

Sofia Voimanen

# ISKEEMISEN SYDÄNSAIRAUDEN AIHEUTTAJAT, VAIKUTUKSET JA SIMULAATIOT

Kandidaatintyö  
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Tarkastaja: Jussi Koivumäki  
huhtikuu 2022

# TIIVISTELMÄ

Sofia Voimanen: Iskeemisen sydänsairauden aiheuttajat, vaikutukset ja simulaatiot  
Kandidaatintyö  
Tampereen yliopisto  
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka  
Huhtikuu 2022

---

Tässä tutkielmassa on kerätty tietoa iskemisestä sydänsairaudesta. Tutkielmassa käsitellään hapenpuutteen ja ravinteiden puutteen vaikutusta sydämeen sekä kyseisen tilan aiheuttajia. Tässä käsitellään iskemian vuoksi sydänsoluissa tapahtuvia muutoksia ja kudostason muutoksia. Iskemia aiheuttaa myös muutosta sydämen sähköiseen toimintaan ja mekaaniseen toimintaan. Lopuksi tutkielmassa on kerätty muutamia mallintamis- ja simuloimismenetelmiä ja tuloksia.

Aiheuttajiin kuten sepelvaltimotautiin ja sydäninfarktiin perehdytään hieman. Ne aiheuttavat sydämessä happivajetta. Tämä aiheuttaa iskemisen sydänsairauden, jonka oireena voi olla rintakipua. Toisaalta kaikki eivät kaikki aluksi huomaa oireita.

Sydänsoluille tapahtuu muutosta iskemiassa. Soluja ohjautuu apoptoosiin, koska tuumorinekroositekijä alfaa tuotetaan sydänsoluissa iskemian seurauksena. Soluja kuolee iskemiassa myös nekroottisesti. Nekroosia voi aiheuttaa ionien konsentraatioiden muutos. Iskemiassa kalsiumia kertyy soluun ja tämän vuoksi voi aiheutua nekroosia. Sydänsolujen kuoleminen ja korjaantuminen arpikudoksella vaikuttavat sydämeen elimenä. Sydämen seinämät voivat ohentua tai kammiot voivat laajentua. Veren kulun estyminen ja sen palautuminen voivat myös aiheuttaa sydämen jumittumisen supistumisvaiheeseen.

Sydämen sähköiselle toiminnalle tulee muutoksia. Ne voidaan huomata elektrokardiogrammilla. Elektrokardiogrammissa voidaan huomata ST-segmentin ja T-aallon muutoksia. ST-segmentin nousua käsitellään tarkemmin. T-aallossa olevaa muutosta pystytään havainnollistamaan T-aallon pinta-alakäyrällä. Sen avulla pystytään paremmin arvioimaan, onko kyseessä iskemia vai ei.

Mekaaniselle toiminnalle tulee muutoksia iskemiassa. Sydämen minuuttivolyymi pienenee kuten myös iskutilavuus. Tutkielmassa käsitellään sitä, miten ne ovat muuttuneet hiirillä. Hiirillä iskemian aiheuttamaa muutosta käsitellään myös rasituksessa. Iskemiassa on huomattavissa iskutilavuuden ja sydämen minuuttivolyymien laskua myös rasituksessa, kun verrataan tilaan ennen iskemiaa.

Työssä on perehdytty lyhyesti useampaan tapaan simuloida ja mallintaa iskemiaa. Solutasolla pystytään mallintamaan iskemian aiheuttamaa muutosta aktiopotentialin keston. Iskemiasta on tehty elektrokardiogrammi simulointia ja magnetokardiogrammi simulointia. Sähköisen toiminnan mallinnuksessa on käsitelty myös kardiodynamiikkakäyrää, jonka avulla pystytään elektrokardiogrammista näkemään pieniä muutoksia.

Avainsanat: Iskemia, elektrokardiogrammi, simulointi, mallintaminen, apoptoosi

# ALKUSANAT

Tutkielma on tehty osana Tampereen yliopiston bioteknologian ja biolääketieteen tekniikan kandidaatintutkintoa. Sen tarkoituksen oli perehtyä iskeemiseen sydänsairauteen ja tehdä siitä kirjallisuuskatsaus. Tämä työ on aloitettu alkuvuodesta 2022.

Kiitos ohjaajalleni Jussi Koivumäelle mahdollisuudesta tehdä tämä kandidaatintyö. Kiitos siitä, että sain muodostaa työn omien kiinnostusteni mukaan ja työstää sitä aika vapaasti. Kiitos ohjaajalleni myös kaikista niistä neuvoista ja vinkeistä, joita sain työtä tehdessä. Sain hyviä ohjeita sisällön miettimisessä ja ulkoasuun kiinnittäessä huomiota. Sain myös aina kysyä, jos ilmeni kysymyksiä.

Kiitos perheelle tuesta ja kannustuksesta työn tekemisessä. Kiitos erityisesti äidille, mutta myös muille perheenjäsenille avusta oikeinkirjoituksessa. Näiden avulla pystyin parantamaan työni ulkoasua.

Kiitos kavereille, opiskelutovereille ja kaikille muille, jotka tsemppasivat työn tekemisessä. Kiitos myös kaikille, jotka kevään aikana antoivat työstäni vertaispalautetta. Niiden avulla pystyin parantamaan työtäni.

Kiitos myös Tampereen yliopistolle ja siellä työskenteleville siitä opetuksesta, jonka avulla pystyin suorittamaan tämän työn ja niistä opeista, joita olen saanut aiheen ymmärtämiseksi.

Ylöjärvellä, 27.4.2022

Sofia Voimanen

# SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO.....	1
2. ISKEEMISEN SYDÄNSAIRAUDEN SYYT JA SEURAUKSET .....	2
2.1 Mahdolliset aiheuttajat .....	2
2.2 Oireet .....	4
2.3 Vaikutus sydämen toimintaan .....	5
2.3.1 Muutokset solutasolla .....	6
2.3.2 Muutokset kudostasolla .....	10
3. SYDÄMEN SÄHKÖISEN JA MEKAANISEN TOIMINNAN MUUTOKSET .....	13
3.1 Sähköisen toiminnan muutosten havainnointi .....	13
3.2 Iskutilavuuden ja minuuttivolyymien muuttumisen havainnointi.....	20
4. MALLINNUKSET JA SIMULAATIOT .....	27
4.1 Solujen mallinnus ja simulointi.....	27
4.2 Koko sydämen mallinnus ja simulointi.....	32
4.2.1 Elektrokardiogrammiin perustuvat .....	32
4.2.2 Muut simulaatiot ja mallinnukset.....	38
5. YHTEENVETO .....	42
LÄHTEET .....	44

## KUVALUETTELO

<b>Kuva 1.</b>	<i>Poikkipinta-alan ero, kun plakkia alkaa kertyä. A kohdassa ei sepelvaltimossa ole plakkia, jolloin poikkipinta-ala on suuri. B kohdassa plakkia on alkanut kertyä, jolloin poikkipinta-ala on pienentynyt. Kuva on mukaelma lähteestä Mustajoki (2020).</i> .....	3
<b>Kuva 2.</b>	<i>Sepelvaltimot ja joidenkin niiden nimiin viittaavat lyhenteet. Kuvassa vasemmalla on sydämen oikean puolen sepelvaltimot ja oikealla on sydämen vasemman puolen sepelvaltimot. Kuva on mukaelma lähteen Peláez et al. (2014) kuvasta.</i> .....	4
<b>Kuva 3.</b>	<i>Sepelvaltimotaudin aiheuttaman kivun mahdollisia paikkoja korostettu punaisella värillä. (Kettunen 2021, www.terveyskirjasto.fi)</i> .....	5
<b>Kuva 4.</b>	<i>Kuvassa nähdään, kuinka tuumorinekroositekijä alfan (TNF-<math>\alpha</math>, engl. tumor necrosis factor alpha) reaktio reseptorin kanssa etenee. Siinä nähdään myös toinen yksi apoptoosin estävä reitti. Mitokondrionaalinen reitti lähtee oikealta alakulmasta. Mukaelma lähteen Krijnen et al. (2002) kuvasta.</i> .....	7
<b>Kuva 5.</b>	<i>Vasemman kammion seinämän kapeneminen. Vasen kammio on kuvassa oikealla ja oikea kammio on kuvassa vasemmalla. A kohdassa on havainnollistettu normaalia tilannetta. B kohdassa on seinämä kaventunut. Kuvan teossa on käytetty apuna lähdeettä Bussani et al. (2003).</i> .....	10
<b>Kuva 6.</b>	<i>Kammioiden laajentuminen. Oikea kammio on kuvassa vasemmalla ja vasenkammio on kuvassa oikealla. A kohdassa on normaali tilanne. B kohdassa on molemmat kammiot hieman laajentuneet. Mustan janan avulla on yritetty havainnollistaa sitä, että leveyssuunnassa kuvaa katsottaessa näyttää kammiot leveämmiltä kuin normaalissa tilanteessa. Kuva on mukaelma Bussani et al. (2003) lähteestä.</i> .....	11
<b>Kuva 7.</b>	<i>Kahden eri sian sydämet, joista nähdään ero sydämen, jossa on iskeemisen sydänlihaksen kontraktuura (IMC, engl. ischemic myocardial contracture) ja jossa ei ole. A kohdassa on tilanne, jossa sydämessä ei ole IMC:tä ja B kohdassa se on. (Wahlquist et al. 2021)</i> .....	12
<b>Kuva 8.</b>	<i>Elektrokardiogrammin osat merkittynä. (Park et al. 2019)</i> .....	14
<b>Kuva 9.</b>	<i>ST-segmentin nousu verrattuna normaaliin. Ylemmässä elektrokardiogrammissa on normaali ST-segmentti ja alemmassa on nousua. (Park et al. 2019)</i> .....	15
<b>Kuva 10.</b>	<i>Elektrokardiogrammi tulos, kun käytetään 12:ta johtoa mittauksessa. Tässä on kyseessä normaali tulos. (Park et al. 2019)</i> .....	16
<b>Kuva 11.</b>	<i>STEMI EKG tulos, jossa on käytetty kytkennässä 12:ta johtoa. (Park et al. 2019)</i> .....	17
<b>Kuva 12.</b>	<i>Normaali elektrokardiogrammi (EKG) tulos kahdella eri testihenkilöllä osissa A ja C. TWAC (engl. T-wave area curve) tulokset samoilta testihenkilöiltä kohdissa B ja D. Kyseessä on negatiiviseksi luokitellut TWAC tulokset. (Li et al. 2021)</i> .....	18
<b>Kuva 13.</b>	<i>Kahden eri iskeemisen sydänsairauspotilaan EKG osioissa A ja C sekä heidän TWCA tulokset kohdissa B ja D. Kyseessä on positiiviseksi luokitellut TWCA tulokset. (Li et al. 2021)</i> .....	19
<b>Kuva 14.</b>	<i>Hahmotelma sepelvaltimotukoksen vaikutuksesta veren pumppausmäärään testihirellä. Kontrolli on ennen tukosta. 45 minuuttia tarkoittaa 45 minuuttia tukoksen tekemisen jälkeen. 2</i>	

	tuntia on kaksi tuntia veren virtauksen palauttamisen jälkeen. 8 viikkoa on 8 viikon kuluttua verenvirtauksen palauttamisesta otettu tulos. (Lujan & DiCarlo 2013) Kuva on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävissä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).....	21
<b>Kuva 15.</b>	Hahmotelma sydämen minuuttivolyymi (CO, engl. cardiac output) hiirillä levossa ja eri tasoisissa rasituksissa. A kohdassa on kyse tilanteesta ennen iskemiaa. B kohdassa testi on tehty 8 viikkoa tukoksen poistamisen jälkeen. (Lujan & DiCarlo 2013) Kyseessä on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävissä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).....	21
<b>Kuva 16.</b>	Testihiirien veren minuuttivolyymien (CO, engl. cardiac output), iskutilavuuden (engl. stroke volume) ja sydämen sykkeen tulosten hahmotelma. Kontrolli on ennen tukoksen tekoa, 20 minuuttia ja 45 minuuttia ovat kyseiset ajat tukoksen teosta ja 2 tuntia sekä 8 viikkoa ovat kyseiset ajat veren virtauksen palattua. (Lujan & DiCarlo 2013) Kuva on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävillä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).....	23
<b>Kuva 17.</b>	Rasituskokeen tulosten hahmotelma, missä kontrolli ja testihieren tulokset näkyvät samassa kuvaajassa. A kohdassa on CO, B kohdassa on iskutilavuus ja C kohdassa on sydämen syke. Punaiset pallot ovat 8 viikkoa verenkulun palautuksesta ja siniset ovat kontrollin. Kuva on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävissä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).....	25
<b>Kuva 18.</b>	Virtoja ja vuotoja, joita O'Hara et al. (2011) mallissa yritetään jollain tasolla huomioida. Kuvassa on näkyvissä eri osioita. Niitä ovat "MYO", joka on myoplasma, "NSR" ja "JSR" ovat sarkoplastista retikulumia ja "SS" on välitila. (O'Hara et al. 2011) .....	28
<b>Kuva 19.</b>	Eri suureiden simulointi tuloksia normaalitilanteessa ja iskemiassa. A kuvassa on normaalitulokset eri malleilla. Vasen yläkuva on transmembraanijännite ajan funktiona, muut ovat eri virtoja ajan funktiona. B kuvassa on simuloitujen iskemian tulokset. Eri kuvaajat ovat samassa järjestyksessä A kuvan kanssa, mutta tulokset ovat eri iskemiassa. (Dutta et al. 2017).....	30
<b>Kuva 20.</b>	Eri mallien simulaatio tuloksia yksittäisille soluille sekä kudostasolla. A kohdassa nähdään aktiopotentiaalین kulkeutuminen. (Dutta et al. 2017) .....	31
<b>Kuva 21.</b>	Simuloinnin vaiheet. A kohdassa nähdään yksittäisten solujen aktiopotentiaalien kuvaajat (i) sekä sydämen muoto (ii) ja lihassäikeitten suunnat (iii). B kohdassa on torsomalli (i) ja elektrodien paikat (ii). C kohdassa on potentiaalın suunta valkoisella nuolella (i) sekä magneettikenttä ja sen suunta vihreillä nuolilla (ii). Ne on saatu simuloinneilla. D kohdassa on elektrokardiogrammi (i) ja magnetokardiogrammi (ii). (Perez Alday et al. 2016) .....	33
<b>Kuva 22.</b>	Simulaatio tuloksia elektrokardiogrammista (EKG) ja magnetokardiogrammista (MKG). Kohdassa ECG on EKG tulokset 12:n johdon kytkennältä. Harmaat käyrät ovat simuloituja iskemia tuloksia, siniset ovat simuloituja normaaleja tuloksia ja punainen on mitattu normaalitulos. (Perez Alday et al. 2016) .....	34
<b>Kuva 23.</b>	Elektrokardiogrammi ja magnetokardiogrammi tulokset 36:lla johtimella. Molemmassa punainen on mitattu normaalitulos, sininen	

	<i>on simuloitu normaali tulos ja harmaa on simuloitu iskemia tulos. (Perez Alday et al. 2016).....</i>	<i>35</i>
<b>Kuva 24.</b>	<i>Elektrokardiogrammi (EKG) ja sydändynamiikkakäyrä (CDG, engl. cardiodynamicsgram), kun tulos on normaali. A kohdassa on EKG tulos. B kohdassa on CDG piirrettynä. (Sun et al. 2020) .....</i>	<i>36</i>
<b>Kuva 25.</b>	<i>Elektrokardiogrammi (EKG) ja sydändynamiikkakäyrä (CDG, engl. cardiodynamicsgram), kun kyseessä on iskemiapotilaan tulos. A kohdassa nähdään EKG tulos. B kohdassa on piirrettynä CDG. (Sun et al 2020).....</i>	<i>37</i>
<b>Kuva 26.</b>	<i>Sydändynamiikkakäyrä (CDG, engl. cardiodynamicsgram) kolmessa eri tapauksessa ja niistä esitetyt LZ mallit ja LYE mallit. A kuvassa CDG on säännöllinen ja LZ malli sekä LYE malli ovat vihreällä alueella, joka tarkoittaa negatiivista eli normaalia tulosta. B kuvassa on lähes säännöllinen CDG ja LYE malli on vihreällä eli negatiivisella, mutta LZ malli on lähellä positiivista. C kuvassa näkyy epäsäännöllinen CDG ja molemmat mallit ovat punaisella eli positiivisella, joka tarkoittaa epänormaalia tulosta. (Sun et al. 2020) ....</i>	<i>38</i>
<b>Kuva 27.</b>	<i>Mallinnus- ja kuvaamistulokset LAD sepelvaltimon ahtautumisesta. A kuvassa on näkyvissä CCTA kuva. B kohdassa on AccuiFRct mallinnus kuva. C kohdassa on CCTA kuva. (Zhang et al. 2022) .....</i>	<i>40</i>

## LYHENTEET JA MERKINNÄT

AccuiFRct	Menetelmä, jolla saadaan tietoa sepelvaltimosta. Tulisarvo on verrattavissa iFR:ään ja FFR:ään.
CCTA	engl. coronary computed tomography angiography, sepelvaltimoiden tietokonetomografiaa käyttävä angiografia-kuvantamismenetelmä
CDG	engl. cardiodynamicsgram, sydändynamiikkakäyrä
CO	engl. cardiac output, sydämen minuuttivolyymi
dATP	Deoksiadenosiinitrifosfaatti
EKG	Elektrokardiogrammi
FasL	engl. Fas ligand, Fas ligandi
FFR	engl. fractional flow reserve, osittaisvirtausreservi
HR	engl. heart rate, sydämen syke, jonka yksikkö on iskua minuutissa
iFR	engl. instantenous wave-free ratio, arvo, jolla voidaan luonnehtia mm. sepelvaltimoa, samankaltainen kuin FFR
IMC	engl. ischemic myocardial contracture, iskeemisen sydänlihaksen konstraktuura
LAD	engl. left anterior descending, erään sepelvaltimon lyhenne
LYE	engl. the Lyapunov exponent, Lyapunovin eksponentin
LZ	engl. Lempel-ZIV complexity, Lempel-Ziv kompleksisuus
MKG	engl. magnetocardiogram, magnetokardiogrammia
NfκB	engl. nuclear factor kappa B, aine, joka on apoptoosin säätelyssä mukana
NSTEMI	engl. non ST elevation myocardial infarction, Ei ST-segmenttiä kohottava sydäninfarkti
STEMI	engl. ST elevation myocardial infarction, ST-segmenttiä kohottava sydäninfarkti
THI	engl. the temporal heterogeneity index, tässä työssä käytetty, kun on kirjoitettu CDG:n analysoinnista
TNF-α	engl. tumor necrosis factor alpha, tuumorinekroositekijä alfa
TWAC	engl. T-wave area curve, T-aallon pinta-alakäyrä



# 1. JOHDANTO

Tutkielmassa kerätään tietoa iskeemisestä sydänsairaudesta. Terveyskirjaston lääketieteellisen sanaston mukaan iskeeminen sydänsairaus tarkoittaa ”sydänlihaskudoksen pitkäaikaista hapenpuutetta” (Lääketieteellinen sanasto, [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi), 2016). Itsessään sana iskemia tulee kreikan sanoista, jotka tarkoittavat rajoittamista ja verta (Frank et al. 2012). Luonnollisesti hapenpuute ei ole hyväksi ihmisluille pitkällä aikavälillä.

Tutkielman aihe on ajankohtainen, koska tällä hetkellä sepelvaltimotauti, yksi iskemiaa sydämeen aiheuttava sairaus, on Suomessa kansansairaus (Kettunen 2021). Kansantauteihin perehtyminen ja tutkiminen voi hyödyttää monia, jos löytyy uusia ja tehokkaampia hoitomenetelmiä tai jos pystytään tunnistamaan sairaus aikaisemmin.

Tutkielman ensimmäisessä osassa keskitytään iskeemiseen sydänsairauteen lääketieteellisestä näkökulmasta. Siinä pohditaan mahdollisia syitä sairaudelle ja oireita, joita se aiheuttaa. Lopuksi ensimmäisessä osassa vielä selvitetään, mitä iskeeminen sydänsairaus aiheuttaa sydänsoluille ja miten solujen vauriot vaikuttavat sydämeen elimenä.

Sydämen toiminnassa tärkeää on sen sähköinen toiminta. Oikein toimiva sähköinen viestintä sydämessä on tärkeä sydämen oikean rytmin ylläpidossa ja veren pumppaamisessa. Tutkielman toisessa osassa keskitytään sydämen sähköiseen viestintään. Ajatuksena on selvittää, minkälaisia muutoksia voidaan havaita elektrokardiogrammissa. Tätä ennen perehdytään lyhyesti, miten aktiopotentiaali syntyy solussa.

Viimeisessä osiossa keskitytään iskeemisen sydänsairauden eri mallintamis- ja simuloimismenetelmiin. Menetelmiä etsitään mahdollisimman uusista, mutta enintään viidestä kuuteen vuotta vanhoista julkaisuista ja artikkeleista. Vaikka kudosteknologiaan perustuvia menetelmiäkin voisi löytyä, niin tässä tutkielmassa käydään lävitse osaa laskennallisista ja koneella tehtävistä simuloinneista ja mallinnoista. Tavoitteena ei ole löytää kaikkia mahdollisia, vaan esitellä erilaisia. Tämän vuoksi osiossa ensin keskitytään itse solujen mallinnukseen ja simulointiin ja sen jälkeen koko sydämen simulointiin ja mallinnukseen.

