

**Testfelszín potenciál térképezés felhasználásának
lehetőségei iszkémiás szívbetegségben**

Doktori tézisek

Dr. Szűcs Endre

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Elméleti Orvostudományok Tudományági Doktori Iskola

Vezető: Prof. Dr. Rosivall László, egyetemi tanár, MTA
doktora



Témavezető:

Dr. Medvegy Mihály, osztályvezető főorvos, Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Kiss Orsolya, egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Dr. Sidó Zoltán, c. egyetemi docens, főorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof.Dr. Gerő László, egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Prof. Dr. Keltai Mátyás, egyetemi tanár, MTA doktora

Dr. Tóth Miklós, egyetemi docens, Ph.D.

Budapest

2011

BEVEZETÉS

Hazánkban, hasonlóan Európához, és a világ iparilag fejlett(ebb) országaihoz a lakosság megbetegedési és halálozási statisztikáiban évtizedek óta az első helyet foglalják el a szív – és érrendszeri megbetegedések (54%), megelőzve az utána következő tumoros betegségeket (27%). Magyarországon a teljes lakosságra vetítve százezer főből 1057-nek van keringési rendellenessége és 488-nak iszkémiás szívbetegsége. Az arterioszklerózis miatt bekövetkezett halálozások 2/3-a koszorúér-betegség következménye, így gyakorlatilag minden negyedik haláleset iszkémiás szívbetegség (ISZB) miatt következik be. Az ISZB - előjelzések alapján - az egész világon (beleértve a harmadik világot is) vezető halálok lesz 2020-ra.

Az ISZB leggyakoribb tünete az angina pectoris, és előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. Előfordulása azonos korú populációt tekintve férfiaknál gyakoribb (45-55 év között 2-5%, míg 65-75 év közt már 10-20%). Európában egymillió lakosra 20-40 ezer kezelt beteg jut. Magyarországon, ismerve a népegészségügyi adatokat és a rizikófaktorokat, 400 ezer anginás beteggel számolhatunk. A betegség gyakran okoz rokkantságot és jelentős egészségügyi

költségeket jelent. Az ISZB kialakulásának háttérében az évek alatt tünetmentesen, lassan kifejlődő arterioszklerózis áll, melynek a talaján kialakuló hirtelen halál, akut koronária szindróma, és stroke, váratlanul és gyorsan következik be.

A szív iszkémiájának első jelei, annak mechanikus megnyilvánulását megelőzően, elektromos szinten jelentkeznek. A szív által generált elektromos jelek kutatása már több mint száz éve kezdődött. A szívizom elektromos tulajdonságainak diagnosztikájában a testfelszínen mérhető potenciál-értékek finom térbeli és időbeli megoszlásának alapvető jelentősége van. A klinikai gyakorlatban a múlt század eleje óta lényegében a hagyományos, 12-elvezetéses elektrokardiogramot (EKG-t) használjuk erre a célra. Minőségi ugrást jelentett, amikor megjelentek a testfelszín potenciál térképező rendszerek. A testfelszín potenciál térképezés (TPT) bizonyított klinikai előnye – jobb térbeli felbontásának köszönhetően -, hogy pontosabban következtethetünk vissza a szívizomban lezajló elektromos eseményekre. A miokardium iszkémiás károsodásának jelei sokszor csak kis, alig detektálható elektromos potenciál veszteségben nyilvánulnak meg, melyek csak a TPT módszerével nyert jelekből generált szofisztikáltabb térképek segítségével - pl. izopotenciál térkép – mutathatók ki.

Kutatásaink során csoportunk a TPT felhasználását tanulmányozta az ISZB-s populációban. Az én fő témám a háttérben álló koszorúér betegségek vizsgálata volt.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Céлом volt bizonyítani, hogy a TPT alkalmazható módszer az iszkémiás szívbetegségek diagnosztikájában az EKG-val nem észlelhető testfelszíni potenciálváltozások detektálása és lokalizálása révén.
2. a) Céлом volt bizonyítani, hogy a TPT alkalmazható módszer az iszkémiás szívbetegségek háttérben álló koszorúér léziók detektálásában és lokalizációjában.
b) Fel kívántam mérni a TPT szerepét a klinikai döntéshozatalban multiplex koszorúér eltérések esetén a culprit lézió meghatározásában.
3. Céлом volt bizonyítani feltevésünket, miszerint a TPT eltérő koszorúér-státusz detektálási képességgel bír az iszkémiás szívbetegségek különböző megjelenési formáiban.
4. Céлом volt bizonyítani, hogy a TPT alkalmas módszer a sikeres perkután koronária intervenciót követő elektromos potenciál változások értékelésére.

