# *Kamrai szívizom-repolarizáció heterogenitás vizsgálat bioelektromos képalkotóval*

Prof. Dr. Kozmann György, Tuboly Gergely, Dr. Vassányi István,
Pannon Egyetem, Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központ
Dr. Szathmáry Vavrinec, CSc, Institute of Normal and Pathological Physiology,
Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia

**A szívizom sejtek akciós potenciál (AP) paramétereinek szívciklusonkénti szignifikáns változása, labilitása a veszélyes aritmiák és a hirtelen szívhalál szükséges, de nem elégséges feltétele. Ennek az állapotnak az észrevétele a korai rizikó felismerés szempontjából alapvető fontosságú. Celluláris szinten a labilitás hátterében a sejtek közötti elektromos csatolás megromlása áll. Kutatásaink során a veszélyes állapotot az egymást követő szívciklusokra számolt QRST integráltérképek formai fluktuációja alapján határoztuk meg, amelyet egyetlen skalár paraméterrel, az ún. nondipolaritási index (NDI) segítségével jellemeztünk. Numerikus szív- és testmodell segítségével igazoltuk, hogy a szívciklusonként véletlenszerűen előálló patológiás transzmurális akciós potenciál profilok jól felismerhetők akár a QRST integráltérképek, akár a heterogenitást tömören jellemző NDI statikus és dinamikusan változó komponensei segítségével.**

***The beat-to-beat significant spatio-temporal alteration of intramural myocardial action potential duration (APD) distribution is a necessary but not sufficient prerequisite of malignant arrhythmias or sudden cardiac death. The reliable recognition of this substrate is essential from the aspect of early risk evaluation. At cellular level APD lability is caused by the deterioration of cell-to-cell electrical coupling. In our study the recognition of the malignant heterogeneity distribution was based on the measurement of the body surface pattern fluctuation of QRST integral maps or preferably by the parameter of nondipolarity index (NDI). By the use of numerical heart and thorax model we could verify that pathological intramural APD profiles are efficiently recognisable by the static and dynamic components of NDI.***

## BEVEZETÉS

A Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központja intenzív K+F munkát végez a népegészségi szempontból fontos kórok megelőzése, valamint hatékonyabb felismerése érdekében. A tevékenység része a befolyásolható rizikótényezők felismerése, a személyre szabott megelőzés (az egészségmegőrzés) támogatása informatikai eszközökkel, valamint a korai betegség felismerés, az új méréstechnikai és informatikai eszközök birtokában. A kutatás igyekszik interfész szerepet betölteni az alapkutatási eredmények és a fejlődő mérés- és számítástechnikai lehetőségek között, elősegítve a direkt humán adottságokból adódó korlátokat meghaladó módszerek kidolgozását. Példa lehet az elmondottakra a Központban kidolgozott menüszintetizáló eljárás [1] vagy a sok elektródás bioelektromos képalkotó rendszerek létrehozása [2].

Jelen dolgozat az utóbbi módszercsaládból a veszélyes kamrai aritmiák szükséges (de nem elégséges) feltételei létrejöttének korai felismerésével foglalkozik, testfelszíni potenciáleloszlás mérése alapján. Tuboly és mtsi logikailag ehhez kapcsolódóan azt vizsgálják, hogy a testfelszíni potenciál-eloszlás mérésekből, a test- és szívgeometria ismeretében matematikai eszközök segítségével milyen sikerrel lehet becsülni az epicardiális potenciáleloszlást [3]. Amennyiben ez sikerül, nyilvánvalóan a testfelszíni adatok értékelésén alapuló módszer érzékenysége, térbeli felbontása növelhető. Jobb eredmény azért várható, mert a testfelszíni mérési adatokon kívül, ebben az esetben a testen belüli áramok terjedését befolyásoló geometriai és vezetőképességi adatokat is figyelembe vesszük.

