

Kardiovaszkuláris rizikótényezők okostelefonos vizsgálata

Prof. Dr. Kozmann György¹, Tuboly Gergely¹, Kozmann György Zoltán²,
Dr. Kiss Orsolya³, Prof. Dr. Merkely Béla³

¹ Pannon Egyetem, ² Neato Digital Kft., ³ Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika

A mobiltechnológia rohamos fejlődése új távlatokat nyit az otthoni monitorozás területén. A könnyen kezelhető mobil mérőeszközök és a hozzájuk tartozó okostelefonos alkalmazások révén a társadalom egyre szélesebb rétegeihez juthatnak el a szív- és érrendszeri megbetegedések kellő időben való észlelését célzó rendszerek. Jelen dolgozat két saját fejlesztésű módszert mutat be a kapcsolódó eredményekkel, melyek egy mobil EKG rendszerbe integrálva képesek információt szolgáltatni a veszélyes kamrai ritmuszavarok (ezáltal a hirtelen szívhalál) szükséges feltételének teljesüléséről, valamint a pitvarfibrilláció (vagyis a megnövekedett stroke rizikó) jelenlétéről. Az eredmények azt mutatják, hogy mindkét módszer kellően hatékony ahhoz, hogy az említett rendellenességek felismerését széles körben elősegítse.

The rapid development of mobile technology makes a great contribution to the field of home monitoring. By the user-friendly mobile measuring devices and the related smartphone applications, systems aiming the early detection of cardiovascular diseases can reach a broad range of people. This study presents two self-developed methods and their results, which – integrated into a mobile ECG system – can produce valuable information about the necessary condition of malignant ventricular arrhythmias (therefore sudden cardiac death) and the presence of atrial fibrillation (i.e. the risk factor of stroke). The results show that both methods are efficient enough to support the extensive identification of the mentioned disorders.

BEVEZETÉS

Népegészségügyi szempontból kiemelt fontossága van a két fő halál, a veszélyes kamrai aritmiák, valamint a stroke rizikótényezők korai felismerésének. A dolgozat nagyvonalakban végigvezeti az olvasót az alapvetési eredményektől, az okostelefonos rizikóelemző rendszerig (WIWE), amelynek a jelentősége abban áll, hogy bármikor képes elérni a társadalom tagjainak (az okostelefonos használók) széles körét. A rizikótényezők meghatározása érdekében új elvek és új technológiák bevetésére is szükség volt. A dolgozatban ismertetett rendszer kidolgozásának alapvetési része a Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központjában történt [1]. Az intelligens okostelefonos prototípus első változatának a kidolgozását a Neato Digital Kft., majd a gyártmányfejlesztés és

az ipari méretű gyártás nehéz feladatát a Sanatmetal Kft. végezte. A validáló klinikai vizsgálatok a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán történtek, Dr. Merkely Béla professzor irányítása mellett.

A dolgozat két, egymáshoz logikailag szorosan kapcsolódó részből áll: az első a veszélyes kamrai aritmiák (kamrai tahikardia és kamrafibrilláció, VT/VF) szükséges (de nem elégséges) feltételei létrejöttének a detektálásával, a második rész a stroke rizikófaktorát jelentő pitvarfibrilláció (AF) felismerésének lehetőségével foglalkozik, mindkét esetben az EKG-I elvezetés egyperces mérése alapján.

A VT/VF RIZIKÓ KIMUTATÁS ELVI HÁTTERE

Számos alapvetési eredmény igazolja, hogy a megnövekedett VT/VF aritmia hajlam, bármilyen patológiás elváltozás eredményeként jött is létre, a szívizom sejtek megnövekedett repolarizációs heterogenitására, például a kamrai szívizomsejtek közötti csatlós meggyengülésére vezethető vissza [2-3].

