

Bioelektromos képalkotó bázisú kamrai szívizom heterogenitás becslés modellezéses vizsgálata

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

A dolgozat numerikus szív- és testmodell segítségével a szívizom ütésről ütésre tapasztalható repolarizációs diszperziójának (RD) változását vizsgálta, a kamrai akciós potenciál hossza (APD) kifejezve. A modellben alkalmazott APD tulajdonságokat a normál és szívelégtelenség esetében végzett optikai APD eloszlás vizsgálatok szolgáltatták. Az RD változás következményeit testfelszíni potenciáltérképek QRST integráljával, valamint az ezekből számolt nondipolaritási indexszel (NDI) jellemeztük. A tanulmány második része a QRST integráltérkép, illetve az NDI paraméter meghatározásának zajérzékenységét vizsgálta, ismert nagyságú Gauss-zaj hozzáadásával. Megállapítottuk, hogy az ütésenkénti QRST integrál, valamint NDI változások mértékét leginkább a transzmurális gradiens (TG) határozta meg. A TG csökkenő abszolút értéke növelte a ciklusonként mérhető NDI átlagértékét, illetve az időben véletlen eloszlású NDI csúcsok amplitúdóját. Az NDI fluktuáció mértékét a vizsgált további komponensek (vezetési sebesség, intramurális APD zaj) csak másodlagosan befolyásolták.

In this study, by the use of numerical heart and thorax models, the beat-to-beat repolarization dispersion (RD) properties were analyzed as a function of ventricular action potential duration (APD) changes. In the heart model the APD constraints were taken from coronary-perfused left ventricular wedge preparations of normal and failing hearts. Consequences of RD were quantitatively characterized by the analysis of computer simulated body surface QRST integral maps and by their non-dipolarity indices (NDIs). The noise sensitivity of surface characterization by QRST integral maps and NDIs was tested by the effect of superimposed additive white Gaussian noise on the QRST integral maps. Noise-free modelling experiments revealed that beat-to-beat transmural APD variability is primarily responsible for high NDI values observed in failing heart patients prone to malignant ventricular arrhythmia. Decreasing absolute value of transmural gradient (TG) (due to gap-junction resistance elevation) results in increased mean NDI value and also in increased incidence of extremely high amplitude NDI spikes. These are the beat level indicators of extremely elevated RD.

BEVEZETÉS

Jelen dolgozat a veszélyes kamrai aritmiák szükséges feltételei létrejöttének, erősödésének felismerésével foglalkozik, testfelszíni potenciáeloszlás, pontosabban az ebből számolt QRST integrál meghatározása alapján.

Számos kutatás igazolja, hogy a megnövekedett aritmia hajlam, bármilyen patológiás elváltozás következtében jött létre, a szívizomsejtek közötti elektromos csatolás meggyengülésére vezethető vissza. Amennyiben a feltételezés igaz, a mérnöki törekvésnek arra kell irányulnia, hogy minél érzékenyebben legyen kimutatható a repolarizáció megnövekedett heterogenitása, és kapcsolat legyen teremthető a heterogenitás mértékére és a szívizomsejtek közötti elektromos csatolás erősségére vonatkozóan. A dolgozat célja az ilyen irányú modellezéses kutatások néhány újabb eredményének bemutatása.

A sejt tulajdonságok noninvazív vizsgálatában az elvi nehézséget az jelenti, hogy a testfelszínen végzett mérésekből – az elméleti villamosságban fontos szerepet játszó Green-tétel érvényesülése következtében – nem lehet következtetni a szívizomsejtek viselkedésére (inverz probléma). A fordított eset viszont lehetséges, azaz meghatározható, hogy a szívizom repolarizáció feltételezett heterogenitása milyen mérhető változásokat okoz a testfelszínen (forward probléma). Ennek vizsgálata számítógépes modellezés segítségével valósítható meg. Munkánk során elsősorban Glukhov és Zaniboni kísérleti eredményeire támaszkodva próbáltuk meg a felszínen mérhető EKG jelek változásai alapján értelmezni a szívizmon belül történő bioelektromos eseményeket [1, 2].