MÓDSZEREK

A TPT alkalmazásának lehetőségei iszkémiás szívbetegek diagnosztikájában

Vizsgálatainkat a 63 mellkasi elektróda Savard szerinti Montreáli-rendszerű elhelyezésével, ProCardio 5.0 hardware segítségével végeztük. Az analóg jeleket digitalizáltuk és jel/zajszint optimalizálást követően, ProCardio 5.3 software felhasználásával izopotenciál térképeket generáltunk. A TPT elemzését egyrészt kvalitatív módon vizsgáltuk az izopotenciál térképek normál populációtól eltérő karakterisztikus jellemzők elemzésével. Másrészt kvantitatív módszereket használtunk fel. Az egyik ilyen módszer a 'Timeshift' vizsgálata volt, amely méri egy adott szív ciklus alatti – QRS kezdetétől mért – maximális pozitív és minimális negatív potenciál időbeni bekövetkezése közti különbséget. A felhasznált másik kvantitatív módszer a 'Max/Min ratio' volt, amely megadja egy adott szív ciklusban a testfelszínen mérhető maximális és minimális potenciál értékek hányadosát a depolarizáció alatt. Az egyes régiókat a Selvester által definiált bal kamrai szegmentumoknak feleltettük meg.

Minden vizsgált betegnél – gold standardként - koronaro-angiográfiát végeztünk.

A beválasztási kritériumok felállítását követően 228 páciens adatai kerültek felhasználásra (164 ffi, 31-86 év, átlag életkoruk $61,6 \pm 9,5$ év) folytatólagosan 1997.06.01. és 2005.06.30. között. A klinikai tüneteknek megfelelően a beválasztottakat a következő alcsoportokba soroltuk: a betegnél: - a) *először jelentkezett angina*; - b) korábban *már jelentkezett angina* ; - c) már jelentkezett *instabil angina (IA)*; - d) *non-ST elevációs miokardiális infarktus (NSTEMI)* szerepel az anamnesisben.

A statisztikai analízis során, a hagyományos paramétereken túl többváltozós logisztikus regresszió-analízist, a receiver operating characteristics (ROC) görbe analízist, odds ratio-t (OR), likelihood ratio-t alkalmaztunk.

PCI hatékonyságának megítélése ISZB-s betegekben

Kutatásainkat kiterjesztettük a perkután koronária intervención (PCI) átesett iszkémiás betegek vizsgálatára is. A vizsgálataink háttérét a módszertani részben ismertetett kvantitatív paraméterek adták. Itt a PCI hatékonyságát próbáltuk megítélni a depolarizációs szakasz TPT izopotenciál térképeinek analízisével. Kilencven kettő iszkémiás szívbeteg esett át koronarográfián, közülük 70 esetben (46 ffi, 40-86 év közti, átlag 59 év) végeztünk perkután koronária intervenciót

(sorrendben LAD 38, RCA 17, CX: 15). Huszonkét betegnél nem végeztünk intervenciót (14 ffi, 33-76 év, átlag: 60 év). A PCI előtti, ill. utáni eredményeket „páros t” - próba segítségével vetettük össze statisztikai elemzés céljából.

EREDMÉNYEK

A TPT alkalmazásának lehetőségei iszkémiás szívbetegek diagnosztikájában

Először külön vizsgáltuk a TPT kvalitatív, majd kvantitatív paramétereinek eltérései alapján detektált potenciálkieséseket.

A *kvalitatív* paraméterekben mutatkozó eltéréseket leggyakrabban a korábban NSTEMI-n (88%), instabil anginán átesett betegekben (49%) tapasztaltunk. Az eltérések ritkábban mutatkoztak a korábban 'csak' anginás betegekben (15% - NSTEMI és IA anamnézise nélkül) és az első alkalommal, mellkasi panaszokkal jelentkező betegekben (9%). TPT eltérés előfordulása egészségesekben 8% -nak adódott.

A *kvantitatív* paraméterek esetén (Max/Min ratio és Timeshift) szintén gyakran tapasztaltam eltérést a NSTEMI (91%) és IA (84%) csoportokban. A kvantitatív eltérések előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a korábban már

anginával (80%), ill. első mellkasi panasszal jelentkezők (61%) között.

A 228 - anginás mellkasi panasz után, aktuális iszkémiás EKG eltérés nélkül jelentkező - beteget vizsgálva 215 esetben igazolódott szignifikáns koszorúér lézió. Az érelésiók fennállása esetén a TPT a *kombinált* paraméterek vizsgálatával (kvalitatív, kvantitatív) 193 alkalommal (szensitivitás 91%) mutatott eltérést, és adott helyes indikációt a koronaro-angiográfia irányába. A 13 invazív úton koszorúér eltérést nem mutató esetből annak negativitását 10 alkalommal (specifícitás 77%) mutatta a non-invazív TPT.

