

Válasz Dr. Jobbágy Ákos opponens bírálatára

Szakolczai Krisztina: „A szív regionális bioelektromos tulajdonságainak vizsgálata testfelszíni potenciáltérképezéssel” c. PhD értekezésének bírálatára adott válasz

Először is köszönöm Dr. Jobbágy Ákos professzornak az építő jellegű, részletes bírálatot és a doktori értekezés alapos áttanulmányozását. A bírálatban megfogalmazott kritikák nagyon hasznosak, egy hosszú munka végső visszacsatolását jelentik. Ahogy a Bíráló fogalmazott: „*A testfelszíni potenciáltérképezés (TP) jelenleg a betegellátásban nem terjedt el széles körben, jellemzően kutatóközpontok végeznek ilyen vizsgálatokat.*” A Bíráló szerint ennek elsősorban a szabványosítás az akadálya. Ezt elismerve hozzáteszem, hogy ugyanilyen fontos az eredmények nagy validált adatbázisokon történő igazolása, valamint később az orvosok szemléletmód váltása, egy komplexebb, több időt és energiát igénylő, de jobb diagnosztikai eredményeket ígérő eljárás befogadására.

Egyetértek Bírálóm megállapításával, hogy „*Egy szabványos vizsgálat feltételeinek és lehetséges változatainak elemzése azonban nagymértékben növelte volna a disszertáció értékét.*” Ilyen jellegű kutatásokat is végzett korábban témavezetőm - Dr. Kozmann György – a NEMY (Noninvasive evaluation of the myocardium) EU BIOMED I, BMH1-CT94-1025 projekt keretében, majd munkacsoportunkban Sándor György kollégám, a NEMY projekt holland kutatói mellett. Az eredmények a Sándor et. al.: Body surface potential field representation fidelity: Analysis of map representation procedures. J. Electrocardiol. 1999; 32:253-262. közleményben találhatók meg. Az azóta létrehozott rendszerek és módosult mérési eljárások tekintetében változatlanul szükséges lehet egy nagy méretű, lehetőleg a legtöbb ma használt elvezetés-rendszerben mért validált adatbázis, ami a munka végzésekor sajnos nem állt rendelkezésemre.

Bírálómnak a tézisekkel kapcsolatos konkrét kritikáira és észrevételeire a következő válaszokat adom:

Ahogy Bírálóm fogalmaz: [...] az 1.1 altézis szerint „... *kamrai depolarizáció esetében a modellezett normál térképek... a számított szórási sáv 2.4-szeresén belül vannak, így normálnak tekinthetők.*” Az optimalitás az értekezés 4.1 fejezete alapján csak a szívmodell tengelyállására vonatkozik, az altézisben közölt feltétel pedig nem garantálja az optimális tengelyállás egyediségét.

Válasz: Az 1.1 altézist úgy pontosítanám, hogy a testmodell korlátait figyelembe véve a szimulált tengelyállások közül kiválasztottam a depolarizációt legjobban közelítő tengelyállást, felhasználva a Univ. Utah, CVRTI mintegy 1000 egészséges férfi és nő térkép adatait. (A testmodell korlátai: sem a torzó sem pedig a tüdőterfogatok nem voltak módosíthatóak, ezek a térfogatok viszont egymással nem lapolódhattak át.) Ez valóban nem garantálja a tengelyállás egyediségét. Mivel az EKG bármely paraméter módosítása esetén változik, a kamra más fiziológiai paramétereinek esetén ettől eltérő

adatot kaphatunk. A disszertációban megadott tengelyállás érték a patológiás mérések és modellkísérletek által beállított normálnak tekintett paraméterek (kamrafal vastagságok, Purkinje réteg hossz, a kamrafal görbületeinek mértéke, aktivációs szekvenciák stb) esetén igaz. Ezeket a paramétereket a Szlovák Tudományos Akadémia munkatársaival közösen kooperációban határoztuk meg, az eredményeket Dr. Vavrinec Szathmáry és munkatársai publikálták (Szathmáry et al.: An interactive Computer model of Propagated activation with analytically defined geometry of ventricles. Computers and Biomedical Research 27, 27-38, 1994.).