A bemutatott módszer esetében a heterogenitás mérőszámának, minden megvizsgált személy esetében a kamrai akciós potenciál időtartam eloszlás gradienseiből számolt „lead-field irányú” vektorkomponens térfigurali integrálját tekintettük. Ez kapcsolatban áll az IME VIII. évfolyam képalakító különszámában korábban bemutatott Geselowitz-egyenlettel [4-5], és az EKG-I elvezetés birtokában ciklusonként könnyen mérhető. A mérési eredmények kiértékelésekor minden vizsgálati alany esetében meghatározásra került az egyperces szakaszt jellemző átlagos kamrai heterogenitás érték (M), valamint a heterogenitás értékek egy perc alatt észlelt relatív szórása (SD/M) is..

A KLINIKAI ELLENŐRZÉS ÉS A DÖNTÉSI ELJÁRÁS MÓDSZERE

A klinikai ellenőrzéshez 30 egészséges, 40 igazolt VT/VF epizódú (szívelégtelenségben szenvedő) páciens, valamint 40 VT/VF epizóddal nem rendelkező diabéteszes (melyből 20 egyben koszorúér beteg) adatait használtuk. Minden mérés során egyperces EKG-I rekordok készültek. A betegcsoportok közel azonos arányban képviselték mindkét nemet, hasonló koreloszlásban (25-84 évig).

A klinikai csoport besorolásnak megfelelően különböző szimbólumokkal jelölve, az említett paraméter értékeket az M vs. SD/M koordináta rendszerben ábrázoltuk (1. ábra). A kiértékelés első kérdéseként megvizsgáltuk, hogy az egészséges és az igazoltan VT/VF epizódot átélő személyekhez rendelt „pontfelhők” milyen mértékben lapolódnak át.

Második lépésként azt vizsgáltuk, hogy a DM, és/vagy a CAD betegek mennyire mutatják a kóros kamrai repolarizáció heterogenitását, azaz mennyire mutatják a megnövekedett VT/VF rizikót (2. ábra). Tekintettel arra, hogy a vizsgált mobiltelefonos applikáció lehetővé teszi napjában számos alkalommal a vizsgálatot, előzetes benyomást szertünk volna szerezni a kamrai repolarizáció heterogenitászapszaki változásáról, a rizikó változásának napszaki ingadozásáról (3. ábra).

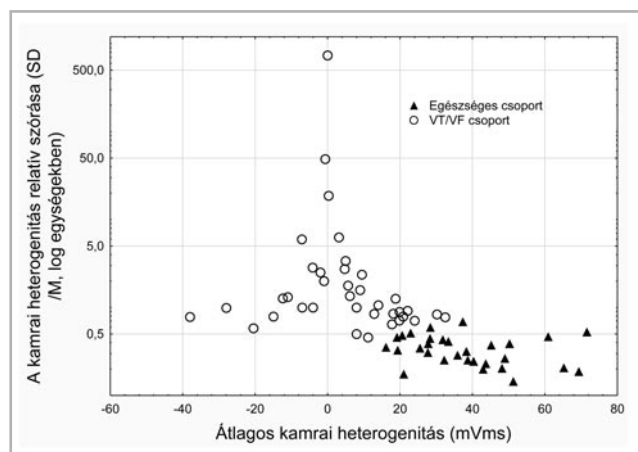
Az alábbiakban összefoglaljuk a három kérdésre kapott válaszokat.

A módszer kifejlesztésének alapvető részét képezte a döntésméletben ismert „tanulás tanítóval” módszer alkalmazása, a döntési eljárás az ún. NN (nearest-neighbor) módszeren alapul.

KLINIKAI ÉRTÉKELÉS A WIWE KAMRAI HETEROGENITÁS FELISMERÉSI TULAJDONSÁGAI RÓL

Az alábbi ábrák az elért eredmények néhány fontosabb részletét szemléltetik. Az 1. ábra a kamrai repolarizáció heterogenitását az átlagos kamrai heterogenitás (M) és a kamrai heterogenitás szívciklusonkénti relatív szórásának (SD/M) koordináta-rendszerében ábrázolja. A validált klinikai esetek, mint „tanító minták” alapján az egészséges és a validáltan VT/VF epizódokat átélt páciensek csoportja jól elkülönül.

