşük olmalarını sağlamıştır (Şekil 4.11c).



Şekil 4.11 SV-ÖTV karşılaştırmasında yüksek İK'lı haritalar. (a) SV haritaları, (b) SV haritalarına denk gelen ÖTV haritaları ve (c) bu haritaların karşılaştırılması sonucu elde edilen istatistikî veriler.

Şekil 4.12 İK'sı en düşük olan üç aktivasyon zamanı haritasını göstermektedir. Şekil 4.11'e benzer olarak bu şekilde her kolon, en üstte SV

haritası altında buna denk gelen ÖTV haritası ve en altta bu haritaların istatistikî değerlendirmelerini içermektedir. Şekil 4.12a üzerinde sol kolondaki harita SV'den alınmış olup kalbin apeks bölgesinden uyarılması sonucu elde edilmiş haritayı göstermektedir. Gösterilen bu haritada elektriksel yayılımın süresi 88 milisaniyedir. Şekil 4.12b'de sol kolon bu haritanın ÖTV arasında denk geldiği haritayı göstermektedir. Bu haritada elektriksel yayılım yaklaşık 75 milisaniye sürmüştür. Bu harita 0,48 İK ile tüm SV arasında en düşük değere sahiptir (Şekil 4.11c).



Şekil 4.12 SV-ÖTV karşılaştırmasında düşük İK'lı haritalar. (a) SV haritaları, (b) SV haritalarına denk gelen ÖTV haritaları ve (c) bu haritaların karşılaştırılması sonucu elde edilen istatistikî veriler.

4.4.3 Simülasyon Alt Verisi (SAV)-Ölçüm Test Verisi (ÖTV) İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

SV içerisinde ÖKV haritalarına denk gelen SAV'nin ÖTV ile karşılaştırılması ile hesaplanan istatistikî parametreler incelendiğinde İK için maksimum değer

~0,95, minimum değer ~0,68, ortalama ~0,87 ve standart sapma ~0,06 olarak hesaplanmıştır. 0,95'in üzerinde İK değerine sahip hiçbir harita bulunmazken haritaların %84'ü 0,80'den daha büyük İK değerlerine sahiptir. En düşük İK değerleri göz önüne alındığında 0,60'dan daha küçük bir değere sahip harita bulunmamaktadır (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7 SAV-ÖTV karşılaştırması ilinti katsayısı (İK) değerleri

Aralık	Sayı	Yüzde
$1 \geq \text{İK} > 0,95$	0	0
$0,95 \geq \text{İK} > 0,90$	20	40
$0,90 \geq \text{İK} > 0,85$	12	24
$0,85 \geq \text{İK} > 0,80$	10	20
$0,80 \geq \text{İK} > 0,70$	6	12
$0,70 \geq \text{İK} > 0,60$	2	4
$0,60 \geq \text{İK} > 0,00$	0	0
Toplam	50	100

HKOK kriteri göz önüne alındığında maksimum değer ~29,91, minimum değer ~7,47, ortalama 12,85 ve standart sapma 4,38 olarak hesaplanmıştır. Verilerin %84'ü incelendiğinde HKOK'nin 16,67'den daha küçük değerler aldığı görülür (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8 SAV-ÖTV karşılaştırması hata kareleri ortalamasının karekökü (HKOK) değerleri

Aralık	Sayı	Yüzde
$9,46 > \text{HKOK} \geq 0,00$	0	0
$11,41 > \text{HKOK} \geq 9,46$	20	40
$13,36 > \text{HKOK} \geq 11,41$	12	24
$16,67 > \text{HKOK} \geq 13,36$	10	20
$23,16 > \text{HKOK} \geq 16,67$	6	12
$29,92 > \text{HKOK} \geq 23,16$	2	4
$\text{HKOK} \geq 29,92$	0	0
Toplam	50	100

Gerçekleştirilen istatistiksel hesaplamada maksimum hata ~0,33, minimum hata 0,14, ortalama ~0,20 ve standart sapma 0,04 olarak bulunmuştur. %84'lik veri kümesinde hata değerinin 0,24'ten daha küçük olduğu görülür (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9 SAV-ÖTV karşılaştırması göreceli hata değerleri (GH)

Aralık	Sayı	Yüzde
$0,14 > GH \geq 0,00$	0	0
$0,18 > GH \geq 0,14$	20	40
$0,20 > GH \geq 0,18$	12	24
$0,24 > GH \geq 0,20$	10	20
$0,32 > GH \geq 0,24$	6	12
$0,33 > GH \geq 0,32$	2	4
$GH \geq 0,33$	0	0
Toplam	50	100

5. TARTIŞMALAR

Bu tezde gerçekleştirilen çalışmanın ana amacı Aliev-Panfilov modelini kullanarak kalbin elektriksel aktivitesinin 3B olarak simülasyonu ve elde edilen simülasyon sonuçlarının deneysel verilerle karşılaştırılarak modelin doğruluğunu test etmektir. Bu amaç doğrultusunda yapılan çalışmalarda Aliev-Panfilov modeli kullanarak kalbin elektriksel aktivitesinin 3B simülasyonunun gerçekleştirilip aktivasyon zamanı haritaları elde edilmiş, kalp geometrileri işaretleyici tabanlı olarak çakıştırılıp eş noktalar seçilmiş ve son olarak, hata kriterleri hesaplanarak istatistiki karşılaştırmalar yapılmıştır