Bírálom az 1.2. tézissel kapcsolatban megjegyezte, hogy „*Nem egyértelmű, hogy az 1.2 altézisben leírt „döntési tartományok” mely paraméterekre vonatkoznak*”

Válasz: A döntési tartományok a változások időbeli és térbeli elhelyezkedésére vonatkoznak, ahogy azt a disszertációban a 4.2.1 és 4.2.2 fejezetek tárgyalják. Vagyis döntési paraméternek tekintem azt az időpillanatot, és a hozzá kapcsolódó eltérés nagyságát (μV) ahol a Simson féle elvezetés rendszer X, Y, Z elvezetésein detektálhatóvá válik a normál EKG-tól való eltérés. (Ez pl. X elvezetés esetén azt jelenti, hogy a korábban detektált eltérés csúcsi és posterior oldali, a későbbi pedig bazális és laterális szöveti eltérést jelent.) A regisztrált eltérések amplitúdója a test felszínétől mért távolságtól függ.

Térbeli eltérés döntési tartományai pedig azok kivetülési területek (a TPT elvezetéseire vetítve), ahol a test felszínén az adott szívszövet hiba megjelenési valószínűsége nagyobb, mint az összes többi. Ezeket a tartományokat a QRS 3. decilis integráljára, a QRS integrálra adtam meg, mind a 4 szimulált szívszövet hiba méret esetére. (A QRS 3. decilis integrál, ill. a QRS integrál használatának célszerűségét igazolja pl. a Kozmann et al: Non-parametric identification of discriminative information in body surface maps. IEEE Trans. BME-38, 1061-1068, 1991. c. dolgozat.) Ezek térképszerű megjelenítésre adnak példát a 17. és 18. ábrák. Értelmezésüket tekintve: amennyiben a valós mérési adatokból képzett integrálok esetén a normáltól vett eltérés legnagyobb negatív értéke egy adott lokalizációt ad meg, az ahhoz tartozó döntési térképből valószínűsíthető a szívszövethiba helye és mérete.

Bírálom a 2. tézissel kapcsolatban megjegyzi, hogy „*A tézis megfogalmazásához felhasznált felvételek egy része olyan berendezéssel (szlovák gyártmányú ProCardio) készült, amely csak egyetlen szív ciklus adatait képes tárolni, így sem a mérési zajt csökkentő átlagolásra nincs mód, sem a kiválasztott szív ciklus jellemző volta nem garantált.*”

Válasz: Bírálómnak igaza van, a ProCardio rendszer hosszú felvételek készítését nem tette lehetővé, hiszen csak maximum 1500 mintát képes tárolni 500Hz mintavételi frekvencia mellett. A mérőszoftver azonban alkalmas alapvonal-helyreállításra, valamint 50Hz-es zajszűrésre is. A szoftver a zajszűrésre a kiválasztott szív ciklus előtti időszak adatait is felhasználja, alapbeállítás szerint 100 msec-et.

A mérések folyamán a kardiológusok törekedtek az adatok minőségbiztosítására. Ők választották ki a domináns ciklust, mentés előtt legalább 15-20 szív ciklust kivártak, amennyiben extraütést tapasztaltak (akár a mentés előtti cikluson is) akkor a regisztrátumot törölték, és új mérést végeztek. Egyes zajos felvételeket – ha a PQ intervallumon az RMS értéke meghaladta az 50 μV -ot - kizártunk a későbbi vizsgálatokból.

3. tézis esetén a QRS és QRST integráltérképekből képzett α szög által bezárt vektorokról tett megállapítást altézisként (3.1) nem fogadja el.

Válasz: Elismerem, hogy bár az adatok statisztikai feldolgozása önmagában nem jelent újdonságot, de a következtetés igen.

