

Kardiológiai bioelektromos képalkotás testfelszíni és epicardiális szinten

Kozmann György, Maros István, Tarjányi Zsolt, Tuboly Gergely, Fülöp Kornél
Pannon Egyetem

A Pannon Egyetemen folyó bioelektromos képalkotó rendszer kutatások egyik célja hatékony eljárások kidolgozása a hirtelen szívhalálra vezető aritmiák rizikójának becslésére. Jelen dolgozat röviden összefoglalja az újszerű rendszer létrehozásához szükséges mérés technikai kutatásokat, az aritmia-hajlam kimutatása szempontjából hasznosnak bizonyult paraméterek meghatározását, valamint az elektrokardiológiai inverz-feladat megoldásának egy új módszerét.

One of the essential aims of the bioelectrical imaging project currently under development at the University of Pannonia is to improve the risk assessment methods of the sudden cardiac death. Current paper at first briefly outlines the aspects of the fast and reproducible measuring technology development, subsequently the extraction of discriminative parameters of the risk assessment is discussed, finally a new approach of the inverse problem solution is outlined.

BEVEZETÉS

A világ sok országában, így Magyarországon is, a hirtelen szívhalál, amelynek háttérében veszélyes aritmia, kamrai fibrilláció áll, vezető halálok. A hirtelen szívhalál rizikójának kimutatására sok módszert kidolgoztak, de mégis, a vezető szakmai társaságok állásfoglalása szerint a probléma változatlanul megoldatlan [1]. A rizikó becslésére használt eljárások többsége EKG mérésen alapul, tekintettel arra, hogy az aritmia, alapvetően az elektromos működés zavar. Elgondolkodtató, hogy az évente sok tízezer áldozatot szedő probléma rizikójának felismerésére még ma is lényegében a klasszikus EKG alkalmazásával próbálkoznak, amely közismerten a szív elektromos működésének csak kis részét tudja mérni és értelmezni, miközben az ennél jóval nagyobb teljesítményre képes kardiológiai bioelektromos képalkotók már régen megjelentek a kutatólaboratóriumok világában [2]. Laboratóriumunkban, a TÁMOP 4.2.2-08/1/2008-0018 sz. (Élhetőbb környezet, egészségesebb ember, Bioinnováció és zöld technológiák kutatása című) projekt keretében az iménti ellentmondást oldani kívánjuk, és el szeretnénk jutni egy olyan szintre, ami nyilvánvalóvá teszi az ipar és a klinikai gyakorlat számára is, hogy a jelenlegi kedvezőtlen helyzeten miként lehet változtatni. Kutatásainknak lényegében három fő fejezete van, amelyek sikeres megoldása lényeges előrelépést jelenthetne a kardiológiai diagnosztikában. A három fő kutatási irány:

- Az új bioelektromos képalkotóhoz szükséges gyors és reprodukálható mérési technológia kidolgozása,

- az aritmia rizikó meghatározásához szükséges jelfeldolgozási és értelmezési metodika kidolgozása a testfelszíni potenciál-eloszlások alapján, és
- az elektrokardiológiai inverz-számítási feladat megoldási módszerének továbbfejlesztése.

Jelen dolgozat összefoglalja a fenti három irányban folyó kutatás pillanatnyi helyzetét.

MÉRÉSTECHNIKAI ÉS JELFELDOLGOZÁSI KUTATÁSOK

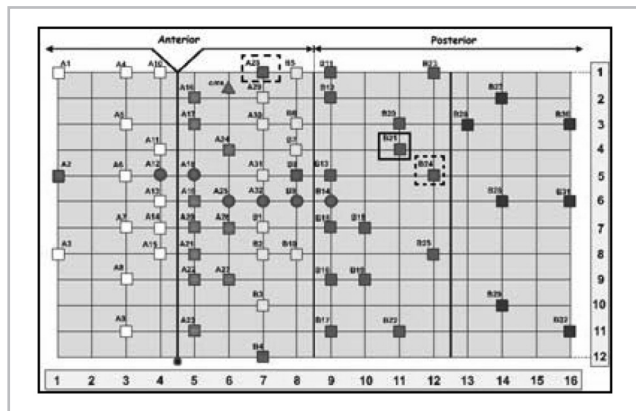
A testfelszíni potenciál-eloszlás mérésére a BioSemi Mark-8 adatgyűjtővel a testfelszín 64 pontjáról gyűjtünk unipoláris EKG jeleket. A mérési pontok elrendezése az ún. Amsterdami rendszert követi. Az elrendezés az 1. ábrán látható.