Çizelge 5.1 Genel istatistik sonuçlar

		Maksimum	Mininum	Ortalama	Standart Sapma	Yüzde-Değer
ÖTV - ÖKV	İK	0,97	0,65	0,87	0,08	%84 > 0,80
	HKOK	32,38	12,29	20,8	4,37	%84 < 24,82
	GH	0,5863	0,1348	0,3354	0,0946	%84 < 0,44
ÖTV - SV	İK	0,97	0,48	0,88	0,06	%88 > 0,80
	HKOK	29,08	6,04	13,28	4,57	%88 < 18,36
	GH	0,3935	0,0911	0,2009	0,0489	%88 < 0,25
ÖTAV - SAV	İK	0,95	0,68	0,87	0,06	%84 > 0,80
	HKOK	29,91	7,47	12,85	4,38	%84 < 16,67
	GH	0,3281	0,14	0,1988	0,0453	%84 < 0,24

Belirtilen alt hedeflerin gerçekleştirilmesi ve yapılan istatistiki değerlendirmeler neticesinde elde edilen genel sonuçlar Çizelge 5.1’de gösterilmektedir. Sarı ile gösterilen bölüm deneysel epikardiyal ölçüm verilerinin kendi içerisinde karşılaştırılmasının sonucunu (ÖTAV-ÖKV) verirken kırmızı bölüm simülasyon sonuçlarının deneysel sonuçlarla genel karşılaştırılmasının (ÖTV-SV) ve mavi kısım simülasyondan seçilen alt verinin deneysel alt verilerle karşılaştırılmasının (ÖTAV-SV) neticelerini göstermektedir. ÖTV-SV sonuçları ÖTAV-ÖKV sonuçları ile

karşılaştırıldığında İK değerleri için yakın neticeler elde edildiği, HKOK ve GH kriteri için simülasyon sonuçlarının (ÖTV-SV) daha iyi olduğu görülmüştür. ÖTAV-SV ve ÖTAV-ÖKV karşılaştırmasında ise benzer şekilde İK için değerlerin yakın olduğu HKOK ve GH için simülasyon sonuçlarının daha iyi olduğu bulunmuştur.

Çizelge 5.1'de gösterilen sonuçlar farklı köpeklerden alınan deneysel ölçümlerin bile kendi içerisinde farklılık gösterdiğini (ÖTAV-ÖKV) ortaya koymuştur. Bu durum simülasyon neticesinde oluşan farklılıkların kabul edilebilir olmasını sağlamaktadır. **Sonuç olarak bu bulgular Aliev-Panfilov modelinin kalbin elektriksel aktivitesinin 3B simülasyonunda kullanılabilir olduğunu göstermektedir.**

5.1 Çalışmadaki Sınırlayıcı Etkenler

Gerçekleştirilen çalışmalarda gerek sonuçların üzerinde gerekse bu sonuçların karşılaştırılmasında sınırlayıcı bir takım etkenlerin varlığı söz konusudur. Bu etkenlerin başında epikardiyal ölçüm verilerinin alındığı kalp geometrisi ile simülasyonda kullanılan kalp geometrisinin farklılığı gelmektedir. Farklı köpek kalpleri üzerinde fiber yönelimlerinin farklılık göstermesinin elektriksel yayılımda değişiklik yaratması ve boyutların farklılığının aktivasyon zamanını değiştirmesinin hata kriterleri ile elde edilen istatistikî sonuçlar üzerine etkisi bulunmaktadır. Geometrilerin farklılığının neden olduğu karşılaştırma zorluğu geometri çakıştırma ile giderilmeye çalışılmıştır. Sınırlayıcı etkenlerden birisi de geometri çakıştırmasının hatasız gerçekleştirilememesidir. Bu durum çakıştırmanın kötü olduğu yerlerde elde edilen istatistikî değerlerin göreceli olarak daha kötü olmasına neden olmuştur (Şekil 4.12). Bu çalışmada kalplerin baz bölgesinden seçilen işaretleyicilerin kullanımıyla şekil tabanlı çakıştırma gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin hataya sebep olup olmadığı ise işaretleyicilerin anatomik yapılara (örneğin septum) göre seçilmesi suretiyle gerçekleştirilecek farklı bir çakıştırma yönteminin denenmesiyle araştırılabilir.

Epikardiyal ölçüm verilerinin alınmasında, farklı noktalar için elektriksel yayılımı oluşturan farklı uyarı akımları verilmiştir. Bu farklı akımların bilinmemesi üçüncü sınırlayıcı etken olup bu etken direkt aktivasyon bölgesinin de bilinmemesine

neden olmuştur. Bu durumun çözülmesi amacıyla simülasyonlarda uyarı verilen bölgesinin seçilmesi, uyarı noktasına en yakın 15 epikart noktasının aktive edilmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirilen simülasyon ile ilgili diğer bir sınırlayıcı etken ise, simülasyon sırasında bazı noktaların aktive olamamasıdır. Bu problem aktive olmayan noktanın aktivasyon zamanının, birincil komşularının en düşük aktivasyon zamanı olarak atanması ile giderilmiştir.

Sınırlayıcı etkenlerin sonuncusu ise, karşılaştırmanın 490 nokta üzerinden gerçekleştirilmiş olmasıdır. İstatistiksel karşılaştırmada kullanılan bu nokta sayısının daha fazla olması durumunda gerçekleştirilen istatistiksel karşılaştırmanın niteliğinin de artacağı düşünülmektedir.

5.2 Gelecekteki Çalışmalar

Aliev-Panfilov modelinin kullanılabilirliğinin gösterilmesi ile bu modelin gelecekte devam edecek bir takım çalışmalara temel oluşturması hedeflenmektedir.

Gelecekte gerçekleştirilmesi mümkün olan çalışmalardan birisi, kalbe ait simülasyonların epikardiyal haritalama yöntemlerinden biri olan istatistiksel kestirim yönteminde kateter tabanlı olarak aritmi kaynak lokalizasyonunda ve/veya epikartın haritalanmasında kullanılmasıdır. Bu yöntem daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda [36;154] açık cerrahi ve kateter tabanlı ölçümlerle elde edilen deneysel veriler üzerinde kullanılmış ve epikardiyal haritalamada etkili olduğu görülmüştür. Bu yöntemin önemli noktası epikardiyal aktivasyon zamanı haritalarını eğitici veri seti olarak kullanmasıdır. Simülasyon verilerinin bu noktada epikardiyal aktivasyon zamanı veri tabanını oluşturmada kullanılmasının istatistiksel kestirim yöntemini içeren yeni çalışmalara temel oluşturacağı düşünülmektedir.

