

Kamrai szívizom-repolarizáció heterogenitás modellezéses vizsgálata

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 kamrai repolarizáció labilitása a veszélyes aritmiák és a hirtelen szívhalál szükséges előfeltétele. A dolgozat alapvető célja a klinikai mérésekkel érzékelhető QRST integrál labilitás, és a sejtszintű háttértevékenység adatainak egységes keretbefoglalása volt, numerikus szív- és testmodell segítségével. Igazoltuk, hogy a szív ciklusonként véletlenszerűen előálló patológiás transzmurális akciós potenciál profilok, transzmurális grádiensek (TG) jól felismerhetők akár a QRST integráltérképek, akár a heterogenitást tömören jellemző NDI statikus és dinamikusan változó komponensei segítségével. A fenti megállapítást azért tartjuk fontosnak, mert a testfelszíni mérések alapján direkt módon nem lehet következtetni az APD profilok változásaira. Jelen dolgozat előzményeit az IME – Az egészségügyi vezetők szaklapja XIII. évfolyamának 3. számában (2014) ismertettük.

The beat-to-beat significant spatio-temporal alteration of intramural myocardial action potential duration (APD) distribution is a necessary prerequisite of malignant arrhythmias or sudden cardiac death. The goal of this paper was a harmonized explanation of the relevant intramural and body surface findings, with the help of a numerical heart and chest model. We could verify that the random fluctuation of pathological intramural APD profiles, more specifically the transmural gradients (TG) are recognisable behind the static and dynamic components of NDI. The finding is important, because APD profile fluctuations are directly not observable based on body surface measurements. The early findings of our current study were published in the XIII. volume 3 number of IME (2014).

BEVEZETÉS

A Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai Kutató-fejlesztő Központja intenzív K+F munkát végez a népegészségügyi 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 méréseszközök és informatikai eszközök birtokában. A kutatás igyekszik interfész szerepet betölteni az alapkutatási eredmények és a fejlődő mérés- és számítástechnikai le-

hetőségek 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 feltételei létrejöttének korai felismerésével foglalkozik, testfelszíni potenciáeloszlás, pontosabban az ebből számolt QRST integrál meghatározása alapján.

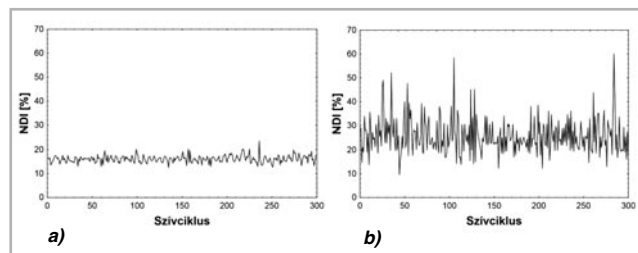
Számos kutatás igazolja, hogy a megnövekedett aritmia hajlam, bármilyen módon is jött létre, a szívizom sejtek közötti elektromos csatolás meggyengülésére vezethető vissza. Amennyiben az elmondottak igazak, a mérnöki törekvésnek arra kell irányulni, hogy minél érzékenyebben legyen kimutatható a repolarizáció 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 a nehézséget az jelenti, hogy a testfelszínen végzett mérésekből nem lehet egyértelműen következtetni a szívizom sejtek viselkedésére (inverz-feladat) [3]. Ugyanakkor az, hogy a szívizom repolarizáció feltételezett heterogenitása milyen mérhető változásokat okoz a testfelszínén (forward feladat), számítógépes modellezés segítségével vizsgálható.

ELMÉLETI ÉS KLINIKAI HÁTTÉR

Geselowitz elméleti úton igazolta, hogy szoros kapcsolat áll fenn a kamrai repolarizáció heterogenitása és a testfelszíni potenciál adatokból számítható QRST integráltérképek között [4]. A tömör leírás érdekében a potenciáeloszlások 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 [5]. A KL sorfejtés együtthatóit felhasználva, a QRST integrálok esetében végeredményképpen sikerült egyetlen skalár számmal, az ún. nondipolaritási indexszel (NDI) jellemezni a heterogenitás mértékét. Az elmélet egyes részleteit az IME korábbi számában közzeltük [6]. Az alábbiakban egy tipikus példával bemutatjuk, hogy egészséges egyének és a bizonyítottan kamrai fibrillációra hajlamos betegeknek ránézésre is jelentős különbség látható az egymást követő ciklusokban mért NDI értékek között. A heterogenitás létrejöttén túl, annak térbeli rész-

leteit illetően, természetesen magára a QRST integráltérképre kell hagyatkozni.