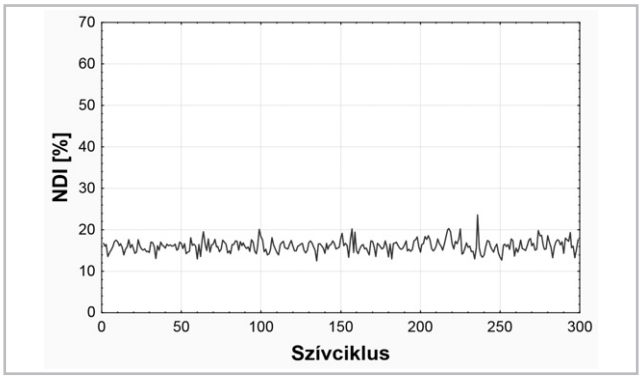
Számos kutatás igazolja, hogy a megnövekedett aritmia hajlam, bármilyen módon is jött létre, a szívizom sejtek közötti elektromos csatolás meggyengülésére vezethető vissza. Ennek a következtében alakul ki a szívizom repolarizációjának nagymérvű (statikus vagy dinamikus) heterogenitása [4]. Ezt a tényt elsősorban a kamrai tachycardia/fibrilláció (VT/VF) esetére igazolták, de újabban a pitvari fibrilláció (AF) hátterében is ezt a mechanizmust vélték felfedezni [5-8]. Amennyiben az elmondottak igazak, a mérnöki törekvésnek arra kell irányulnia, hogy minél érzékenyebben legyen kimutatható a repolarizáció heterogenitása, és kapcsolat legyen teremthető a heterogenitás és a szívizomsejtek közötti csatolás erősségére vonatkozóan. A dolgozat célja az ilyen irányú kutatások néhány eredményének bemutatása.

A sejttulajdonságok noninvazív vizsgálatában az elvi nehézséget az jelenti, hogy a testfelszínen végzett mérésekből nem lehet egyértelműen következtetni a források, azaz a szívizom sejtjeinek a viselkedésére, azaz az ún. elektrokardiográfiai inverz probléma nem oldható meg [9]. (Megjegyezzük, hogy hasonló problémák jelentkeznek az EEG alapú agyvizsgálatoknál is.) Az, hogy a szívizom repolarizáció heterogenitása milyen tulajdonságú jeleket okoz a testfelszínén, számítógépes modellezés segítségével vizsgálható.

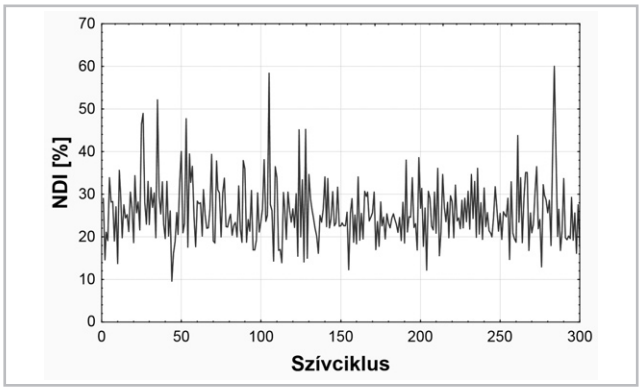
## TESTFELSZÍNI KÍSÉRLETI ADATOK

Geselowitz elméleti úton igazolta, hogy szoros kapcsolat áll fenn a kamrai repolarizáció heterogenitása és a testfelszíni potenciál adatokból számítható QRST integráltérképek kö-

zött [10]. A tömör leírás érdekében a potenciáleloszlások jellemzésére sikerrel alkalmazták az ún. Karhunen-Loève (KL) sorfejtést, ami azért volt hasznos, mert a sorfejtés együtthatói (KL együtthatók) alapján jelentős adatkompresszió (lényegkiemelés) érhető el [11]. A KL sorfejtés együtthatóit felhasználva, a QRST integrálok esetében sikerült egyetlen skalár számmal, az ún. nondipolaritási indexszel (NDI) jellemezni a heterogenitás mértékét. Az elmélet egyes részleteit az IME – Az egészségügyi vezetők szaklapja korábbi számában közöltük [12]. Az alábbiakban egy példával bemutatjuk, hogy egészséges egyének és a bizonyítottan kamrai fibrillációra hajlamos betegek között ránézésre is jelentős különbség látható az egymást követő ciklusokban mért NDI értékek között. A heterogenitás részleteit illetően természetesen magára a QRST integráltérképre kell hagyatkozni.




*a)*




*b)*

***1. ábra***

***A repolarizáció heterogenitás ingadozása az NDI-vel kifejezve 300 egymást követő szívciklusban, egészséges személy (a) és kamrai fibrillációra hajlamos beteg esetében (b)***

A kétféle eredmény mögötti intramurális heterogenitás eloszlás részleteit, pl. az NDI kiugró csúcsait, azok amplitúdóját, gyakoriságát kívánta az alábbiakban ismertetett modell kísérlet értelmezni.