## 2. ISKEEMISEN SYDÄNSAIRAUDEN SYYT JA SEURAUKSET

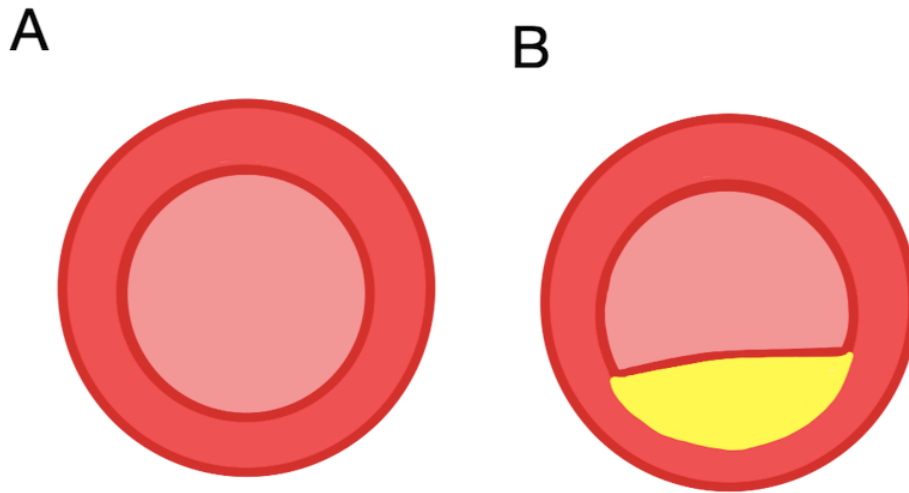
Iskeemisellä sydänsairaudella on aiheuttaja, jonka takia hapenpuute syntyy sydämeen. Iskemian tai sen aiheuttajan vuoksi saattaa esiintyä erilaisia oireita. Näitä aiheuttajia ja oireita on kerätty tähän lukuun, mutta niitä voi olla myös muita, joita ei ole mainittu.

Iskeemisellä sydänsairaudella on myös seurauksia. Niitä voidaan tarkastella sekä solutasolla että kudostasolla. Alaluvussa 2.3 on tarkoitus selvittää, mitä vaikutuksia iskeemisellä tilalla on yksittäisiin soluihin ja miten se vaikuttaa sydämeen elimenä.

### 2.1 Mahdolliset aiheuttajat

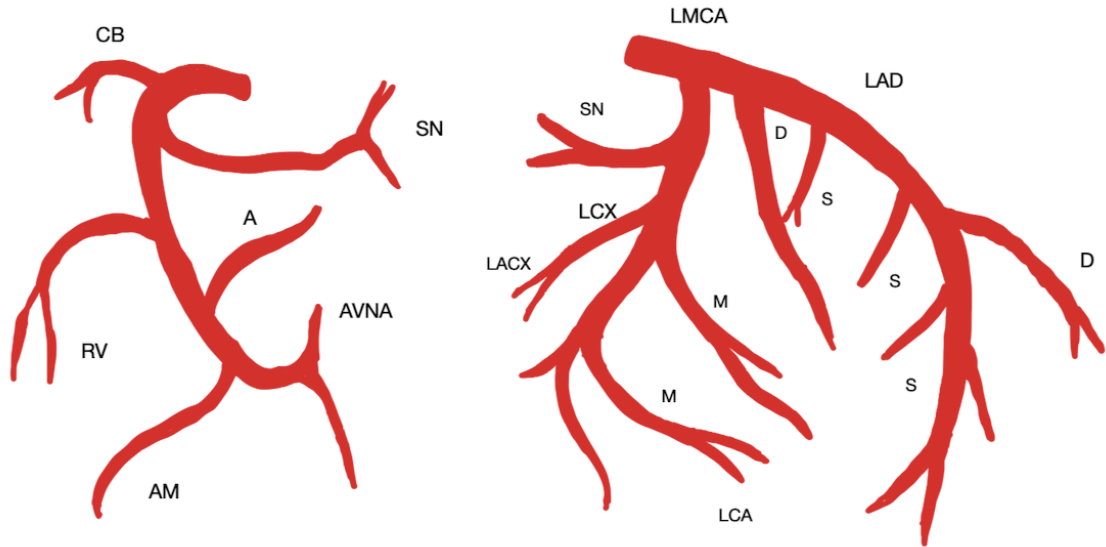
Syvempi ymmärrys sairauksiin voidaan saavuttaa selvittämällä sairauden oireita ja vaikutuksia, mutta yhtenä tärkeänä tekijänä on sairauden aiheuttajat. Koska iskeeminen sydänsairaus ei ole yksittäinen sairaus vaan tarkoittaa hapenpuutetta sydämessä, on tärkeää perehtyä sen aiheuttaviin asioihin ja sairauksiin. Kun tiedetään aiheuttajat, on mahdollista puuttua sairauden syntymiseen jo ennen isoja vaurioita tai jopa estämään iskeeminen vaurio sydämessä.

Sepelvaltimotaudin on sanottu aiheuttavan iskemiaa sydämessä (Leinonen 1998). Siinä sepelvaltimeen alkaa kertyä plakkia valtimon sisäkalvon ja seinämän väliin (Mustajoki 2020). Plakin kertymisen voidaan olettaa alkavan heikentää sepelvaltimon toimintaa. Tämä oletus tulee siitä, että plakki kaventaa valtimon poikkipinta-alaa, jolloin vähemmän verta pääsee kulkemaan valtimosta (kuva 1). Kun verta ei pääse enää kulkeutumaan tarpeeksi valtimossa, sydänsoluille tulee happivajetta (Mustajoki 2020) ja syntyy iskeeminen tila. Sepelvaltimotaudissa valtimot eivät toimi ideaalisella tavalla, koska ne eivät ole enää niin joustavia (Kettunen 2021).



**Kuva 1.** Poikkipinta-alan ero, kun plakkia alkaa kertyä. A kohdassa ei sepelvaltimossa ole plakkia, jolloin poikkipinta-ala on suuri. B kohdassa plakkia on alkanut kertyä, jolloin poikkipinta-ala on pienentynyt. Kuva on mukaelma lähteestä Mustajoki (2020).

Sepelvaltimotautiin liittyy myös sydäninfarktin mahdollisuus, kun sydämen sepelvaltimeen syntyy tukos, joka estää veren kulun kokonaan (Kettunen 2021). Silloin veri ei pääse kuljettamaan happea ja syntyy vauriota. Sydäninfarktin syntyessä sydämen soluja kuolee. Sepelvaltimo voi tukkeutua, jos sepelvaltimon plakkitasku puhkeaa. Plakkia pääsee silloin valtimon sisälle, ja siihen tarttuu herkästi verisoluja. Tällöin syntyy tukos sepelvaltimeen ja tuo tukos estää veren kulkeutumista verisuonistossa eteenpäin. Tämän seurauksen alueelle, johon suoni kuljettaa verta, ei kulkeudu happea tarpeeksi. (Mustajoki 2020) Tällöin voidaan puhua iskeemisestä sydänsairaudesta. Kuvassa 2 on nähtävissä sydämen sepelvaltimot, joiden tukos aiheuttaa iskemiaa sydämessä.



**Kuva 2.** Sepelvaltimot ja joidenkin niiden nimiin viittaavat lyhenteet. Kuvassa vasemmalla on sydämen oikean puolen sepelvaltimot ja oikealla on sydämen vasemman puolen sepelvaltimot. Kuva on mukaelma lähteen Peláez et al. (2014) kuvasta.

Monille sairauksille löytyy myös riskitekijöitä. Ne eivät suoranaisesti aiheuta sairautta, mutta lisäävät riskiä saada sen. Myös iskeemisen sydänsairauden aiheuttaville sairauksille löytyy riskitekijöitä. Sepelvaltimotaudin riskitekijöihin voidaan lukea perintötekijät (Kettunen 2021). Niihin ei voi vaikuttaa, mutta moniin muihin riskitekijöihin voi. Tällaisia ovat huonot elintavat, kuten epäterveellinen ruokavalio ja liikunnan puute, sekä muut epäterveelliset tavat, kuten tupakointi. Terveydelliset ongelmat ja toiset sairaudet, joita ovat diabetes ja korkea verenpaine, voivat myös aiheuttaa sepelvaltimotautia. (Kettunen 2021)

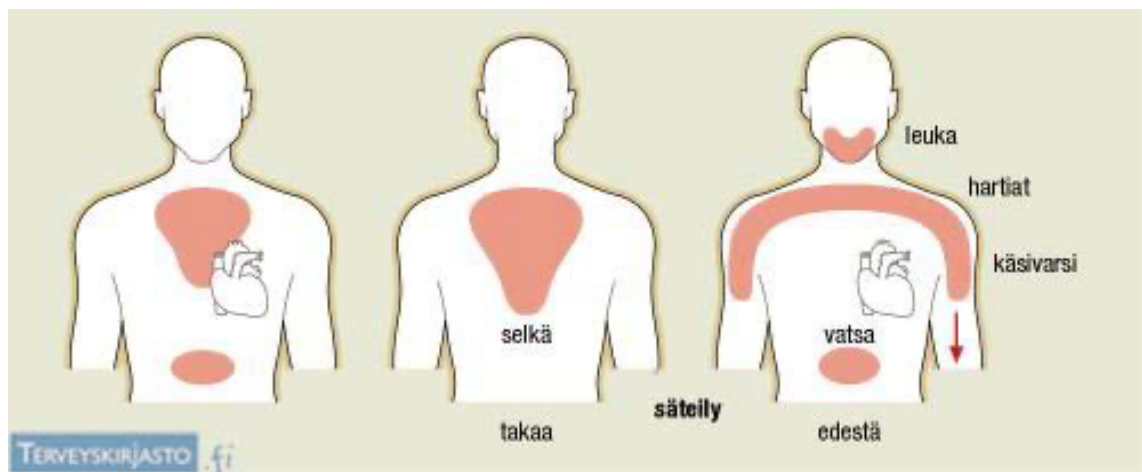
## 2.2 Oireet

Iskeemisen sydänsairauden voi aiheuttaa useampi sairaus, joten voidaan olettaa monien oireiden olevan samoja kuin kyseisissä sairauksissa. Alaluvussa 2.1 perehdyttiin aiheuttajiin ja tässä alaluvussa on koottuna joitain oireita, jotka voivat olla kyseisen aiheuttajasairauden oireina. Kaikki oireet eivät oletetusti esiinny jokaisella potilaalla ja kivuliaiden oireiden voimakkuus riippuu paljon potilaan kipukynnyksestä.

Oireet voivat olla huomattavia tai niitä ei välttämättä ole, ainakaan aluksi. Leinosen (1998) mukaan monella iskemiapotilaalla ei ilmene oireita. Oireita ilmenee vain 25 %:lla iskeemisen sydänsairauden potilaista. Oireita ei välttämättä ole sydäninfarktin jälkeen vaan silloinkin voi tapahtua vauriota ilman oireita. Jos oireita tulee, ne voivat olla

rintakipua. (Leinonen 1998) Toisaalta, vaikka on mahdollista olla pitkään oireettomana, niin oireita voi olla monenlaisia.

Sepelvaltimotaudin aiheuttamat oireet ovat suurimmaksi osaksi saman kaltaisia kuin sydäninfarktin. Erityisesti tapauksissa, jossa sepelvaltimotaudin seurauksena syntyy sydäninfarkti, voidaan olettaa sydäninfarktia aikaisempien oireiden olevan sepelvaltimotaudin oireita. Sepelvaltimotauti saattaa aiheuttaa rintakipua, joka voi olla hetkellistä ja nopeasti ohi menevää, jos potilas levähtää hetken. (Kettunen 2021) Erona sydäninfarktiin on se, että sydäninfarktin kipu jatkuu levossa (Mustajoki 2020), mutta voi pahentua liikkumisesta (Kettunen 2020). Kipu voi tuntua myös muuallakin kuin rinnassa tai sydämen kohdalla, silloin kipu säteilee eri paikkoihin. Kuvassa 3 voidaan nähdä, mihin sepelvaltimotaudin aiheuttama kipu voi säteillä. (Kettunen 2021)



**Kuva 3.** Sepelvaltimotaudin aiheuttaman kivun mahdollisia paikkoja korostettu punaisella värillä. (Kettunen 2021, [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi))

Iskeemisestä sydänsairaudesta saattaa aiheutua rytmihäiriöitä. Sydäninfarkti voi aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia rytmihäiriöitä, joista tällainen on kammiovärinä (Kettunen 2020). Rytmihäiriöitä esiintyy jo heti iskeemisen tilan alussa ja kun verenkierto palautetaan alueelle. Mahdollisia rytmihäiriöitä on useita, mutta toiset ovat harvinaisempia. Tällainen harvinainen mainitaan olevan kammiovärinä. Kammiovärinä voi olla seurausta epäsäännöllisestä kammiotakykardiasta, jota voi esiintyä iskeemisen sydänsairauden seurauksena. (Cokkinos et al. 2006, s. 27–28)

### 2.3 Vaikutus sydämen toimintaan

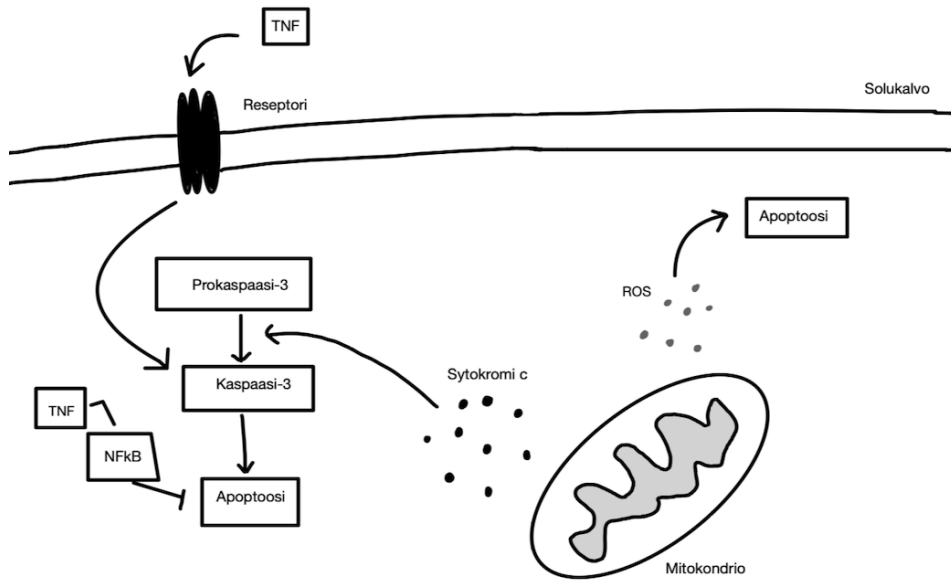
Verenkulun estyminen on vakava asia, koska kudosten tiedetään yleisesti tarvitsevan happea. Kun veri ei kulje, ei happea tai ravintoaineita kuljeteta soluille. Seuraavaksi pohditaan sitä, mitä yksittäisille soluille sekä sydämelle tapahtuu, kun sydämeen tulee

tällainen iskeeminen tila. Alaluvussa käsitellään myös sitä, mitä tapahtuu verenkulun palattua.

### **2.3.1 Muutokset solutasolla**

Iskemian voi aiheuttaa vauriota ja solujen kuolemista riippuen hapenpuutteen kestosta ja siitä, pääseekö happea soluille yhtään (Cokkinos et al 2006, s. 11). Tästä seurauksena voi olla kuolio sydämessä (Mustajoki 2020; Kettunen 2020). Tämä voidaan yrittää estää mahdollisimman nopealla (Kettunen 2020) ja oikeanlaisella hoidolla. On mahdollista, että verta kulkeutuu jonkin verran, mutta ei tarpeeksi kattaakseen täysin solujen hapen tarvetta (Cokkinos et al. 2006, s. 11). Tällöin happea on kuitenkin jonkin verran saatavilla, jolloin hapenpuute ei ole niin paha kuin tilanteessa, jossa veren kulku on täysin estynyt. Nyt on tarkoituksena käsitellä muutamia tekijöitä, joiden vuoksi iskemiassa soluja kuolee sydämessä.

Solujen apoptoosiin johtavia reittejä ja syitä on useampia. Apoptoosin säätely voi mennä mitokondriaalista säätelyreittiä tai reseptori reittiä pitkin. Mitokondriaalista säätelyreittiä käyttävä apoptoosi reagoi myös ulkoisiin ärsykkeisiin. (Lee et al. 2003) Kyseisessä säätelyreitissä vapautuu mitokondriosta sytokromi c:tä (Savitskaya & Onishchenko 2015). Kuvassa 4 nähdään sen vaikutus myös reseptorireitin kautta toimivaan apoptoosiin. Sytokromi c ja deoksiadenosiinitrifosfaatti (dATP) vaikuttavat signaaliketjussa seuraavana olevien aineiden aktivoitumiseen ja signaalin eteenpäin kulkeutumiseen. Näihin kuuluvat tietyt prokaspasit kuten prokaspasi-9. Lopuksi solu ohjautuu apoptoosiin ja kuolee. (Lee et al. 2003)



**Kuva 4.** Kuvassa nähdään, kuinka tuumorinekroositekijä alfan (TNF-a, engl. tumor necrosis factor alpha) reaktio reseptorin kanssa etenee. Siinä nähdään myös toinen yksi apoptoosin estävä reitti. Mitokondrionaalinen reitti lähtee oikealta alakulmasta. Mukaelma lähteen Krijnen et al. (2002) kuvasta.

Reseptorien kautta alkava apoptoosin aiheuttaa ulkoiset ligandit. Ne sitoutuvat sille sopivaan reseptoriin, joka on solukalvolla. Sitoutuminen käynnistää solunsisäisen signaloinnin, joka alkaa kaspasien aktivoinnilla ja se huipentuu solun kuolemaan. Kaikki ligandit eivät pysty sitoutumaan kyseisiin reseptoreihin, vaan niihin sitoutuvat tuumorinekroositekijä yläluokkaan (engl. superfamily) kuuluvat sytokiinit. Tällaisia ovat tuumorinekroositekijä alfa (TNF-a, engl. tumor necrosis factor alpha) ja Fas ligandi (FasL, engl. Fas ligand). (Savitskaya & Onishchenko 2015) Näitä käsitellään seuraavaksi vielä syvemmin iskeemisen sydänsairauden apoptoosin tekijöinä.

TNF-a on sytokiini (Padfield et al. 2013) ja se sitoutuu TNF reseptoriin 1 tai 2 (Savitskaya & Onishchenko 2015). Voidaan olettaa, että suuremmalla TNF-a konsentraatiolla on TNF-a:n sitoutuminen reseptoreihin todennäköisempää. TNF-a:n määrä plasmassa suurentuu, kun sepelvaltimon plakkitasku halkeaa (Sato et al. 2008). Sydänsolut voivat tuottaa TNF-a:ta. Tuottamista aktivoivat iskemia ja sydäninfarkti, mutta kohonnut määrä ei välttämättä tarkoita näitä. Myös muut tilat, kuten infektio, voivat aktivoida TNF-a:n tuottoa. (Meldrum 1998) Kuvassa 4 on havainnollistettu säätelyreittiä.

Toisaalta TNF-a on mukana myös muissa säätelyreiteissä. Se on mukana estämässä apoptoosia (kuva 4). Silloin mukana on NfκB (engl. nuclear factor kappa B), johon TNF-a on vaikuttanut. (Lee et al. 2003) On tutkinut sitä, että TNF voi estää apoptoosia (Kurrelmeyer et al. 2000). Mutta Kurrelmeyer et al. (2000) mukaan voisi olla mahdollista, että TNF ottaisi tuhoavan roolin, kun sitä on tarpeeksi.

FasL sitoutuu Fas reseptoriin (Lee et al. 2003). Lee et al. (2003) on osoittanut sen olevan ligandi, joka aiheuttaa iskeemisessä sydänsairaudessa solujen kuolemista. Heidän mukaansa tutkimus osoitti sen, että FasL ja sen sitoutuminen Fas reseptoriin on tärkeää iskeemisen sydänsairauden aiheuttamassa solujen kuolemassa. (Lee et al. 2003)

Nekroosi on toinen tapa, jolla iskemiassa soluja kuolee. Siinä solukalvo hajoaa eikä solu enää pysy kasassa vaan kuolee, jolloin aiheutuu inflammaatiota alueella. Tiedetään, että apoptoosia sekä nekroosia tapahtuu. Tilanteessa, jossa energia loppuu, tapahtuu ainoastaan nekroosia, koska apoptoosi vaatii energiaa. Siitä ei ole ollut varmuutta, kuinka paljon enemmän toista solunkuolemistapaa tapahtuu. (Cokkinos et al. 2006, s. 11–12) Näitähän voisi tapahtua eri yksilöiden tai eri tasoisten iskemioiden välillä eri verran.

Iskemia ei ole ainoa vaihe, jolloin tapahtuu soluille tuhoa. Sitä aiheuttaa myös reperfuusio, joka viittaa verenkulun palauttamiseen (Frank et al. 2012). Silloin sydämeen voi tulla lisää muutoksia (Frank et al. 2012; Ibáñez et al. 2015), jonka vuoksi on tärkeää käsitellä myös sen vaikutuksia. Toisissa asioissa voi tapahtua muutoksia molemmissa vaiheissa. Eräs tällainen on ionien liike solukalvon lävitse.