Korábbi tanulmányok ugyanis arra utaltak, hogy a repolarizációs tulajdonságokban bekövetkezett változásokat az akciós potenciál (AP) változások idézik elő és ezekre megfelelő jelzőszám a QT intervallum hosszának változása (msec), következésképpen az α szög változása is.. Több kísérlet és paraméter arra mutat (pl. Lux et al: Assessment of spatial and temporal characteristics of ventricular repolarization, Journal of Electrocardiology Vol. 27, Suppl.1 : 100-105, 1994) hogy a QT intervallum változásai jelzik a repolarizációs változásokat is, ami meghatározó mértékben az AP változásoktól függ. Ily módon, a QRST integrál a repolarizációs egyenőtlenségeket is jól kimutatja.

A laboratóriumunkban is folyó kutatásokra támaszkodva (Kozmann et al: Beat-to-beat interplay of heart rate, ventricular depolarization, and repolarization. J Electrocardiol. 2010 Jan-Feb;43(1):15-24.) kimutattam, hogy a QRS és QRST integrálok nagyfokú korreláltságot mutatnak, továbbá hogy a QRS és QRST integrálok 192 elemű vektorai által bezárt szög bármilyen patológiás állapot esetén azonos tartományba esik ez azt jelenti, hogy bármely patológiás állapot esetén a depolarizáció és a repolarizáció egymással összhangban változik.

Az aktivációs szekvencia változása befolyásolja az akciós potenciálok gradienseinek eloszlását ezáltal a változások nem csak QRS hanem a QRST integrálon is megjelennek vezetési zavar esetében is.

A szív tehát – idegrendszeri szabályozás segítségével – a bioelektromos tulajdonságai tekintetében mindig az optimális működési paraméterek felvételére törekszik. Ez az ún. "remodeling" hatás. Ennek alátámasztására végeztem esettanulmányokat Wolff-Parkinson-White (WPW) szindrómás páciensekkel is, ahol a rádiófrekvenciás ablálást követő hirtelen változás után hetekig mérhető és követhető volt az „optimumra törekvő” változás az integrál-térképeken és származtatott paramétereken is. (6.1 fejezet).

A „remodeling” elmélet alapján úgy gondolom, hogy „a kamrai aktiváció szekvenciája (QRS integráltérképpel jellemezve) és a kamrai repolarizáció térbeli diszperzitása (QRST integrál térképpel jellemezve) között állandósult állapotban stabil kapcsolat mutatható ki” és statisztikailag nem mutatható ki eltérés a patológiás állapotok integrál vektorai által bezárt α szög esetében ezért a 3.1 altézisben megfogalmazott eredményeket továbbra is fenntartom

Megköszönöm Bírálómnak a 3.2 és 3.3 tézisekhez fűzött pozitív bírálatát, hiszen munkám hasznosításának egyik lényeges elemét – a személyre szabott kardiológiai diagnosztizálás megteremtésének fontosságát emelte ki.

A bírálatában feltett konkrét kérdéseire a következő válaszokat adom:

1. Megállapította, hogy „az elektródák precíz felhelyezése a kiértékelhetőség és a pontos diagnózis alkotás primer feltétele. Amennyiben a felhelyezés hibája 1 cm-en belül tartható az ebből adódó hiba elhanyagolható a jelátlagolt TPT esetében.” (3.2 fejezet) Mi a felhelyezés hibájának pontos definíciója? Hogyan biztosítható a precíz felhelyezés ismételt TPT felvételeknél?

Válasz: Mérőrendszerünk az elektródákat un. anatómiai pontokba helyezi, ezt tekintjük helyes felhelyezésnek. A rendszert Lux és munkatársai dolgozták ki a Univ. Of Utah, CVRTI laboratóriumában. A felhelyezés hibáját, a legnagyobb négyzetes hiba mértékét (root mean square error, RMS) az alábbi képlet szerint számítottam:

$$RMS(A, B) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_{EREDETI,i} - x_{MOZGATOTT,i})^2}{n}}, \text{ ahol}$$

$$A = \begin{bmatrix} x_{EREDETI,1} \\ x_{EREDETI,2} \\ x_{EREDETI,3} \\ \dots \\ x_{EREDETI,n} \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} x_{MOZGATOTT,1} \\ x_{MOZGATOTT,2} \\ x_{MOZGATOTT,3} \\ \dots \\ x_{MOZGATOTT,n} \end{bmatrix}$$

$x_{EREDETI,n}$ és $x_{MOZGATOTT,n}$ egy elvezetés (pl. V5) mért és származtatott (vagy rosszul felhelyezett) EKG adatainak pillanatértékei μV -ban.