A jelenleg alkalmazott mérési protokoll szerint, a mérési pontok anatómiai kijelölése érdekében a páciens felsőtestére az asszisztens segédvonalakkal felvázolja az ábrán látható rácsot, hogy segítse az elektródák megközelítően pontos felhelyezését. Ez az eljárás meglehetősen időigényes és nem kellően reprodukálható, ezért a TÁMOP projekt keretében jelenleg az Innomed Zrt. közreműködésével fejlesztés folyik a mérési folyamat reprodukálhatóságának növelésére, valamint az egyedi elektróda felhelyezésből adódó lassúság leküzdésére, egy speciális mérőmellény kialakítás segítségével. A megvalósítás szárazelektródás (Ag/AgCl) verzió elkészítésére törekszik, ugyanis eddigi kísérleteink során nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a jel minőségében a géles elektródákhoz képest. Az elektródák vezetőkei oszloponként összegyűjthetők, és egy, illetve kettő kábelsodronnyal az erősítőhöz vezethetők. A mellények anyagának rugalmasnak kell lennie. Elképzelhető megoldás lehet egy többrétegű mellény is, amely rendelkezik egy merevebb külső vázzal, és egy belső, felfújható duplafalú béléssel. A belső bélés felfújásával az elektródák stabilan rögzülnének a test homorú felületeire is.

ESETSZÁM NÖVELÉSE A LENGYEL ÉS MAGYAR ADATBÁZISOK EGYESÍTÉSÉVEL

A bioelektromos képalkotó módszerek kutatásában a statisztikailag alátámasztott következtetések levonásához megfelelő mennyiségű validált mérési adatra van szükség. A regisztrátumok számának növelésére lehetséges módot kínálnak a nemzetközi kooperációban (Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Professor Roman Maniewski) beszerezhető potenciáltérképek. A lengyel és magyar elektróda-elrendezés mindössze egyetlen pontban tér el (1. ábra). Az adatbázisok egyesítése során két pont je-

lét elhagyjuk, a harmadik esetében pedig a Robert Lux és munkatársai által kidolgozott regressziós eljárással határozzuk meg a testfelszíni pontban mérhető jelet. A módszer részletei megtalálhatók a [3] közleményben.



1. ábra

A magyar (Amsterdami) és a lengyel elektróda kiosztás összehasonlítása. Az elektródák köré rajzolt szaggatott keret jelzi a lengyel elrendezésben található elektróda többletet, a folytonos keret pedig azt az elektróda pozíciót, amely a magyarhoz képest egy egységnyivel feljebb van.

KAMRAI HETEROGENITÁSI CSÚCSOK KELETKEZÉSÉNEK VIZSGÁLATA QRS ÉS QRST INTEGRÁLTÉRKÉPEK ALAPJÁN

Számos dolgozat szerint a veszélyes aritmiára való hajlam hátterében a szívizom depolarizációs szekvenciájának rendellenessége, és/vagy a szívizom elektromos heterogenitása áll. A heterogenitás létrejöhet strukturális elváltozások (pl. fibrózis, korábbi infarktusz stb.) következtében, de létrejöhet funkcionálisan is, ez esetben a heterogenitás mértéke és helye ütésről ütésre változik. Egyes dolgozatok szerint, a funkcionális heterogenitás szerepe a kamrai tachycardia ill. a kamrai fibrilláció létrejöttében fontosabb, mint a strukturális elváltozások szerepe [4,5].