Apoptoosireittien ja nekroosin lisäksi solut voivat kuolla ionien väärin konsentraatioiden vuoksi. Ioneja, joiden konsentraatiossa tapahtuu iskemiassa muutoksia ovat muun muassa kalsium, natrium, vety ja kalium. Näitä ioneja osallistuu myös aktiopotentiaaliin, kuten alaluvussa 3.1 tullaan näkemään. Muutokset ionien liikkumisessa voivat siis aiheuttaa myös muutosta aktiopotentiaaliin. Tarkoituksena on käsitellä lyhyesti, mitä aikaisemmin mainittujen ionien konsentraatioille tapahtuu iskemiassa ja reperfuusiossa.

Iskemiavaiheessa ja reperfuusiossa tapahtuu eri asioita ionien konsentraatiolle solun sisällä ja ulkopuolella. Piper et al. (1998) mukaan iskemisessä tilanteessa soluihin alkaa kertyä sekä kalsiumia että natriumia liikaa. Se, mitä niiden konsentraatioille tapahtuu reperfuusiossa, riippuu siitä, kuinka paljon solu on vahingoittunut iskemiavaiheesta. Mikäli ionipumput ovat pahasti vaurioituneita, ei solu välttämättä pysty korjaamaan tilannetta. (Piper et al. 1998)

Reperfuusiovaiheessa kalsiumia aletaan pumppaamaan solusta ulos, jolloin natriumia tulee soluun lisää. Natriumia taas siirretään ulos niin, että kaliumia tulee soluun sisään. Kalsiumia pumpataan myös solunsisäiseen soluelimeen, jotta solulimassa ei olisi liikaa kalsiumia. Toinen vaihtoehto on se, että ionipumpuissa on vikaa ja ne pumppaavat kalsiumia lisää sisään ja natriumia ulos. Tällöin kalsiumin konsentraatio kasvaa entisestään. (Piper et al 1998)



Kalsiumin liian suuri konsentraatio reperfuusiossa voi aiheuttaa niin sanotun hyperkontraktion (engl. hypercontraction). Reperfuusiossa soluilla on tarpeeksi energiaa supistumiseen, koska happea ja ravintoaineita on taas saatavilla. Kun kalsiumia on paljon solulimassa, aiheuttaa se lihassolun supistumisen. Mutta reperfuusiossa saattaa siitä tulla hyperkontaktio, jolloin solu supistuu niin voimakkaasti, että se ei enää pysty palautumaan siitä. Näin solu sitten menettää toimintakyvyn ja saattaa aiheuttaa nekroosia. (Piper et al. 1998)

Ionien konsentraatioiden suureneminen vaikuttaa myös pH tasoon. Iskemiassa myös vetyä alkaa kertyä solun sisälle, jolloin pH laskee. Myös soluväliaineessa on liikaa vetyä iskemiassa, jolloin sielläkin on pH matalammalla kuin normaalissa tilanteessa. Reperfuusiossa pH alkaa korjaantua. Se korjaantuu nopeasti soluväliaineessa, jolloin vetykonsentraatioihin solun ja soluväliaineen välille tulee eroavaisuutta. Tällöin vetyä poistuu solusta ja samalla natriumia siirtyy soluun. Natrium konsentraation suureneminen saattaa johtaa siihen, että kalsiumia ja natriumia aletaan vaihtamaan niin, että kalsiumkonsentraatio solun sisällä alkaa kasvamaan. Tämä saattaa aiheuttaa hyperkontraktion. (Piper et al. 1998)

Kaliumillakin on osansa ionikonsentraatioiden normaaliksi palauttamisessa. Natriumia pystytään pumppaamaan sellaisella ionipumpulla, jolla kaliumia tuodaan soluun sisään samalla. Näin solun sisäinen natriumkonsentraatio pienenee ja natriumia voitaisiin ottaa sisään ionikanavasta, josta saadaan kalsiumia samalla pois. Näin kalsiumin määrä solun sisällä voisi vähentyä. (Piper et al. 1998)

Vaikka pohjimmainen syy solujen kuolemalle on verenkulun estyminen sepelvaltimossa niin solutason reaktioiden tuntemista pystytään hyödyntämään. Niiden avulla voitaisiin tehdä uusia diagnostiikka mahdollisuuksia. Tällainen voisi olla eri merkkiaineiden käyttäminen. Merkkiaineita, joita on käytetty, ovat troponiini T ja troponiini I. Ne ovat proteiineja, joiden määrän nouseminen veressä voi tarkoittaa sydäninfarktia. Merkkiaineita suunniteltaessa täytyy löytää aine, jota vain kyseinen tilanne tuottaisi, jotta sitä voitaisiin hyödyntää. (Vukovic & Kiyan 2010, s. 86–89)

Keholla on tiedetysti tapa pyrkiä korjaamaan itseään. Se, pystyykö keho korjaamaan vaurion vai ei, riippuu vauriosta. Yleisesti tiedetään, että pienet ihovauriot korjaantuvat hyvin, mutta selkäydin vauriot taas eivät. Iskeemisen sydänsairauden kohdalla on mainittu, että kuollut solukko korjautuu arpikudoksella (Cokkinos et al. 2006, s. 14; Ibáñez et al. 2015). Arpikudoksen soluissa on se huonoa, että ne eivät supistu kuten sydänlihassolut. Tällöin arpikudoksinen osa ei pysty hoitamaan yhtä hyvin tehtävää pumpata verta eteenpäin verisuonistossa kuin normaali sydänlihaskudos. (Ibáñez et al

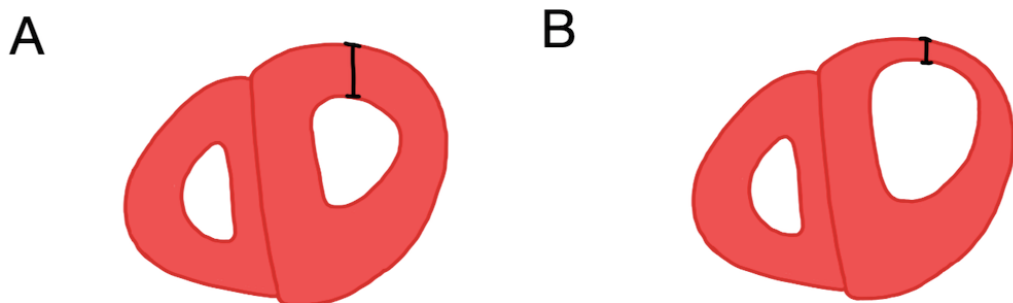
2015) Toisaalta mainitaan myös, että kantasoluista saattaa erilaistua uusia sydänlihassoluja (Cokkinos et al. 2006, s. 16), joten sydän mahdollisesti pystyy parantamaan jonkin verran vaurioita.

### 2.3.2 Muutokset kudostasolla

Solutason muutokset iskemiassa esiintyvät laajemmalla alueella kuin pelkästään yhden solun alueella, koska tukos luultavasti estää verenkiertoa useamman solun luokse. Tässä tarkastellaan muutamia kudostason muutoksia, joita soluissa tapahtuvista muutoksista aiheutuu. Tällaisia ovat muun muassa sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion muutos ja iskeemisen sydänlihaksen konstraktuura (IMC, engl. ischemic myocardial contracture).

Solujen kuolema ja siitä aiheutuva arpikudoksen muodostuminen sydämessä aiheuttaa vajaatoimintaa (Ibáñez et al 2015). Arpikudos ei pysty hoitamaan sydänkudoksen tehtävää kuten alaluvussa 2.3.1 mainittiin. Tällöin osa sydäimestä ei supistu oikein ja veren kuljetus luonnollisesti heikkenee. Vajaatoimintaa voi aiheuttaa sydämen uudelleen muokkautuminen (Bussani et al. 2003).

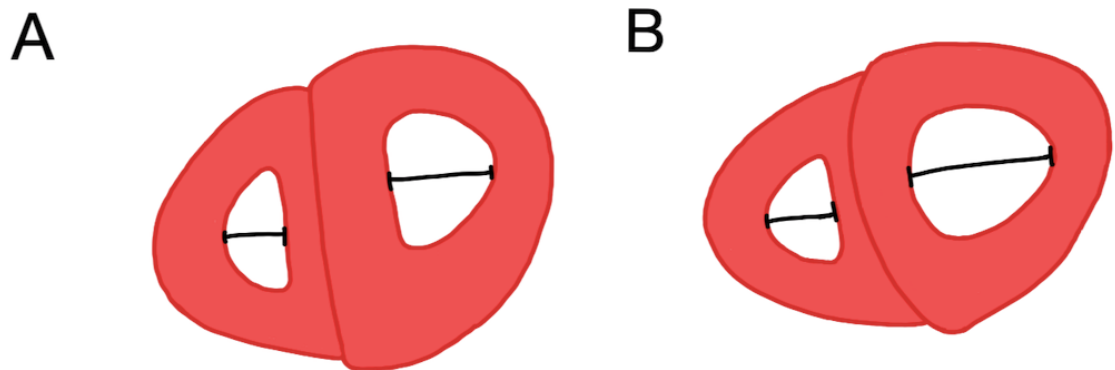
Sydämen kudokseksi voi muokkautua uudelleen useamman laiseksi. Sydämen koko voi muuttua suuremmaksi, vaikka iskeemistä vauriota ei tapahtuisi koko sydämen alueella, jolloin kyseessä on sydämen laajeneminen. (Bussani et al. 2003) Muutosta voi aiheutua myös pelkästään vasempaan kammioon iskemiassa. Se voi näkyä seinämän kapenemisena (Pagliaro et al. 2019), jolloin solumassaa puuttuu selkeästi normaalitilanteeseen verrattuna (kuva 5).



**Kuva 5.** Vasemman kammion seinämän kapeneminen. Vasen kammio on kuvassa oikealla ja oikea kammio on kuvassa vasemmalla. A kohdassa on havainnollistettu normaalia tilannetta. B kohdassa on seinämä kaventunut. Kuvan teossa on käytetty apuna lähdettä Bussani et al. (2003).

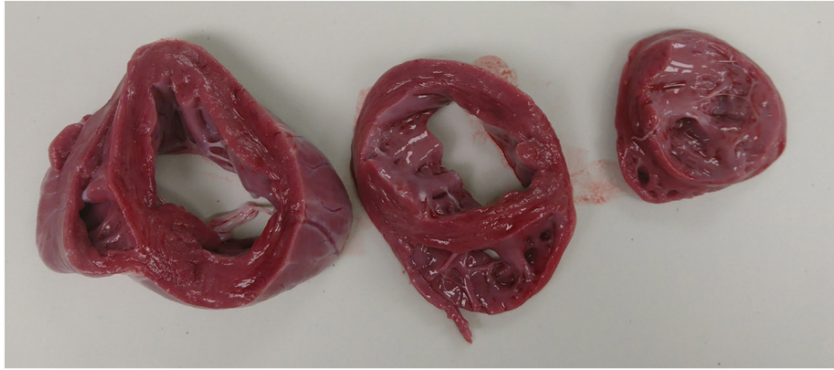
Muutosta voi aiheutua myös kammion kokoon. Se voi suurentua, jolloin kyseessä on kammionlaajentuma. Ainoastaan toinen kammio voi suurentua, mutta on mahdollista,

että molemmat kammiot suurenevat kuten kuvassa 6 näkyy. (Pagliaro et al. 2019) Nämä erilaiset muutokset voivat aiheuttaa sydämen toimintakykyyn muutosta. Muutos voi olla sydämen jäykistymistä (Pagliaro et al. 2019), jolloin sydän ei varmastikaan pysty yhtä laajalla liikkeellä supistumaan ja rentoutumaan, jolloin veren pumppaamisessa olisi eroa normaaliin verrattuna. Pagliaro et al. (2019) mukaan voi myös aiheutua alentunutta supistumiskykyä.



**Kuva 6.** *Kammioden laajentuminen. Oikea kammiot on kuvassa vasemmalla ja vasen kammiot on kuvassa oikealla. A kohdassa on normaali tilanne. B kohdassa on molemmat kammiot hieman laajentuneet. Mustan janan avulla on yritetty havainnollistaa sitä, että leveyssuunnassa kuvaa katsottaessa näyttää kammiot leveämmiltä kuin normaalissa tilanteessa. Kuva on mukaelma Bussani et al. (2003) lähteestä.*

IMC voi aiheutua siitä, että lihassolut menevät ikään kuin jumiin supistumisvaiheessa. Sen syntymiseen vaikuttaa energian puutos ja kalsiumin suuri määrä solussa sisällä. Kalsium aiheuttaa supistumista ja ilman energiaa supistumista ei saada purettua. (Opie & Boucher 1995) IMC:n esiintyessä sydän ei kykene pumppaamaan verta (Wahlquist et al. 2021). Tämä on luonnollisesti huono asia, koska sydämen mekaaninen työ kuljettaa verta elimistössä eteenpäin. Kuvassa 7 näkyy selvästi ero sydämien, jossa on IMC ja jossa ei ole sitä, välillä. IMC on mahdollista saada pois, mutta monesti se ei onnistu, koska tarvittavien aineiden pääsy saattaa olla estynyt, sillä myös verisuonet ovat saattaneet puristua kiinni (Opie & Boucher 1995; Wahlquist et al. 2021).



(a) Heart without ischemic myocardial contracture.



(b) Heart with ischemic myocardial contracture.

**Kuva 7.** Kahden eri sian sydämet, joista nähdään ero sydämen, jossa on iskeemisen sydänlihaksen kontraktuura (IMC, engl. ischemic myocardial contracture) ja jossa ei ole. A kohdassa on tilanne, jossa sydämessä ei ole IMC:tä ja B kohdassa se on. (Wahlquist et al. 2021)

Koska iskemian ja reperfuusion aiheuttamat ongelmat aiheuttavat myös rakenteellista muutosta, olisi parempi, että vauriot pystyttäisiin minimoimaan. Vaurioiden minimoimista parempi olisi estää niiden syntymistä alkuunkaan, mutta aina se ei välttämättä ole mahdollista. Syntyviä vaurioita voidaan pyrkiä minimoimaan erilaisilla inhibiittoreilla tai tekijöillä, jotka estävät jonkun vaurion syntymistä. IMC:tä voitaisiin yrittää estää lääkeaineilla kuten beetasalpaajilla tai esimerkiksi paikallisella hypotermialla. (Wahlquist et al. 2021)

## 3. SYDÄMEN SÄHKÖISEN JA MEKAANISEN TOIMINNAN MUUTOKSET

Sydän on tunnettu muun muassa sen kyvystä pumpata verta elimistöön ja sen sähköisestä käyttäytymisestä. Jos mekaaninen pumppaaminen tai sähköinen toiminta häiriintyvät, luonnollisestikaan sydän ei silloin toimi täysin halutulla tavalla. Näitä toiminnan muutoksia voi tulla iskemiassa ja niitä voidaan yrittää etsiä esimerkiksi elektrokardiogrammilla (EKG). Tässä luvussa on tarkoituksena keskittyä sydämen sähköiseen toiminnan muutosten havaitsemiseen sekä mekaanisen toiminnan muutoksiin.

### 3.1 Sähköisen toiminnan muutosten havainnointi

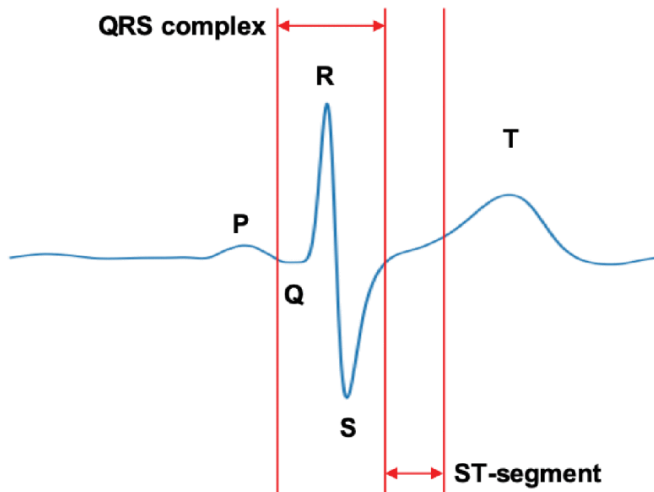
Solut voivat viestiä solukalvon potentiaalierojen avulla. Signaalin kulkeutumisessa solukalvon ulkopuolesta tulee negatiivinen ja sisäpuolesta positiivinen, toisin kuin yleensä ne ovat. Tätä vaihetta kutsutaan depolarisaatioksi. Sen jälkeen solut palautuvat takaisin sellaisiksi, että sisäpuoli on negatiivisesti varautunut ja ulkopuoli on positiivisesti varautunut. Tätä vaihetta sanotaan repolarisaatioksi. Nämä muutokset solukalvon potentiaaleissa johtuvat solukalvon ioniläpäisevyydestä. (Goy et al. 2013, s. 4–5)

Solukalvon läpi kulkeutuu ioneja, jotka vaikuttavat potentiaaliin. Näistä tärkeimmät ovat kalium, natrium, kloridi ja kalsium. Ionit kulkeutuvat eri vaiheissa eri puolille solukalvoa. Depolarisaatiossa natrium, joka on positiivisesti varautunut, kulkeutuu solun sisään. Tämä aiheuttaa solukalvon nopean muutoksen positiiviseksi. (Goy et al. 2013, s. 5–6)

Depolarisaation jälkeen alkaa repolarisaatio. Ensin kloridia, jolla on negatiivinen varaus, pääsee soluun sisään, jolloin potentiaali alkaa laskea. Sen jälkeen kalsiumia, joka on positiivisesti varautunut, tulee soluun sisään. Koska kalsium on positiivisesti varautunut, ei se vähennä potentiaalia vaan pitää potentiaalieron tasaisena. Sitten kaliumia, joka on positiivisesti varautunut, lähtee solusta ulos. Tämä laskee potentiaalia, koska positiivisesti varautuneiden ionien määrää solun sisällä vähennetään. Lopuksi natriumit pumpataan ulos ja kaliumit sisään. Tämä ei muuta potentiaalia, koska kahden positiivisesti varautuneen ionin paikkoja vaihdetaan. (Goy et al. 2013, s. 5–6) Iskemiassa aktiopotentialin kesto on lyhyempi kuin normaalisti. Iskemisen tilanteen simulointeja käsitellään enemmän alaluvussa 4.1. (Dutta et al. 2017)

EKG:tä käytetään mittaamaan sydämen sähköistä toimintaa. Sitä mitatessa laitetaan ihon pinnalle elektrodeja, joiden avulla pystytään mittaamaan jännitteitä ihon pinnalta.