ELMÉLETI HÁTTÉR

A malignus aritmiák létrejöttének elméletével foglalkozó irodalom bizonyította, hogy bekövetkezésük szükséges feltétele a repolarizáció heterogenitásának kóros megváltozása. Az aritmia kialakulásának további feltétele egy „trigger esemény” bekövetkezése a megfelelő helyen és időben. Az előbbi feltételnél maradva, a repolarizáció heterogenitása alatt a myocardium szomszédos sejtjeinek jelentősen eltérő akciós potenciál integrálja értendő (amit az orvosi irodalom inkább az akciós potenciálok hosszával – APD – jellemez). Matematikailag a heterogenitás jellemzésre valamely pontban, az APD gradiensét értjük, ez a fogalom azt jellemzi, hogy a kiszemelt pont szomszédságában az említett akciós

potenciál alatti terület (hossz) milyen mértékben tér el. A gradiens egy vektor, amely nem csupán az akciós potenciál alatti terület különbözőségét jellemzi, hanem azt is, hogy a jelentős változás a kiszemelt szívizompontról milyen irányban van. A testfelszín P pontjára számított QRST integrál megfelel a $\Delta\mu(\mathbf{r})$ gradiens térfogati integráljának és a dV_s térfogati elemeknek megfelelő $\mathbf{z}(\mathbf{P}, \mathbf{r})$ lead vektorokkal súlyozott szorzatával, ahol $\mu(\mathbf{r})$ az akciós potenciál alatti területet jelöli ((1) egyenlet). Biológiai, élettani kísérletek eredménye szerint, aritmogén állapotban a szívizom más és más pontjában a gradiens vektorok nagysága és irányítottága különböző, sőt szívciklusonként változó. Első közelítésben tehát mondható, hogy a kóros állapot felismerése sikeres lehet, ha szívciklusonként jellemezni tudjuk a „gradiens vektorfelhő” tér- és időbeli változékonyságát, az egymást követő szívciklusokban. Ahhoz, hogy a ciklusonként változó „gradiens vektorfelhő” természetét követni tudjuk, legalább egy igen/nem (kóros/nem kóros, veszélyeztetett/nem veszélyeztetett) döntés szintje érdekében, nyilvánvalóan nem elég a testfelszín egyetlen pontjában mérni a potenciált. Ezzel szemben az EKG mérést sok pontban el kell végezni, így jutunk el az elektrokardiológia bioelektromos képalkotó eljárásáig, amit „surface potential mapping” néven is említene. Az elmondottakból kitűnik, hogy a „gradiens felhő” jellemzéséhez a testfelszíni EKG potenciálok QRST tartományra vonatkozó integráljának megismerése szükséges [3]. Összefoglalva elmondható, hogy a QRST integráltérképek ütésről ütésre történő kiértékelése megfelelő, noninvazív eszköznek bizonyulhat a repolarizációs diszperzió tér- és időbeli tulajdonságainak vizsgálatára.

$$\int_{QRST} \varphi(\mathbf{P}, t) dt = -k \int \int \int \mathbf{z}(\mathbf{P}, \mathbf{r}) \nabla \mu(\mathbf{r}) dV_s \quad (1)$$

ahol:

$\nabla\mu$: az akciós potenciál alatti terület gradiense az $\mathbf{r}$ pontban
 $\mathbf{z}(\mathbf{P}, \mathbf{r})$: a szívizom $\mathbf{r}$ koordinátájú pontja és a testfelszín P pontja közötti transzfer mennyiség
 k : konstans.