A valószínűségi arányt mutató teszt erősnek mutatkozott a korábban iszkémiás eseményen átesett betegeknél (NSTEMI, IA, korábbi anginák), nem mutatott koszorúér lézióra utaló eltérést az új anginával jelentkező betegeknél.

85%-os valószínűségi küszöbérték (valószínűségi küszöb = modellezett prevalencia) mellett a többváltozós logisztikus regresszió eredményeit elemezve, felhasználva a TPT diagnosztikus teljesítményét a szignifikáns koszorúér lézió lokalizálásában. A legnagyobb szensitivitást a bal körbefutó ér (CX), jobb koronária/hátsó leszálló ág (RCA/PDA) és elülső leszálló ág (LAD) disztális léziók esetén kaptuk, de a specifícitás ezekre a léziókra alacsonynak adódott.

A legnagyobb specificitás értékeket főtrzs (LM), LAD proximális léziók fennállásakor figyeltük meg, de ilyenkor a szenzitivitás adódott alacsonynak.

A legmagasabb pozitív és negatív prediktív érték kombinációját LM, LAD proximális, és RCA/PDA léziók esetén tapasztaltuk.

A legnagyobb diagnosztikus értékek (azaz a testfelszín potenciál térképek változásainak detektálása) az RCA/PDA és LAD proximális léziója esetén adódtak, melyeknél a ROC görbe alatti terület legnagyobbnak adódott: azaz 90% körüli specificitás szint esetén a szenzitivitás 78% volt az RCA/PDA léziókban, ill. 62% LAD proximális lézió esetén.

A legalacsonyabb diagnosztikus érték a CX első marginálisából és/vagy LAD első diagonálisából képzett csoportnál volt kimutatható (90% specificitás mellett 19% szenzitivitás).

Az OR vizsgálataiból a legnagyobb valószínűséggel azokban az esetekben lehetett a háttérben álló koszorúér betegségre következtetni, ahol több mint egy régióban mutatkozott potenciál kiesés. A leggyakrabban megfigyelt, koszorúér léziót nagy valószínűséggel előre jelző potenciál kiesések az inferobazális, inferoszeptális- l 70 és anterszeptális-középső régióban voltak (ezek hauereben az RCA/PDA, LAD disztális szűkülete állt).

A koszorúér lézió helyes előrejelzése, lokalizálása legsikeresebb a megelőző NSTEMI, IA csoportokban mutatkozott. Ezekben a csoportokban kiemelkedő eredményt kaptunk az RCA lézió esetén, ahol 90% valószínűségi küszöb esetén a pozitív és negatív valószínűségi arány (OR) 28.4, ill. 0.26 volt.

A vizsgált csoportban a koronaro-angiográfia 228 esetből 172-ben (75%) igazolt többérbetegséget. A 172 többérbeteg között a *több régióra* kiterjedő potenciál kiesést 79 alkalommal detektáltunk. A Fischer féle diszkriminációs tesztet elvégezve megmutatkozott, hogy a többér-betegség szignifikánsan gyakoribb a többszörös potenciálvesztéssel rendelkezők között, mint az egyérbetegekben.

PCI hatékonyságának megítélése ISZB-s betegekben

A PCI-n átesett ISZB-s betegek vizsgálatai során a kvantitatív paraméterek közül a Max/Min értéke LAD PCI esetén emelkedett (+28±31%, $p < 0,01$) RCA PCI esetén pedig csökkent (-32±20%, $p < 0,01$). CX PCI (-10±22%), az

intervenció elmaradása ($+3\pm 11\%$) esetén szignifikáns változást nem volt észlelhető.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Bizonyítottam, hogy a TPT a hagyományos EKG-nál lényegesen nagyobb térbeli felbontása révén a potenciál kiesések/csökkenések detektálása segítségével felhasználható az iszkémiás szívbetegség diagnosztikájában.

- a. Megállapítottam, hogy a TPT alkalmas módszer a hagyományos EKG-val nem kimutatható potenciál kiesések fennállásának igazolására - ennek a klinikai gyakorlatban a mellkasi panasszal jelentkező betegek esetén van jelentősége. A TPT alkalmazása segít a negatív 12-elvezetéses EKG esetén az extrakardiális és kardiális panaszok differenciál diagnosztikájában.
- b. Igazoltam, hogy a TPT alkalmazásával megnő a lehetőség a potenciál kiesést/csökkenést mutató régiók lokalizálására - a TPT megfelelően elkülönítette az iszkémiás régiókat. A korábbi vizsgálati eredményeket továbbfejlesztve, a kvalitatív és kvantitatív paraméterek analízisével differenciáltuk az antero-, és infero-szeptális régiók TPT jeleit.