Felhasznált sejtszintű kísérleti adatok

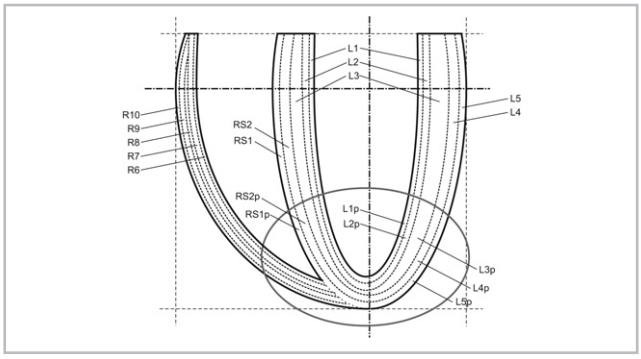
Az elektromosan csatolt és az izolált sejtek akciós potenciáljai (AP) időtartamának kísérleti vizsgálatát Zaniboni és mtsi végezték el [13]. Adataik szerint az izolált sejtek egymást követő AP időtartamai (az angol rövidítés alapján a továbbiakban: APD) független valószínűségi változóként viselkednek, fluktuációjuk normális eloszlást követ. Az ingadozás hátterében a membrán ionforgalmának (elsősorban az IKs késői kálium áram) statisztikus tulajdonságai állnak. Az elektromos csatolás létrehozásával (Zaniboni kísérleteiben a sejtek összekapcsolása ellenállásokkal), ill. a csatolás szorosságának növelésével (a csatoló ellenállás értékének csökkentésével) a véletlen fluktuáció ugyan megmarad, de amplitúdója (szórása) lényegesen lecsökken [13-15].

Glukhov egészséges és szívelégtelenségben elhunyt egyének szívének méréseiből kiderült, hogy a sejtek közötti elektromos csatolás gyengülése lényegesen megváltoztatja a szívizmon belüli APD eloszlás jellegét oly módon, hogy az egészséges szív ún. transzmurális gradiense (az endocardiális és az epicardiális rétegben mért AP hossz különbsége) lényegesen lecsökken [16]. A jelenség egyszerűsített ábráját a 2a. ábra mutatja. Az ábrán látottak kvalitatíve megfelelnek a Zaniboni és mtsai celluláris szintű kísérleteiben megfigyelt csatolásfüggő APD változásnak. Glukhov kísérleteiből az is tudható, hogy a csatolás megváltozása az ún. connexin 43 nevet viselő csatoló fehérje mennyiségének és a szívizomsejt membrán menti elrendezésének megváltozásával magyarázható. Fontos adalék, hogy a csatolás gyengülése egyebek mellett kihat az aktivációterjedés sebességére is.

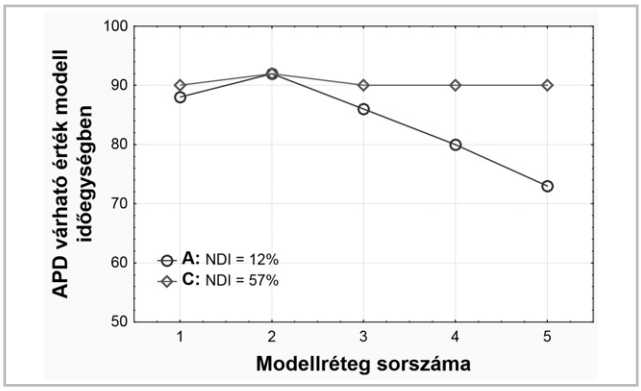
## MODELLEZÉSI MÓDSZER

A vizsgálatainkhoz használt egyszerűsített numerikus szívmodellt korábban Szathmáry és Osvald dolgozta ki [17]. A szívmodell geometriája ellipszoid felületekkel volt definiálva. Az aktiváció és a repolarizáció tulajdonságait a körülbelül 1 $mm^3$ nagyságú térfogati elemek eredő tulajdonságain keresztül lehet definiálni. A térfogati elemek az akciós potenciálok közelítő tulajdonságait megfelelően választott, trapéz alakú akciós potenciálokkal írják le. A szívizom teljes terjedelmét 5 rétegben külön-külön definiálható akciós potenciálok jellemzik fiziológiás esetben. Patológiás eset modellezésekor lehetőség van az akciós potenciál tulajdonságait résztartományonként definiálni. A modell alapvetően koncepcionális vizsgálatok céljára készült, de geometriája, valamint az egyes rétegek AP paraméterei úgy lettek megválasztva, hogy a szimulált EKG görbék emlékeztessenek a normális szívműködés során mért valós adatokra.