A precíz felhelyezéshez szükséges az anatómiai pontok ismerete. A TPT mérések esetén a felső sor az un. *sternal notch* magasságában (v alakú pont a nyaki bordák feletti csontos összenövésnél) az alsó pedig az alsó bordaív magasságában van. A mérőrendszernek megfelelően ezt kell azonos távolságokra felosztani (az OGYK méréseknél 7 az MTA MFA méréseknél 12 részre). Primitív de hatékony módszer volt számunkra a mérőcentivel és puha szemceruzával történő elektróda hely felrajzolása a bőrre (lényegében felhelyezési rács készítése) és azt követő applikálás.

Az alábbi korszerű elektróda-felhelyezési lehetőségek segíthetik a precíz felhelyezést, bár ezek a módszerek még csak kísérleti stádiumban vannak:

- Elektróda felhelyező csíkok használata (fix távolságú, rugalmas anyagból készült) a körtérfogat mentén, vagy függőlegesen egyszerűhasználatos vagy kapacitív illetve aktív karbon elektródákkal (Münsteri egyetem: http://www.math.uni-muenster.de/num/Vorlesungen/MedizinUndMathematik/Bilder_ECGI/, Biosemi rendszer: http://www.biosemi.com/strip_electrode.htm stb.)
- Az adott elvezetés-rendszernek megfelelő mérőmellény készítése (természetesen több méretben) és használata, ez esetben viszont a megfelelő kontaktus kialakítás és higiénia kritikus lehet, főleg hanem egyszerűhasználatos elektródát használunk (Kísérleti rendszer létezik az USA-ban: <http://rudylab.wustl.edu/overview/index.htm>)

- Lehetséges egyéb háromszögeléses távolságmérési technológián alapuló felhelyezés-segítő eljárással is biztosítani a pontos elektróda applikálást (pl. ultrahangos, markeres, vagy kamerás rendszer) de ezek a rendszerek kísérleti stádiumban vannak, és a TPT mérési eljárás költségeit nagymértékben növelnék

2. TPT esetében a szív és az elektródok közti térfogati vezetőre alkalmazható-e az Einthoven féle, azt homogénnek feltételező egyszerűsítés.

Válasz: Bírálóm kérdése kapcsolatos az un. elektrokardiológiai inverz, ill. forward feladatok megoldásánál szükséges testmodellek komplexitásához. RM Gulrajani a Bioelectricity and Biomagnetism c. könyvében (J. Wiley & Sons, New York, 1998) részletesen feldolgozza az erről szóló irodalmat, és elsősorban Messinger-Rapport és Rudy munkái alapján kvalitatív vizsgálatok céljára megengedhetőnek tartja a homogén testmodellek használatát. Rudy – munkatársaival - a Visible Human Project keretében valós torzó adatai alapján is megerősítette ezt a feltételezést (Ramanathan et.al.: Electrocardiographic Imaging: I. Effect of Torso Inhomogeneities on Body Surface Electrocardiographic Potentials, Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Vol 12:2, 229-240, 2001).

3. A szív (bio)elektromos aktivitását a vizsgált személy stressz állapota befolyásolja. A szívfrekvencián kívül használt-e ennek becslésére más paramétereket, illetve törekedett-e a vizsgált személyek stressz szintjének minimalizálására a felvételek során? Elérhető-e erre vonatkozó információ a felhasznált adatbázisokban?