A WIWE a „tanulási fázist” követően a már említett NN eljárást alkalmazza. A tanító mintához nem tartozó, az ábrán tömör fekete szimbólumokhoz tartozó páciensek állapotát a szívizom heterogenitása szempontjából azon az alapon ítéljük meg, hogy a tanító minta az egészséges, vagy a VT/VF esetek valamelyik szimbólumához van-e közelebb. Ha a három legközelebbi szomszédot (3-NN) vizsgáljuk, akkor többségi szavazással hozzuk meg a végső eredményt. Nem egyértelmű szavazás esetén határesetként értelmezhető az

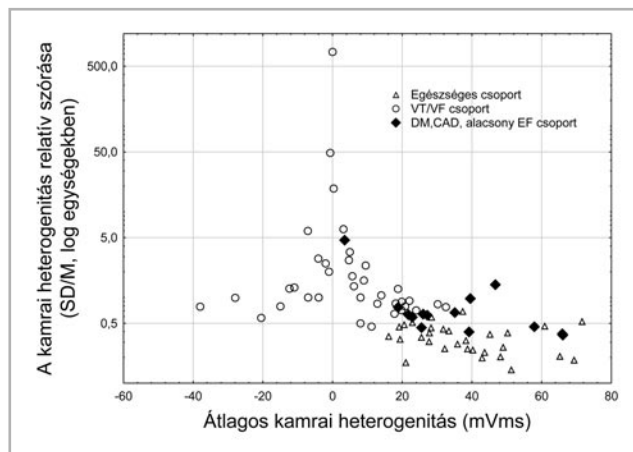


1. ábra.
Az ábra minden egyes szimbóluma egy-egy egészséges vagy bizonyítottan VT/VF hajlammal rendelkező egyént jelöl. Az ábra minden egyes szimbóluma egy-egy egészséges vagy bizonyítottan VT/VF hajlammal rendelkező egyént jelöl

eredmény. A döntésméletben bizonyított, hogy elegendően nagy tanító minta esetében az így nyert döntések az optimális, azaz a helyes döntéshez konvergálnak.

A 2. ábra arra utal, hogy a diabéteszes (DM) és/vagy CAD esetek egy részében a legközelebbi szomszédok az egészségesek köréből kerülnek ki, ugyanakkor az ábrán például látunk VT/VF legközelebbi szomszédokra is. Ezt úgy értelmezzük, hogy a VT/VF szükséges feltétele az alapbetegség során az adott személynél már kialakult, de maga a veszélyes epizód még nem történt meg. A 2. ábra DM és/vagy CAD eseteinél szembevetendő az egészségesekhez képest a megnövekedett relatív szórás. Feltételezhető, hogy a veszélyes állapot kialakulásának a kamrai heterogenitás esetében ez az első fázisa.

A 2. ábra tömör fekete jelölt szimbólumai olyan betegekről készült felvételek paramétereit mutatják, akiknél a statisztikai adatok szerint fokozott valószínűséggel előfordulhat VT/VF, illetve akár a hirtelen szívhalál/szívmegállás (SCD/SCA) is.



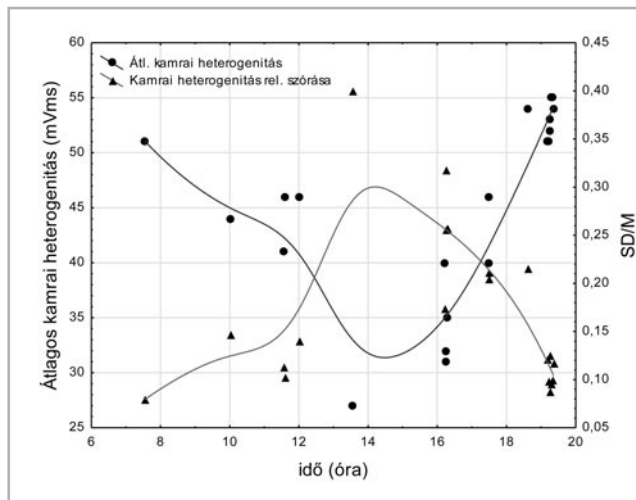
2. ábra
A DM, CAD stb. betegek paramétereit, az 1. ábrán bemutatott tanítási (és ellenőrzési) fázis adatainak koordináta-rendszerében.