Az aritmiaveszélyes állapot konkrét modelljét a fiziológiás helyzetet közelítő modellből kiindulva, Glukhov humán intramurális APD mérései alapján szűkítettük le. Ennek során moduláltuk a szív apikális részén az akciós potenciálok hosszát, valamint második lépésben a terjedési sebességet is. Glukhov mérései a szívelégtelenségben szenvedő beteg APD eloszlására és a sejtmembránok connexin-43 eloszlására adtak adatot. A lecsökkent elektromos csatolás miatt előálló APD szórást minden rétegben Zaniboni és Lesh adatai alapján vettük figyelembe [13,14], és meghatároztuk az APD-k átlagértékét és szórását. A szórás ismerete nagyon fontos, hiszen az ebből származó ciklusonkénti APD változás a forrása a felszíni EKG adatokból számolt QRST integráloknak, valamint az ebből számolt NDI paraméternek.

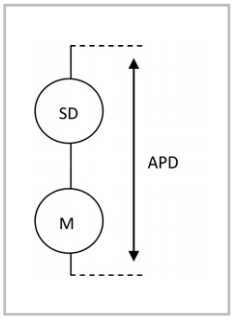



*a)*



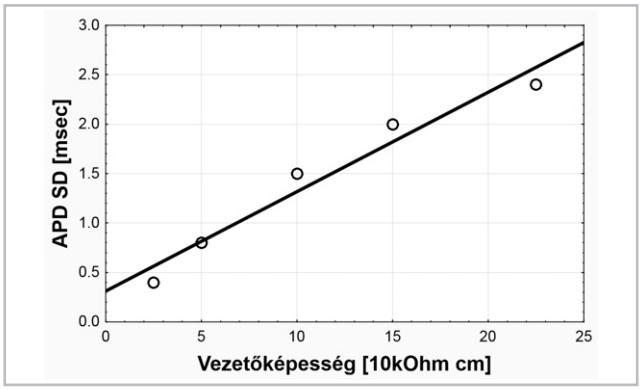

*b)*

***2. ábra***
***A bal és jobb szívkamra rétegzett struktúrájának sematikus ábrázolása. Az apexnél jelölt ellipszis mutatja azt a területet, ahol a szívizom patológiás megváltozását feltételeztük. (jelmagyarázat: az 'L' és a 'R' betűk a bal, ill. jobb kamrára utalnak, az 'RS' a szeptumra, a számozás a rétegek azonosítására szolgál). (b) Az egészséges egyén és a szívelégtelenségben szenvedő páciens APD profilja Glukhov adatai alapján egyszerűsítve [13].***



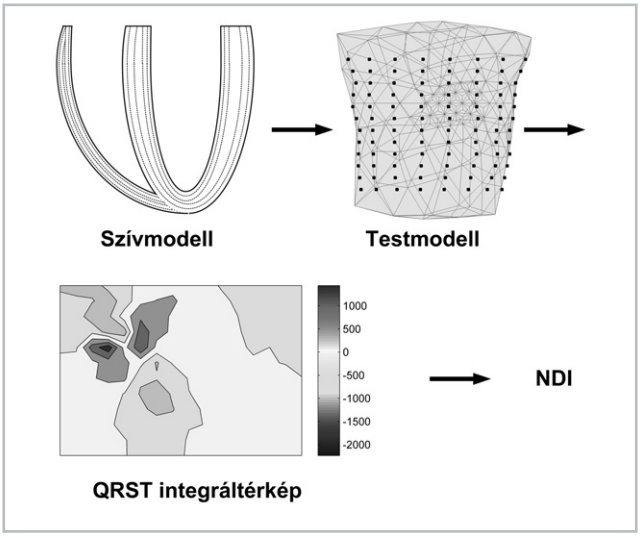

*a)*

***3. ábra***
***Koncentrált helyettesítőkép a szívmodell egyes rétegeire (1-5) vonatkozóan. M az APD várható értékét jelöli, SD pedig a szórását (a). A (b) ábra Lash eredményei alapján [11] egyszerűsítve mutatja az SD értékét az elektromos csatolás függvényében.***