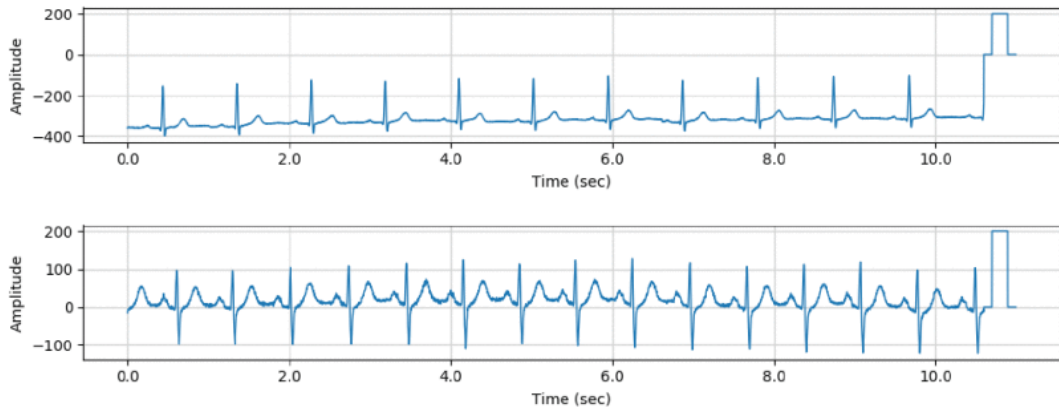
Jännitteet vaihtelevat sydämen potentiaalimuutosten vuoksi. (Goy et al. 2013, s. 7) EKG:ssä näkyy eri aaltoja. Niitä on normaalissa tapauksessa havaittavissa viisi kuvan 8 mukaisesti. Näitä aaltoja yhdistelemällä saadaan QRS kompleksi ja ST-segmentti, joka on S ja T aallon välinen alue. (Park et al. 2019)



**Kuva 8.** Elektrokardiogrammin osat merkittynä. (Park et al. 2019)

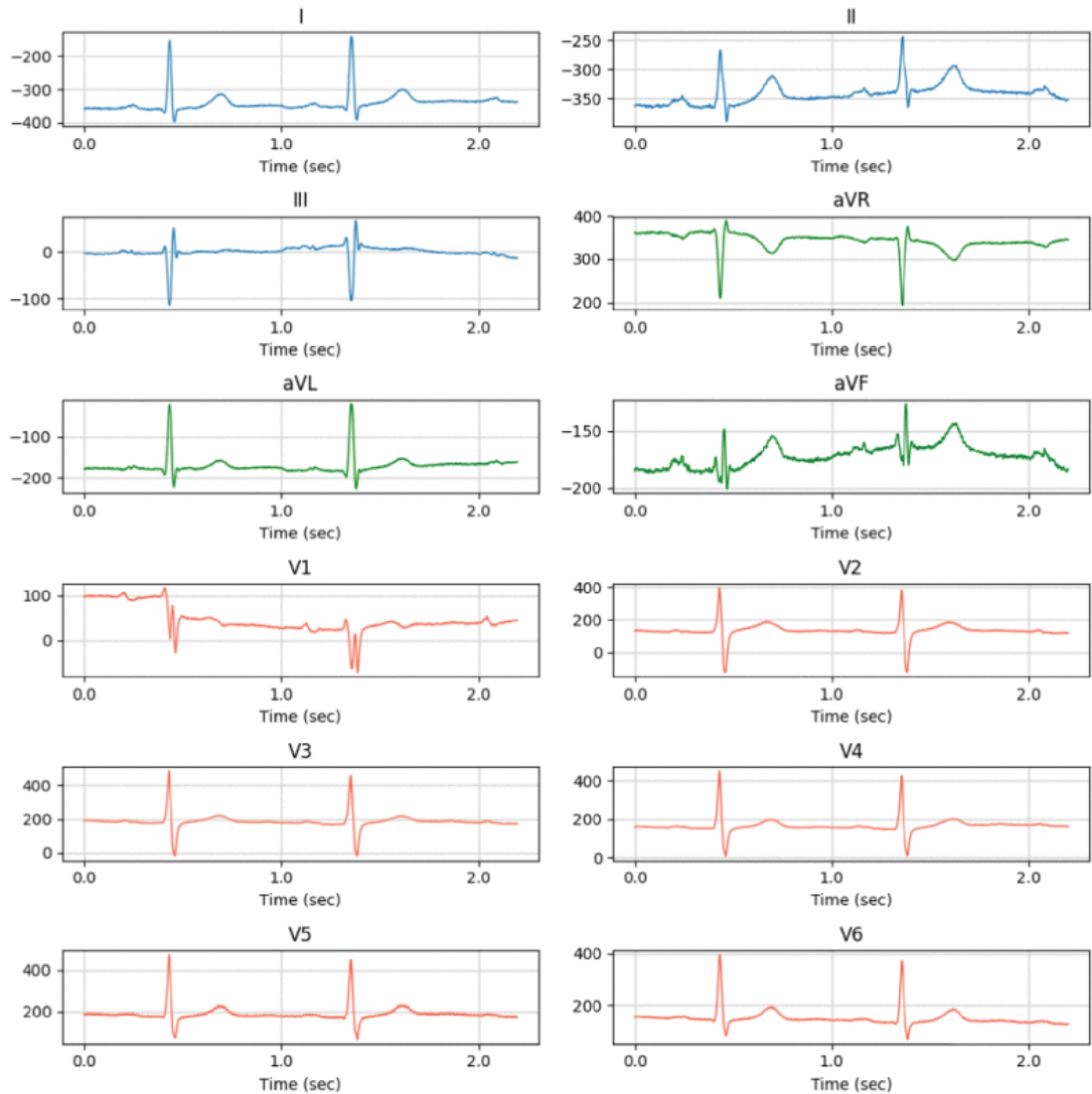
Eri EKG-käyrän aallon tulevat eri sydämen depolarisaatio ja repolarisaatio vaiheista. Kuvassa 8 näkyvä P-aalto syntyy eteisten depolarisaatiosta. QRS- kompleksi taas tulee kammioiden depolarisaatiosta ja T aalto tulee kammioiden repolarisaatiosta. (Bayés de Luna 2007, s. 1)

ST-segmenttiä tai ST-T segmenttiä tarkasteltaessa katsotaan, mitä muutoksia tapahtuu ST-segmentissä ja T aallossa EKG:ssa. Iskemiassa voi esiintyä ST-segmentin nousua, jolloin sitä tilaa kutsutaan STEMI:ksi (engl. ST elevation myocardial infarction), jolloin kyseessä on sydäninfarkti. Toinen vaihtoehto on se, että ST segmentissä ei tapahdu nousua, jolloin tilaa kutsutaan NSTEMI:iksi (engl. non ST elevation myocardial infarction). Kuvassa 9 näkyy STEMI ja normaalin EKG tuloksen eroa. Siinä nähdään pientä nousua juuri ST-segmentissä (kuva 9). (Park et al. 2019)



**Kuva 9.** ST-segmentin nousu verrattuna normaaliin. Ylemmässä elektrokardiogrammissa on normaali ST-segmentti ja alemmassa on nousua. (Park et al. 2019)

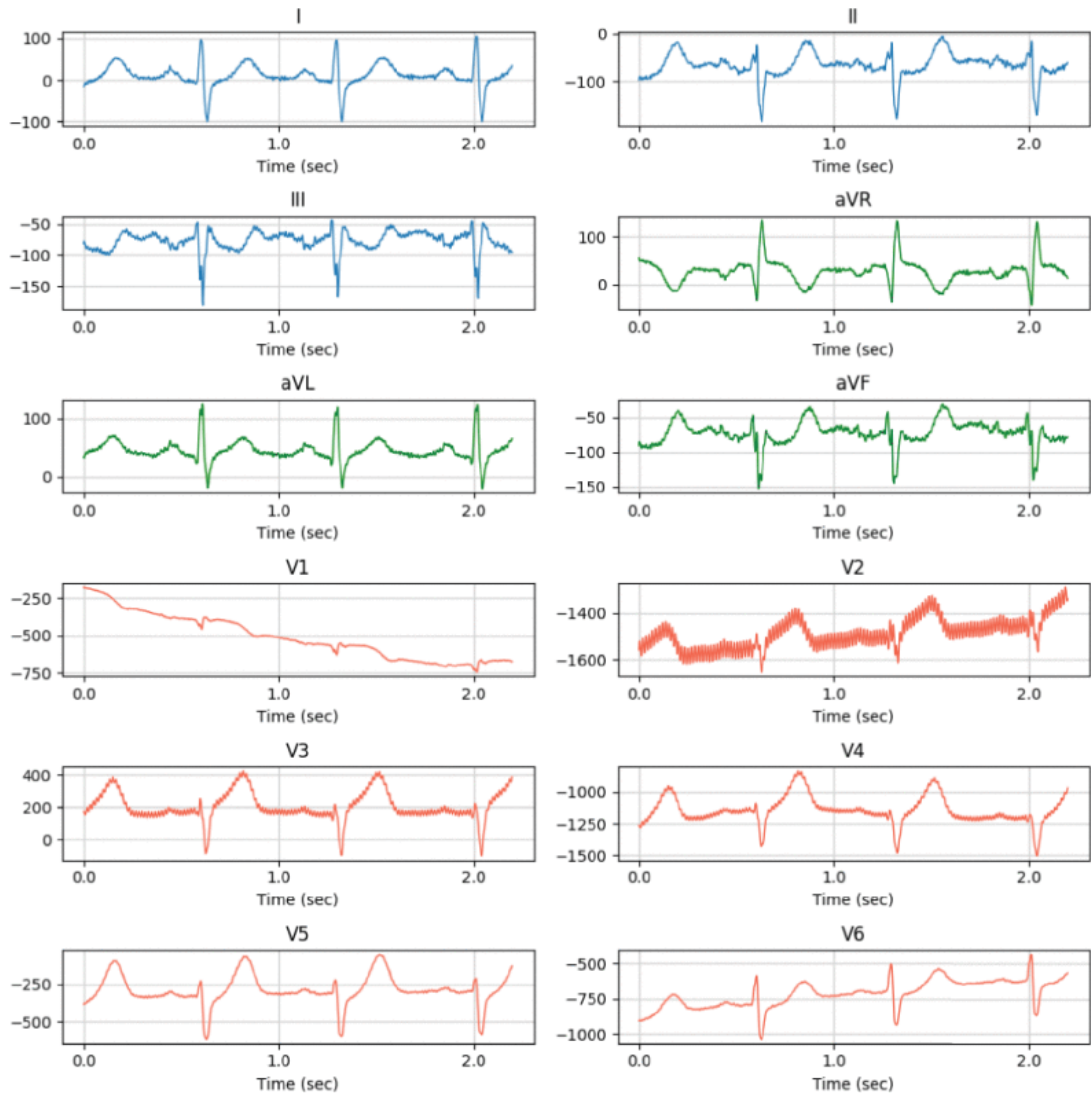
Park et al. (2019) mainitsee sen, että ST-segmentin muutosta ei aina ole helppo tulkita oikein. Muutoksia saattaa esiintyä erilaisen häiriön takia, jota mittauksessa on syntynyt. Toisaalta myös EKG:n tulkinnassa voi tapahtua vääriä tuloksia. (Park et al. 2019) Muutokset, joita tapahtuu voivat olla niin pieniä, että niitä ei huomata (Sun et al. 2020). Park et al. (2019) myös miettivät, montako johtoa kannattaisi käyttää kytkennässä parhaimpiin tuloksiin. He päätyivät 12:n johdon EKG:hen pienemmän määrän sijaan, jotta informaatiota varmasti olisi tarpeeksi. Kuvassa 10 näkyy 12:n johdon EKG mittaus, kun tulos on arvioitu normaaliksi. (Park et al. 2019)



**Kuva 10.** Elektrokardiogrammi tulos, kun käytetään 12:ta johtoa mittauksessa. Tässä on kyseessä normaali tulos. (Park et al. 2019)

Täysin tasaisesti EKG ei mene edes normaalissa tuloksessa. Esimerkiksi aVF käyrässä huomataan nousua ja lopussa laskua (kuva 10). Vaihteluja EKG:ssa, jotka voivat näyttää sairauden merkeiltä, voi aiheuttaa Park et al. (2019) mukaan johtojen aiheuttama häiriö tai jokin muu häiriötekijä. Kuvasta 11 nähdään, miten STEMI 12:n johdon EKG eroaa normaalista tuloksesta (kuva 10). Nousu voi näkyä eri liitännässä riippuen siitä, missä iskemiaa esiintyy sydämessä (Park et al. 2019). Tarkasteltaessa V3 liitännää voidaan tuloksessa huomata ST segmentin nousua STEMI EKG:ssa, kun verrataan normaaliin tulokseen. Myös liitännässä II näkyy ST-segmentin nousu (Park et al. 2019). (Kuva 10 ja 11).



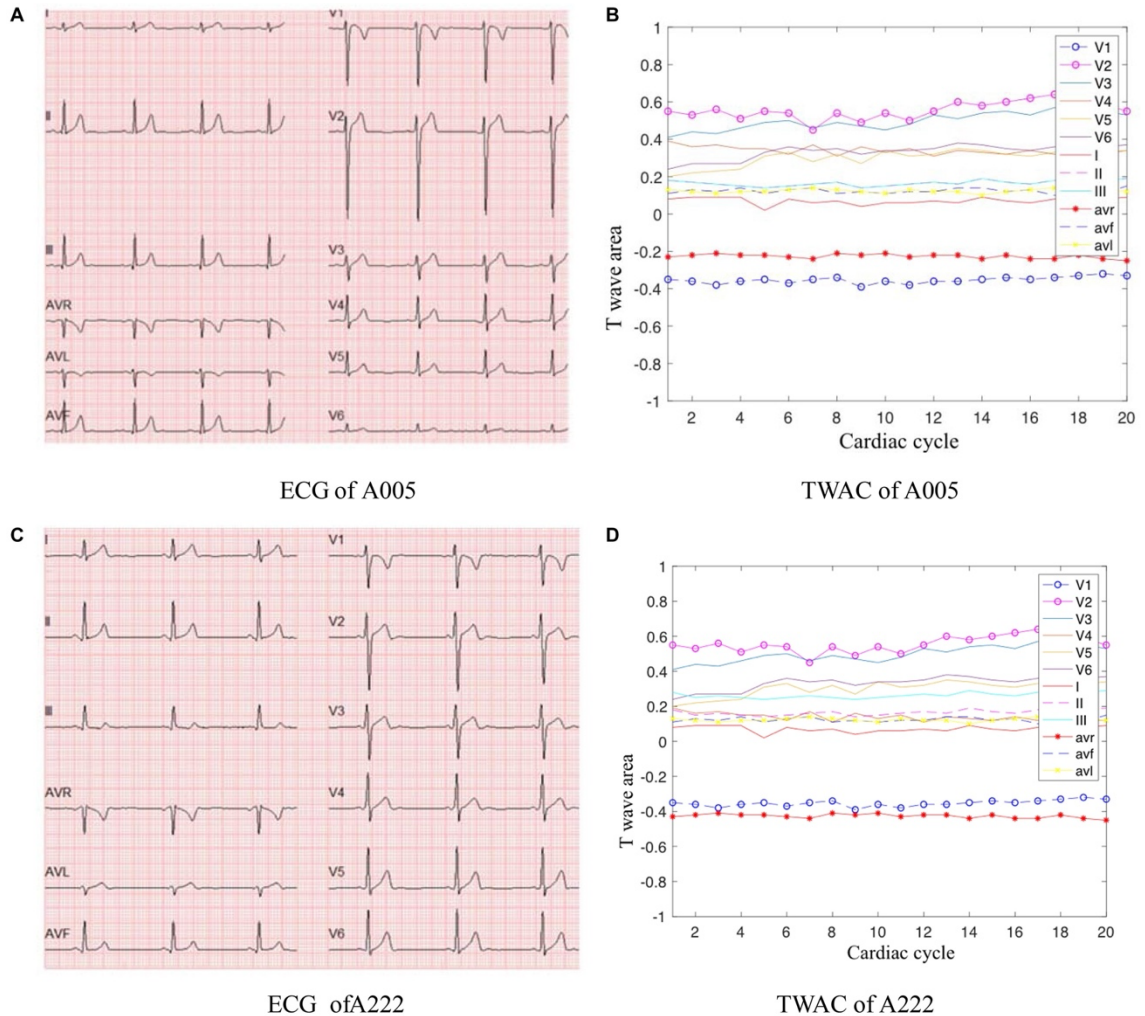


**Kuva 11.** STEMI EKG tulos, jossa on käytetty kytkennässä 12:ta johtoa. (Park et al. 2019)

EKG:ssä näkyy muutoksia iskeemisen sydänsairauden takia. Li et al. (2021) mainitsee sen, että ST-T segmentti on se, jonka avulla yleensä etsitään merkkejä iskemiasta. T-aallon muoto on vaihtunut, koska repolarisaatio ei mene samalla tavalla kuin normaalisti vaan se on viivästynyt (Li et al. 2021). Li et al. mukaan PTB tietokannassa olevien iskeemisen sydänsairauspotilaiden EKG mittausten T-aalto oli ”epäsäännöllinen ja kaoottinen” (Li et al. 2021). Näiden perusteella T-aallon tutkiminen EKG:stä mahdollistaisi iskeemisen sydänsairauden huomaamisen sydämen sähköisestä toiminnasta.

T-aallon pinta-alakäyrää (TWAC, engl. T-wave area curve) käyttäen Li et al. (2021) yrittivät selvittää, onko testihenkilöllä iskeemistä sydänsairautta. He määrittivät, että TWAC on positiivinen, jos testihenkilö osoittautuu olevan sairastava, ja negatiivinen, jos tulos on normaali. Positiivinen TWAC tulos näyttää runsaasti vaihtelevalta, jossa on

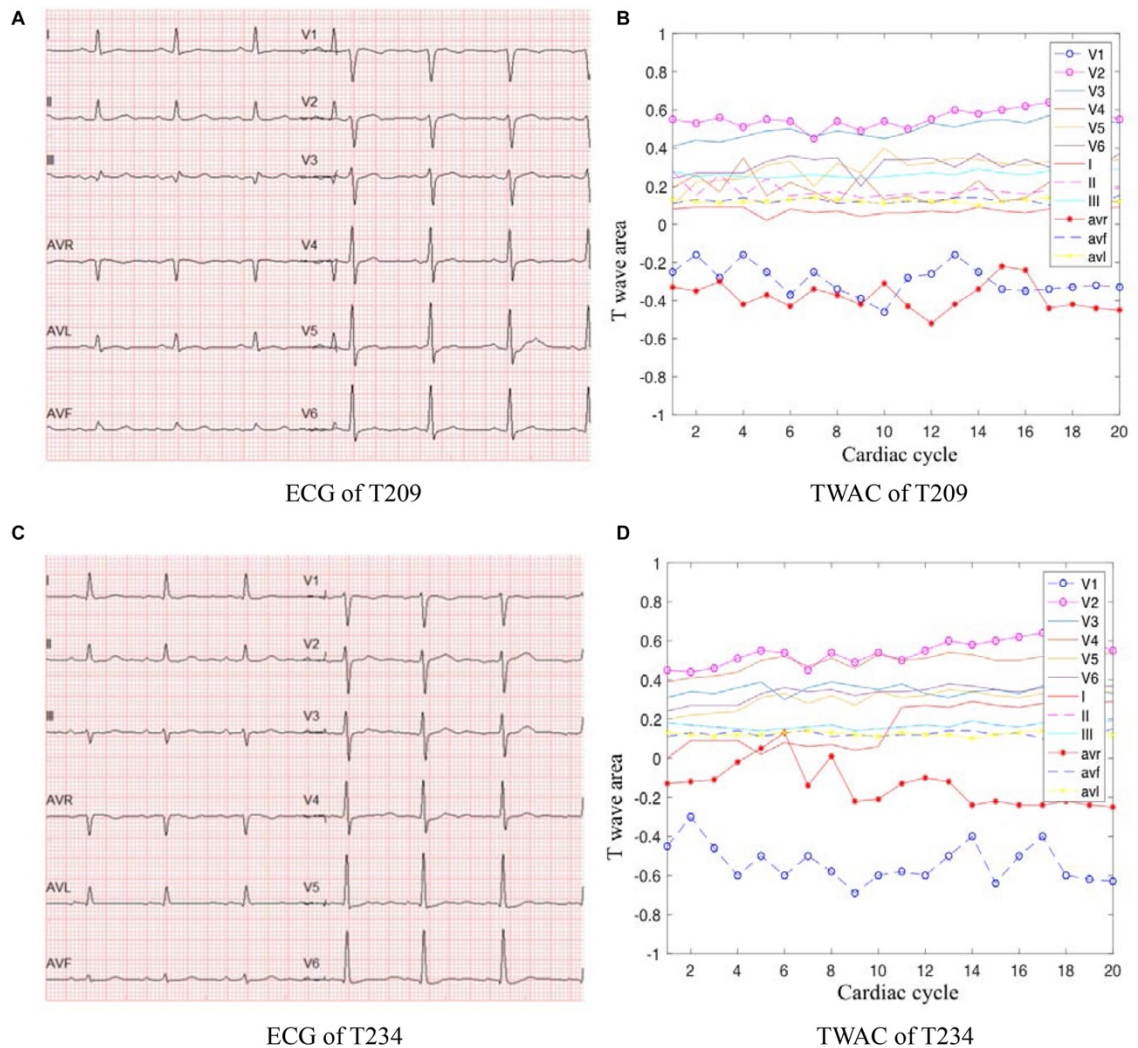
nopeita muutoksia ja negatiivisessa ei ole paljoa vaihtelua ja muutokset tasaisia. (Li et al. 2021) Negatiivisia ja positiivisia tuloksia vertaamalla nähdään, millaiselta kumpikin tuloksista näyttää. Kuvissa 12 ja 13 nähdään yhteensä 4:n testihenkilön EKG ja TWAC tulokset.



**Kuva 12.** Normaali elektrokardiogrammi (EKG) tulos kahdella eri testihenkilöllä osissa A ja C. TWAC (engl. T-wave area curve) tulokset samoilta testihenkilöiltä kohdissa B ja D. Kyseessä on negatiiviseksi luokitellut TWAC tulokset. (Li et al. 2021)

EKG- ja TWAC-käyristä voidaan tarkastella muutoksia, joita on normaalin tuloksen ja iskemia tuloksen välillä. Negatiivisella TWAC tuloksella eli testihenkilöllä, jolla ei todeta iskemiaa, on TWAC käyrät kohtalaisen suoria (kuva 12). Erityisesti TWAC tulosten aVR ja aVL käyrät ovat selkeästi tasaisempia kuin positiiviseksi luokitellun testihenkilön (kuva 12 ja 13). Muutoksia pystytään huomaamaan myös kyseisten testihenkilöiden EKG-käyristä. Kun tarkastellaan AVR-käyriä, voidaan huomata ensin piikki alaspäin ja sen jälkeen loivempi lasku ja nousu molemmilla testihenkilöillä (kuva 12). AVR-käyrässä iskemia potilaalla on nähtävissä selkeästi vain piikki alas. Siinä näkyy erittäin pieni

notkahdus piikkien jälkeen, mutta muoto ei ole selkeää ja sitä voi olla vaikea kunnolla tulkita, koska kyseessä on niin pieni muutos. (Kuva 13)



**Kuva 13.** Kahden eri iskeemisen sydänsairauspotilaan EKG osioissa A ja C sekä heidän TWCA tulokset kohdissa B ja D. Kyseessä on positiiviseksi luokitellut TWCA tulokset. (Li et al. 2021)

Li et al. (2021) arvioivat, että muutokset T-aallossa voisivat johtua energia puutoksesta sydämessä. Repolarisaatioon kuluu energiaa ja iskemiassa energiaa ei kulje soluille veren mukana. Tämä veren virtauksen aiheuttama energian ja ravinteiden puutos aiheuttaa muutosta sydämen solujen toimintaan. Solut eivät supistu ja palaudu enää normaalisti vaan siinä toiminnassa on muutos tämän takia. (Li et al. 2021)

TWAC- käyrään perustuva luokittelu positiivisten ja negatiivisten testihenkilöiden välillä ei ollut täysin paikkansa pitävä. Kyseisessä tavassa oli myös vääriä tuloksia seassa. Kardiologi oli arvioinut testihenkilöt, joiden tulokset otettiin sairaalassa. Osa näytteistä oli PTB tietokannasta, joista tiedettiin, onko testihenkilöllä iskeemistä sydänsairautta vai ei. Näiden tietojen ja mittaustulosten perusteella Li et al. laskivat menetelmälle tarkkuuden (engl. accuracy). Tarkkuudeksi saatiin kaikille kokeessa oleville tuloksille 84 %. Vääriä

negatiivisia tulti 37 ja väärää positiivisia tulti 21, kun yhteensä näytteitä oli 365. (Li et al. 2021) Tuloksista huomataan, että menetelmä ei tunnista kaikkia täysin oikein, joten sitä käyttäessä täytyy huomioida virheellisen tuloksen mahdollisuus. Tosin virheellisiä tuloksia voi tulla jollain toisella menetelmälläkin.