1. ábra
A repolarizáció heterogenitás ingadozása az NDI-vel kifejezve 300 egymást követő szív ciklusban, egészséges személy (a) és kamrai fibrillációra hajlamos (beültetett ICD-vel rendelkező) beteg esetében (b)

A kétféle eredmény mögötti intramurális heterogenitás eloszlás részleteit, az NDI kiugró csúcsainak magyarázatát kívánta az alábbiakban ismertetett modell kísérlet értelmezni.

A MODELLEZÉS SORÁN FELHASZNÁLT KÍSÉRLETI ADATOK

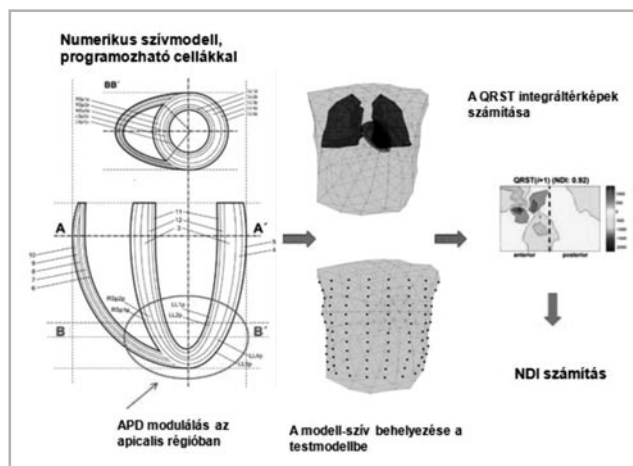
Az elektromosan csatolt és az izolált sejtek akciós potenciáljai (AP) időtartamának kísérleti vizsgálatát Zaniboni és mtsi végezték el [7]. Adataik szerint az izolált sejtek egymást követő AP időtartamai (az angol rövidítés alapján a továbbiakban: APD) független valószínűségi változóként viselkednek, fluktuációjuk normális (Gauss) 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 [7-9].

Glukhov egészséges és szívelégtelenségben elhunyt személyek szívének vizsgálatával kimutatta, hogy a sejtek közötti elektromos csatolás gyengülése lényegesen megváltoztatja a szívmizom belüli (intramurális) APD eloszlás jellegét. Ilyenkor az egészséges szív ún. transzmurális gradiense (TG), azaz az endocardiális és az epicardiális rétegben mért AP hossz különbsége, lényegesen lecsökken [10]. Az APD eloszlás törvonalas közelítő képét a 3b. ábra mutatja. Fontos adalék, hogy a csatolás gyengülése egyidejűleg kihat az aktivációterjedés sebességére is.

MODELLEZÉSI MÓDSZER

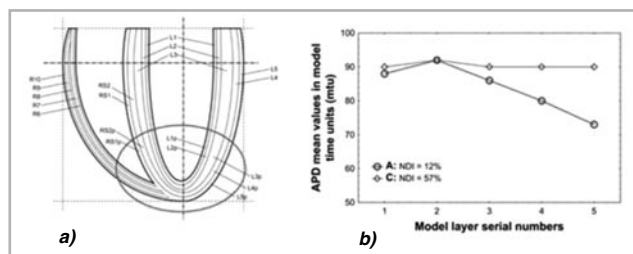
A vizsgálatainkhoz használt egyszerűsített numerikus szívmodellt Szathmáry és Oswald dolgozta ki [11]. A szív egyszerűsített geometriája ellipszoid felületekkel volt definiálva. Az aktiváció és a repolarizáció tulajdonságait a körülbelül 1 mm³ nagyságú térfogati elemek tulajdonságain keresztül lehet definiálni. A térfogati elemek az akciós potenciálok közelítő tulajdonságait, megfelelően választott, trapéz alakú akciós potenciálokkal írják le. A szívmizom pillanatnyi tu-

lajdonságait az 5 rétegben külön-külön definiálható akciós potenciálok jellemzik. Patológiás eset modellezésekor lehetőség van az APD tulajdonságait részartományonként definiálni.