*b)*

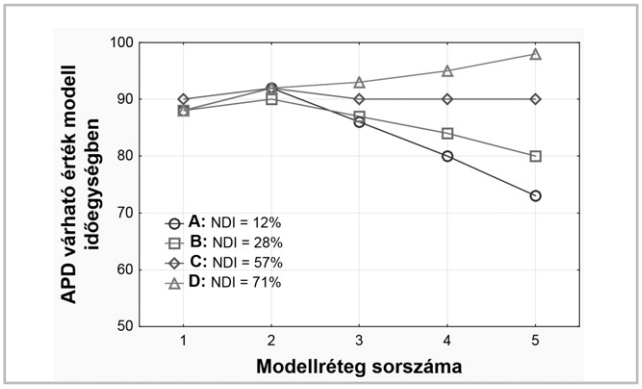
A modellben az aktivációs hullámok terjedését sejtautomata hálózat szimulálta, az elemi dipoláris források meghatározása a modellt alkotó elemi kockák potenciáljainak a különbségéből történt. A testfelszíni potenciáleloszlás számítására végső lépésként az elemi áramforrások 33 pontba koncentrált eredő dipólus vektorait használtuk. A testfelszíni potenciálértékek számításai a valós geometriát közelítő testmodell 192 pontjában történtek, amelyek elrendezése hasonló volt a mérőrendszer elektróda-elrendezéséhez.



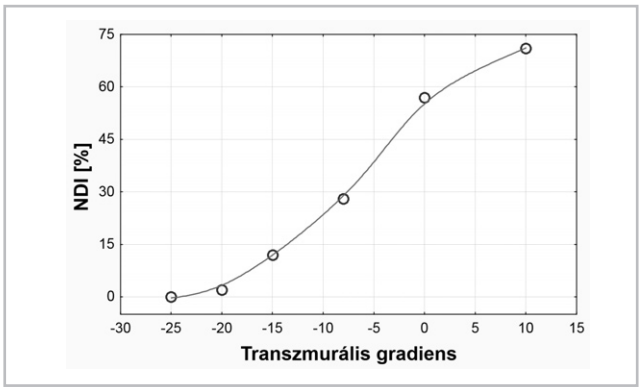

***4. ábra***
***A QRST integráltérképek és a hozzátartozó NDI számításának folyamata a szív- és testmodell felhasználásával.***

## EREDMÉNYEK

A modellel nyert eredményekre az 5. ábra mutat be példát. Az 5a. ábra a transzmurális APD eloszlás négy lehetséges realizációját mutatja (A, B, C, D). A 'B' jelű APD profil megfelel Glukhov mérései alapján a szívelégtelenségben szenvedő beteg APD profiljának [13]. Az ábrázolt esetben a transzmurális gradiens értéke 0. Az epikardiális és a szubepikardiális réteg APD-jének jelentős megnövekedése annak a következménye, hogy itt a rétegek közötti csatolás szignifikánsan lecsökkent, következésképpen ciklusról ciklusra haladva, az éppen realizálódó profil az átlagértéktől ('B' profil) jelentősen eltérhet, tehát akár egybeeshet a 'B' vagy 'D' profillal. Természetesen, ha a realizáció jelentősen eltér az átlagértéktől ('B' profil), akkor az ilyen ciklusok gyakorisága a normális eloszlás jellegéből következően kicsi. Amennyiben azonban egy ilyen ritka profil realizálódik, az 5b. ábra szerint az ehhez tartozó NDI akár 71% is lehet, vagy az ellenkező irányú profil deviáció esetében 28%, esetleg még kisebb. Amennyiben a 'B' karakterisztikát tekintjük egy már kóros irányú eltérésnek, akkor a ciklusonkénti véletlen APD profil ugyancsak a normális eloszlásnak megfelelő véletlenszerű ingadozások következtében az 'A' és 'C' karakterisztika között fog ingadozni. Az ilyenkor keletkező NDI értékek várhatólag a 12%-57% sávban fognak ingadozni, hasonlóan az 1b. ábrán bemutatott klinikai méréshez.