EKG, VYH ve kalpten alınan potansiyel veya aktivasyon zamanı bilgileri kullanılarak potansiyeli veya aktivasyon zamanı bilinmeyen noktaların bu

değerlerinin bulunmasında aradeğerleme (interpolasyon) teknikleri sıkça kullanılmaktadır [155;156]. Simülasyondan elde edilen aktivasyon zamanı ile bu verilerinden türetilen potansiyel verilerinin daha çok deneysel çalışmalarda kullanılmış aradeğerleme tekniklerinde kullanılması yapılabilecek çalışmalardan birisidir. Burada endokardiyal ve epikardiyal kateterlerin simülasyonu gerçekleştirilerek aradeğerlemede epikart, endokart veya 3-Boyutlu hesaplamaların yapılması üzerine çalışmalar gerçekleştirilebilir.

Vücut yüzeyinden alınan verilerin kullanılmasıyla kalp üzerindeki elektriksel aktivitesinin hesaplanması kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili bilgilerin almada önemlidir. Vücut yüzeyi verilerinden kalp verilerini elde etme süreci elektrokardiyografide ileri-geri problem yöntemiyle gerçekleştirilir [157;158]. Simülasyonların kullanılabileceği bir diğer çalışma hesaplanan aktivasyon zamanı değerlerinden elde edilecek potansiyel verilerinin ileri-geri problem çözümlerinde uygulanmasını içerir. Bu uygulamada geri problem çözümü kalbin sadece bir yüzeyi, endokart veya epikart, ile sınırlı kalabileceği gibi 3-Boyutlu çözümler de gerçekleştirilebilir.

Sonuç olarak sözü edilen bu çalışmalarda simülasyonlar, epikart, endokart, 3B geometriler üzerinden veya kateterlerden alınan verilerle kalbin haritalanması ve aritmi lokalizasyonunda istatistiksel kestirim, aradeğerleme, ileri-geri problem çözümleri gibi yöntemlerin tek başına veya hibrid olarak kullanılması amacıyla eğitim, test ve hesaplamada kullanılabilecek bir veri kümesi oluşturmada önemli bir yere sahip olacaklardır.

KAYNAKLAR LİSTESİ

- [1] Shimizu H., Ohnishi Y., Inoue T. and Yokoyama M., QT and JT Dispersion in Patients With Monomorphic or Polymorphic Ventricular Tachycardia/ Ventricular Fibrillation, *J Electrocard.*, vol. 34, s. 119–125, 2001.
- [2] Saumarez R. C., and Grace A., Paced ventricular electrogram fractionation and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy and other non-coronary heart diseases, *Cardiovasc. Res.*, vol. 47, s. 11–22, 2000.
- [3] Stellbrink C., Mischke K., Stegemann E., Killmann R., Minkenberg R., Lu X., Schutt, H. and Hanrath P., Spatial features in body surface potential maps of patients with ventricular tachyarrhythmias with or without coronary artery disease, *Int. J. Cardiol.*, vol. 70, s. 109–118, 1999.
- [4] Shepard R. K., Wood M. A., Dan D., Clemo H. F., Gilligan D.M. and Ellenbogen K. A., Induction of Ventricular Fibrillation by T Wave Shocks: Observations from Monophasic Action Potential Recordings *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, vol. 3, s. 335–340, 1999.
- [5] Moubarak J. B., Karasik P. E., Fletcher R. D. and Franz M. R., High Dispersion of Ventricular Repolarization After an Implantable Defibrillator Shock Predicts Induction of Ventricular Fibrillation As Well As Unsuccessful Defibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, s. 422–427, 2000.
- [6] Walcott G. P., Kay G. N., Plumb V. J., Smith W. M., Rogers J. M., Epstein A. E. and Ideker R. E., Endocardial Wave Front Organization During Ventricular Fibrillation in Humans, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, s. 109–115, 2002.
- [7] Nash M. P., Bradley C. P. and Paterson D. J., Imaging electrocardiographic dispersion of depolarization and repolarization during ischemia: simultaneous body surface and epicardial mapping, *Circulation*, vol. 107, s. 2257–2263, 2003.
- [8] Nanthakumar K., Walcott G. P., Melnick S., Rogers J. M., Kay M. W., Smith W. M., Ideker R. E. and Holman W., Epicardial organization of human ventricular fibrillation, *Heart Rhythm*, vol. 1, s. 14–23, 2004.
- [9] Markides V., Segal O. R., Todato F., and Peters N. S., Mapping, in *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*, Zipes D., and Jalife J., (Eds.), W. B: Saunders Co., s.858-865, 2004.
- [10] Samie F. H., Berenfeld O., Anumonwo J., Mironov S. F., Udassi S., Beaumont J., Taffet S., Pertsov A. M. and Jalife J., Rectification of the background potassium current: a determinant of rotor dynamics in ventricular fibrillation, *Circ. Res.*, vol. 89, s. 1216–1223, 2001.
- [11] Efimov I. R., Sidorov V. Y., Cheng Y. and Wollenzier B., Evidence of 3D scroll waves with ribbon-shaped filament as a mechanism of ventricular tachycardia

in the isolated rabbit heart, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol.10, s. 1452–1462, 1999.