### 3.2 Iskutilavuuden ja minuuttivolyymin muuttumisen havainnointi

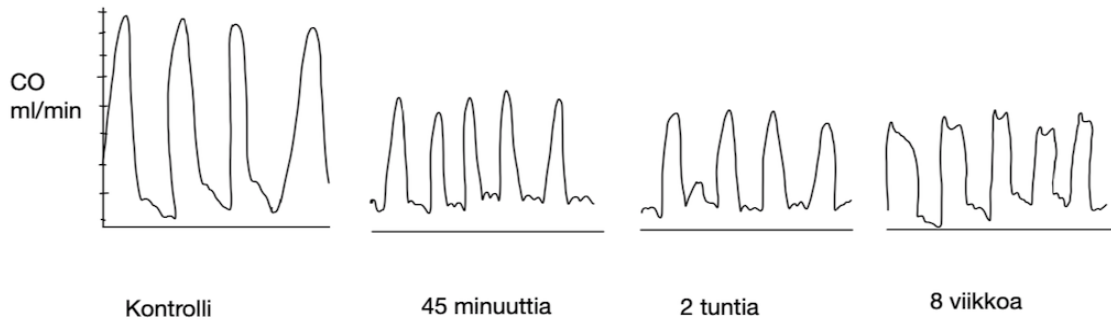
Sydämen minuuttivolyymi (CO, engl. cardiac output) kertoo, kuinka paljon verta pumpataan sydäimestä minuutissa. Tämä voidaan laskea sydämen sykkeen ja iskutilavuuden avulla kaavalla 1.

$$\dot{Q} \left[ \frac{\text{L}}{\text{min}} \right] = HR \left[ \frac{\text{iskua}}{\text{min}} \right] \cdot V_{stroke} \left[ \frac{\text{L}}{\text{isku}} \right], \quad (1)$$

missä  $\dot{Q}$  on CO,  $HR$  on sydämen syke (engl. heart rate) ja  $V_{stroke}$  on veren tilavuus yhdestä pumppauksesta (Lujan & DiCarlo 2013). Kaavan avulla voitaisiin myös selvittää iskutilavuus, mikäli vain CO ja sydämen syke on tiedossa.

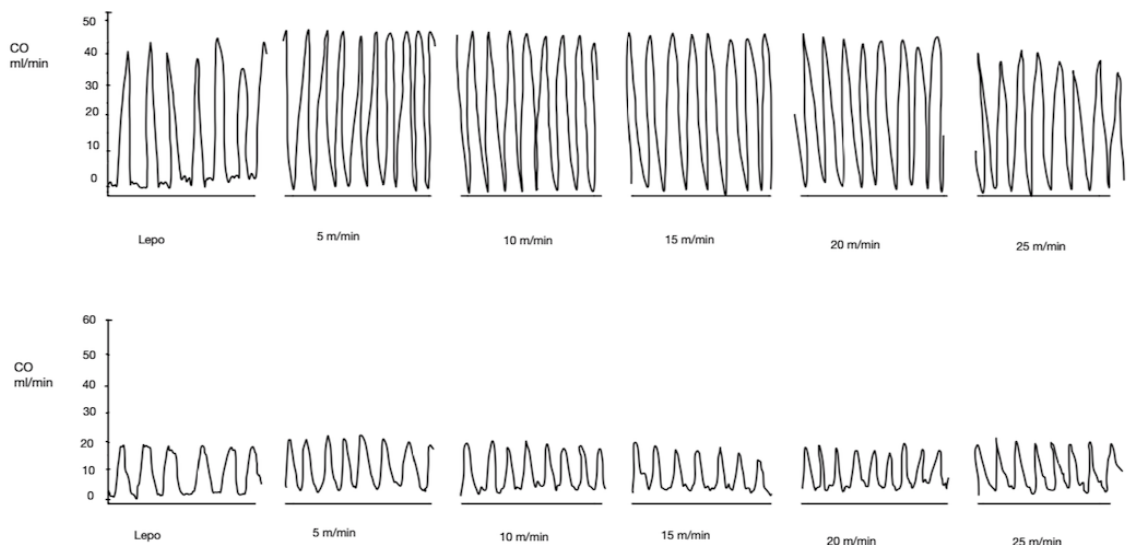
Lujan ja DiCarlo (2013) ovat tutkineet sydämen iskemiaa hiirillä. He loivat hiirille ikään kuin tukoksen estämällä verenkulun LAD sepelvaltimossa (engl. left anterior descending), jonka sijainnin voi nähdä kuvassa 2. He mittasivat verenkulkua Doppler ultraääni virtausanturilla (engl. Doppler ultrasonic flow probe). Tämän avulla he saivat selville CO:n, jonka avulla pystyivät laskemaan myös iskutilavuuden. (Lujan & DiCarlo 2013)

CO muuttui iskemian vaikutuksesta, kuten kuvassa 14 näkyy. Tämä muutos näkyi myös iskemian jälkeen kahden tunnin ja 8 viikon kohdissa (kuva 14). (kts. Lujan & DiCarlo 2013) EKG:ssä on myös tapahtunut muutosta. Lujan ja DiCarlo (2013) mainitsevat muun muassa 45 minuutin kohdalla näkyvän ST nousun. 45 minuutin kohdalla EKG ei muodoltaan muistuta kontrollia. (Lujan & DiCarlo 2013)



**Kuva 14.** Hahmotelma sepelvaltimotukoksen vaikutuksesta veren pumppausmäärään testihieillä. Kontrolli on ennen tukosta. 45 minuuttia tarkoittaa 45 minuuttia tukoksen tekemisen jälkeen. 2 tuntia on kaksi tuntia veren virtauksen palauttamisen jälkeen. 8 viikkoa on 8 viikon kuluttua verenvirtauksen palauttamisesta otettu tulos. (Lujan & DiCarlo 2013) Kuva on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävissä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).

Lujan ja DiCarlo (2013) testasivat hiirillä myös iskemian vaikutusta sydämen kykyyn pumpata verta rasituksessa. Testissä hiiret juoksivat 10 %:n kaltevuudella eri nopeuksilla. Joka nopeudella juosti noin kolme minuuttia. Kuvassa 15 on testien tuloksista hahmotelma. Testit on tehty ennen iskemistä tilaa ja sen jälkeen. (Lujan & DiCarlo 2013)

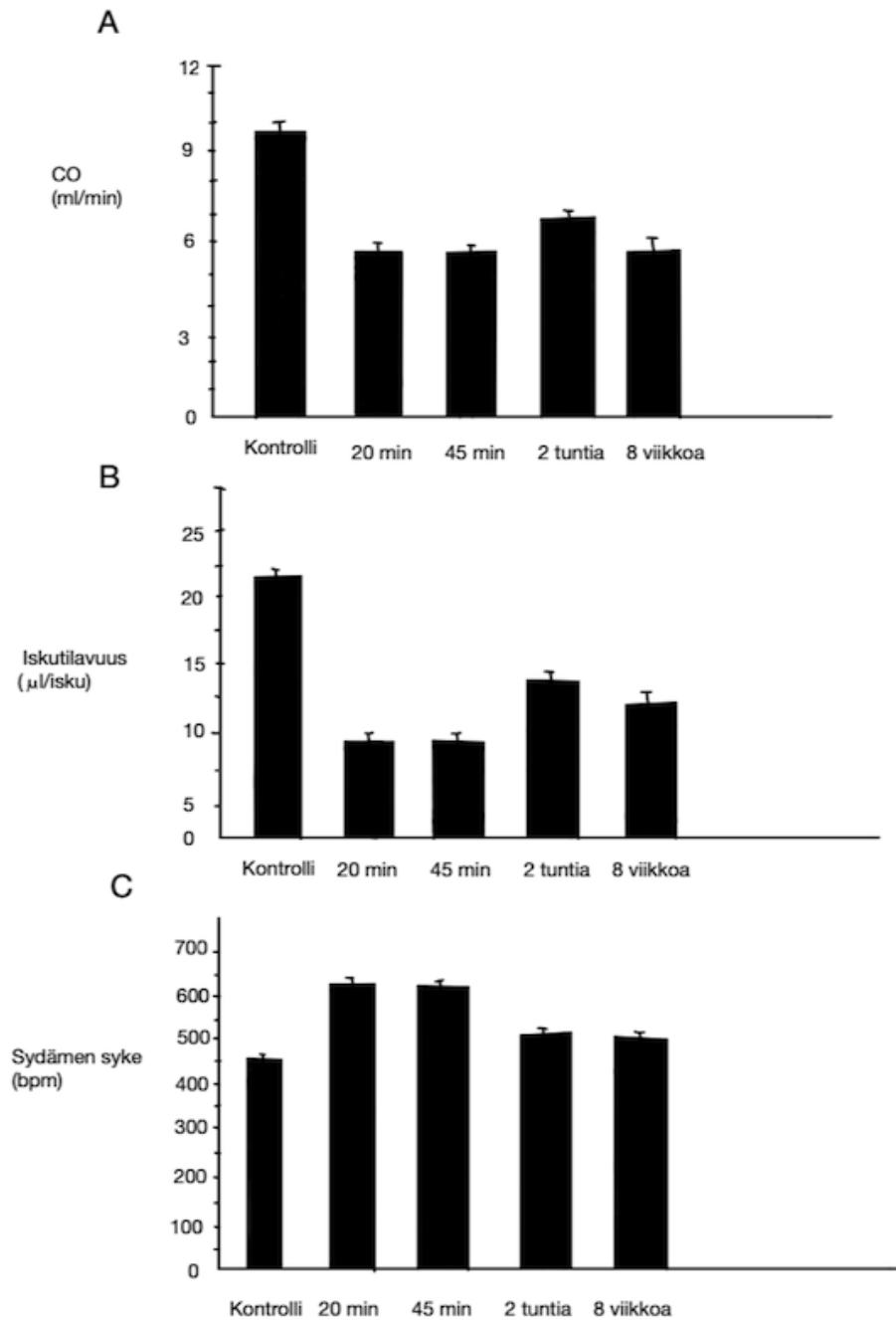


**Kuva 15.** Hahmotelma sydämen minuuttivolyymi (CO, engl. cardiac output) hiirillä levossa ja eri tasoisissa rasituksissa. A kohdassa on kyse tilanteesta ennen iskemiaa. B kohdassa testi on tehty 8 viikkoa tukoksen poistamisen jälkeen. (Lujan & DiCarlo 2013) Kyseessä on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävissä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).

Kuten kuvassa 15 näkyy, CO on huomattavasti laskenut iskemian vaikutuksesta (Lujan & DiCarlo 2013). Se näyttää tuloksista (kts. Lujan & DiCarlo 2013) luettuna olevan 40–

50 ml/min ennen tukosta ja 15–30 ml/min kahdeksan viikon jälkeen. Itsessään sydämen iskujen määrissä ei näytä olevan juurikaan vaihtelua (kts. Lujan & DiCarlo 2013). Tämän perusteella voitaisiin päätellä se, että iskemian jälkeen sydämen iskutilavuus pienenee eikä sydän pysty enää pumppaamaan verta yhtä tehokkaasti.

Kuvassa 16 näkyy useampien testihierien tulosten hahmotelma pylväsdiagrammeissa. Niistä voidaan verrata CO:ta, iskutilavuutta ja sydämen sykettä eri hetkien välillä. Voidaan huomata, että CO on kaikista matalimmillaan iskemiavaiheen kohdalla, mutta ei ole palautunut normaaliksi veren virtauksen palattua (Lujan & DiCarlo 2013). Iskutilavuudesta voidaan huomata kuvassa eroja. Voidaan nähdä, että iskutilavuus näyttäisi olevan puolittunut iskemiavaiheessa, eikä ole reperfuusiossakaan sama kuin alkuperäisesti, vaikka on hieman suurempi kuin iskemiavaiheessa. (kts. Lujan & DiCarlo 2013) Lujan ja DiCarlo (2013) mukaan iskutilavuuksien muutokset olivatkin samankaltaisia kuin CO:n. (Kuva 16)



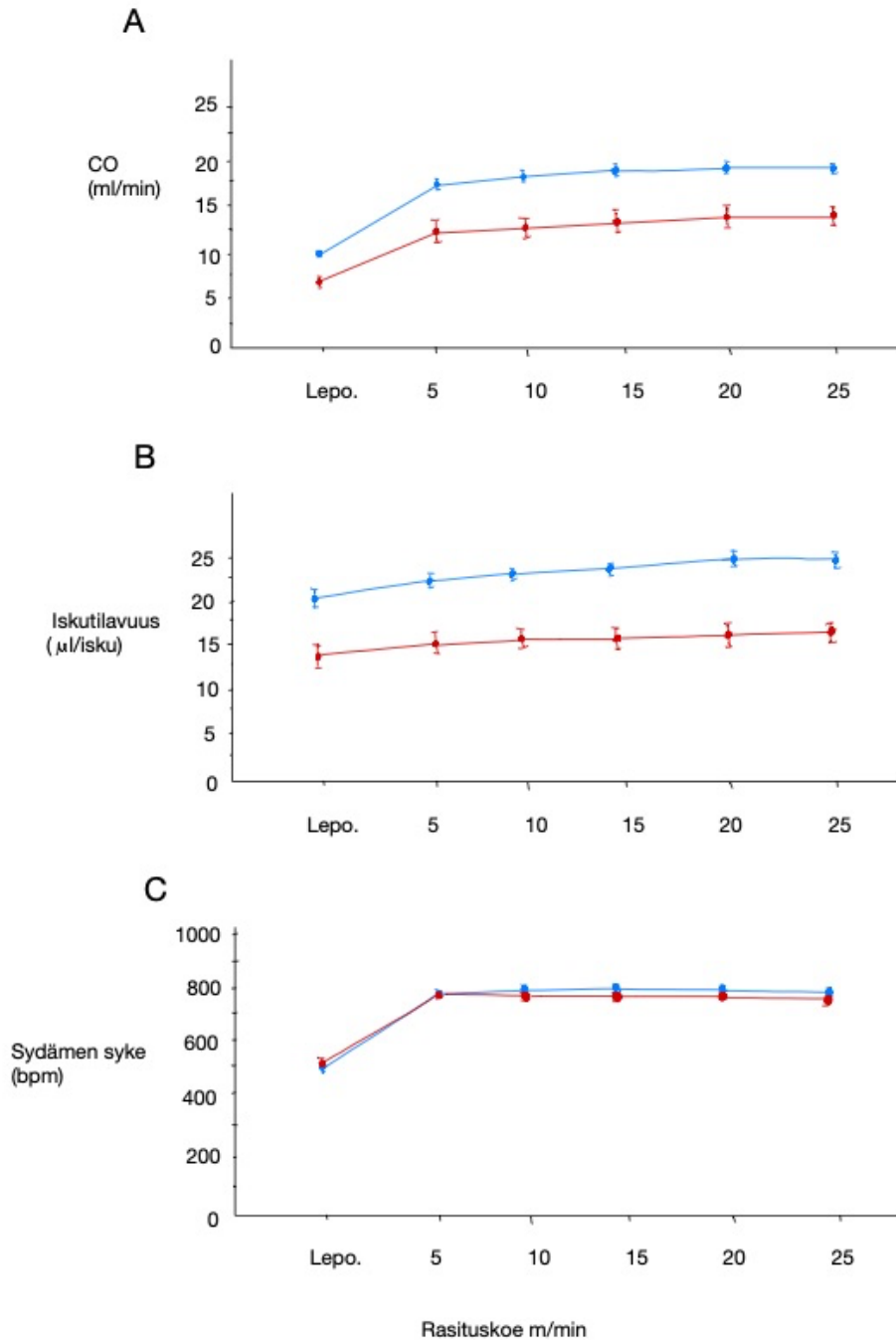
**Kuva 16.** Testihiirien veren minuuttivolyymin (CO, engl. cardiac output), iskutilavuuden (engl. stroke volume) ja sydämen sykkeen tulosten hahmotelma. Kontrolli on ennen tukoksen tekoa, 20 minuuttia ja 45 minuuttia ovat kyseiset ajat tukoksen teosta ja 2 tuntia sekä 8 viikkoa ovat kyseiset ajat veren virtauksen palattua. (Lujan & DiCarlo 2013) Kuva on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävillä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).

Lujan ja DiCarlo (2013) mukaan sydämen syke näytti kohonneen iskemiavaiheen kohdalla, mutta ei enää juurikaan reperfuusion kohdalla. Sydämen sykkeen kohoamisella keho pystyisi hieman kompensoimaan sitä, että iskutilavuus on pienempi. Sykkeen nopeutumisella pystytään suurentamaan CO:ta, kuten kaavassa 1 nähdään.

Tällä tavoin keho saa enemmän verta käyttöönsä, kuin pienemmällä sykkeellä. Tätä ei kuitenkaan kokeesta (Lujan & DiCarlo 2013) voi päätellä, koska CO on pienentynyt. Jos sydän kompensoisi pientä iskuilavuutta sydämen sykkeellä, pitäisi CO:n pysyä lähellä alkuperäistä. Mikäli sykkeellä on nostettu CO:ta niin se ei ole pystynyt korvaamaan tarpeeksi iskuilavuutta, koska Lujan ja DiCarlo (2013) mainitsevat CO:n pienenevän.

Kuvassa 17 nähdään kontrollin ja 8 viikon reperfuusion jälkeisten rasituskokeen tulosten hahmotelma (kts. Lujan & DiCarlo 2013). Siinä nähdään, kuinka tukos on vaikuttanut sydämeen. Sydämen sykkeessä ei itsessään näy suurempia muutoksia, mutta CO:ssa ja iskuilavuudessa näkyvät muutokset. Selvästi näkyy se, että iskemia on vähentänyt pumpattavan veren määrää, jolloin iskuilavuus on pienentynyt. (Lujan & DiCarlo 2013) Myös CO on pienentynyt, kuten kaavasta 1 voidaan päätellä, koska sydämen syke ei ole juurikaan muuttunut (Lujan & DiCarlo 2013). (Kuva 17)





**Kuva 17.** Rasituskokeen tulosten hahmotelma, missä kontrolli ja testihiiressä näkyvät samassa kuvaajassa. A kohdassa on CO, B kohdassa on iskutilavuus ja C kohdassa on sydämen syke. Punaiset pallot ovat 8 viikkoa verenkierron palautuksesta ja siniset ovat kontrollin. Kuva on karkea hahmotelma Lujan ja DiCarlo (2013) tuloksista, todelliset tulokset ovat nähtävissä lähteessä (kts. Lujan & DiCarlo 2013).

On huomioitava, että Lujan ja DiCarlo (2013) tekivät kokeen hiirillä eikä ihmisillä. Tämä vaikuttaa tietenkin tuloksiin. Määrät eli CO ja iskutilavuus voidaan olettaa olevan erilaiset hiirillä kuin ihmisillä, koska ihmiset ja ihmisten sydämet ovat suurempia kuin hiiret ja

niiden sydämet. Mikäli oletetaan hiirien reagoivan iskemiaan samalla tavoin kuin ihmiset, voidaan tutkimustuloksia (Lujan & DiCarlo 2013) soveltaa ihmisen sydämille.

Mikäli ihmisten ja hiirten sydämet ja niiden toiminta sekä vaste hapenpuutokselle ovat tarpeeksi lähellä toisiaan, voidaan olettaa ihmistenkin sydämen iskuilavuuden muutosta. Muutos alkuperäiseen ei välttämättä olisi suhteessa sama kuin kyseisillä hiirillä Lujan ja DiCarlo (2013) tutkimuksessa. CO ja iskuilavuus muuttuisi iskemian vuoksi, mutta ei palautuisi takaisin normaaliksi, kun iskemiasta on kulunut jonkin verran aikaa. Kokeessa (Lujan & DiCarlo 2013) ei testattu, että kauanko hiirillä kestäisi saada takaisin alkuperäinen CO ja iskuilavuus, jos se olisi edes mahdollista. Tämän vuoksi ei pystytä päättämään, voiko ihmisen sydän täysin palautua iskemiasta eikä myöskään sitä, kauanko siinä kestäisi, mikäli se on mahdollista.