Az egészséges szívben ismert módon a transzmurális réteg gradiensei megközelítőleg normális irányúak, azaz a szívfelszínre majdhogynem merőlegesek. Ezek eredménye, hogy a QRST integrál testfelszíni eloszlása meglehetősen sima, amit matematikailag a Karhunen-Loève sorfejtés (KL) c_i együtthatóiból számolt ún. nondipolaritási indexszel (NDI) szokás kifejezni ((2) egyenlet) [4]. Klinikai vizsgálatok alapján az egészséges egyének NDI értéke százalékban kifejezve $\leq 20\%$ [5].

$$NDI_{QRST} = \frac{\sum_{i=1}^{12} c_i^2}{\sum_{i=1}^{12} c_i^2 + P_D + P_{ND}} = \frac{P_{ND}}{P_D + P_{ND}} \cdot 100\% \quad (2)$$

ahol:

NDI_{QRST} : a QRST integráltérkép nondipolaritási együtthatója, százalékban kifejezve

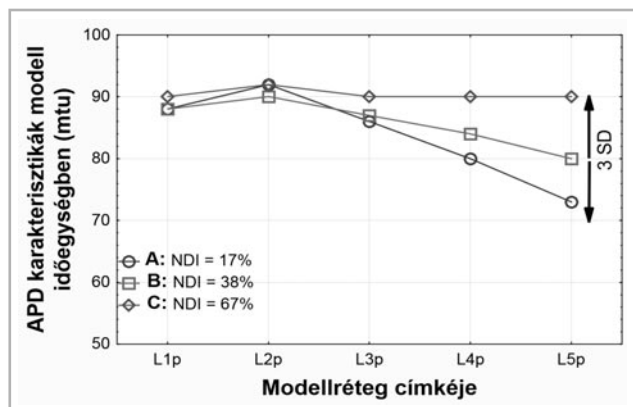
P_D : a QRST integráltérkép „dipoláris” KL komponenseinek (i : 1-3) jelteljesítménye

P_{ND} : a QRST integráltérkép „nondipoláris” KL komponenseinek (i : 4-12) jelteljesítménye [4].

A QRST INTEGRÁLOK ÉS AZ NDI-K VÁLTOZÁSAI EGÉSZSÉGES ÉS PATOLÓGIÁS KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

Az 1. ábra mutatja a szívizom belüli akciós potenciál eloszlási profilok közelítését egészséges személy ('A') és szívelégtelenség esetén ('C'), valamint egy közbülső, már kóros állapotban ('B').

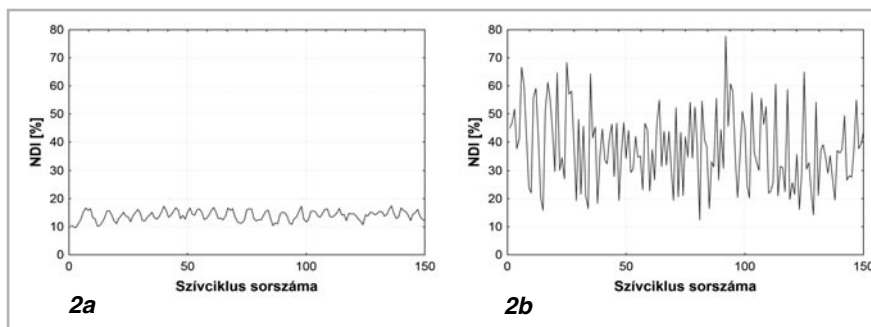
A vizsgálatához használt numerikus szív- és testmodell felépítését az IME XIII. évf. 3. számában tárgyaltuk részletesebben, utalva Szathmáry és Oswald numerikus szívmodelljére [6], Tyšler inhomogén torzó modelljére [7], Glukhov és mtsai, valamint Zaniboni és mtsai celluláris, illetve szerv szintű kísérleteire [1, 2]. Zaniboni igazolta, hogy a sejtek közötti elektromos csatolás meggyengülése az APD időtartamának megváltozását okozza, valamint megnövekszik az APD véletlen ingadozása. Ez a két változás makroszkópiusan (a szívizom transzmurális APD szintjén) magyarázhatja az 1. ábra 'B' és 'C' profiljának kialakulását illetve véletlenszerű változásait.