2. Bizonyítottam, hogy a TPT alkalmas iszkémiás szívbetegségben a szív koszorúér státuszának feltérképezésére.
 - a. Megállapítottam, hogy a TPT az éreléziók fennállásának igazolásában igen jó diagnosztikai értékkel bír. Korábbi non-ST elevációs miokardiális infarktus és instabil angina esetén nagy valószínűséggel tudtuk kimutatni a háttérben érelézió fennállását.
 - b. Igazoltam, hogy a TPT alkalmazásával megnőtt a képesség a különböző éreléziók lokalizálására (eltérő valószínűséggel). A legnagyobb szenzitivitást CX, RCA/PDA és LAD disztális léziók esetén kaptuk, de a specificitás ezekre a léziókra alacsonynak adódott. A legnagyobb specificitás értékeket LM és LAD proximális léziók fennállásakor figyeltük meg, de ilyenkor a szenzitivitás adódott alacsonynak.
 - c. Kimutattam, hogy a TPT többérbetegség fennállása esetén alkalmas a culprit lézió valószínűsítésére. A többváltozós logisztikus regresszió statisztikai módszer felhasználásával kifejezetten erős statisztikai eredményeket mutattam ki az LM, LAD proximális, és RCA/PDA léziók esetén. A vizsgálatainkban talált nagyszámú multiplex érelézió esetén (75%) segítette a terápiás döntéshozatalt – az LM, LAD proximális lézió

fennállása esetén a bypass műtétet indikálta a perkután koronária intervencióval szemben.

3. Bizonyítottam, hogy a TPT az iszkémiás szívbetegség különböző megjelenési csoportjaiban eltérő diagnosztikus értékkel bír. Az egyszer történt iszkémiás hatás (1. első angina) nem feltétlenül okoz depolarizációs eltérést (ezért nem alkalmas szűrővizsgálatokra). Az ismétlődő iszkémia során (ismétlődő angina, instabil angina, non-ST elevációs miokardiális infarktus utáni állapot) már a nagyobb mértékű sejtkárosodás/elhalás következtében jól mutatja a háttérben húzódó koszorúér léziót.
4. Bizonyítottam, hogy a TPT alkalmas a sikeres percutan koronária intervenciót követő elektromos potenciál változások értékelésére. Követéssel TPT vizsgálatokkal a különböző szívrégiók elektromos potenciál változásai révén a perkután koronária intervenció hatékonysága jól megítélhető volt a már ismert koszorúér betegek között. A bizonyítás alapja, hogy a kvantitatív paraméterek közül Max/Min hányados az anterior régió iszkémiájában sikeres LAD perkután koronária intervenciót követően szignifikáns növekedést, míg az inferior régió iszkémiája esetén végzett sikeres RCA perkután koronária intervenciót követően szignifikáns csökkenést mutatott.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertáció alapjául szolgáló közlemények

1. Medvegy M, R Nadeau, **E Szücs**, K Szakolczai, Simonyi G, Bauernfeind T, Szedlák M, Savard P, Palisaitis D, Préda I. (2008) Diagnosis and discrimination of remote antero- and inferoseptal non-Q wave myocardial infarctions with body surface potential mapping, *Canadian Journal of Cardiology*, 24(1): 53-55.
2. **Szücs E**, Szakolczai K, Simonyi G, Bauernfeind T, Pintér A, Préda I, Medvegy M. (2010) Diagnostic value of body surface potential mapping in assessment of the coronary artery lesion after angina pectoris and without repolarisation changes on the electrocardiogram. *Journal of Electrocardiology*, 49(4):326-335.
3. Bauernfeind T, Préda I, Szakolczai K, **Szücs E**, Kiss RG, Simonyi G, Kerecsen G, Duray G, Medvegy M (2010) Diagnostic value of the left atrial electrical potential mapping in the prediction of coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.048.

További közlemények

1. **Szűcs Endre.** (2009) Elsősegély, - és katasztrófaorvostan Svájc, Moudon, Új Honvédségi Szemle, 2002/09: 87-90.
2. **Szűcs Endre,** Rókusz László (2009): A Crush – szindróma patogenezeise, ellátása, napjaink eredményeinek tükrében. Honvédorvos, 61 (1-2): 74-85.
3. **Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Szűcs E,** Nagy B, Rigó J Jr. (2010) Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with pre-eclampsia. Hypertension Research, 33: 892-898.