A kamrai depolarizációs szekvencia, valamint a funkcionális heterogenitás kvantitatív noninvazív vizsgálata szempontjából különösen kedvező lehetőséget kínál a testfelszíni potenciáltérképezés, azaz a teljes torzó felületén létrejövő potenciál-eloszlást nagy felbontással vizsgáló eljárás. A számunkra különösen informatív kamrai depolarizációs szekvencia, valamint a repolarizáció heterogenitása a potenciáltérképekből az ún. QRS és QRST integráltérképek segítségével becsülhető. A módszerek biofizikai alapját a [6,7] dolgozatok tárgyalják. Jelenleg futó kutatásaink, biofizikailag jól értelmezhető lényegkiemelési eljárásokkal, elsősorban a funkcionális heterogenitási csúcsok kimutatásával és ezek létrejöttének értelmezésével foglalkoznak validált esettanulmányok alapján.

A vizsgálati személyek kiválasztása

Vizsgálataink során 14 egészséges férfi és nő betegről készítettünk testfelszíni potenciáltérkép rekordokat (6 férfi és 8 nő, 20-65 évesek, átlagos életkoruk 36 év). Az egész-

séges csoportban a konvencionális 12-elvezetésű EKG a normál tartományban volt, az anamnézisban nem szerepelt korábbi kardiovaszkuláris betegség. A 6 aritmiás beteg életkora 59-70 között volt, az átlagos életkor 63,5 év. A csoportban 4 férfi és 2 nő szerepelt, mindegyik implantált mesterséges defibrillátorral (ICD). A betegek anamnézisében szerepelt miokardiális infarktusz, újraélesztés, szupraventrikuláris tachycardia, vagy pozitív elektrofiziológiai teszt. Négy páciensnél az ejekciós frakció értéke $\leq 0,35$ volt, két esetben 0,48 ill. 0,69. Két betegnél a QRS szélesség értéke >120 ms volt. A mérések időtartama minden esetben 5 perc volt, nyugalmi fekvő testhelyzetben.

Adatfeldolgozási módszerek

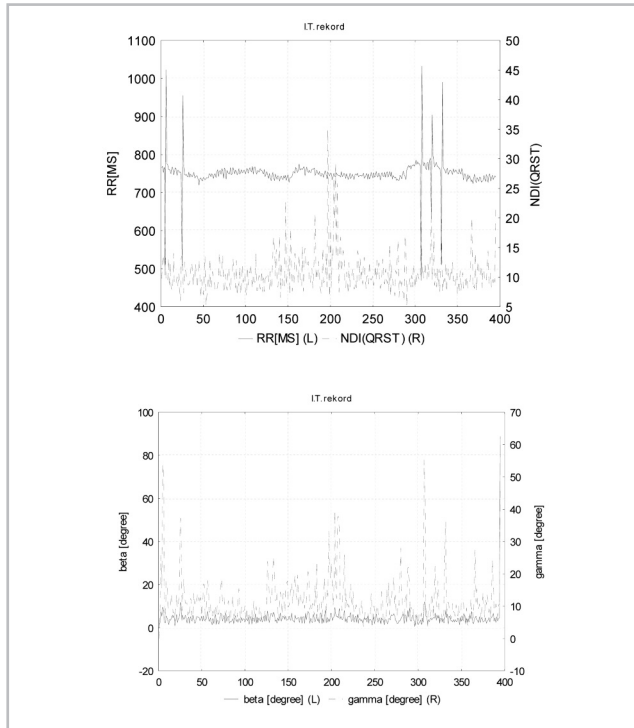
Az adatfeldolgozás az egyes szív ciklusok azonosításával kezdődött, meghatározásra kerültek az ún. fiducial, azaz bázis pontok, és megtörtént a QRS hullámformák klasszifikációja. A QRS intervallumon belül a Q_{on} , S_{end} és T_{end} pontok kijelölése manuálisan történt a bázis pontok fedésbehozásával egymásra szuperponált unipoláris EKG jelek alapján. Ezt követően megtörtént az alapvonal helyreállítása, majd az így processzált 64 jel alapján egy különleges interpolációs eljárással további 128 testfelszíni pontban megbecsültük az EKG jeleket. A mért és a becsült jelek összesen egy 192 elvezetésű szabályos elrendezésű rácson adták meg a potenciálok eloszlását. Az interpoláció részleteit a [3] dolgozat ismerteti.