Válasz: Ismert tény hogy létezik az un. „fehér köpeny effektus”. Egyfajta idegi szabályozás hatására – az orvos látványának, idegességnek hatására- megemeli a vérnyomást, pulzust. Ez természetesen a TPT-n is mérhető eredményeket jelent. Ezért az MTA MFA-ban és az Országos Gyógyintézeti Központban is a mérés előkészítés talán a szokásosnál több időt vett igénybe. A mérések előtt rögzítettük a páciensek vérnyomást és pulzusát, ezt beszélgetés követte életmódjukról (dohányzási, étkezési és gyógyszereszedési szokások és szimptómák –ezeket adatbázisban rögzítettük) majd tájékoztatást kaptak a mérésről és az adatok felhasználásáról. A mérések ideje alatt csendes, nyugodt környezetet biztosítottunk. Ahhoz hogy a páciens megnyugodjon hosszabb nyugalmi periódusra volt szükség. Pont emiatt alakítottuk ki az MTA MFA-ban azt a vizsgálati protokollt, ami ezt elősegíti: vagyis 2x5 perces méréseket 2x1 perc követte (2048Hz, majd 1024Hz frekvenciával mintavételezve). A változás mérhető volt: a 4. mérésre a legtöbb vizsgált személynek alacsonyabb lett a szívfrekvenciája. A változást származtatott paraméterekkel is követtük (α szög, QT inntervallum, NDI_{QRS} , NDI_{QRST}). A stresszmentes környezet biztosítása annyira sikeres volt, hogy egyes esetekben a mért személy elaludt a vizsgálat során. A nitromint kiváltotta impulzusszerű hatás vizsgálatot is csak a nyugalmi állapot elérését követően kezdtük meg, az összehasonlítás alapját is az 5. mérés jelentette. Ezzel reményeink szerint nem csak a stressz, hanem a megváltozott testhelyzetet követő idegrendszerei szabályozás változás hatásait is kiküszöböltük.

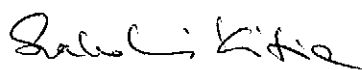
Egyes speciális esetekben a páciensek diagnózisa „stressz kiváltotta ischemia” volt. Ez esetben nem a „fehér köpeny effektus” hanem az életvitelből adódó problémák jelentették a gondot, az eltérések már állandósultak. Ezeket is dokumentáltuk, a diagnózis az adatbázisban is megjelenik.

4. Készültek-e felvételek olyan berendezéssel, amely több szívciklus adatait képes eltárolni? Végzett-e számításokat az ebből adódóan lehetséges jel/zaj viszony növelésére?

Válasz: Több mint 160 mérést végeztünk az MTA MFA Biomérnöki Osztálya (és konzorciuma) által fejlesztett MARK-8 típusú mérőrendszeren. A mérőrendszer 64 csatornásra bővített Lux-32 típusú elvezetés-rendszert és 500Hz-2kHz mintavételi frekvenciát használ (nem ekvidisztáns elektróda elrendezés, 0.05-300Hz szűrő sáv szélesség). A rendszerhez fejlesztett adatgyűjtő szoftverrel hosszú, több perces felvételek készítése is lehetséges. Ezt ki is használtuk, a baselineként használt eltárolt mérési adatok rendszerint 5 perces 1024, vagy 2048 Hz-es felvételek voltak, ez kb 300-350 szívciklust jelent. Ezeket a szívciklusokat – a domináns cikluskiválasztása után - SPSA eljárással átlagoltuk Normál esetben -99%-os korrelációs ráta mellett- ez a ciklusok 98-99%-át jelenti. A jelátlagolást követően a zaj néhány μV tartományba esik. Az eredményeket a Dr. Kozmann György által vezetett kutatócsoport más tagja(i) publikálták, emiatt én az eredményeket használtam, a téziseimben ezek nem jelennek meg. (Gerencsér et al.: The use of the SPSA method in ECG analysis. IEEE Trans. Biomed. Engineering, 2002;49 (10), 1094-1101, Haraszti: Noise-Reduction and Data-Compressing of Bspm-Signals with the Help Of Synchronised Averaging, Per. Pol. Elec. Eng., 47/1-2 (2003), 115-123. stb.)

Még egyszer megköszönöm Jobbágy Professzornak disszertációm alapos kritikai elemzését, és kérem válaszaim elfogadását.

Budapest, 2010. november 8.


Szakolczai Krisztina