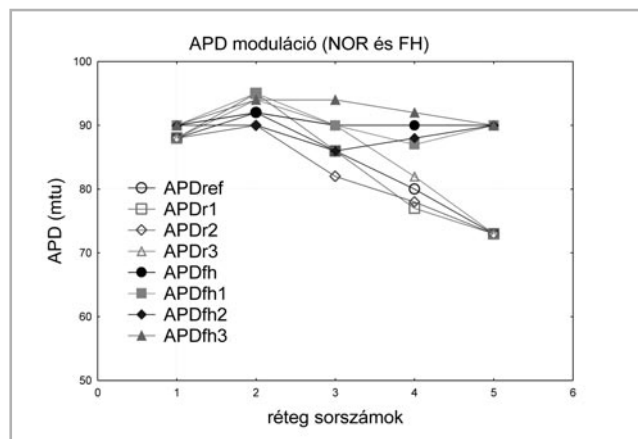
2. ábra
A modellezési eljárás lépései. A szíven belüli APD eloszlás jellemzése a numerikus szívmodellben történik. Az ehhez tartozó testfelszíni potenciáloszlás számításához valós geometriájú, inhomogén torso modellt használtunk. Ezt követően történik az ún. QRST intervallumra vonatkozó integráltérkép, majd ebből az NDI számítása.

Az egészséges szív és az aritmiaveszélyes állapot lehetséges modelljét a fiziológiás helyzetet közelítő valós adatokból kiindulva, Glukhov humán intramurális APD mérései alapján szűkítettük le. Ennek során az aritmiaveszélyes esetben moduláltuk a szív apikális (csúcsi) részén az akciós potenciálok hosszát a 3b. ábrának megfelelően, valamint második lépésben a terjedési sebességet is.



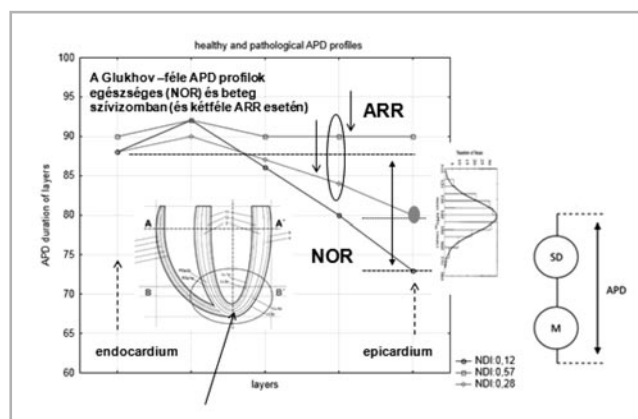
3. ábra
(a) A bal és jobb szív kamra rétegzett struktúrájának sematikus ábrázolása. Az apexnél jelölt ellipszis mutatja azt a területet ahol a szívmizom patológiás megváltozását feltételeztük. (Jelmagyarázat: az 'L' és 'R' betűk a bal, ill. jobb kamrára utalnak, az 'RS' a szeptumra, a számozás a rétegek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

Zaniboni eredményeinek szellemében, a modellezés során megengedtük, hogy a TG értéket rögzítve, a szívfalon belüli (intramurális) APD értékek változzanak. Lényegében így vezettük be a modellezésbe azt a feltételezést, hogy szív ciklusonként az APD profil változhasson (Zaniboni méréseivel kompatibilis mértékben). Példaképpen a 4. ábra a 3b. ábra átlagos APD profiljának modulációjára mutatunk be 3-3 lehetséges realizációt.



4. ábra
A 3b ábra két profiljának 3-3 véletlentől függő, lehetséges modulációját mutatja be. Mindkét profil esetében a transzmurális gradiens (TG) értékek változatlanok maradtak, TG=0, illetve TG= -15.

Az 5. ábra a fenti gondolatsor lezárásaképpen egy összefoglaló ábrát mutat, amelyik illeszkedik az 1b ábrán bemutatott patológiás helyzethez.



5. ábra
Egy patológiás átlagos APD profil (az ábrán az NDI=0.28 értékhez tartozó középső profil) a lecsökkent sejtek közötti csatolás következtében ciklusonként jelentős mértékben másként realizálódik. Az ábra azt mutatja, hogy a középső profil körül elképzelhető jelentősen eltérő realizáció, amely elérheti az NDI= 0.12, vagy akár az NDI=0.57 transzmurális profilt (ld. 1b ábra NDI szekvenciát!). Ilyen esemény azonban ritkán van, ezt jelképezi a középső profiltól való eltérés gyakoriságát jellemző Gauss-sűrűségfüggvény.