A ciklusonkénti depolarizációs szekvencia és repolarizációs heterogenitás jellemzésére a korábban említett QRS és QRST integráltérképeket használtuk. A térképek tömör ábrázolásához felhasználtuk a Lux és munkatársai által bevezetett Karhunen-Loeve (KL) sajátvektorokat, ill. azok együtthatóit. A módszer lényege részletesen megtalálható [8] a dolgozatban.

A módszerünk szempontjából, tehát a heterogenitás változásainak kimutatása szempontjából, alapvető ciklusról-ciklusra történt változások jellemzésére felhasználtuk az ún. non-dipolaritási együtthatókat (NDI), az egymást követő QRS ill. QRST integráltérképek differencia-térképeit (ΔQRS és $\Delta QRST$), valamint a $\Delta\beta$ és $\Delta\gamma$ szögeket, amelyek a 12D KL térben mutatják az egymást követő ciklusok közötti szöveget, ami a változásokat jól érzékelteti. Segédparaméterként a fentiekkel párhuzamosan gyakran ábrázoltuk a ciklusok közötti RR távolságot [9].

Eredmények

A normál esetek csoportjában ciklusról-ciklusra haladva, a fentiekben számított paraméterek és térképek nagyfokú stabilitást mutattak. Az ICD-s betegek csoportjában a stabilitás mértéke jelentősen csökkent, az ábrázolt paraméterekben ugrásszerűen csúcsok jelentek meg, a ciklusonkénti depolarizációs szekvenciát bemutató QRS integráltérképeken, és elsősorban az ezek változását ábrázoló ΔQRS térképeken, valamint hasonlóképpen a QRST és elsősorban a $\Delta QRST$ integráltérképeken szignifikáns és karakterisztikus változások jelentek meg. A tömör paraméterek (ΔNDI , $\Delta\beta$ és $\Delta\gamma$) esetében azt lehetett azonosítani, hogy a hirtelen válto-



2. ábra

Példa az RR és NDI (felső ábra), valamint a β és γ paraméterek változására (alsó ábra). A felső ábrán az RR távolságban látható ugrások szupraventrikuláris extra ütésekhez tartoztak. Ebben az esetben jól látható, hogy a szupraventrikuláris extrák növelik az NDI értéket. A 200. ütés környékén látható NDI csúcsok a depolarizációs folyamatból indulnak ki, de nincsenek kapcsolatban korai ütésekkel.

zások mely szív ciklusban jelentek meg, ezek hogy viszonyultak a ciklusok közötti RR távolsághoz (2. ábra). A változások helyét és forrásszintű tulajdonságait magukon a célszerűen szinkódolású integráltérképeken, ill. ezek változásain lehet meghatározni.

Az eredmények értelmezése

A szívizom bioelektromos heterogenitásának kimutatása elsőrendűen fontos a hirtelen szívhalál rizikójának becslésekor. Az általunk bevezetett aritmia-hajlam vizsgáló módszer biofizikailag bizonyított jelentőségű eljárásokon alapul. Ismereteink szerint a TÁMOP projekt keretében kidolgozott eljárásunk az egyetlen módszer, amely képes az aritmia hajlam ingadozásának szív ciklusonkénti kimutatására.

- Eljárásunk előnye, hogy képes szív ciklusról-szív ciklusra haladva kvantitatívan jellemezni az aritmia-hajlamot jellemző heterogenitás mértékét.
- Méréseink meggyőzően bizonyítják, hogy a fokozott aritmia-hajlamot jelentő heterogenitási csúcsok a depolarizáció fázisában, a depolarizáció rendellenes folyamatának következtében indulnak, a repolarizáció folyamata a jelenséget felerősíti, láthatóbbá teszi.
- A korai szupraventrikuláris ütések is növelik az NDI-t, azaz növelik az aritmia-hajlamot.