- [12] Huang J., Rogers J. M., Killingsworth C. R., Walcott G. P., KenKnight B. H., Smith W. M. and Ideker R. E., Improvement of Defibrillation Efficiency and Quantification of Activation Patterns During Ventricular Fibrillation in a Canine Heart Failure Model, *Circulation*, vol. 103, s. 1473–1478, 2001.
- [13] Huang J., Skinner J. L., Rogers J. M., Smith W. M., Holman W. L. and Ideker R. E., The Effects of Acute and Chronic Amiodarone on Activation Patterns and Defibrillation Threshold During Ventricular Fibrillation in Dogs, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, s. 375–383, 2002.
- [14] Ten Tusscher K. H. W. J., Spiral Wave Dynamics and Ventricular Arrhythmias, Theoretical Biology and Bioinformatics at Utrecht University, PhD Thesis, Utrecht, Holland, 184p, 2004.
- [15] Hodgkin A. L. and Huxley A. F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, vol. 117, s. 500–544, 1952.
- [16] Noble D., A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibres action and pacemaker potential, *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 160, s. 317–352, 1962.
- [17] Beeler G. W. And Reuter H., Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 268, s. 177–210, 1977.
- [18] DiFrancesco D. and Noble D., A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, vol. B 307, s. 353–398, 1985.
- [19] Luo C., and Rudy Y., A Model of the Ventricular Cardiac Action Potential, Depolarization, Repolarization, and Their Interaction, *Circ. Res.*, vol. 68, s. 1501–1526, 1991.
- [20] Luo C. and Rudy Y., A Dynamic Model of the Cardiac Ventricular Action Potential I Simulations of Ionic Currents and Concentration Changes, *Circ. Res.*, vol. 74, s. 1071–1096, 1994.
- [21] Noble D., Varghese A., Kohl P. and Noble P., Improved guinea-pig ventricular cell model incorporating a diadic space, IKr and IKs, and length- and tension-dependent processes, *Can. J. Cardiol.*, vol.14, s. 123–134, 1998.
- [22] Winslow R. L., Rice J., Jafri S., Marban E. and O'Rourke B., Mechanisms of Altered Excitation-Contraction Coupling in Canine Tachycardia-Induced Heart Failure, II Model studies, *Circ. Res.*, vol. 84, s. 571–586, 1999.
- [23] FitzHugh R., Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations, *J. Gen. Physiol.*, vol. 43, s. 867–896, 1960.

- [24] FitzHugh R., Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys. J.*, vol. 1, s. 445–466, 1961.
- [25] Nagumo J. S., Arimoto S. and Yoshizawa S., An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc. IRE*, vol. 50, s. 2061–2071, 1962.
- [26] Kogan B. Y., Karplus W. J., Billett B. S., Pang A. T., Karagueuzian H. S. and Khan S. S., The Simplified FitzHugh Nagumo model with action potential duration restitution: effects on 2D wave propagation, *Physica D*, vol. 50, s. 327 – 340, 1991.
- [27] Aliev R. R., and Panfilov A. V., A simple two-variable model of cardiac excitation, *Chaos, Solutions and Fractals*, vol. 7, s. 293–301, 1996.
- [28] Streeter D. D., Gross morphology and fiber geometry of the heart, in *Handbook of Physiology*, vol. 1 :The Heart, Sec. 2: The Cardiovascular System, Berne R. M., Baltimore M. D., (eds), Williams & Wilkinson, s. 61-112, 1979.
- [29] Eldra Pearl Solomon, *Introduction to Human Anatomy and Physiology*, Philadelphia, s. 159-168, W.B. Saunders Company, 1992.
- [30] Callahan J. A., Key J. D., Foundations of cardiology. In *Cardiology Fundamentals and Practice*, 2nd edition, vol 1. Giuliani E. R., Fuster V., Gersh B. J., et al, (eds.), St Louis: Mosby –Year Book, s. 3-25,1991
- [31] O' Malley C. D., Saunders J.B., *Leonardo da Vinci on the Human Body*, New York: Greenwich House, s. 223,1982.
- [32] Ackermann D. M., Edwards W.D., Anatomic Basis for tomographic analysis of the pediatric heart at autopsy, *Perspect. Pediatr. Pathol.*, vol. 12, s. 44-68, 1988.
- [33] Fuster V., Alexander R. W., O'Rourke RA (eds.), *Hurst's The Heart* (Çeviri), Cilt 1, s. 19-60, AND yayıncılık, 2002.
- [34] Edwards W. D., Anatomic basis for tomographic analysis of the heart at autopsy, *Cardiol. Clin.*, vol. 2, s. 485-506, 1984.
- [35] Seward J., Transesophageal echocardiographic anatomy, In Freeman W., Seward J., Khandheria B., Tajik A. J., (eds.), *Transesophageal Echocardiography*, Boston: Little, Brown, s. 55-101, 1994.
- [36] Yılmaz B., Venous Catheter based mapping of epicardial ectopic activation using statistical estimation, Bioengineering Department of Utah University, PhD Thesis, 119p, Utah, 2004.
- [37] Roberts D., Hersh L., and Scher A., Influence of Cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog, *Circ. Res.*, vol. 44, s. 701-712, 1979.