## 4. MALLINNUKSET JA SIMULAATIOT

Tässä luvussa on tarkoitus perehtyä uusimpiin mallinnus- ja simulointimenetelmiin. Niiden avulla pystytään paremmin selvittämään, kuinka iskeeminen tila vaikuttaa sydämen toimintaan. Yksittäisiä soluja tai sydäntä elimenä voidaan mallintaa ja simuloida. Nyt tarkoitus on ensin perehtyä menetelmiin mallintaa ja simuloida yksittäisiä soluja ja sen jälkeen sydäntä ja sen toimintaa.

### 4.1 Solujen mallinnus ja simulointi

Yksittäisten solujen malleja on käytössä useita. Niiden avulla voidaan yrittää simuloida erilaisia tilanteita, kuten iskemia. Mallin toimivuuteen vaikuttaa se, kuinka hyvin se noudattaa todellista tilannetta. Monia malleja on hieman muokattu, jotta ne noudattaisivat paremmin tässä tapauksessa iskemia tilannetta. Tarkoitus on perehtyä hieman muutaman mallin peruseräisiin, mitkä mallintavat aktiopotentiaalia.

TP06 malli on ten Tusscher ja Panfilov (2006) tekemä solumalli, joka perustui heidän aikaisempaan malliinsa. Tässä mallissa on huomioitu kalsiumin kulkeutuminen ja sen aiheuttama virta paremmin ja todenmukaisemmin. Heidän mallinsa hyödynsi aktiopotentiaaliin kaavaa 2, jonka he olivat saaneet kirjallisuudesta. (ten Tusscher & Panfilov 2006)

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{ion} + I_{stim}), \quad (2)$$

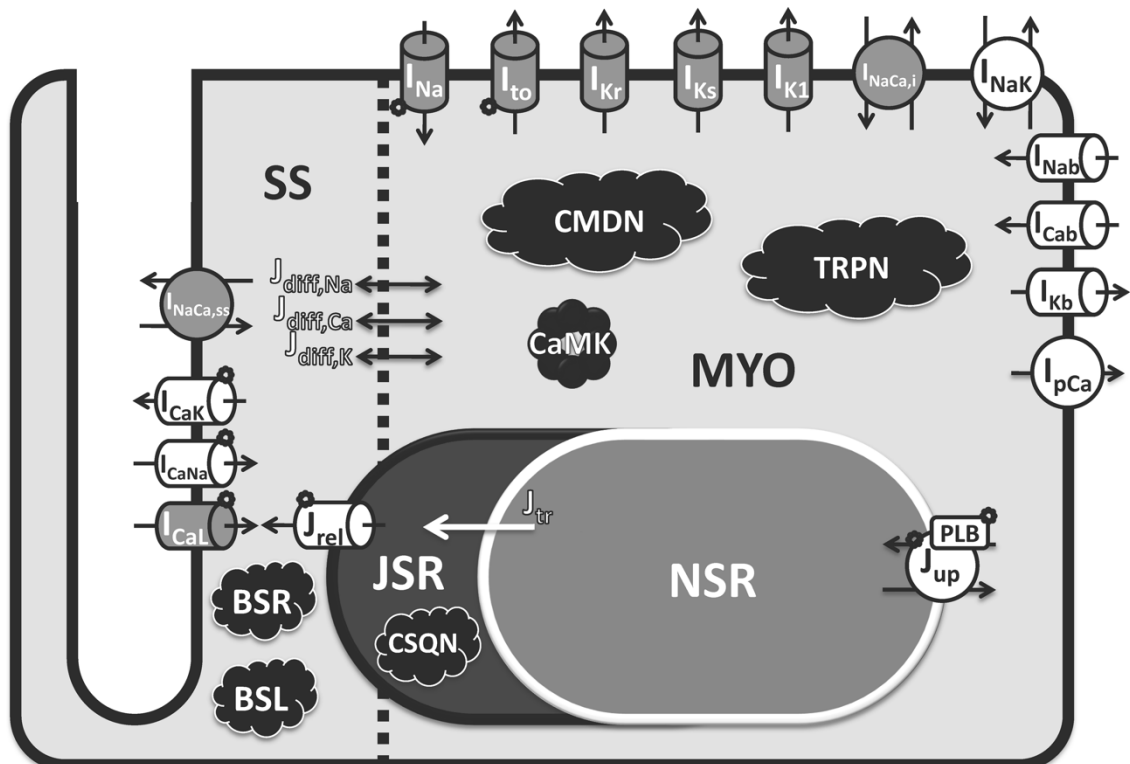
jossa  $C_m$  on solukalvon kapasitanssi,  $V$  on solukalvon potentiaaliero,  $I_{ion}$  on ionien solukalvon ylitse olevat ionivirrat summattuna ja  $I_{stim}$  on ulkoinen transmembraani virta. Solun kapasitanssi heillä on  $2.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ . Ionien ionivirtaan käytetään parannettuja ionivirtoja kyseisessä mallissa. Yksityiskohtaisempaa tarkastelua kannattaa katsoa lähteestä ten Tusscher ja Panfilov (2006). (ten Tusscher & Panfilov 2006) Kyseisessä mallissa on puutteita, joiden vuoksi on pyritty kehittämään parempia menetelmiä ja soveltamaan niitä juuri iskemian tapaukseen.

GPB malli perustuu kaneille tehtyyn malliin. He käyttivät mallissaan ihmisen soluille tyypillisiä arvoja, joita oli jo selvitetty. Siinä hyödynnetään monien ionien konsentraatioita ja ionivirtoja sekä käytetään ionipumppujen virtoja laskennassa. (Grandi et al. 2009)

ORd mallin teossa käytettiin hyväksi aikaisempia tuloksia ja tietoja soluista. O'Hara et al. (2011) myös hyödynsivät aikaisempia kirjallisuudesta löytyneitä kaavoja, mutta muokkasivat niitä. Tämä johtui siitä, että he huomioivat sellaisia tekijöitä, joita ei oltu

huomioitu. Siinä hyödynnetään aikaisempia mittaustuloksia ja on pyritty niitä huomioimalla saamaan mahdollisimman oikeanlainen malli. Mallissa käytetään myös eri ionivirtoja ja siinä on huomioitu myös uusia tutkimustuloksia, joiden vaikutusta he pyrkivät saamaan malliinsa. Tällainen uusi piirre on sisäisen tasasuuntauskaliumvirran (engl. inward rectifier  $K^+$  current) määrittelyssä. O'Hara et al. (2011) mainitsevat, että sen kaikkia tekijöitä ei oltu huomioitu lähes missään aikaisemmassa mallissa. (O'Hara et al. 2011)

Kuvassa 18 näkyy niitä virtoja sekä muita suureita, joita on pyritty huomiomaan ORd mallissa. Siinä näkyy myös se, että solumalleissa täytyy huomioida paljon eri tekijöitä, joita soluissakin on (kuva 18). Tämä malli on koottu normaalisti toimivia soluja varten. (O'Hara et al. 2011) Tämän vuoksi sillä ei voi suoraan mallintaa iskeemisiä soluja.



**Kuva 18.** Virtoja ja vuoita, joita O'Hara et al. (2011) mallissa yritetään jollain tasolla huomioida. Kuvassa on näkyvissä eri osioita. Niitä ovat "MYO", joka on myoplasma, "NSR" ja "JSR" ovat sarkoplastista retikulumia ja "SS" on välitila. (O'Hara et al. 2011)

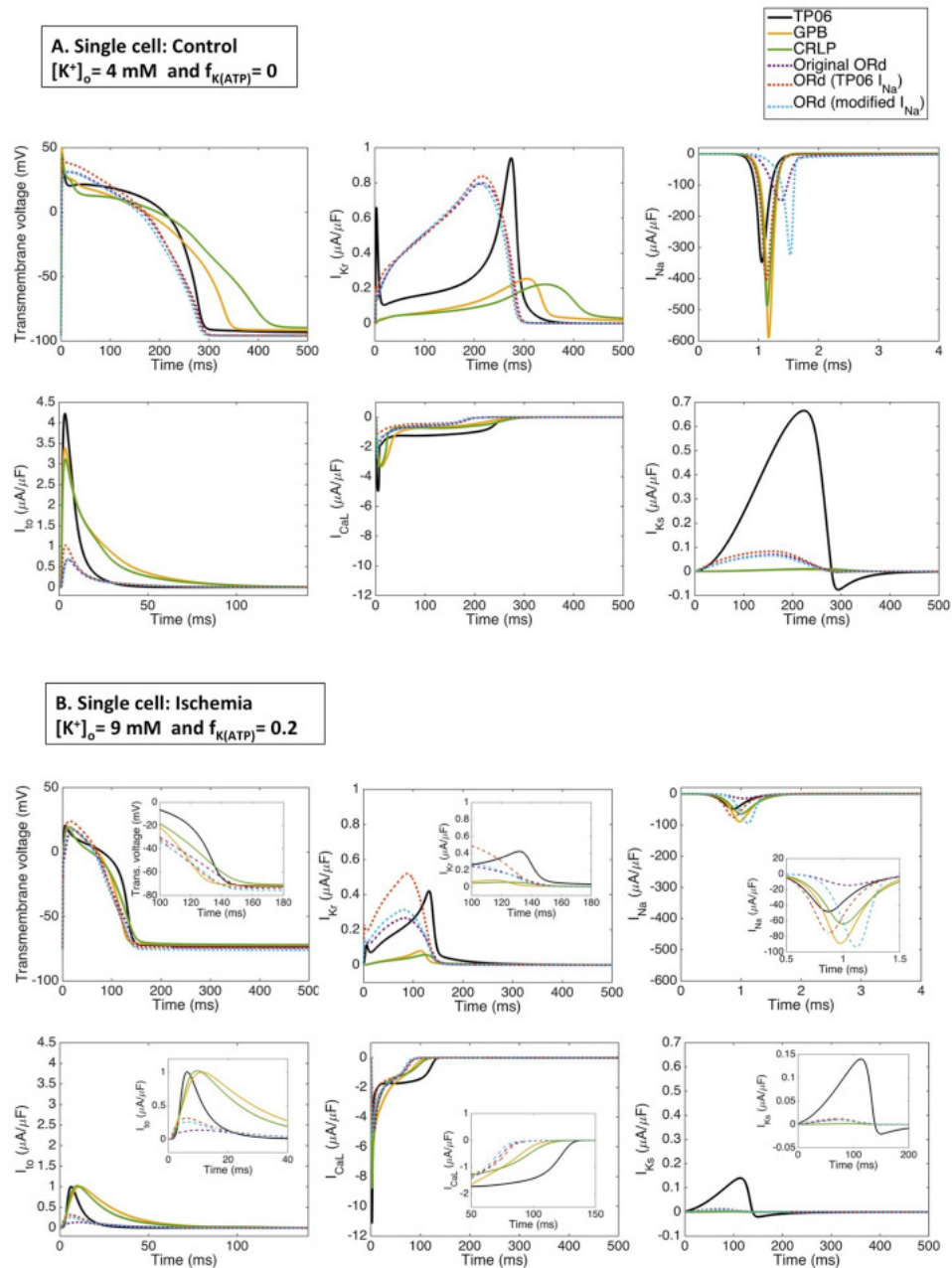
Näitä malleja on hyödynnetty iskemian simuloinnissa. Dutta et al. (2017) simuloivat sekä yksittäisiä soluja että kudosta iskemiassa käyttäen kyseisiä malleja. He ovat myös tehneet näihin malleihin muokkauksia, jotta ne vastaisivat paremmin iskeemistä tilaa. He simuloivat 6:lla eri mallilla yksittäisiä soluja keskittyen aktiopotentiaalin keston. (Dutta et al. 2017)

Dutta et al. (2017) muuttivat GPB mallia hieman, koska se ei toimi tarkoituksen mukaisesti, jos kaliumin konsentraatio ylittää 8 mM. He muuttivat solunsisäisen kalsiumkonsentraation suuremmaksi, arvosta 120 mM arvoon 138 mM. Tämän tarkoituksena oli se, että malli toimisi myös kaliumkonsentraation ollessa 9 mM solun sisällä. (Dutta et al. 2017)

Dutta et al. (2017) käyttämä CRLP mallin perustuu J. Carro, J.F. Rodríguez, P. Laguna ja E. Pueyo ryhmän 2011 tekemään malliin. Siinä oli muunneltu mm. kalsiumvirtaa. Se ei kuitenkaan täysin kuvaa solua, koska siitä on mainittu, että TP06 mallin kalsiumin liikkeeseen (engl. calcium dynamics) verrattuna CRLP ei ole yhtä hyvä. (Dutta et al. 2017)

Dutta et al. (2017) tekivät kaksi muokattua mallia, jotka perustuivat ORd malliin. He muokkasivat hieman kyseistä mallia, jotta se noudattaisi paremmin niitä tilanteita, joita iskemiassa on. Mallista muokattiin  $I_{Na}$ :ta. Muokkaus tapahtui niin, että ORd malliin otettiin käyttöön  $I_{Na}$  arvo TP06 mallista. Tämä muokattu malli on nimeltään ORd (TP06  $I_{Na}$ ). He tekivät myös toisen mallin, joka perustui ORd malliin. Siinä he muokkasivat  $I_{Na}$ :ta niin, että  $I_{Na}$ :aan määrittelyssä oleva inaktivaatioportin (inactivation gate) aikavakio muutettiin vastaamaan TP06 mallin aikavakiota. Tämän avulla  $I_{Na}$ :ssa on vielä ORd mallin tuomia parannuksia. Kyseinen malli on nimeltään ORd (modified  $I_{Na}$ ). (Dutta et al. 2017)

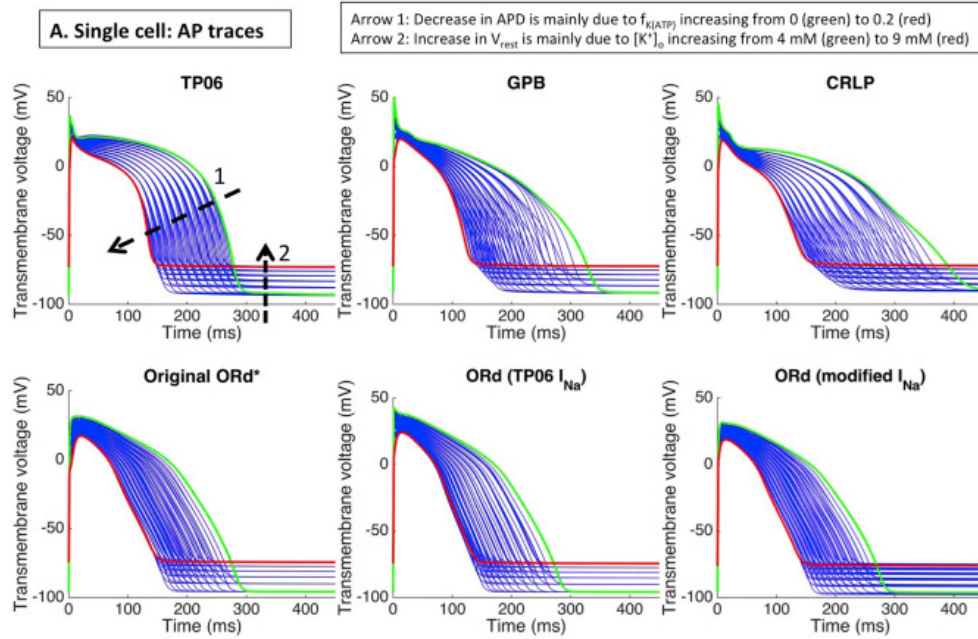
Kuvassa 19 on Dutta et al. (2017) simulointien tuloksia. Siinä on kaikille malleille näkyvissä useita tuloksia. Niissä on vaihdeltu kaliumkonsentraatioiden arvoja 4 mM:sta 9 mM:iin ja skaalauskerroimen  $f_{K(ATP)}$  arvoja arvosta 0 arvoon 0.2.



**Kuva 19.** Eri suureiden simulointi tuloksia normaalitilanteessa ja iskemiassa. A kuvassa on normaalitulokset eri malleilla. Vasen yläkuva on transmembraanijännite ajan funktiona, muut ovat eri virtoja ajan funktiona. B kuvassa on simuloitun iskemian tulokset. Eri kuvaajat ovat samassa järjestyksessä A kuvan kanssa, mutta tulokset ovat eri iskemiassa. (Dutta et al. 2017)

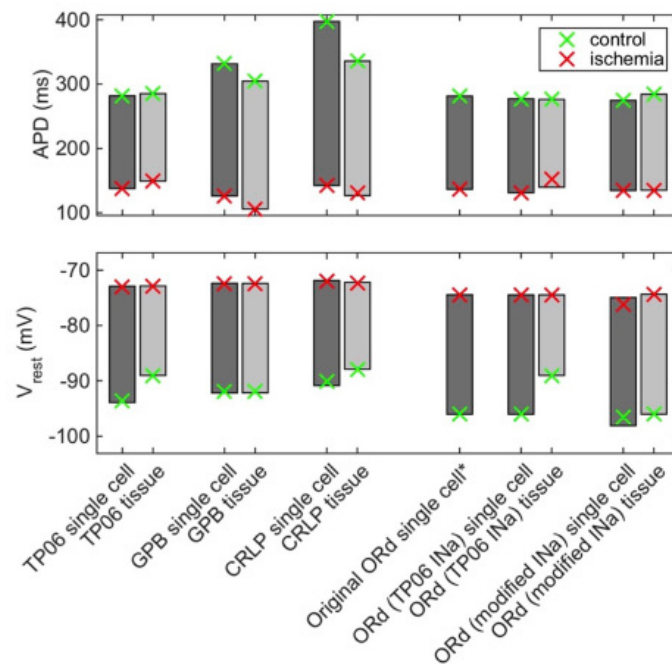
Eri mallien välillä on eroja tuloksissa sekä iskemian tapauksessa, että normaalin tuloksen tapauksessa. On luonnollista, että mallien tuloksissa on eroa, koska kyseessä on eri mallit, jotka ovat huomioineet eri tilanteita. Toiset mallit ovat myös lisänneet uutta tietoa niihin, jolloin malli on päässyt hieman lähemmäksi todellista solun toimintaa.

Dutta et al. (2017) simuloivat jokaisella mallilla transmembraanijännitteen muuttumista eli aktiopotentiaalia. He simuloivat ne niin, että normaalin ja iskeemisimmän tuloksen välille tulee myös käyriä. Kuvassa 20 näkyy simulointien tulokset kaikille malleille.



**B. Single cell & Tissue: APD (ms) &  $V_{rest}$  (mV)**

\* Original ORd model does not enable tissue simulations for varied  $[K^+]_o$  due to the  $I_{Na}$  formulation (see Methods section)



**Kuva 20.** Eri mallien simulaatio tuloksia yksittäisille soluille sekä kudostasolla. A kohdassa nähdään aktiopotentiaalin kulkeutuminen. (Dutta et al. 2017)

Vaikka eri mallien välillä on hieman eroja, voidaan huomata, että jokaisessa mallissa iskeemisessä tilanteessa lepopotentiaali oli suurempi kuin normaalimassa tilanteessa. Kaikista kuvaajista näkyy myös se, että iskeemisin tilanne saavuttaa lepopotentiaalin eli suoran kohdan nopeammin kuin normaalissa tilanteessa. Tämä tarkoittaa sitä, että aktiopotentiaali näyttää kestävän lyhyemmän aikaa iskemiassa kuin normaalissa tilanteessa, kuten Dutta et al. (2017) mainitseekin. Näissä ajoissa ja käyrien muodoissa

on eroa eri mallien välillä, mutta muutokset ovat samankaltaisia. Nämä erot johtuvat erilaisista yhtälöistä, joilla simulaatioiden lähtötiedot ovat määritelty (Dutta et al. 2017). (kuva 20A)

## **4.2 Koko sydämen mallinnus ja simulointi**

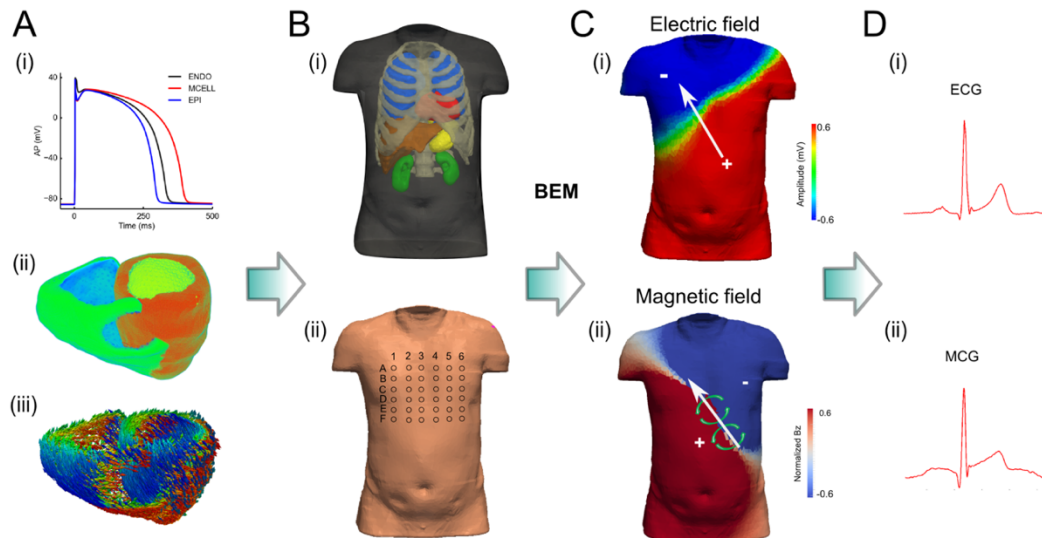
Tässä alaluvussa on tarkoituksena käsitellä koko sydämen ja sen toiminnan malleja ei pelkästään yksittäisten solujen tuloksia. Ensiksi käsitellään EKG:n simulointia iskemiassa sekä yhtä laskennallista tapaa EKG:stä havaita iskemiaa. Sen jälkeen käsitellään simulaatiota ja mallinnusta, jotka eivät perustu EKG:hen vaan magneettikenttään ja kuvantamiseen.