MIÉRT HASZNOS A NAPI TÖBBSZÖRI MÉRÉSI LEHETŐSÉG?

A 3. ábra azt mutatja, hogy a WIWE ismételt (pl. naponkénti) mérése képes jellemezni a kamrai heterogenitás napszaki ingadozását. Megjegyezzük, hogy az ábrán bemutatott változások háttérben nem mérési bizonytalanság (zaj) áll, hanem fiziológiai változások. Ezt a megállapítást a röviddel egymás után készült felvételek stabilitásával igazoltuk.

A PITVARFIBRILLÁCIÓ KIMUTATÁSA

A pitvarfibrilláció (AF) supraventrikuláris aritmia, melynek jellemzője a rendszertelen ingerületkeltés, ebből adódóan a pitvari terület teljesítménye jelentősen lecsökken. Bár az AF a kamrai fibrillációval ellentétben hivatalosan nem tartozik a veszélyes aritmiák közé, jelentősége messze nem lebecsülendő. A Framingham-tanulmány alapján már több év-



3. ábra
Az M átlagos kamrai heterogenitás és az SD/M relatív szórás nap-szaki ingadozása. A többnapos mérés adatai az ún. „distance-weighted least square” módszerrel közelítve láthatók.

tizede kimutatták, hogy az AF a stroke kialakulásának rizikóját átlagosan ötszörösére növeli [6-7]. Ennélfogva kulcsfontosságú olyan hatékony AF-detektáló eljárások kifejlesztése, melyek a rohamosan fejlődő mobil technológia révén a társadalom minél szélesebb rétegeihez eljuthatnak, így módon elősegítve a szükséges terápia időben történő megkezdését.