*a)*




*b)*
***5 ábra.***
***(a) Lehetséges transzmurális APD profilok egészséges személyeknél ('A' profil) és patológiás esetben amikor az epikardiális és szubepikardiális rétegben a rétegek közötti csatolás gyakorlatilag megszűnt ('B', 'C', 'D' profilok).***

Az ábrán bemutatott eredmények esetében az aktiváció terjedési sebességét fiziológiásnak tételeztük fel. Korábban utaltunk arra, hogy a sejtek közötti csatolás lazulása befolyásolja a terjedési sebességet is. Ezért a szimulációt megismételtük a lecsökkent sebességgel is. A konkrét mérési eredmény bemutatása nélkül utalunk arra, hogy természetszerűen a heterogenitási viszonyokra hat a sebességváltozás, de az eredmények meghatározó jellege megmaradt.

Fontos megemlíteni, hogy a szimulációs kísérletek a 2a. ábrának megfelelően, a szív apikális részén végrehajtott APD, ill. terjedési sebesség (conduction velocity, CV) modulációkra vonatkoznak. Hasonló regionális változtatásokat elvégeztünk a szív laterális és szeptális régiójában is, és megállapítottuk, hogy az ottani változtatások lényegesen nehezebben érzékelhetők a testfelszíni potenciáleloszlás, a QRST integrál alapján [18]. Ennek feltételezhetően az volt az oka, hogy ezen régiók szív- és testfelszín közötti átviteli tulajdonságai lényegesen kedvezőtlenebbek. Ennek a problémának az orvoslása feltételezhetően az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldásával lenne noninvazív eljárással kezelhető. Ennek tárgyalását illetően hivatkozunk Tuboly és mtsi dolgozatára [3].

## KÖVETKEZTETÉSEK

A kamrai heterogenitás szükséges, de nem elégséges feltétele a veszélyes kamrai aritmiák kialakulásának, valamint a hirtelen szívhalál bekövetkezésének. Tekintettel arra, hogy a rizikó elemzésének az eszközei ma még nem tekinthetők kellően jó hatékonyságúnak, új módszerek vizsgálata szakmailag indokolt [19]. A teljesség igénye nélkül egy ilyen eljárás néhány tulajdonságát foglalta össze a jelen tanulmány.

Tekintettel arra, hogy a bioelektromos képalkotók a noninvazív módon mérhető összes információ birtokában végzik az elemzést, jó eséllyel képesek a jelenlegi eljárások hatékonyságán javítani. A bemutatott elemzés alátámasztja, hogy az új eljárás az ún. QRST integrálokon (amelyeknek ilyen irányú alkalmassága elméletileg bizonyított), valamint a belőlük származtatott nondipolaritási indexeken keresztül képes a megnövekedett heterogenitásra következtetni. A bemutatott példákból kiindulva az eljárás alkalmas arra is, hogy ismételt mérések esetén, az idő függvényében kövesse az aritmiahajlam változását, és megalapozott indikációval szolgáljon a gyógyszeres vagy ICD-s (implantable cardioverter defibrillator-os) prevenció alkalmazására.

Kutatásaink mai állása szerint a jövőben lehetővé válhat a heterogenitás-változás/fluktuáció egyszerűbb módszerrel történő meghatározása is.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikkben közölt eredmények megjelenését a „Telemedicina fókuszú kutatások Orvosi, Matematikai és Informatikai tudományterületen" című, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 projekt támogatja. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg. A kutatást támogatta a Slovak Research and Development Agency PVV-0513-10 jelű programja is.

IRODALOMJEGYZÉK

[1] Gaál B, Vassányi I, Kozmann Gy: A novel artificial intelligence method for weekly dietary menu planning, Methods Inf Med, 2005, 44, 655-664.

[2] Kozmann Gy, Riz A, Tarjányi Zs: Kardiológiai bioelektromos képalkotó mintarendszer, IME-Az egészségügyi vezetők szaklapja, 2008, Képalkotó különszám, 16-21.

[3] Tuboly G, Kozmann Gy, Maros I: Az elektrokardiográfiai inverz probléma megoldásának numerikus korlátai (ebben a számban)

[4] Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, Physiol Rev, 2004, 84, 431-488.