1. ábra

A modellkísérletek három transzmurális APD karakterisztikája. Az 'A' karakterisztika feleltethető meg az egészséges egyének esetének, a 'B' karakterisztika kóros, amelynek nagy véletlenszerű kilengéseit a 'B' karakterisztika végére rajzolt felfele, ill. lefele mutató nyíl érzékelteti, végül a 'C' karakterisztika Glukhov adatai alapján egy szívelégtelenségben szenvedő beteg esetét mutatja. A bemutatott példán a 'B' egy megnövekedett aritmia veszélyeztetettségű páciensre utal, akinek a ciklusonként történő véletlenszerű karakterisztika változásai időnként elérik az 'A' és a 'C' karakterisztikát.

Az 1. ábrának megfeleltethető klinikai mérésre mutat be példát a 2. ábra. A 2a. ábra egy egészséges egyén esetét mutatja be 150 szívciklus NDI értékeinek példáján (NDI átlag: 16%). Látható, hogy az NDI ingadozás kismértékű, és kimutathatóan a légzési mozgással van kapcsolatban. A 2b. ábra a modellkísérlet 'B' karakterisztikájával hozható kapcsolatba. Az NDI átlagos értéke ezúttal 38%, és a véletlen fluktuáció esetenként eléri a modell kísérletben jóslott 70%-os értéket. Nagyobb kilengések is elképzelhetők, csak ritkábban.



2. ábra

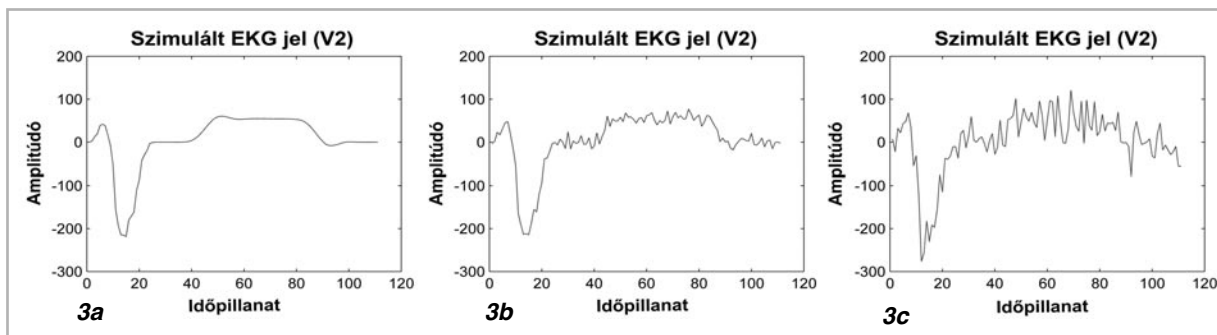
Két valós klinikai mérés egy-egy 150 ciklus hosszúságú NDI szakasza, amely megfeleltethető, az 1. ábra 'A' és 'B' transzmurális gradiens karakterisztikájához tartozó esetnek.

A QRST INTEGRÁLSZÁMÍTÁSON ALAPULÓ MÓDSZEREK EGY ELŐNYÖS TULAJDONSÁGA

A modellezési esetek alapvetően a zajmentes körülményeket jellemzik, de a valós alkalmazás esetén mérési zaj és biológiai zajok is jelen vannak. Az alábbiakban egy modell becslés eredményével szemléltetjük a QRST integrálon, valamint az NDI számításán alapuló heterogenitás becslés hibáit. Ennek érdekében a testfelszíni számított jelekre vé-