- [38] Fozzard H. and Arndsof M., Cardiac Electrophysiology, in the Heart and Cardiovascular System, H. Fozzard, (Ed.), New York: Raven Pres, s: 1-30, 1986.
- [39] Berne R. and Levy M., Physiology, 4th ed., Mosby, 1998.
- [40] Gulrajani R., Bioelectricity and Biomagnetism, 1st ed., New York: Wiley & Sons, 1998.
- [41] Arisi G., Macchi E., Corradi C., Lux R., and Taccardi B., Epicardial excitation during ventricular pacing: Relative independence of breakthrough sites from excitation sequence in canine right ventricle, *Circ. Res.*, vol. 71, no.4, s. 840-849, 1992.
- [42] Taccardi B., Macchi E., Lux R., Ershler P., Spaggiari S., Baruffi S., and Vymeister Y., Effect of myocardial fiber direction on epicardial potentials, *Circ.*, vol. 90, s. 3076-3090, 1994.
- [43] Roberts D. and Scher A, Effect of tissue anisotropy on excitation potential fields in canine myocardium in situ, *Circ. Res.*, vol. 51, s. 342-351, 1982.
- [44] Taccardi B., Lux R., Ershler B., MacLeod R., Zabawa C., and Vymeister Y., Potential distributions and excitation time maps recorded with high spatial resolution from the entire ventricular surface of exposed dog hearts. In *IEEE Computers in Cardiology*, IEEE Pres, s.1-4, 1992.
- [45] Einthoven W. , G. Fahr, and A. De Waart, Über die Richtung und die manifeste Grosse der potentialschwonkingen in menschlichen herzen über den Eİngluss der Herzlage auf die form des Elektrokardograms, *Pflügerss Arch. Physiol.* , 150:275-315, 1913, English translation: *Am. Heart J.* 40:163-193, 1950.
- [46] Pehlivan F., Biyofizik, Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2. Baskı, s:177-191, 1997.
- [47] Taccardi B., Distribution of heart potentials on thoracic surface of normal human subjects, *Circ. Res.* , vol. 1, s. 341-351, 1963.
- [48] Berbari E. J., High-Resolution Electrocardiography, in *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*, Zipes D., and Jalife J., (Eds.), W. B: Saunders Co., s. 793-802, 2004.
- [49] Berbari E. J., Lazzara R., Samet P., Scherlang B. J., Noninvasive technique for detection of electrical activity during the PR segment, *Circulation*, vol. 48, s. 1005-1013, 1973.
- [50] Berbari E. J., Scherlang B. J., Hope R. R., Lazzara R., Recording from body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the ST segment, *Am. J. Cardiol.*, vol. 41, s. 697-702, 1978.

- [51] Simson M. B., Use of Signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction, *Circulation*, vol. 64, s. 235,1981.
- [52] Breithardt G., Schwarzmaier J., Boggrefe M, et al, Prognosis significance of late ventricular potentials after acute myocardial infarction, *Eur. Heart J.* , vol. 4, s. 487-495,1983.
- [53] Stafford P. J., Turner I., Vincent R., Quantitative analysis of signal averaged P waves in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation, *Am. J. Cardiol.* 68:751-755,1991.
- [54] Guidera S. A., Steinberg J. S., The signal averaged P wave duration: A rapid noninvasive marker of risk for atrial fibrillation, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 21, s. 1645-1651,1993.
- [55] Lander P., Gomis P., Goyal R., et al, Analysis of intra-QRS late potentials: Improved predictive value for arrhythmic events using the signal-averaged electrocardiogram, *Circulation*, vol. 95, s. 1386-1393, 1997.
- [56] Gomis P., Jones DL., Caminal P., et al, Analysis of abnormal signals within the QRS complex of the high-Resolution ECG, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, s. 681-695, 1997.
- [57] Hoekema R., Uijen G. J., Stilli D., et al, Lead system transformation of body surface map data, *J. Electrocardiol.*, vol. 31, s. 71-82, 1998.
- [58] Hoekema R., Uijen G. J., Van Oosterom A., On selecting a body surface mapping procedure, *J. Electocardiol.*, vol. 32, s. 93-101,1999.
- [59] Taccardi B., Punske B., Body Surface Potential Mapping, in *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*, Zipes D., and Jalife J., (Eds.), W. B: Saunders Co., s. 803-811, 2004.
- [60] Tilg B., Fischer G., Modre R., et al, Model-based imaging of cardiac electrical activation in humans, *IEEE Trans. Med. Imaging.*, vol. 21, s. 1031-1039, 2003.
- [61] Sippens Groenewegen A., Lesh M. D., Roithinger F. X., et al, Body surface mapping of counterclockwise and clockwise typical atrial flutter: A comparative analysis with endocardial activation sequence mapping, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, s.1276-1287, 2000.
- [62] De Ambroggi L., Aime E., Ceriotti C., et al, Mapping of ventricular repolarization potentials in patients with arrhythmyogenic right ventricular dysplasia: Principal component analysis of the ST-T waves, *Circulation*, vol. 96, s. 4314-4318, 1997.
- [63] Takada Y., Inden Y., Akahoshi M., et al, Changes in repolarization properties with long-term cardiac memory modify dispersion of repolarization in patients

with Wolf-Parkinson-White syndrome, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 13:324-330, 2002.

- [64] Medvegy M., Preda I., Savard P., et al, New body surface isopotential map evaluation method to detect minor potential losses in non-Q-wave myocardial infarction, *Circulation*, vol. 101, s. 1115-1121, 2000.
- [65] Lian J., Li G., Cheng J., et al, Body surface Laplacian mapping of atrial depolarization in healthy human subjects, *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 40, s. 650-659, 2002.
- [66] Pinter A., Molin F., Savard P, et al, Body surface mapping of retrograde P waves in the intact dog by simulation of accessory pathway re-entry. *Can. J. Cardiol.*, vol.16, s. 175-182, 2000.
- [67] Stroink G., Meeder R. J., Eliot P., et al, Arrhythmia vulnerability assessment using magnetic field maps and body surface potential maps, *Pacing. Clin. Electrophysiol*, vol. 22, s. 1718-1718, 1999
- [68] Meeder R. J., Stroink G., Ritcey S. P., et al, Low-frequency component of body surface potential maps identifies patients at risk for ventricular tachycardia, *Eur. Heart J.*, vol. 20, s. 1126-1134, 1999.
- [69] Van Dessel P. F., Van Hemel N. M., de Bakker J. M., et al., Relation between body surface mapping and endocardial spread of ventricular activation in postinfarction heart, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, s. 1232-1241, 2001.
- [70] Liebman J., The body surface potential map in congenital heart disease, in Schalij M. J., Janse M. J., van Oosterom A., et al (eds), *Eindhoven 2002 100 years of Electocardiography*. Leiden, The Eindhoven Foundation, s. 215-220, 2002.
- [71] Schreieck J., Ndrepepa G., Zrenner B., et al, Radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias using a three-dimensional real-time position management, and mapping system, *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, vol. 25, s. 1699-1707, 2002.
- [70] Gepstein L., Hayam G., Ben Haim S. A., A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart, In vitro and in vivo accuracy results, *Circulation*, vol. 95, s.1611-1622, 1997.
- [73] Stewenson W. G., Delecrataz E., Friedman P. L., Ellison K. E., Identification and ablation of macroreentrant ventricular tachycardia with the CARTO electroanatomical mapping system, *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, vol. 21, s. 1448-1556, 1998.
- [74] Marchlinski F. E., Callans D. J., Gottlieb C. D., Zado E., Linear ablation lesions for control unmappable ventricular tachycardia in patients with