[5] Censi F, Calcagnini G, Bartolini P, Ricci RP, Santini M: Quantification of not-dipolar components of atrial depolarization by principal component analysis of the P-wave, Ann Ist Super Sanita, 2012, 48, 125-131.
[6] Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, Mizukami K, Ono T, Tsutsui H: Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 303, H86-H95.
[7] Choi KJ, Kim J, Kim SH, Nam GB, Kim YH: Increased dispersion of atrial repolarization in Brugada syndrome, Europace, 2011, 13, 1619-1624.
[8] Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, Mahajan R, Kuklik P, Zhang Y, Brooks AG, Nelson AJ, Worthley SG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Wittert GA, Sanders P: Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation, Heart Rhythm, 2013, 10, 90-100.
[9] Gulrajani RM: Bioelectricity and Biomagnetism, J Wiley & Sons, New York, 1998.
[10] Geselowitz DB: The ventricular gradient revisited: relation to the area under the action potential, IEEE Trans Biomed Eng, 1983, 76-77.
[11] 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, Circulation, 1981, 49, 186-196.
[12] Kozmann Gy, Tarjányi Zs: Bioelektromos képalkotó a hirtelen szívhalál rizikóelemzésében, IME-Az egészségügyi vezetők szaklapja, 2009, Képalkotó különszám, 9-12.
[13] Zaniboni M, Pollard AE, Yang L, Spitzer KW: Beat-to-beat repolarization variability in ventricular myocytes and its suppression by electrical coupling, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278, H677-H687.
[14] Lesh MD, Pring M, Spear JF: Cellular uncoupling can unmask dispersion of action potential duration in ventricular myocardium. A computer modeling study, Circ Res, 1989, 65, 1426-1440.
[15] Pueyo E, Corrias A, Virág L, Jost N, Szél T, Varró A, Szentandrássy N, Nánási PP, Burrage K, Rodríguez B: A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis, Biophys J, 2011, 101, 2892-2902.
[16] Glukhov AV, Fedorov VV, Lou Q, Ravikumar VK, Kalish PW, Schuessler RB, Moazami N, Efimov IR: Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle, Circ Res, 2010, 106, 981-991.
[17] Szathmáry V, Osvald R: An interactive computer model of propagated activation with analytically defined geometry of ventricles, Comput Biomed Res, 1994, 27, 27-38.
[18] Kozmann Gy, Tuboly G, Tarjányi Zs, Szathmáry V, Švehlíková J, Tyšler M: Model interpretation of body surface potential QRST integral map variability in arrhythmia patients, Biomedical Signal Processing and Control, 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2013.06.016
[19] Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS és mtsi: Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death: A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention, Circulation, 2008, 52, 1179-1199.

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA

**Prof. Dr. Kozmann György** egyetemi tanár, professor emeritus. A Pannon Egyetem MIK Egészségügyi Informatikai Kutató-fejlesztő Központ vezető-je. Okleveles villamosmérnök (BME, 1964), C.Sc. (1981), az MTA doktora (2001). 1964 óta a KFKI munkatársa. 1998-tól a Veszprémi Egyetem főállású oktatója. Jelenleg részmunkaidőben az MTA Műszaki Fizikai Anyagtudományi Kutatóintézetének professor emeritusa. A Pannon Egyetem Informatikai Tudományok Doktori Iskolájának alapító tagja, az MTA Automatizálási és Számítástechnikai Bizottság és az MTA Informatikai Bizottság tagja, az International Society of Electrocardiology (ISE) és az International Medical Informatics Association (IMIA) vezetőségi tagja, az NJSzT Orvosbiológiai Szakosztályának korábbi elnöke, az IME – Az egészségügyi vezetők szaklapja főszerkesztője. Szakmai érdeklődési területei: egészségügyi információs rendszerek, bioelektromos jelenségek mérése és értelmezése, távdiagnosztika.

RNDr. **Szathmáry Vavrinec,** CSc., 1963-ban végzett a Pozsonyi Komé-nius Egyetem Természettudományi Karán, fizika – matematika szakon. Munkahelye először Szlovák Tudományos Akadémia Méréstudományi Intézetében, majd a Normális és Patológiás Fiziológia Intézeben volt, ahol mint tudományos segédmunkatárs, később tudományos munkatárs dolgozott. Kutatási témája a szív elektromos terének tanulmányozása, diagnosztikai értékelése, valamint számítógépes modellezése. Tudományos eredményeit hazai és külföldi szaklapokban publikálta. Intézetében mint igazgatóhelyettes, és mint a Humán Kardiológiai Osztály vezetője is dolgozott.

**Tuboly Gergely** bemutatása lapunk XII. évfolyamának képalkotó diagnosztikai különszámában, **Dr. Vassányi István** bemutatása pedig lapunk XI. évfolyamának 4. számában olvasható.