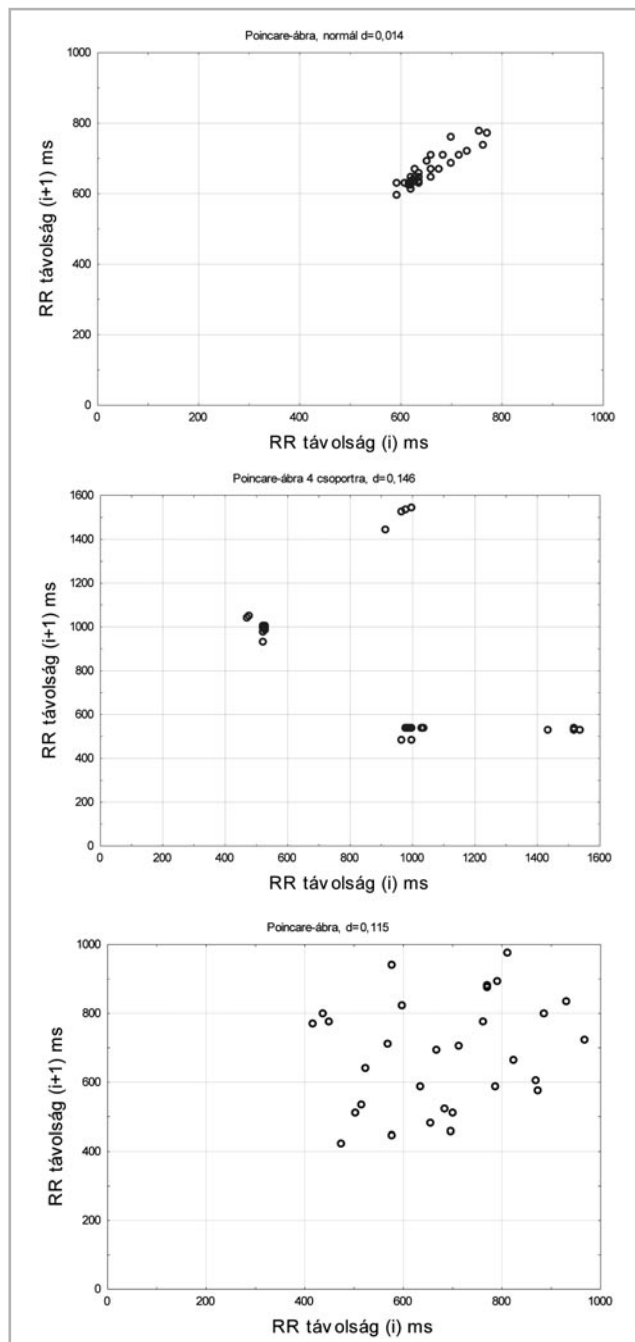
A pitvarfibrilláció detektálása EKG segítségével történik, két fő jellemző figyelembevételével: a szabályos pitvari aktivitást reprezentáló P hullám hiánya és/vagy a rendszertelen szívritmus alapján. A P hullám hiánya szignifikáns zajszint mellett nehezen vizsgálható (például telemedicinális körülmények között), a többségi ciklusok átlagolása ugyanakkor jelentősen megkönnyítheti a P hullám vizsgálatát. Az elmúlt évtizedben több olyan módszer is napvilágot látott, amely a szívritmus értékekből (RR távolságokból) kirajzolt Poincaré-ábra analízisére épít. Park és mtsai. [8] munkáját alapul véve az elmúlt években egy olyan AF-detektor került kifejlesztésre, mely az eddigi tesztek alapján felülmúlja a korábbi módszerek hatékonyságát, szenzitivitását (Se) és specifikitását (Sp) tekintetében.

ALGORITMUS

A fejlesztett algoritmus egy EKG előfeldolgozó, valamint egy Poincaré-ábraelemző modulból tevődik össze. Előbbi célja a bemenő EKG jel zajszűrése, valamint a szív ciklusok lokalizációja (QRS-detektálás). Ezt követően az egyes szív ciklusok bázispontjai (a QRS legmeredekebb pontja) alapján meghatározásra kerülnek az RR távolságok, melyek a Poincaré-ábraelemző modul bemenetét jelentik.

A Poincaré-ábra analízise két lépésben történik. Amennyiben az átló körüli diszperzió (szóródás) mértéke kellően alacsony ($d < 0,06$), az algoritmus stabilnak tekinti a szívritmust, így nem detektál pitvarfibrillációt. A magas diszperzió erősen ingadozó szívfrekvenciára utal, mely azonban

a pitvarfibrilláción kívül más ritmuszavarokra is jellemző lehet. Ilyen egyéb aritmiák (például gyakori extraszisztolék) esetében a szívritmus következetesen, míg AF jelenléte esetén szabálytalanul ingadozik. Előbbi esetben az RR távolságokból kirajzolt Poincaré-ábrán jól definiált csoportok jelennek meg, míg az AF – a pontok véletlenszerű eloszlása miatt – ilyen egyértelmű csoportokat jellemzően nem eredményez. Annak eldöntése érdekében, hogy találhatók-e jól definiált csoportok a magas diszperziójú Poincaré-ábrán, a program „k-means” alapú klaszterelemzést végez. A mód-



4. ábra
Normál (fent), bigeminiás (középen) és pitvarfibrillációs (lent) szívritmus Poincaré-ábrája. A zárójelben szereplő „d” érték az átló körüli diszperziót jelenti.

szer részletei megtalálhatók az IME XIII. évfolyam 1. számában [9]. A 4. ábrán látható néhány példa a különféle esetek Poincaré-ábráira.