ischemic and nonischemic cardiomyopathy, *Circulation*, vol. 101, s. 1288-1296, 2000.

- [75] Marchlinski F. E., Callans D. J., Gottlieb C. D., et al, Magnetic electroanatomical mapping for ablation of focal atrial tachycardias, *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, vol. 21, s. 1621-1635, 1998.
- [76] Sokoloski M. C., Pennington J. C. III, Wington G. J., Marchlinski F. E., Use of multisite electroanatomic mapping to facilitate ablation of intra-atrial reentry following the Mustard procedure, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 11, s. 927-930, 2000.
- [77] Kottkamp H., Hugl B., Krauss B., et al, Electromagnetic versus fluoroscopic mapping of the inferior isthmus for ablation of typical atrial flutter: A prospective randomized study, *Circulation*, vol. 102, s. 2082-2086, 2000.77
- [78] Khoury D. S., Taccardi B., Lux R. L., et al, Reconstruction of endocardial potentials and activation sequences from intracavitary probe measurements: Localization of pacing sites and effects of myocardial structure, *Circulation*, vol. 91, s. 845-863, 1995
- [79] Gornick C. C., Adler S. W., Pederson B., et al, Validation of a new noncontact catheter system for electro anatomic mapping of left ventricular endocardium, *Circulation*, vol. 99, s. 829-835, 1999.
- [80] Kadish A., Hauck J., Pederson B, et al, Mapping of atrial activation with a noncontact, multielectrode catheter in dogs, *Circulation*, vol. 99, s. 1906-1913, 1999.
- [81] Schilling R. J., Peters N. S., Davies D. W., Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter: Comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm, *Circulation*, vol. 98, s. 887-898, 1998.
- [82] Asirvatham S., Packer D., L., Validation of non-contact mapping to localize the site of simulated pulmonary vein ectopic foci [abstract], *Circulation*, 102:II-441, 2000.
- [83] Schilling R. J., Peters N. S., Davies D. W., Feasibility of a noncontact catheter for endocardial mapping of human ventricular tachycardia, *Circulation*, vol. 99, s. 2543-2552, 1999.
- [84] Betts T. R., Roberts P. R., Allen S. A., Morgan J. M., Radiofrequency ablation of idiopathic left ventricular tachycardia at the site of earliest activation as determined by noncontact mapping, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 11, s. 1094-1101, 2000.
- [85] Friedman P. A., Asirvatham S. J., Grice S., et al, Noncontact mapping to guide ablation of right ventricular outflow tract tachycardia., *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, s.1808-1812, 2002.

- [86] Hindricks G., Kottkamp H., Simultaneous noncontact mapping of left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation, *Circulation*, vol. 104, s. 297-303, 2001.
- [87] Schilling R. J., Kadish A. H., Peters N. S., et al, Endocardial mapping of atrial fibrillation in the human right atrium using a non-contact catheter, *Eur. Heart. J.*, vol 21, s. 550-564, 2000.
- [88] Schilling R. J., Peters N. S., Goldberger J., et al, Characterization of the anatomy and conduction velocities of the human right atrial flutter circuit determined by noncontact mapping, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, s. 385-393, 2001.
- [89] Sosa E., Scanavacca M., D'Avila A., Pilleggi F., A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 7, s. 531-536, 1996.
- [90] Sosa E., Scanavacca M., D'Avila A., et al, Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 9, s. 229-239, 1998.
- [91] de Paola A. A., Melo W. D., Tavora M. Z., Martinez E. E., Angiographic and electrophysiological substrates for ventricular tachycardia mapping through the coronary veins, *Heart*, vol. 79, s. 59-63, 1998.
- [92] Melo W. D., Prudencio L. A., Kusnir C. E., et al, Angiography of the coronary venous system. Use in clinical electrophysiology, *Arq. Bras. Cardiol.* vol. 70, s. 409-413, 1998.
- [93] Stellbrink C., Diem B., Schauerte P., et al, Transcoronary venous radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 8, s. 916-921, 1997.
- [94] Wong T., Chow A. W. C., Markides V., et al, Human ventricular tachycardia ablation guided by intra coronary artery guide-wire mapping [abstract], *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 25 (4 Pts II):524, 2002.
- [95] Sosa E., Scanavacca M., d'avilla A., et al, Nonsurgical thoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 35, s. 1442-1449, 2000.
- [96] Arruda M., Chandrasekaran K., and Reynolds D., Idiopathic epicardial outflow tract ventricular tachycardia: Implications for RF catheter ablation [abstract], *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 19, s. 611, 1996.
- [97] Sosa E., Scanavacca M., d'avilla A., et al, Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 22, s.128-130, 1999.