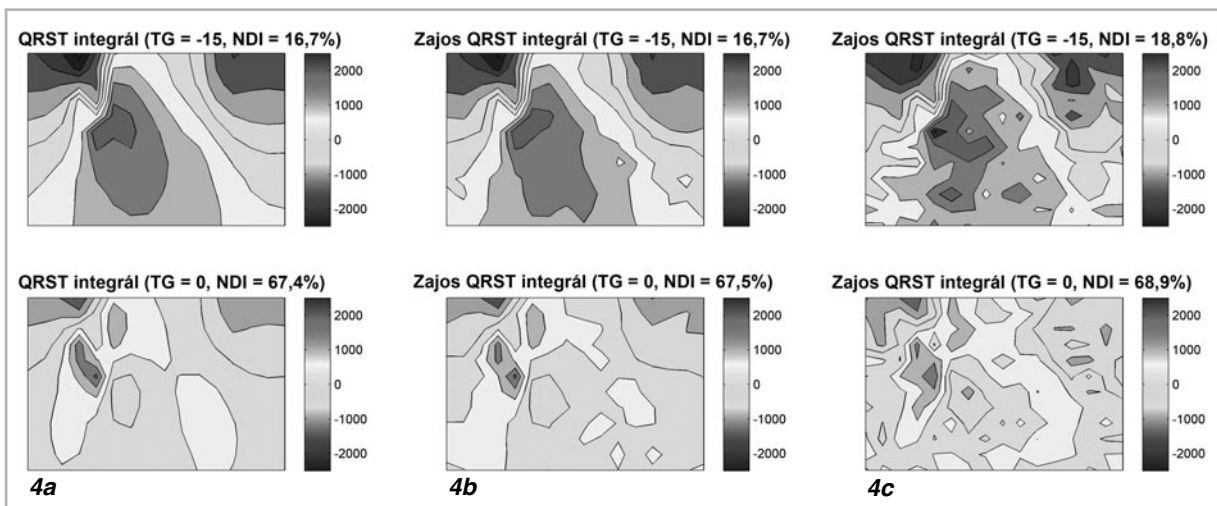
letlen Gauss-zajt (fehér zajt) superponáltunk, és vizsgáltuk ennek hatását. Illusztratív céllal a 3. és 4. ábrán példákon keresztül mutatjuk be az eredményeket.

A 3. ábra a szimulált V2-es elvezetés jelét mutatja zajmentes esetben, és 40 illetve 50 dB nagyságú fehérzaj hozzáadását követően. A 4. ábra hasonló esetekben a QRST integrálokat mutatja, TG = -15 és TG = 0 karakterisztikák esetén (ld. 1. ábra 'A' és 'C' karakterisztikáját).



3. ábra

Példák a zajérzékenység-vizsgálatokra a modell által generált V2 elvezetés esetére. A 3a. ábra jele zajmentes, a 3b. és 3c. ábrán a superponált zaj nagysága 40 illetve 50 dB volt.



4. ábra

A 3. ábrán bemutatott zaj hatása a QRST integráltérképekre. Az első sorban szereplő térképek esetében az 1. ábra 'A' karakterisztikáját használtuk, a második sor esetében pedig a 'C' transzmurális gradiens karakterisztikát. Az egyes térképek fölött látható a TG értéke és a kapott NDI.

Megállapítható, hogy még a 4c. ábrához tartozó erős zaj esetében is az NDI változások relatíve kicsik voltak, miközben a zaj hatása jól érzékelhetően jelentkezett a térkép motívumok töredezettségében.

DISZKUSSZIÓ

Korábbi vizsgálataink megmutatták, hogy az egymást követő szívciklusok NDI értékei véletlenszerűen, de jelentős mértékben változhatnak, esetenként megközelítve a 90%-ot is, ami jelentős heterogenitást jelent az adott szívciklus pillanatában. Ugyanakkor az egészséges egyének NDI értékei a korábbi irodalmi adatoknak megfelelően tipikusan 20% alatt maradtak. Ennek a modell vizsgálatnak elsősorban az volt a célja, hogy egységes rendszerbe foglaljuk a celluláris, a szervszintű, valamint a klinikai vizsgálatok eredményeit, ezzel egy magabiztos magyarázatot adva a klinikai mérések interpretálásához.