EREDMÉNYEK ÉS DISZKUSSZIÓ

Az algoritmus korábban publikált ([9]) előzetes tesztelése óta számos új vizsgálat történt. Egyrészt a PhysioNet hosszú távú pitvarfibrillációs adatbázisán, valamint az MIT-BIH normál szinuszritmus adatbázisán folytatódott a tesztelés [10], melynek során 10-10 különböző egyénhez (AF, illetve nem-AF) tartozó, hosszú EKG jelszakaszok kiértékelése valósult meg. Minden egyes jelszakasz esetében hozzávetőlegesen 500 db – egyenként 30 pontból álló – Poincaré-ábra került elemzésre. Az így kapott átlagos szenzitivitás és specificitás rendre $Se = 98,69\%$ és $Sp = 99,59\%$. Ez az eredmény az irodalomban fellelhető korábbi módszereknél nagyobb hatékonyságot sugall.

Az előzőeken túlmenően az algoritmus tesztelése egy kereskedelmi forgalomban kapható, Cardiosport TP3 nevű szívritmus monitorozó mellpánttal készített saját szívritmus-felvételeken is megtörtént. Ehhez a 10 AF betegből és 10 nem-AF egyénből álló populációt, valamint a validálási célokat szolgáló klinikai EKG méréseket az MH Honvédkórház Balatonfüredi Kardiológiai Rehabilitációs Intézete szolgáltatja. Az egyénenként megközelítőleg 5 perces szívritmus-felvételek alapján $Se = 96,89\%$ és $Sp = 99\%$ adódott, összhangban a referencia adatbázisokon elért eredményekkel.

Összességében elmondható, hogy a fejlesztett PF-detektáló algoritmus a további tesztelések során is hatékonyan bizonyult, mind a referencia adatbázisok, mind pedig a saját, klinikailag validált szívritmus mérések alapján. A pusztán RR távolságok elemzésén alapuló algoritmus a WIWE mobil EKG rendszerbe illesztve kiegészült az átlagolt többségi ciklus P hullámának vizsgálatával, tovább növelve a detektálás pontosságát.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Kozmann Gy, Tuboly G, Vassányi I: Kamrai szívizom-repolarizáció heterogenitás vizsgálat bioelektromos képkalkotóval, IME, 2014, 3, 47-51.
- [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, H677-H687.
- [3] Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, Physiological Reviews, 2004, 84, 431-488.
- [4] Geselowitz DB: The ventricular gradient revisited: relation to the area under the action potential, IEEE Trans Biomed Eng, 1983, 1, 76-77.
- [5] Kozmann Gy, Tarjányi Zs: Bioelektromos képkalkotó a hirtelen szívhalál rizikóelemzésében, IME, 2009, képkalkotó különszám, 9-12.
- [6] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke The Framingham Study, Neurology, 1978, 28, 973.
- [7] January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Conti J és mtsai.: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64, e1-e76.
- [8] Park L, Lee S, Jeon M: Atrial fibrillation detection by heart rate variability in Poincare plot, BioMedical Engineering OnLine, 2009, 8, 38.
- [9] Tuboly G, Kozmann Gy, Vassányi I: Távmonitorozásra is alkalmas pitvari fibrilláció detektálási módszer, IME, 2014, 1, 40-44.
- [10] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE: PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals, Circulation, 2000, 101, e215-e220.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Prof. Dr. Kozmann György egyetemi tanár, professor emeritus. A Pannon Egyetem MIK Egészségügyi Informatikai Kutató-fejlesztő 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 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) vezetője 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 okleveles mérnök-informatikus, diplomáját a Pannon Egyetemen szerezte 2010-ben. PhD tanulmányait a Pannon Egyetem Informatikai Tudományok Doktori Iskolájában végezte. Jelenleg a Pannon Egyetem Műszaki Informatikai Karának Villamos-

mérnöki és Információs Rendszerek Tanszékén végez oktatási feladatokat és projektmunkát. PhD kutatómunkáját a karon működő Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központ keretein belül folytatja. Kutatási területei: bioelektromos képalkotás és az elektrokardiográfia inverz problémájának megoldása.