- [98] Derakhchan K, Li D., Courtemanche M, et al, Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: Application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, s. 548-555, 2001.
- [99] Van der Pol B. , and Van Der Mark J, The heart beat considered as a relaxation oscillator, and electrical model of the heart , *Phil. Mag.* , **6**, suppl., 763, 1928.
- [100] Clayton R. H., Computational models of normal and abnormal action potential propagation in cardiac tissue: linking experimental and clinical cardiology, *Physiol. Meas.*, vol 22, s. R15-R34, 2001.
- [101] Andrew J. Pullan, Leo K. Cheng, Martin L., Mathematically Modeling the Electrical Activity of the Heart: From Cell to Body Surface and Back , World Scientific Publishing, Singapore, 2005.
- [102] Sachse F. B., Computational Cardiology: Modeling of anatomy, electrophysiology and mechanics, Springer, Germany, 2004.
- [103] Barr R. C., Plonsey R., Bioelectricity: a quantitative approach, third edition, Springer, 2007
- [104] Keener J., Sneyd J., Mathematical physiology, Springer – Verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1998.
- [105] McAllister R. E., Noble D., Tsien R. W, Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibers, *J. Physiol.*, vol. 251, s. 1-59, 1975.
- [106] Yanagihara K., Noma A., Irisawa H., Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments, *Jpn. J. Physiol.*, vol 30, no 6, s. 841-857, 1980.
- [107] Bristow D. G., Clark J. W., A mathematical model of primary pacemaker cell in SA node of the heart, *Am. J. Physiol.*, vol 243, no 2, H207-18, 1982.
- [108] Bristow D. G., Clark J. W., A mathematical model of the vagally driven pacemaker, *Am. J. Physiol.*, vol 244, no 1, H150-61, 1983.
- [109] Noble D., Noble S. J., A model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations, *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 222, s. 295-304, 1984.
- [110] Hilgemann D. W., Noble D., Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: Reconstruction of basic cellular mechanisms, *Proc. R. Soc. Lond.*, vol. 230, s. 163-205, 1987.
- [111] Earm Y. E., Noble D., A model of single atrial cell: Relation between calcium current and calcium release, *Proc. R. Soc. Lond.*, vol. 240, s. 83-96, 1990.

- [113] Luo, C. , Rudy, Y. , A dynamic model of the ventricular cardiac action potential: II After depolarizations, triggered activity, and potentiation, *Circ. Res.*, vol. 74, s. 1097-1113, 1994.
- [114] Demir S. S., Clark J. W., Murphey R., Giles W. R., A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell, *Am. J. Physiol*, vol. 35, s. 832-852, 1994.
- [115] Dokos S., Celler B. G., and Lovell N. H., Vagal control of a sinoatrial rhythm: A mathematical model, *J. of Theor. Biol.*, vol. 182, s. 21-44, 1996.
- [115] Demir S. S., O'Rourke B., Tomaselli G. F., Marbán E., Winslow R. L., Action potential variation in canine ventricle: A modeling study, in *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 23, s. 221-224, 1996.
- [116] Lindblad D. S., Murphey C. R., Clark J. W., Giles W. R., A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell, *Am J. Physiol.*, vol. 271, s. 1666-96, 1996.
- [117] Courtemanche M., Ramirez R. J. and S. Nattel, Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: Insights from a mathematical model, *Am J. Physiol.*, vol. 275, s. H301-321, 1998.
- [118] Jafri M. S., Rice J. J., Winslow R. L., Cardiac Ca^{2+} dynamics: The roles of ryanodine receptor adaptation and sarcoplasmic reticulum load, *Biophysical J.*, vol. 74, s. 1149-1168, 1998.
- [119] Nygren A., Fiset C., Firek L., Clark J. W., Lindblad D. S., Clark R. B. and Giles W. R., Mathematical model of an adult human atrial cell, *Circ. Res.*, vol. 82, s. 63-81, 1998.
- [120] Priebe L., Beuckelmann D. J., Simulation study of cellular electric properties in heart failure, *Circ. Res.*, vol. 82, s. 1206-1223, 1998.
- [121] O'Rourke B., Kass D. A., Tomaselli G. F., Kaab S., Tunin R., and Marbán E., Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I experimental studies, *Circ. Res.*, vol. 84, s. 562-570, 1999.
- [122] Ramirez R. J., Nattel S, Courtemanche M., Mathematical analysis of a canine atrial action potentials: Rate, regional factors, and electrical remodeling, *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*, vol. 279, s. H1767-H1785, 2000.
- [123] Zhang H., Holden A.V., Kodama I., Honjo H., Lei M., Varghese T., and Boyett M. R., Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node, *Am. J. Physiol*, vol. 279, s. 397-421, 2000.
- [124] Bernus O., Wilders R., Zemlin W. C., Vershelde H., Panfilov A. V., A

computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells, *Am. J. Physiol.*, vol. 282, s. H2296-H2308, 2002.