### **4.2.1 Elektrokardiogrammiin perustuvat**

Alday et al. (2015) tekivät kehon mallinnus menetelmää. Malli perustui aikaisempaan torso malliin, jota he vielä parantelivat. Sen algoritmit perustuvat P-aaltoon. (Alday et al. 2015) Siinä huomioidaan myös muita elimiä kuin sydän. Mallissa on huomioitu muun muassa maksa, selkäydin, munuaiset ja keuhkot. Näiden huomiointi parantaa tulosta, koska silloin huomioidaan eri elinten ja kehon osien erilaiset sähkönjohtavuudet. (Alday et al. 2015; Perez Alday et al. 2016)

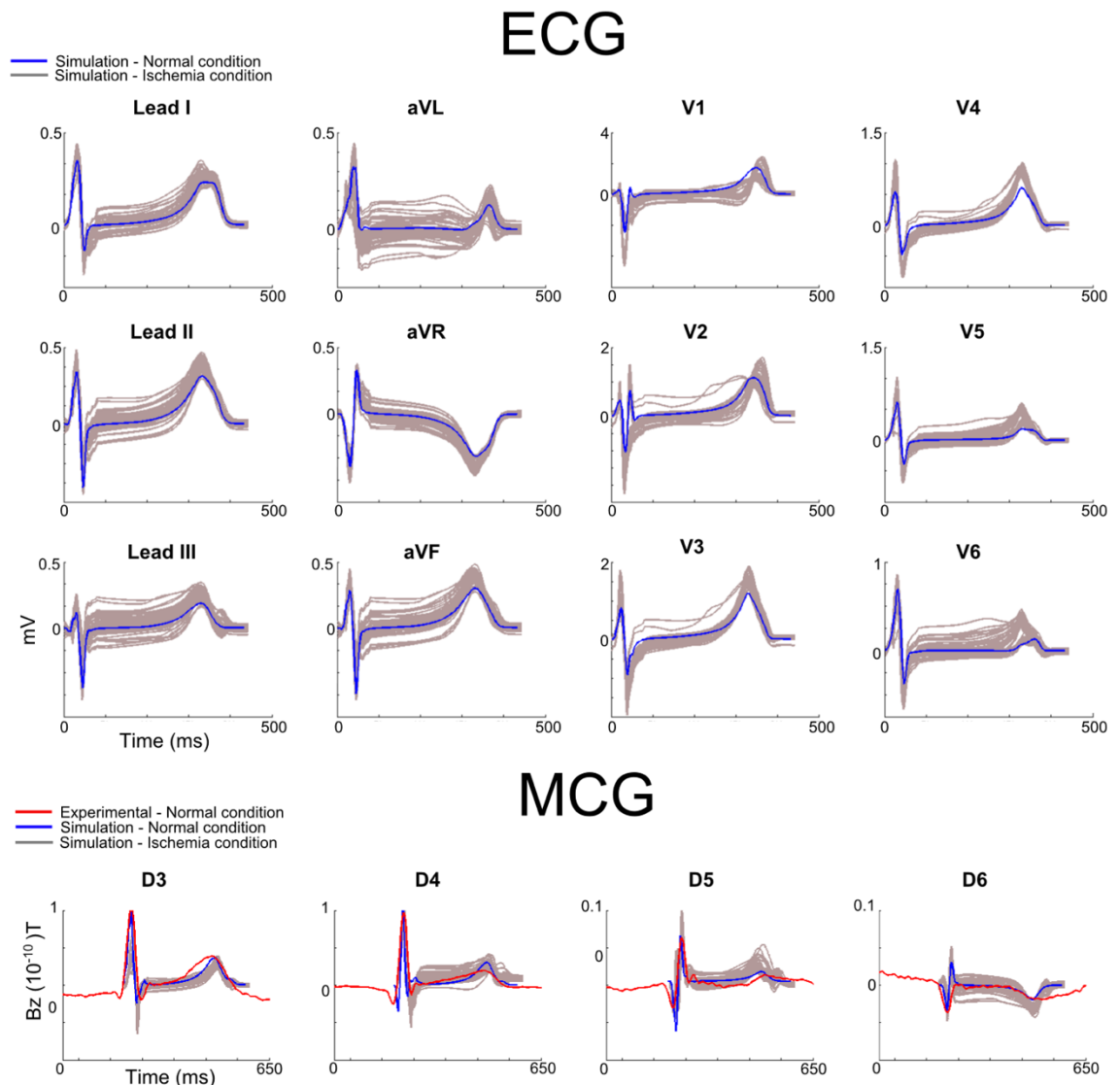
Perez Alday et al. (2016) simuloivat EKG:tä ja magnetokardiogrammia (MKG, engl. magnetocardiogram) käyttäen torso mallia (Perez Alday et al. 2015). He simuloivat myös solujen aktiopotentiaalia erikseen, kuten kuvassa 21 näkyy. Näihin simulointeihin he hyödynsivät alaluvussa 4.1 mainittuja menetelmiä ja niiden aikaisempia malleja. (Perez Alday et al. 2016) Kuvassa 21 näkyy myös käytetyn mallin kehonosat, jotka huomiotiin. Siinä näkyy myös torson sähkökenttä ja magneettikenttä sekä EKG ja MKG käyrä. (Kuva 21)





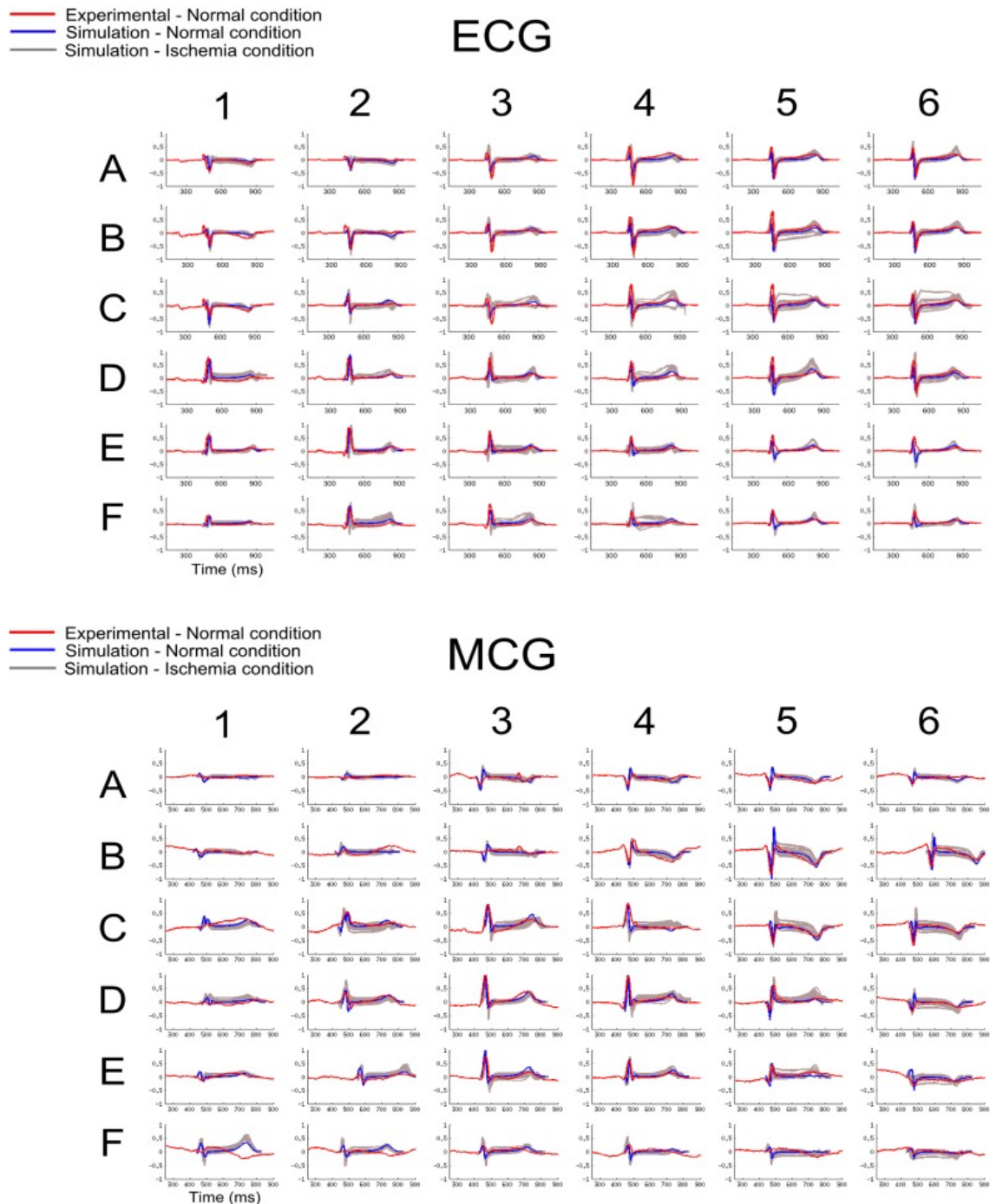
**Kuva 21.** Simuloinnin vaiheet. A kohdassa nähdään yksittäisten solujen aktiopotentiaalien kuvaajat (i) sekä sydämen muoto (ii) ja lihassäikeitten suunnat (iii). B kohdassa on torsomalli (i) ja elektrodien paikat (ii). C kohdassa on potentiaalin suunta valkoisella nuolella (i) sekä magneettikenttä ja sen suunta vihreillä nuolilla (ii). Ne on saatu simuloinneilla. D kohdassa on elektrokardiogrammi (i) ja magnetokardiogrammi (ii). (Perez Alday et al. 2016)

Perez Alday et al. (2016) simuloivat EKG:n ja MKG. Kuvassa 22 voidaan nähdä tulokset. EKG:n simuloinnissa on 12:n johdon tulokset. Siinä huomataan, että sininen käyrä eli normaali tulos on muodoltaan tunnistettavaa. Harmaatulos eli iskemia tulos on hyvin vaihtelevaa. Perez Alday et al. (2016) mainitsevat, että muutoksia näkyi ST-segmentissä ja T-aallossa ja muutokset joko laskivat tai nostivat potentiaalia riippuen iskemian esiintymispaikasta.



**Kuva 22.** Simulaatio tuloksia elektrokardiogrammista (EKG) ja magnetokardiogrammista (MKG). Kohdassa ECG on EKG tulokset 12:n johdon kytkennältä. Harmaat käyrät ovat simuloituja iskemia tuloksia, siniset ovat simuloituja normaaleja tuloksia ja punainen on mitattu normaalitulos. (Perez Alday et al. 2016)

Perez Alday et al. (2016) mallinsivat tulokset myös 36 johtimelliselle EKG:lle. Siinä näkyy myös, kuinka hyvin simulointi on onnistunut normaalille tulokselle. D5 elektrodin tapauksessa voidaan huomata hieman vaihtelua simuloidun ja mitatun tuloksen välillä. (Kuva 23) Simuloinneissa on luonnollisestikin tärkeää se, että tulokset olisivat lähellä oikeita tuloksia, jotta simuloinneista voitaisiin käyttää tapana tutkia kyseistä asiaa. Kuvassa 23 on näkyvissä EKG:ssä simuloitu iskeeminen tulos. Tämä tulos voi olla lähellä todellisia, mutta siinä voi olla myös hieman eroa kuten normaalin tuloksen tapauksessa. Perez Alday et al. (2016) mainitsivat, että mitatut tulokset ja simulaatiot olivat yhteensopivia, koska muodoiltaan ja polariteeteiltaan tulokset vastasivat toisiaan.



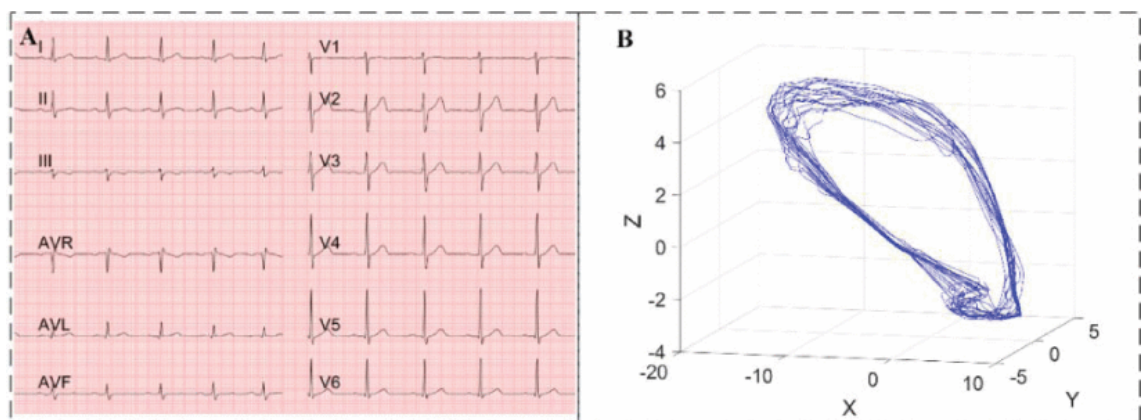
**Kuva 23.** Elektrokardiogrammi ja magnetokardiogrammi tulokset 36:lla johtimella. Molemmassa punainen on mitattu normaalitulos, sininen on simuloitu normaali tulos ja harmaa on simuloitu iskemia tulos. (Perez Alday et al. 2016)

Simuloidut EKG tulokset kuvissa 22 ja 23 näyttävät vastaavan sitä, mitä alaluvussa 3.1 on käsitelty ST-segmentistä. Siinä huomataan sitä, että ST-segmentissä ja T-aallossa voi olla muutosta, sillä erityisesti niillä alueilla näkyy laajalla alueella harmaata tulosta (kuva 22 ja 23). Tämä kertoo myös sitä, että muutosta voi olla eri verran. Muutoksen suuruuteen saattaisi vaikuttaa se, että iskemian aiheuttamat muutokset voivat olla eri suuruisia eri henkilöillä kuten alaluvussa 2.3.1 mainitaan.

EKG:tä voidaan simuloida, mutta siitä voidaan myös laskennallisilla menetelmillä pyrkiä saamaan enemmän tietoa. Nämä keinot ovat erityisen hyviä silloin, kun EKG:ssä ei juurikaan näy muutosta, joka voitaisiin tunnistaa helposti. Eräs tällainen menetelmä, jolla voidaan EKG:stä saada lisää tietoa, on sydändynamiikkakäyrä (CDG, engl. cardiodynamicsgram).

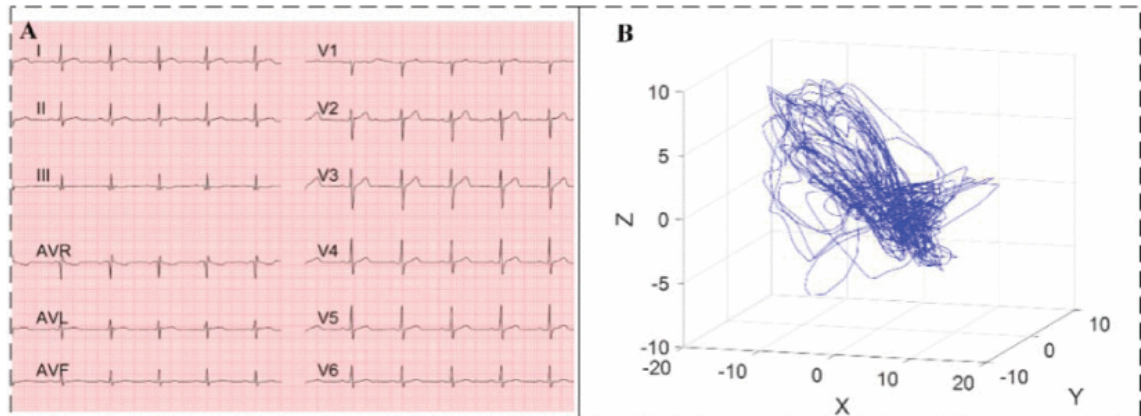
Sydändynamiikkakäyrä on kolmiulotteinen kuvaaja, jonka teossa on hyödynnetty EKG:tä ja erityisesti siitä ST-T osia. Ensin muodostetaan vektorisydänekäyrä signaali (engl. vectrocardiography) EKG:stä, jonka jälkeen etsitään oikeita alueita koneellisesti. ST-T alueen löytämiseksi voidaan etsiä R aaltoa. Sen avulla voidaan päästä ST-T alueeseen. Tiedoista pystytään differentiaaliyhtälön avulla piirtämään kolmiulotteinen kuva. Tarkemmat kaavat CDG:n muodostamiselle löytyvät lähteestä Sun et al. (2020). (Sun et al. 2020)

Kuvassa 24 näkyy CDG, kun ei ole havaittavissa iskeemistä sydänsairautta. Siinä CDG on selkeän näköinen ja monet viivoista ovat samassa kohtaa tai lähes samassa kohtaa kulkevia. Sun et al. (2020) mukaan kuvion selkeys tulee siitä, että repolarisaatio on yhtenäistä kyseisessä tilanteessa. Kuvio on hyvin selkeä toisin kuin iskemian tapauksessa (kuva 25). (Kuva 24)



**Kuva 24.** Elektrokardiogrammi (EKG) ja sydändynamiikkakäyrä (CDG, engl. cardiodynamicsgram), kun tulos on normaali. A kohdassa on EKG tulos. B kohdassa on CDG piirrettynä. (Sun et al. 2020)

Kuvassa 25 on näkyvissä iskeeminen tulos. Kuvio on selkeästi erilainen, kuin normaalitulos (kuva 24). Siinä ei ole huomattavissa selkeää kuviota eikä viivat kulje samaa reittiä. CDG tuloksessa on useita viivoja, jotka kulkevat täysin eri kohdissa kuin muut viivat. Sun et al. (2020) mainitsevat erojen CDG:ssä johtuvan siitä, että iskemiassa repolarisaatio ei ole yhtäläistä. (Kuva 25)

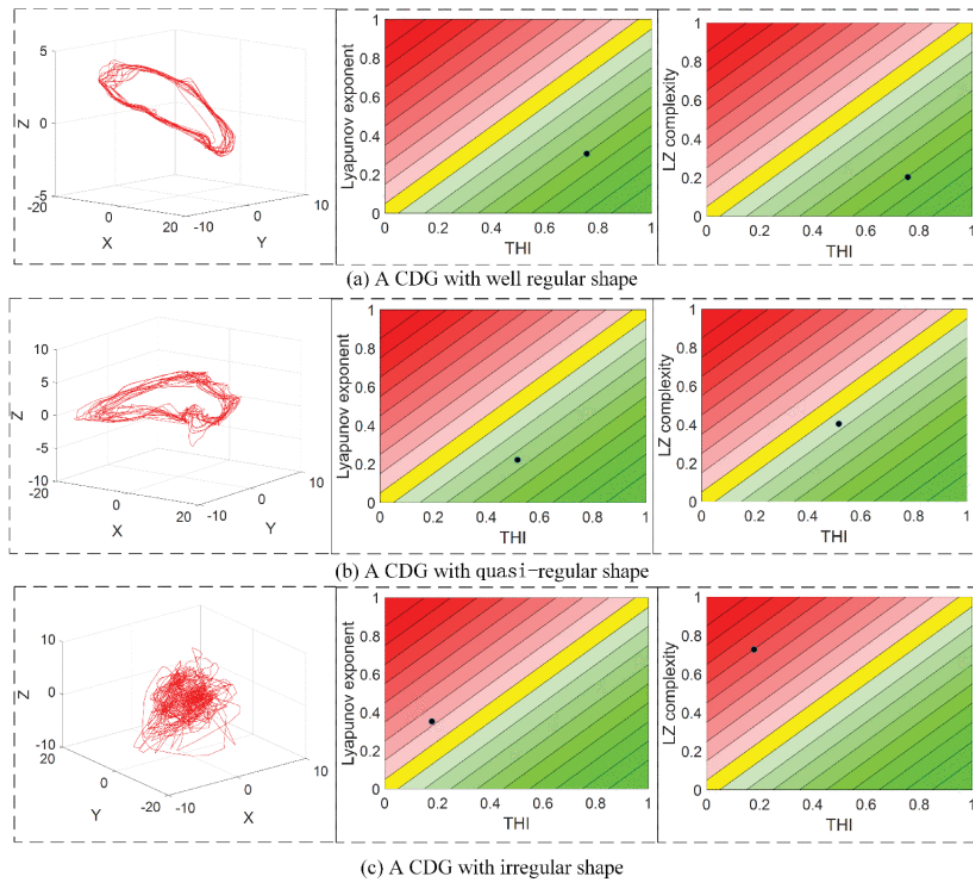


**Kuva 25.** Elektrokardiogrammi (EKG) ja sydändynamiikkakäyrä (CDG, engl. cardiodynamicsgram), kun kyseessä on iskemiapotilaan tulos. A kohdassa nähdään EKG tulos. B kohdassa on piirrettyä CDG. (Sun et al 2020)