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 potenciáloszlás 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.

EREDMÉNYEK

A szimulációs kísérletek előnyösen összekapcsolták, és egységes keretbe foglalták a különleges módszerekkel vég-

zett celluláris vizsgálatok, az ugyancsak különleges, de szívizom akciós potenciál profiljaira vonatkozó optikai vizsgálatok, valamint a korábban általunk végzett testfelszíni potenciáltérképezési klinikai vizsgálatok eredményét. Ennek során igazolást nyert, hogy az 1b. ábrán bemutatott NDI ingadozás hátterében a sejtek közötti elektromos csatolás jelentős megyengülése áll. A modellezéses vizsgálatok azt is igazolták, hogy a ciklusonként véletlenszerűen változó APD profilokon belül az NDI kialakuló értékeiért meghatározó mértékben az epicardiális ill. az endocardiális APD különbsége (a TG) a felelős. Az intramurális változások hatásai a testfelszíni mérési pontok szempontjából jórészt kompenzálódnak. Kiderült az is, hogy az átlagos TG értékéhez tartozó átlagos NDI körülbelül a TG = -8 értékhez tartozik. Az 5. ábrán a középső APD profil mutatta be ennek a lehetséges menetét. Ez a profil áll a modellezéses vizsgálat tanulsága szerint az 1b ábra NDI fluktuációja mögött. Az 5. ábra Gauss eloszlása azt is mutatja, hogy az extrém NDI értékek csak ritkán realizálódnak, ezért indokolt a hosszú rekordok rögzítése.

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 potenciáloszlás, a QRST integrál alapján.

KÖVETKEZTETÉSEK

A kamrai heterogenitás szükséges, de nem elégséges feltétele a veszélyes kamrai aritmiák kialakulásának, és lényegében a hirtelen szívhalál bekövetkezésének. Tekintettel arra, hogy a rizikó elemzésének az eszközei ma még nem tekinthetők kellően jó hatékonyságúnak, az új módszerek vizsgálata szakmailag indokolt [12]. A teljesség igénye nélkül egy ilyen eljárás néhány tulajdonságát foglalta össze a jelen tanulmány.

Tekintettel arra, hogy a bioelektromos képalkotók a non-invazív 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 (NDI) keresztül képes a megnövekedett heterogenitásra következtetni. A bemutatott példákiból kiindulva az eljárás alkalmas arra is, hogy ismételt mérések esetén, az idő függvényében kövesse az aritmia hajlam 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, Képkalkotó különszám, 16-21.
- [3] Gulrajani RM: *Bioelectricity and Biomagnetism*, J Wiley & Sons, New York, 1998.
- [4] Geselowitz DB: The ventricular gradient revisited: relation to the area under the action potential, *IEEE Trans Biomed Eng*, 1983, 76-77.
- [5] 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.
- [6] Kozmann Gy, Tarjányi Zs: Bioelektromos képalkotó a hirtelen szívhalál rizikóelemzésében, IME-Az egészségügyi vezetők szaklapja, 2009, Képkalkotó különszám, 9-12.
- [7] Zanihoni 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.
- [8] 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.
- [9] Pueyo E, Corrias A, Virág L, Jost N, Szél T, Varró A, Szentandrassy 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.
- [10] Glukhov AV, Fedorov VV, Lou Q, Ravikumar VK, Kalish PW, Schuessler RB, Moazami N, Efimov IR: Transmural dispersion of repolarization in failing and non-failing human ventricle, *Circ Res*, 2010, 106, 981-991.
- [11] Szathmáry V, Oswald R: An interactive computer model of propagated activation with analytically defined geometry of ventricles, *Comput Biomed Res*, 1994, 27, 27-38.
- [12] 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



Dr. Kozmann György egyetemi tanár, professor emeritus. A Pannon Egyetem MIK Egészségügyi Informatikai Kutatófejlesztő Központ vezetője. 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 Tudomá-

nyok 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.

Tuboly Gergely és **Dr. Vassányi István** bemutatása lapunk XII. évfolyamának képalkotó különszámában **Dr. Szathmáry Vavrinc** bemutatása pedig lapunk XIII. évfolyamának 3. számában olvasható.