A bemutatott modellkísérlet fő konklúziójának annak a meggyőző igazolását tekintjük, hogy a szívciklusok véletlenszerű, esetenként nagy amplitúdójú ingadozása mögött a transzmurális gradiens abszolút értékének csökkenése áll, ez határozza meg az NDI ingadozások várható értékét. Az egészséges szív esetében a TG értéke közel -15 modell időegység (mtu), szívelégtelenség esetében ez lecsökkenhet 0 mtu közelébe. (1 mtu hozzávetőlegesen 3 ms-nak felel meg.) A véletlen jellegű APD ingadozás értéke megközelíti a Zaniboni által mért értéket [2].

A módszer klinikai alkalmazhatósága szempontjából lényeges kérdés a szívciklusonkénti NDI mérések zaj érzékenysége. A dolgozat tanulsága, hogy egészségeseknél és aritmiás betegeknél (szívelégtelenség) a zaj érzékenység gyakorlatilag elhanyagolható mértékű, ami nyilvánvalóan annak a következménye, hogy a QRST integrál számítása zajsűrű hatású.

A biztató modell eredmények két feltételezés mellett születtek, értelemszerűen korlátozva az eredmények érvényességi körét. Az első korlátot a numerikus szív- és testmodell közelítő jellege, a másodikat pedig az intramurális források tulajdonságaira tett megkötés jelenti. Az utóbbinál elsősorban az képezi a korlátot, hogy biológiai információk az egészséges szívre és a szívelégtelenségre vonatkoztak. Ugyanakkor biztatónak tekinthető, hogy számos más vizsgálat is elsősorban a sejtek közötti elektromos csatlakozás megszűnését, lecsökkenését teszi felelőssé az aritmia hajlam kialakulásáért [8, 9].

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 továbbá a Slovak Research and Development Agency PVV-0513-10 jelű programja is.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Glukhov AV, Fedorov VV, Lou Q, Ravikumar VK, Kalish PW, et al: Transmural dispersion of repolarization in failing and nonfailing human ventricle, *Circ Res*, 2010. 106: 981-991.
- [2] 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: 677-687.
- [3] Kozmann G, Tuboly G, Szathmáry V, Švehlíková J, Tyšler M: Computer modelling of beat-to-beat repolarization heterogeneity in human cardiac ventricles, *Biomed Signal Process Control*, 2014. 14: 285-290.
- [4] 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.
- [5] Abildskov JA, Green LS, Evans AK, Lux RL: The QRST deflection area of electrograms during global alterations of ventricular repolarization, *J Electrocardiol*, 1982. 15: 103-107.
- [6] Szathmáry V, Oswald R: An interactive computer model of propagated activation with analytically defined geometry of ventricles, *Comput Biomed Res*, 1994. 27: 27-38.
- [7] Tyšler M, Turzová M, Tiňová M, Švehlíková J, Hebláková E, et al: Use of body surface potential maps for model-based assessment of local pathological changes in the heart, *Bull Pol Acad Sci, Tech Sci*, 2005. 53: 207-215.
- [8] De Groot JR, Coronel R: Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis, *Cardiovasc Res*, 2004. 62: 323-334.
- [9] Gao C, Yang D: Electrical inhomogeneity in left ventricular hypertrophy, *Cell Biochem Biophys*, 2014. 69: 399-404.

Tuboly Gergely bemutatása lapunk XII. évfolyamának képalkotó diagnosztikai különszámában, **Prof. Dr. Kozmann György** és **Dr. Szathmáry Vavrínek** bemutatása lapunk XIII. évfolyamának 3. számában olvasható.