A rendelkezésünkre álló klinikai mérési adatok alapján valószínűsíteni tudjuk az alábbi állításokat:

- Szinusz ritmus esetén az extrém heterogenitási csúcsok megjelenése gyakran visszavezethető a kamrai ingervezető rendszer Purkinje rost-szívízom kapcsolat időszakos megszakadására. Ezt állatkísérletek valószínűsítik az öregedő szív esetében [10].
- Szinusz ritmus esetén az egészséges populációhoz képest szignifikánsan megnövekvő repolarizáció variabilitás hátterében a myocardium celluláris szintű szabályozásainak megszűnése/meggyengülése tételezhető fel [11].

ÚJ MÓDSZER AZ EPICARDIÁLIS ELOSZLÁSOK BECSLÉSÉRE

Verbális megfogalmazásban az elektrokardiológiai inverz-feladat célja, hogy a testfelszínen mért potenciál értékekből következtessünk a szív felszíni potenciál eloszlásra. Ennek nagy jelentősége van az orvosi diagnosztika pontosságának fokozása szempontjából [12].

A kísérletileg igazolt és elfogadott elvek szerint elegendő a feladat diszkrétizált változatával foglalkozni. Feltehetjük, hogy adva van, illetve meghatározható egy T átmeneti mátrix, amely a két diszkrétizált potenciál tér kapcsolatát írja le a következőképpen:

$$\Phi_B = T\Phi_H \quad (1)$$

ahol Φ_B a testfelszínen, míg Φ_H a szív felszínen mért potenciálok tartalmazó vektor. Az előbbi dimenzióját m -mel, az utóbbit n -nel jelöljük. Tekintettel arra, hogy a gyakorlatban több szív felszíni pontban kívánjuk meghatározni a potenciálokat, mint amennyi mérési pontunk van a testfelszínen (vagyis $m < n$), ezért az (1) egyenletrendszernek, amennyiben megoldható, általában végtelen sok megoldása van. Ez a szabadságfok lehetővé teszi, hogy a megoldások sokaságából olyat válasszunk ki, amelyik bizonyos további szempontoknak minél jobban megfelel.

A széles körben elterjedt Tikhonov módszer a potenciálok amplitudóját igyekszik kontrollálni oly módon, hogy olyan megoldást keres, amely minimalizálja az

$$R(\gamma, \Phi_H) = \|\Phi_B - T\Phi_H\|^2 + \gamma\|\Phi_H\|^2 \quad (2)$$

függvényt. Ez az ún. nulladrendű Tikhonov regularizáció. Ez valójában nem garantálja, hogy a kapott megoldás az (1) egyenletrendszert pontosan kielégíti. A módszer gyenge pontja a γ paraméter, aminek aktuális értéke jelentősen befolyásolja a megoldást, ugyanakkor γ „helyes” értékének meghatározására nincs egyértelmű eljárás. Az is probléma, hogy γ -nak nincs semmilyen orvosi értelmezése, s ez tovább nehezíti a helyes választást.

MATEMATIKAI MODELL ÉS MEGOLDÁS

Az egyszerűbb jelölés érdekében a (1) alatti egyenletrendszert átírjuk

$$Ax = b \text{ illetve } \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j = b_i, \quad i = 1, \dots, m \quad (3)$$

alakra. Az $m < n$ miatt fellépő szabadsági fokot optimalitási elvek alapján fogjuk kihasználni a következő lineáris programozási (LP) feladat definiálásával:

$$\max z = \sum_{j=1}^n c_j x_j \quad (4)$$

feltéve, hogy,

$$\sum_{j=1}^n a_{ij} x_j = b_i, \quad i = 1, \dots, m \quad (5)$$

$$l_j \leq x_j \leq u_j, \quad j = 1, \dots, n \quad (6)$$

ahol c_j a j -edik szívfelszíni pont fontosságát kifejező együtt-ható, ami az *a priori* ismertekből becsülhető. A (4) alatti kifejezést célfüggvénynek nevezzük. Ez a modell a Tikhonov módszernél nagyobb rugalmasságot biztosít, és lehetővé teszi az előzetes tudás beépítését, illetve hasznosítását.