CDG tuloksia ei aina ole helppo tulkita, jos tulos ei ole selkeästi normaali tai epänormaali. CDG:tä pystytään vielä analysoimaan lisää. Siitä voidaan selvittää THI (engl. the temporal heterogeneity index), joka hyödyntää diskreettiä nopeaa Fourier muunnosta. Sen avulla muodostetaan spektri CDG:stä. Spektrin avulla voidaan sovittaa negatiivinen eksponentti funktio siihen pienimmän neliösumman menetelmällä. Näitä tuloksia voidaan käyttää laskennassa, joka on esitetty lähteessä Sun et al. (2020). Lopputuloksena saadaan THI. (Sun et al. 2020)

CDG:stä voidaan selvittää myös Lyapunovin eksponentin (LYE, engl. the Lyapunov exponent) ja Lempel-Ziv kompleksisuus (LZ, engl. Lempel-ZIV complexity). LYE:n laskentaan Sun et al. (2020) käyttivät Wolff-algoritmiä. LZ:aa laskettaessa käytetään aikasarjaa, joka on muodostettu CDG:stä. Sen keskiarvo matalammat arvot saavat arvon 0 ja keskiarvoa korkeammat saavat arvon 1. Se tehdään aikajaksolle, josta on tehty äärellinen. Siitä lasketaan vielä kompleksisuuden mitta (engl. measurement of complexity), joka normalisoidaan Sun et al. (2020) kaavojen mukaan. (Sun et al. 2020)

Näitä analysointi arvoja voidaan käyttää erikseen ja niiden avulla yrittää selvittää, onko kyseessä iskemiaa vai ei, mutta näitä arvoja voidaan myös yhdistää. THI ja LZ yhdessä muodostavat LZ mallin ja THI ja LYE muodostavat LYE mallin. (Sun et al. 2020) Kuvassa 27 nähdään CDG tulokset ja niistä tehdyt LZ mallin kuvaajat ja LYE mallin kuvaajat. Siinä nähdään, että tulokset eivät aina ole täysin yksiselitteisiä, koska toisella mallilla saattaa saada tuloksesi iskemian ja toisella taas tulos näyttää normaalilta. (Kuva 26)



**Kuva 26.** Sydändynamiikkakäyrä (CDG, engl. cardiodynamicsgram) kolmessa eri tapauksessa ja niistä esitetyt LZ mallit ja LYE mallit. A kuvassa CDG on säännöllinen ja LZ malli sekä LYE malli ovat vihreällä alueella, joka tarkoittaa negatiivista eli normaalia tulosta. B kuvassa on lähes säännöllinen CDG ja LYE malli on vihreällä eli negatiivisella, mutta LZ malli on lähellä positiivista. C kuvassa näkyy epäsäännöllinen CDG ja molemmat mallit ovat punaisella eli positiivisella, joka tarkoittaa epänormaalia tulosta. (Sun et al. 2020)

CDG menetelmällä pystytään tunnistamaan paremmin niitä iskemia tuloksia, jotka EKG:ssä näyttävät ainakin lähes normaaleilta. Vaikka oikeampia tuloksia tällä menetelmällä saataisiinkin niin silläkin voi tulla virheellisiä tuloksia. Mikäli tarkastellaan yksittäisiä komponentteja niin kaikista suurin tarkkuus oli THI:llä. Kun tarkastellaan yhdistettyjä malleja niin LZ mallilla oli hieman suurempi tarkkuus kuin LYE mallilla. (Sun et al. 2020) Nämä tulokset tulivat Sun et al. (2020) tutkimuksessa, joten hieman erilaisella testijoukolla tulokset voisivat hieman vaihdella.

## 4.2.2 Muut simulaatiot ja mallinnukset

Sydäimestä pystytään havainnoimaan myös muitakin asioita kuin ihon potentiaali muutoksia, johon EKG perustuu. Sydämen toiminnasta voidaan saada myös tietoa magneettikentän muutoksia tutkittaessa. Magnetokardiogrammissa (MKG, engl. magnetocardiogram) tutkitaan sydämen sähköisten muutosten aiheuttamaa magneettikenttää (Perez Alday et al. 2016).

Aikaisemmassa aluvussa 4.2.1 käsiteltiin enemmän Perez Alday et al. (2016) tutkimuksen EKG:n simulointia. He tekivät myös MKG simuloinnin. Yhdet tulokset ovat nähtävissä kuvassa 22. Kyseiset johdot ovat D3:sta D6:seen olevat paikat kuvassa 21 (Perez Alday et al. 2016). Kuvassa 22 nähdään, että normaali mitattu ja simuloitu tulos eivät ole täysin samankaltaisia. Tähän tosin voi vaikuttaa mittauksen häiriöt ja muut asiat, jotka vaikuttavat mitattuun henkilöön, mutta niitä ei ole huomioitu simuloinnissa.

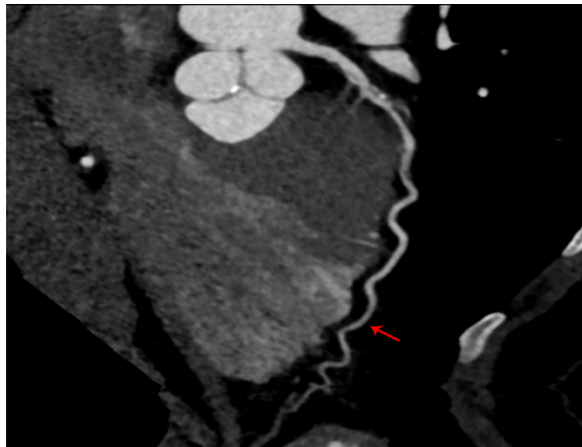
MKG:stä on näkyvissä myös 36:n johtimen simulointi tulos. Siinä voidaan nähdä eri johtimien tulokset mittauksessa ja simuloinneissa. Sekä EKG:ssä, että MKG:ssä huomataan eroja simuloitun iskemiatuloksen ja normaalin tuloksen välillä. (Kuva 23) 36 johtimellisessa testissä saadaan parempia tuloksia sekä MKG:ssä että EKG:ssä, koska se kattaa isomman alueen paremmin. (Perez Alday et al. 2016)

Perez Alday et al. (2016) tutkimuksessa tehtiin simulointeja, mutta ne kuitenkin keskittyivät ja pyrkivät selvittämään kyseisten mittaustapojen toimivuutta. Niitä menetelmiä käytettäisiin iskemian havaitsemisessa. MKG simuloinnit havainnollistavat sitä, minkälaisia muutoksia voisi olla odotettavissa, jos potilaalle sitä menetelmää käytettäisiin. He mainitsivat, että samankaltaisia tuloksia oli kokeellisesti saatu. He vertasivat sitä EKG tuloksiin ja pohtivat tulosten sensitiivisyyttä. Näin he miettivät, onko MKG tuloksen saamisesta hyötyä hoidossa vai ei. Toisissa tapauksissa MKG tuloksesta voisi olla lisää hyötyä, mutta toisissa tapauksissa taas ei. (Perez Alday et al. 2016)

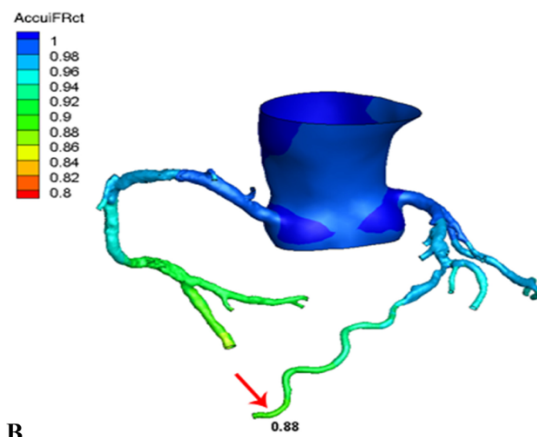
Iskemian pystytään mallintamaan saaduista tuloksista. Zhang et al. (2022) kehittivät menetelmää, jossa pystyttäisiin osittaisvirtausreservi (FFR, engl. fractional flow reserve) ja iFR (engl. instantaneous wave-free ratio) arvoja saamaan ilman invasiivisia menetelmiä. Tässä he käyttivät hyväksi sepelvaltimoiden tietokonetomografialla otettuja angiografia (CCTA, coronary computed tomography angiography) kuvia. FFR ja iFR tuloksia on aikaisemminkin selvitetty laskennallisesti CCTA kuvista. (Zhang et al. 2022)

Zhang et al. (2022) kehittivät AccuIFRct menetelmän, joka on tehokkaampi kuin aikaisemmat menetelmät. Siinä he hyödynsivät tekoälyä ja käyttivät hyväksi konvoluutioneuroverkkoa (engl. convolutional neural network). Se oli opetettu manuaalisesti tehdyillä kuvilla, jotta se osaisi löytää keskipisteitä kuvista oikein. Niiden avulla pystytään tekemään 3D kuva (kuva 27). (Zhang et al. 2022)

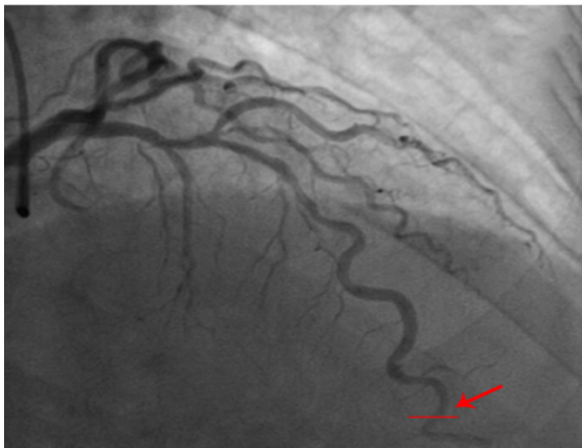
Zhang et al. (2022) tekivät myös laskennallisen nestedynamiikan (engl. computational fluid dynamics) simuloinnin. Sen avulla laskettiin veren virtausnopeuksia ja painetta verisuonissa. Niistä laskettiin AccuIFRct arvo, joka on paine tukoksen jälkeisessä osassa jaettuna aortallisella paineella diastolisessa vaiheessa. Näiden arvojen keskiarvoja käytettiin laskuissa. Näitä havainnollistettiin 3D kuvassa (kuva 27). (Zhang et al. 2022)



A



B



C

**Kuva 27.** Mallinnus- ja kuvaamistulokset LAD sepelvaltimon ahtautumisesta. A kuvassa on näkyvissä CCTA kuva. B kohdassa on AccuiFRct mallinnus kuva. C kohdassa on CCTA kuva. (Zhang et al. 2022)

Zhang et al. (2022) pohtivat vielä menetelmän toimivuutta. He huomasivat, että iFR arvoon verrattuna tulee hieman parempia tuloksia. He laskivat molemmille vertailuille diagnostisen tarkkuuden. AccuiFRct verrattuna FFR:ään sai tarkkuudeksi 78 % ja iFR:ään verrattuna 81 %. (Zhang et al. 2022) Näiden tulosten perusteella olisi kannattavampaa käyttää menetelmän tulosta iFR:n kaltaisesti.





## 5. YHTEENVETO

Tutkielmassa pohdittiin iskeemisen sydänsairauden aiheuttajia ja oireita. Niihin kuuluivat Suomen kansansairaus sepelvaltimotauti (Kettunen 2021) sekä sydäninfarkti. Tutkielma ei välttämättä mainitse kaikkia sairauksia tai niiden aiheuttamia oireita. Oireina on käsitelty niiden sairauksien, jotka johtavat iskemiaan, ja itse iskemian aiheuttamia oireita. Näihin kuuluvat muun muassa rintakipu ja rytmihäiriöt. Parempi aiheuttavien sairauksien tuntemus auttaisi pohtimaan paremmin oireita ja iskemian syntyminen estämistä.

Iskemian vaikutuksia pohdittiin usealta näkökulmalta. Solutason muutoksiin perehtyminen on tärkeää, koska solutason muutokset vaikuttavat kudostasoon. Solutasolla tapahtuu monissa molekyylien ja ionien määrissä muutoksia. Iskemiassa sydänsolut tuottavat apoptoosin aloittavaa tuumorinekroositekijä alfaa. Iskemiassa myös alkaa kertyä kalsiumia ja muita ioneja solun sisään. Tämä seurauksena voi solu mennä nekroosiin. Vaikka tutkielmassa on mainittu useampia ioneja ja molekyyliä, ei siinä ole mainittu kaikkia, joissa tapahtuu muutosta iskemiassa tai reperfuusiossa.

EKG:n muutoksista käsiteltiin ST-segmentin nousua ja T-aallon nousua. Tutkielmassa ei ole onnistuttu kertomaan jokaisesta muutoksesta EKG:ssa vaan ainoastaan näistä edellä mainituista. Jotta tutkielma käsitelisi tarkemmin EKG:ssa näkyviä muutoksia, pitäisi huomioida myös muut muutokset kuten QRS-kompleksin muutokset. EKG:n avuksi on otettu myös T-aallon pinta-alakäyrä, jonka avulla pystytään paremmin arvioimaan iskemiaa.

Mekaanisessa toiminnassa hiirillä on huomattu muutosta CO:hon ja iskutilavuuteen. Vaikka ihmisillä tapahtuisi samankaltaisia muutoksia kuin hiirillä, täytyy varauksella suhtautua hiirillä saatujen tulosten yleistämisestä ihmisille. Muitakin tutkimustuloksia on saatu eläimiltä, joten kaiken yleistämistä ihmisille täytyy katsoa kriittisesti. Parhaiten oletukset eläinkokeista pystyttäisiin todistamaan tai kumoamaan ihmisillä, mutta voi olla vaikeaa eettisesti saada tuloksia samalta koehenkilöltä sekä ennen että iskemian jälkeen ilman tilanteeseen puuttumista.

Tutkielmassa on esitetty useamman kaltaisia malleja ja simulointeja iskemialle. Simuloinneissakin näkyy eroa iskemiassa. EKG:n simuloinnissa näkyy ST-muutokset ja T-aallon muutos. Soluilla taas näkyy aktiopotentiaalin lyheneminen. Simulointeihin on käytetty jotain mallia, jota on saatettu parannella. Vaikka aikaisempia malleja on yritetty parannella niin ne eivät välttämättä täysin vastaa todellista tilannetta edelleenkään. Tämä voi aiheuttaa virhettä simulointeihin ja niiden tulosten tarkasteluihin. Silloin ne eivät

täysin vastaa todellista tilannetta. Osa sydämen simulointien ja mallintamisen tuloksista olivat lähellä mitattuja, joten niiden käyttämien mallien voitaisiin olettaa olevan lähellä sydämen toimintaa.

Simulointi tuloksia ja eri malleja soveltaessa täytyy myös huomioida yksilölliset vaihtelut. Iskemian voi olla pahempi laatuista ja enemmän muutosta aiheuttavaa jollain ja toisella taas hoito on ollut tehokas ja tukkeutuminen ei ole ollut niin suuri. Nämä eri tilanteet voivat käyttäytyä eri tavoin, jolloin myös usean kaltaisia muutoksia voi näkyä sekä EKG:ssä että mekaanista toimintaa tarkasteltaessa. Yksittäinen simulointi ei välttämättä näytä kaikkia vaihtoehtoja ja toisaalta tulokset voisivat näyttää normaalilta, vaikka näin ei todellisuudessa olisi.

## LÄHTEET

Alday, E. A. P. et al. (2015) A New Algorithm to Diagnose Atrial Ectopic Origin from Multi Lead ECG Systems - Insights from 3D Virtual Human Atria and Torso. PLoS computational biology. [Online] 11 (1), e1004026–e1004026.

Bayés de Luna, A. (2007) Basic electrocardiography normal and abnormal ECG patterns. Blackwell Publishing.

Bussani, R. et al. (2003) Right ventricular dilatation after left ventricular acute myocardial infarction is predictive of extremely high peri-infarctual apoptosis at postmortem examination in humans. Journal of clinical pathology. [Online] 56 (9), 672–676.

Cokkinos, D. V. P. et al. (2006) Myocardial Ischemia From Mechanisms to Therapeutic Potentials. 1st ed. 2006. [Online]. New York, NY: Springer US.

Dutta, S. et al. (2017) Electrophysiological properties of computational human ventricular cell action potential models under acute ischemic conditions. Progress in biophysics and molecular biology. [Online] 12940–52.

Frank, A. et al. (2012) Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: From Basic Science to Clinical Bedside. Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. [Online] 16 (3), 123–132.

Goy, J.-J. et al. (2013) Electrocardiography (ECG). Sharjah: Bentham Science Publishers.

Grandi, E. et al. (2009) A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. Journal of molecular and cellular cardiology. [Online] 48 (1), 112–121.

Ibáñez, B. et al. (2015) Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. Journal of the American College of Cardiology. [Online] 65 (14), 1454–1471.

Iskeeminen sydänsairaus. (2016) Lääketieteellinen sanasto. www.terveyskirjasto.fi. Kustannus Oy Duodecim [Online] Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01398> (viitattu 7.3.2022)

Kettunen, R. (2020) Sydäninfarkti ja sydänkohtaus. Lääkärikirja Duodecim. www.terveyskirjasto.fi. Kustannus Oy Duodecim [Online] Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00086> (viitattu 8.3.2022)

Kettunen, R. (2021) Sepelvaltimotauti. Lääkärikirja Duodecim. www.terveyskirjasto.fi. Kustannus Oy Duodecim [Online] Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00077> (viitattu 7.3.2022)

Krijnen, P. A. J. et al. (2002) Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction. Journal of clinical pathology. [Online] 55 (11), 801–811.

Kurrelmeyer, K. M. et al. (2000) Endogenous Tumor Necrosis Factor Protects the Adult Cardiac Myocyte against Ischemic-Induced Apoptosis in a Murine Model of Acute

Myocardial Infarction. Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS. [Online] 97 (10), 5456–5461.

Lee, P. et al. (2003) Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and MI during ischemia-reperfusion in vivo. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. [Online] 284 (2), 456–463.

Leinonen, H. (1998) Sydämen verenkierto. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. Suomalainen lääkäriseura Duodecim [Online] 114(17:1753-. Saatavilla: <https://www.duodecimlehti.fi/duo80372> (viitattu 7.3.2022)

Li, R. et al. (2021) A New Method for Detecting Myocardial Ischemia Based on ECG T-Wave Area Curve (TWAC). Frontiers in physiology. [Online] 12660232–660232.

Lujan, H. L. & DiCarlo, S. E. (2013) Cardiac output, at rest and during exercise, before and during myocardial ischemia, reperfusion, and infarction in conscious mice. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. [Online] 304 (4), R286–R295.

Meldrum, D. R. (1998) Tumor necrosis factor in the heart. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. [Online] 274 (3), 577–595.

Mustajoki, P. (2020) Valtimotauti (ateroskleroosi). Lääkärikirja Duodecim. [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi). Kustannus Oy Duodecim [Online] Saatavilla: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00095> (viitattu 26.4.2022)

O'Hara, T. et al. (2011) Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation. PLoS computational biology. [Online] 7 (5), e1002061–e1002061.

Opie, L. H. & Boucher, F. (1995) Trimetazidine and myocardial ischemic contracture in isolated rat heart. The American journal of cardiology. [Online] 76 (6), 38B–40B.

Padfield, G. J. et al. (2013) Cardiovascular effects of tumour necrosis factor  $\alpha$  antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study. Heart (British Cardiac Society). [Online] 99 (18), 1330–1335.

Pagliari, B. R. et al. (2019) Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. Heart failure reviews. [Online] 25 (1), 53–65.

Park, Y. et al. (2019) Preprocessing Method for Performance Enhancement in CNN-Based STEMI Detection From 12-Lead ECG. IEEE access. [Online] 799964–99977.

Peláez, J. I. et al. (2014) Ischemia classification via ECG using MLP neural networks. International journal of computational intelligence systems. [Online] 7 (2), 344–352.

Perez Alday, E. A. et al. (2016) Comparison of electric- and magnetic-cardiograms produced by myocardial ischemia in models of the human ventricle and torso. PLoS one. [Online] 11 (8), e0160999–e0160999.

Piper, H. M. et al. (1998) A fresh look at reperfusion injury. Cardiovascular research. [Online] 38 (2), 291–300.

Satoh, M. et al. (2008) The expression of TNF- $\alpha$  converting enzyme at the site of ruptured plaques in patients with acute myocardial infarction. *European journal of clinical investigation*. [Online] 38 (2), 97–105.

Savitskaya, M. A. & Onishchenko, G. E. (2015) Mechanisms of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*. [Online] 80 (11), 1393–1405.

Sun, Q. et al. (2020) The Cardiodynamicsgram Based Early Detection of Myocardial Ischemia Using the Lempel-Ziv Complexity. *IEEE access*. [Online] 8207894–207904.

ten Tusscher, K. H. W. J. & Panfilov, A. V. (2006) Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. [Online] 291 (3), 1088–1100.

Vukovic, D. & Kiyani, V. (2010) *Myocardial ischemia causes, symptoms and treatment*. New York: Nova Biomedical Books.

Wahlquist, Y. et al. (2021) Prevention of Ischemic Myocardial Contracture Through Hemodynamically Controlled DCD. *Cardiovascular engineering and technology*. [Online] 12 (5), 485–493.

Zhang, Jingyuan et al. (2022) Diagnostic performance of deep learning and computational fluid dynamics-based instantaneous wave-free ratio derived from computed tomography angiography. *BMC cardiovascular disorders*. [Online] 22 (1), 33–33.