Kozmann György Zoltán iskoláit Salt Lake Cityben, majd Budapesten végezte. 2009-ben OKJ, Független pénzügyi tanácsadói és biztosítás közvetítő vizsgát tett, majd 2000-2004 között a Kodolányi János Főiskola Közgazdász-kommunikáció szakát végezte a

Nemzetközi cégépítés és finanszírozás biztosítása nemzetközi fejlesztési projektekhez c. főirányon. 2003–2005 között Brokernet Holding Team manager, 2005-2007 között Erste Bank Zrt. fiókvezető, 2007-2013 között az OWN-X Kft. ügyvezetője, 2011 decemberétől az innovatív okostelefonos orvosi készülékeket is fejlesztő Neato-Digital Kft./Neato Fejlesztési Kft. ügyvezetője.



Dr. Kiss Orsolya a SE Általános Orvostudományi Karán folytatott egyetemi tanulmányait 1997-ben fejezte be summa cum laude minősítéssel. Munkáját Haynal Imre-díjjal és Kunos István-díjjal jutalmazták, 3 évig Köztársasági Ösztöndíjban részesült. 2005-ben szerezett PhD fokozatot a Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma c. Doktori programban. 1999 óta kuratóriumi tag-

ként, 2010 óta a kuratórium elnökeként vesz részt az Aritmia Kutatás-Gyógyítás Alapítvány munkájában. 2011-ben kardiológus szakorvosi minősítést és egyetemi tanársági kinevezést, 2015-ben egyetemi adjunktusi kinevezést szerezett. Érdeklődése elsősorban az elektrokardiográfia, a ritmuszavarok és a sportkardiológia területére irányul. Jelenleg a SE Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán dolgozik egyetemi adjunktusként és magyar tanulmányi felelősként.



Dr. Merkely Béla a Semmelweis Egyetem klinikai rektor-helyettese és Klinikai Központjának elnöke. A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika igazgatója, a Kardiológiai Tanszék – Kardiológiai Központ tanszék-vezető egyetemi tanára. A Szakmai Kollégium Tagozatának tagja, a Szakmai Kollégium Kardiológiai Tagozatának vezetője.

1991-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerzett orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel. 2014-ben MSc fokozatot szerzett. 2015-ben klinikai farmakológia szakvizsgát tett. 1999-ben PhD-fokozatot (Kamrai ritmuszavarok mechanizmusának experimentális és klinikai vizsgálata) szerzett. 2006-ban elnyerte az MTA doktora címet (Tachyarrhythmia patomechanizmusai és új elektrofiziológiai nonfarmakológias kezelési módszerei), valamint habilitált a Semmelweis Egyetemen (kardiológia). 1994-től folyamatosan mintegy 15 tá-

mogatott kutatási pályázat témavezetője, ill. projektvezetője. Kiemelkedő tudományos kutatómunkát folytat, publikációit rangos magyar és nemzetközi folyóiratok közlik. Kumulatív impakt faktora több mint 1200, idézettsége meghaladja a 10 000-et. Rendszeresen tart előadásokat, meghívott előadóként, magyar és nemzetközi tudományos konferenciákon. Több nemzetközi kutatási projektben vesz részt külföldi egyetemekkel közreműködve. Tagja szinte minden jelentős hazai és nemzetközi kardiológiai, aritmia és pacemaker, intervenciós kardiológiai és keringéskutatással foglalkozó tudományos társaságnak. Több vezető tisztséget betöltött már, jelenleg a legnagyobb orvostársaság a European Society of Cardiology elnökségi tagja, a Magyar Kardiológusok Társaságának előző elnöke, az MKT Intervenciós Kardiológiai Munkacsoport elnöke. Szakmai, oktatói és tudományos tevékenységéért számos kitüntetésben, díjban és elismerésben részesült. 2016 márciustól az IME Tanácsadó Testületének a tagja. (Részletes életrajza az IME 2016 márciusi, 2. számában olvasható.)