Optimalizálási technikát lehet alkalmazni akkor is, ha a feladatot a szokásos legkisebb négyzetek módszere alap-

ján közelítjük meg. Azonban itt is érdemes a hagyományos vonaltól eltérni és a (5) feltételeket az alábbi formában tekinteni:

$$\sum_{j=1}^n a_{ij} x_j + s_i - t_i = b_i, \quad i = 1, \dots, m \quad (7)$$

ahol s_i és t_i nemnegatív eltérési változók. (7) azt fejezi ki, hogy a mérési pontokban mindenképpen egyenlőséget érünk el, ha kell, akkor az újonnan bevezetett eltérési változók segítségével. Ez a modell még az előzőnél is rugalmasabb, hiszen az eltérési változók súlyozott „büntetése” a cél-függvényben lehetővé teszi a mérési pontok fontosságának, illetve pontosságának figyelembevételét.

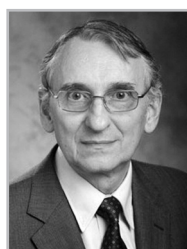
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kutatási támogatások: TÁMOP 4.2.2-08/1/2008-0018 sz. projekt. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásában valósul meg.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Goldberger JJ, et al: Scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death, *Circulation*. 2008 Sep 30; 118 (14):1497-1518.
- [2] Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P, Ryu K, Rudy Y.: Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia, *Nat Med*. 2004 Apr;10(4):422-8.
- [3] Lux RL, Smith CR, Wyatt RF, Abildskov JA: Limited lead selection for estimation of body surface potential maps in electrocardiography, *IEEE Trans Biomed Eng*. 1978 May;25(3):270-6.
- [4] Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev*. 2004 Apr; 84(2):431-88.
- [5] Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD: Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death, *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998 Sep; 9 (9):899-908.
- [6] Geselowitz DB: The ventricular gradient revisited: relation to the area under the action potential, *IEEE Trans Biomed Eng*. 1983 Jan; 30 (1): 76-7.
- [7] Cuppen JJ, van Oosterom A: Model studies with the inversely calculated isochrones of ventricular depolarization, *IEEE Trans Biomed Eng*. 1984 Oct; 31 (10): 652-9
- [8] Lux RL, Evans AK, Burgess MJ, Wyatt RF, Abildskov JA: Redundancy reduction for improved display and analysis of body surface potential maps. I. Spatial compression, *Circ Res*. 1981 Jul; 49 (1): 186-96.
- [9] Kozmann G, Haraszi K, Préda I: Beat-to-beat interplay of heart rate, ventricular depolarization, and repolarization, *J Electrocardiol*. 2010 Jan-Feb; 43 (1): 15-24
- [10] Rossi S, Baruffi S, Bertuzzi A, Miragoli M, Corradi D, Maestri R, Alinovi R, Mutti A, Musso E, Sgoifo A, Brisinda D, Fenici R, Macchi E: Ventricular activation is impaired in aged rat hearts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Dec; 295 (6): H2336-47
- [11] Hund TJ, Rudy Y: Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model, *Circulation*. 2004 Nov 16; 110 (20):3168-74.
- [12] Gulrajani RM: Bioelectricity and Biomagnetism, J Wiley & Sons, New York, 1998.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Maros István DSc, matematikus, egyetemi tanár, Pannon Egyetem Műszaki Informatikai Kar, Operációkutatási Laboratórium vezetője. Farkas Gyula és Kalmár László Díj nyertese. A SIAM és MPS nemzetközi tudományos társaságok tagja. Korábban a londoni Imperial College professzora. Kutatási

területe az operációkutatás, ezen belül elsősorban az optimalizálási algoritmusok elmélete és alkalmazása. Egy kutatási monográfia és mintegy 70 tudományos cikk szerzője, 12 optimalizáló rendszer főkonstruktor.

Kozmann György bemutatása lapunk VIII. évfolyamának Képalotó különszámában, **Tarjányi Zsolt** bemutatása pedig lapunk IX. évfolyamának 6. számában olvasható.