- [125] Sachse F. B., Seemann G., Chaisaowong K., and Weiß D. L., Quantative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: assembly of electrophysiological and tension generation models, *J. Cardiovasc. Electrophsiol.*, vol. 14, s. S210-S218, 2003.
- [126] Seemann G., Sachse F. B., Weiß D. L., and Dössel O., Quantitative reconstruction of cardiac electromechanics in human myocardium: regional heterogeneity: *J. Cardiovasc. Electrophsiol*, vol. 14, s. S219-S228, 2003.
- [127] Ten Tusscher K. H. W. J., Noble D. , Noble P. J., Panfilov A.V, A model for human ventricular tissue, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 286, s. H1573 – H1589, 2004.
- [128] Li G.R., Feng J., Yue L., and Carrier M., Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, vol. 275, s. H369–H377, 1998.
- [129] Drouin E, Lande G, and Charpentier F. Amiodarone reduces transmural heterogeneity of repolarization in the human heart. *J Am Coll Cardiol.*, vol. 32, s. 1063–1067, 1998.
- [130] Wiener N., Rosenblueth A., The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle, *Arch. Del. Instit. De Cardiologia De Mexico*, vol. 16, s.205-265,1946.
- [131] Moe G. K., Rheinboldt W. C., Abildskov J. A., A computer model of atrial fibrillation, *Am. Heart J.*, vol. 67, s. 200-220, 1964.
- [132] Eifler W. J., and Plonsey R., A cellular model for the simulation of activation in the ventricular myocardium, *J. Electrocardiology.*, vol. 8, s. 117-128, 1975.
- [133] Killman R., Wach P., and Dienstl, Three-dimensional computer model of the entire human heart for simulation of reentry and tachycardia: Gap phenomenon and Wolff-Parkinson-White syndrome, *Basic Research in Cardiology*, vol.86, s. 485 -501, 1991.
- [134] Saxberg B. E. H., Cohen R. J., Cellular automata models of cardiac conduction, in *Theory of the heart*, Glass L., Hunter P., and McCulloch A., (eds), s. 437-476, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1991.
- [135] Wei D., Okazaki O., Harumi K., Harasawa E., Hosaka H., Comparative simulation of excitation and body surface electrocardiogram with isotropic and anisotropic computer heart models, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 42, s. 343-357, 1995.

- [136] Siregar P., Sinteff J. P., Julien N., Le Beux P., An interactive 3D anisotropic cellular automata model of the heart, *Computers and Biomedical Research*, vol. 31, s. 323-347, 1998.
- [137] Werner C. D., Sachse F. B., and Dössel O., Electrical excitation propagation in the human heart, *Int. J. Bioelectromagnetism*, vol 2, no 2, 2000.
- [138] Gharpure P. B., A cellular automaton model of electrical wave propagation in cardiac muscle, 124p, *Doktora Tezi*, Utah Üniversitesi, Salt Lake City, Utah, ABD, 1996.
- [139] Boyett M. R., Clough A., Dekanski J., Holden A. V., Modeling cardiac excitation and excitability, in *computational biology of the heart*, Panfilov A. V., and Holden A. V. (eds), 1-48, John Wiley & Sons, Chichester, 1997.
- [140] Rogers J. M, and McCulloch A. D. , A collocation–Galerkin Finite Element Model of Cardiac Action Potential Propagation., *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 8, s. 743 – 757, 1994.
- [141] Rogers J., Courtemanche M., and McCulloch A., Finite element methods for modeling impulse propagation in the heart, , in *computational biology of the heart*, Panfilov A. V., and Holden A. V. (eds), s. 217-234, John Wiley & Sons, Chichester, 1997.
- [142] Hooke N., Henriquez C. S., Lanzkron P., and Rose D., Linear algebraic transformations of the bidomain equations: Implications to numerical methods, *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 120, s. 127-145, 1992.
- [143] Maurer C., and Fitzpatrick J. C., A review of medical image registration, *Interact. Image-Guided Neurosurg.*, s. 17–44, 1993.
- [144] Maintz J. B. A., and Viergever M. A., A survey of medical image registration, *Med. Image Anal.*, vol. 2,no. 1,s. 1–36, 1998.
- [145] Van den Elsen P. A., Pol E. J. D., and Viergever M. A., Medical image matching—A review with classification, *IEEE Eng. Med. Biol.*, vol. 12, no. 2, s. 16–39, 1993.
- [146] Hill D. L. G., Batchelor P. G., Holden M. H., and Hawkes D. J., Medical image registration, *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 1, s. 1–45, 2001.
- [147] Hajnal J. V., Hill D. L. G., and Hawkes D. J., *Medical Image Registration*, Boca Raton, FL: CRC Press, 2001.
- [148] Nielson P. M. F., LeGrice I. J., Smail B. H., Hunter P. J., A Mathematical model of the geometry and fibrous the heart , *Am. J. Physiol.*, vol. 260, H1365 – 1378, 1991.

- [149] Panfilov A. V., Yazılı görüşme, Utrecht University, Department of Theoretical Biology, Utrecht, Holland, a.panfilov@uu.nl
- [150] Ershler P. R., Steadman B. W., Moore K. B., and Lux R. L., Systems for measuring and tracking electrophysiologic distributions: Current tools for clinical and experimental cardiac mapping, IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 17(1), s. 56–61, 1998.
- [151] Panfilov A. V. and Keener J. P., Re-entry in anatomical model of the heart, Chaos Solutions and Fractals, vol. 5, s. 681 – 689, 1995.
- [152] Besl P. J. and McKay N. D., A Method for Registration of 3-D shapes, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 14, no. 2, s. 239-256, 1992.
- [153] MATLAB R2006, Statistics toolbox, The MathWorks, Inc.
- [154] Yılmaz B., MacLeod R. S., Punske B. B., Brooks D. H., Venous Catheter Based mapping of Ectopic Epikardial Activation: Training Data Set Selection for Statistical Estimation,
- [155] Ni Q., MacLeod R. S., Lux R. L., ve Taccardi B., A Novel interpolation method for electrical fields in the heart during excitation, Ann. of Biomed. Eng., vol. 26, s. 597-607, 1998.
- [156] Blanchard S. M., Damiano R. J., Smith W. M., Ideker R. E., and Lowe J. E., Interpolating unipolar epicardial potentials from electrodes seperated by increasing distances, PACE, vol. 12, s. 1938-1955, 1989.
- [157] MacLeod R. S., Miller R., Gardner M., and Horáček B., Application of an electrocardiographic inverse solution to localize myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty, J. Cardiovasc. Electrophysiol., vol. 6, s. 2–18, 1995.
- [158] Gulrajani R. M., The Forward and Inverse Problems of Electrocardiography, IEEE Eng in Med & Biol Soc Magazine, s. 91, 1998.